



Cannabinoide als Heilmittel

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse

Penny F. Whiting, PhD; Robert F. Wolff, MD; Sohan Deshpande, MSc; Marcello Di Nisio, PhD; Steven Duffy, PgD; Adrián V. Hernández, MD, PhD; J. Christiaan Keurentjes, MD, PhD; Shona Lang, PhD; Kate Misso, MSc; Steve Ryder, MSc; Simone Schmidtkofer, MSc; Marie Westwood, PhD; Jos Kleijnen, MD, PhD

BEDEUTUNG Die Verwendung von Cannabis und Cannabinoiden als Heilmittel zur Behandlung von Krankheiten und zur Linderung von Symptomen ist weit verbreitet, jedoch ist ihre Wirksamkeit bei spezifischen Indikationen unklar.

ZIEL Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit zu therapeutischem Nutzen und unerwünschten Wirkungen (UW) von Cannabinoiden.

DATENQUELLEN 28 Datenbanken von Beginn bis April 2015.

STUDIENAUSWAHL Randomisierte klinische Studien mit Cannabinoiden bei folgenden Indikationen: Übelkeit und Erbrechen infolge Chemotherapie, Appetitstimulation bei HIV/AIDS, chronische Schmerzen, Spastizität bei multipler Sklerose oder Paraplegie, Depression, Angststörung, Schlafstörung, Psychose, Glaukom sowie Tourette-Syndrom.

DATENEXTRAKTION UND SYNTHESE Die Studienqualität wurde mittels des «Cochrane Risk of Bias Tool» bewertet. Die einzelnen Review-Etappen wurden von je zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Wo möglich wurden Daten via Metaanalyse unter Nutzung eines Random-Effects-Modells gepoolt.

ZENTRALE OUTCOMES UND MESSUNGEN Patientenrelevante/krankheitsspezifische Outcomes, Alltagsaktivitäten, Lebensqualität, Gesamteinschätzung der Veränderung und UW.

ERGEBNISSE 79 Studien (6462 Teilnehmende) wurden eingeschlossen; vier davon wurde ein tiefes Verzerrungsrisiko zugeschrieben. Die meisten Studien zeigten eine mit Cannabinoiden assoziierte Verbesserung der Symptome, jedoch waren diese Assoziationen nicht in allen Studien statistisch signifikant. Im Vergleich zum Placebo wurden die Cannabinoide assoziiert mit: einer grösseren durchschnittlichen Zahl von Patientinnen und Patienten, die in Bezug auf Übelkeit und Erbrechen eine komplette Remission zeigten (47% vs. 20%, Odds-Ratio [OR], 3.82 [95%-KI, 1.55–9.42]; 3 Studien), Schmerzreduktion (37% vs. 31%; OR, 1.41 [95%-KI 0.99–2.00]; 8 Studien), einem höheren durchschnittlichen Rückgang bei der Bewertung der Schmerzen auf der numerischen Rating-Skala (Skala von 0–10; gewichtete Mittelwertdifferenz [WMD], –0.46, 95%-KI, –0.80 bis –0.11]; 6 Studien) und einem höheren durchschnittlichen Rückgang der Spastizität gemäss Ashworth-Skala (WMD –0.36 [95%-KI –0.69 bis –0.05]; 7 Studien). Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für vorübergehende UW bei der Anwendung von Cannabinoiden, einschliesslich schwerer UW. Häufige UW waren Schwindel, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erschöpfung, Schläfrigkeit, Euphorie, Erbrechen, Desorientierung, Benommenheit, Verwirrtheit, Gleichgewichtsverlust und Halluzinationen.

SCHLUSSFOLGERUNGEN UND RELEVANZ Es lag Evidenz von mittlerer Qualität (¾ Einheiten) vor, die die Verwendung von Cannabinoiden als Heilmittel zur Behandlung von chronischen Schmerzen und Spastizität stützt. Es lag Evidenz von geringer Qualität (¼ Einheiten) vor, die Cannabinoide mit Verbesserungen bei Übelkeit und Erbrechen infolge Chemotherapie, Gewichtszunahme bei HIV/AIDS-Patientinnen und Patienten, Schlafstörungen sowie Tourette-Syndrom assoziierten. Cannabinoide waren zudem mit einem erhöhten Risiko für vorübergehende UW assoziiert.

Deutsche Übersetzung des Originalartikels: Whiting, P.F, Wolff, R.F., Deshpande, S. et al. (2015). Cannabinoids for Medical Use. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA, 313 (24), 2456-2473.

Institutionelle Zugehörigkeit der Autoren: Eine Auflistung findet sich am Ende des Artikels.

Kontakt: Penny Whiting, PhD, NIHR CLAHRC West, University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust, Ninth Floor, Whitefriars, Lewins Mead, Bristol BS1 2NT, United Kingdom, penny.whiting@bristol.ac.uk

Cannabis ist der Oberbegriff für Betäubungsmittel, die aus Pflanzen der Gattung Cannabis hergestellt werden.¹ Cannabis gehört zu den populärsten Freizeitdrogen; 2012 konsumierten weltweit schätzungsweise 178 Millionen Menschen zwischen 15 und 64 Jahren mindestens einmal Cannabis.² Cannabis wurde 1961 als unter Kontrolle stehende Substanz in das Einheits-Übereinkommen der Vereinten Nationen über die Betäubungsmittel aufgenommen⁴, und der Konsum ist in den meisten Ländern illegal.

Cannabis als Heilmittel meint die Verwendung von Cannabis oder Cannabinoiden in der medizinischen Therapie zur Behandlung von Krankheiten oder zur Linderung von Symptomen. Cannabinoide können oral, sublingual oder topisch verabreicht werden; sie können geraucht, inhaliert, unter das Essen gemischt oder als Tee getrunken werden. Sie können in pflanzlicher Form eingenommen, natürlich aus der Pflanze extrahiert, durch Isomerisierung aus Cannabidiol oder synthetisch hergestellt werden.⁴ Zu den rezeptpflichtigen Cannabinoiden gehören Dronabinol- und Nabilon-Kapseln sowie das oromukosal angewendete Nabiximols-Spray.⁴ Einige Länder haben medizinisches Cannabis für chronisch kranke Patientinnen und Patienten legalisiert. In Kanada und den Niederlanden hat die Regierung Programme geschaffen, in deren Rahmen spezialisierte Unternehmen qualitätsgeprüftes pflanzliches Cannabis abgeben dürfen.⁵ In den USA haben 23 Staaten und Washington, DC (Mai 2015) die medizinische Verwendung von Cannabis gesetzlich erlaubt⁶; andere Länder haben ähnliche Gesetze.

Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit war es, den therapeutischen Nutzen und die unerwünschten Wirkungen (UW) von medizinischen Cannabinoiden für eine grosse Bandbreite von Indikationen zu evaluieren.

■ Methoden

Die Review berücksichtigte die Richtlinien des «Centre for Reviews and Dissemination» sowie diejenigen der «Cochrane Collaboration».^{7,8} Es wurde ein Review-Protokoll erstellt (eAppendix 1 in Anhang 1).

Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden randomisierte klinische Studien (RCT), die die Verwendung von Cannabinoiden mit der Standardtherapie, einer Placebobehandlung oder gar keiner Therapie bei den folgenden Indikationen verglichen: Übelkeit und Erbrechen infolge Chemotherapie, Appetitstimulation bei HIV/AIDS, chronische Schmerzen, Spastizität bei multipler Sklerose (MS) oder Paraplegie, Depression, Angststörungen, Schlafstörungen, Psychosen, intraokularer Druck bei einem Glaukom sowie Tourette-Syndrom. Diese Indikationen wurden vom schweizerischen Bundesamt für Gesundheit vorgegeben, das dieses Projekt finanzierte. Waren für eine bestimmte Indikation oder einen bestimmten Outcome (z. B. dauerhafte UW wie Krebs, Psychose, Depression oder Suizid) keine RCT verfügbar, wurden nichtrandomisierte Studien, einschliesslich unkontrollierter Studien (z. B. Fallserien), mit mindestens 25 Teilnehmenden eingeschlossen.

Identifizierung und Auswahl der Studien

28 Datenbanken und Quellen von «grauer Literatur» wurden von Beginn bis April 2015 ohne Einschränkung nach Sprache durchsucht (Embase-Suchstrategie und Einzelheiten zu den durchsuchten Datenbanken in eAppendix 2 in Anhang 2). Die Suchstrategie wurde einer Peer-Review⁹ durch einen zweiten Informationsspezialisten unterzogen. Die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien wurden «gescreent». Die Suchresultate und die Volltextartikel wurden durch zwei Reviewer unabhängig voneinander beurteilt; unterschiedliche Einschätzungen wurden entweder zum Konsens gebracht oder durch einen dritten Reviewer entschieden.

Datensammlung und Studienbewertung

Extrahiert wurden die Daten zu den bei Studienbeginn vorliegenden Merkmalen und den Outcomes (patientenrelevante und krankheitsspezifische Outcomes, Alltagsaktivitäten, Lebensqualität und Gesamteinschätzung der Veränderung sowie spezifizierte UW). Bei dichotomen Daten, wie die Anzahl Patientinnen und Patienten mit einer Schmerzreduktion um mindestens 30%, wurden die Odds-Ratio (OR) und ein Konfidenzintervall (KI) von 95% berechnet. Bei kategorischen Daten wurden Einzelheiten zu jeder beurteilten Kategorie und zur Anzahl Patienten mit einem Outcome pro Kategorie extrahiert. Kontinuierliche Daten, wie Spastizitätswerte gemäss Ashworth-Skala¹⁰, wurden als Mittelwerte und Standardabweichungen (SA) bei Studienbeginn, in der Nachbeobachtung und als Veränderung seit Studienbeginn extrahiert und zur Berechnung der Mittelwertdifferenzen mit einem KI von 95% verwendet. Ergebnisse der statistischen Auswertung von Extremgruppen (Mittelwertdifferenz, 95%-KI und p-Werte), die in der Studie berichtet wurden, wurden ebenfalls extrahiert. Für die Datenextraktion wurden sämtliche relevanten Quellen beigezogen, einschliesslich der Volltextartikel, Abstracts und Einträge im Register klinischer Studien. Sofern erhältlich, wurde der Fachartikel als Primärpublikation verwendet, da er eine Peer-Review durchlaufen hat.

Die RCT wurden anhand des «Cochrane Risk of Bias Tool» auf ihre methodische Qualität hin geprüft.¹¹ Wurde mindestens ein Bereich als hoch bewertet, so wurde der Studie ein hohes Verzerrungsrisiko attestiert. Wurden alle Bereiche als niedrig beurteilt, so wurde der Studie ein niedriges Verzerrungsrisiko zugeschrieben. In allen anderen Fällen wurde das Verzerrungspotenzial als unklar eingestuft. Die Datenextraktion und die Bewertung der Verzerrungsrisiken wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt; über unterschiedliche Einschätzungen entschied ein dritter Reviewer.

Synthese

Die klinische Heterogenität wurde geprüft, indem die Studien nach Indikation, Cannabinoid und Outcome unterteilt wurden. Wenn eine Gruppe mehr als eine Studie umfasste, wurden die Daten via Metaanalyse unter Verwendung eines Random-Effects-Modells gepoolt.¹² Bei kontinuierlichen Outcomes wurde die Mittelwertdifferenz der Veränderung seit Studienbeginn analysiert; war diese nicht angegeben und konnte sie auch nicht aus

anderen Daten berechnet werden, wurde die Mittelwertdifferenz bei der Nachbeobachtung verwendet.¹³ Bei dichotomen Daten wurde die OR verwendet. Um Doppelzählungen zu vermeiden, wurde pro Studie ein Einzeldatensatz für die Analyse ausgewählt. Bei Studien, die mehrere Interventionen betrachteten, wurde die Intervention oder Dosis ausgewählt, die den anderen, in der gleichen Analyse auszuwertenden Interventionen am ähnlichsten war. Die Heterogenität wurde mittels Forest-Plots und I²-Statistik untersucht. Wo Daten als zu heterogen beurteilt wurden, um gepoolt zu werden, oder nicht in einem dafür geeigneten Format präsentiert wurden (z. B. als Mediane), wurde eine narrative Synthese verwendet.

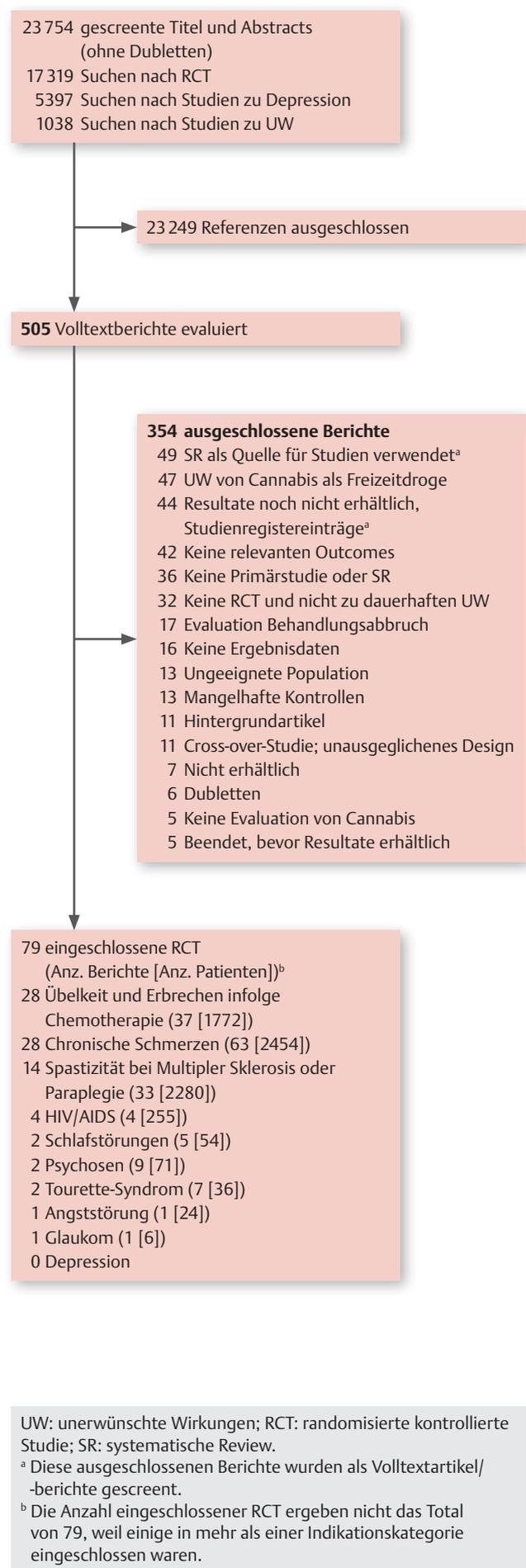
Mit Sensitivitätsanalysen wurde der statistische Einfluss des Studiendesigns beurteilt. Die Primäranalyse schloss nur Parallelgruppenstudien ein; die Ergebnisse von Cross-over-Studien wurden in einer zusätzlichen Analyse eingeschlossen. Für die Analyse von UW wurden die Daten zu allen Erkrankungen kombiniert. Mittels stratifizierter Analysen und Metaregression wurde untersucht, ob die Assoziationen je nach Cannabinoid-Typ, Studiendesign (Parallelgruppen- vs. Cross-over-Studien), Indikation (alle im Bericht vorkommenden Indikationskategorien), Komparator (aktiver oder Placebo) oder Dauer der Nachbeobachtung (< 24 Stunden, 24 Stunden–1 Woche, 1–4 Wochen, > 4 Wochen) für den Outcome «unerwünschte Wirkungen» variierten. Die statistischen Analysen wurden mithilfe der Statistiksoftware Stata (Version 10) durchgeführt.

Zur Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz mit Blick auf Verzerrungsrisiken, Publikationsbias, Ungenauigkeit, Inkonsistenz, Indirektheit und Effektgrösse wurde GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) verwendet. Die GRADE-Bewertungen – Qualität von sehr geringer, geringer, mittlerer und hoher Qualität – widerspiegeln das Ausmass an Zuversicht der Autorinnen und Autoren, dass die Effektschätzer korrekt sind.¹⁴

■ Ergebnisse

Die Literatursuche brachte 23 754 Treffer (Referenzen) hervor, wovon 505 basierend auf Titel und Abstract als potenziell relevant eingestuft und als Volltextstudien angefordert wurden. Insgesamt wurden 79 Studien (6462 Teilnehmende), in Form von 151 Berichten, eingeschlossen; 3 Studien (6 Berichte) wurden in mehreren Indikationskategorien verwendet (**Abb. 1**). 34 Studien waren Parallelgruppenstudien (4436 Teilnehmende), 45 waren Cross-over-Studien (2026 Teilnehmende). Vier Studien waren nur als Abstract erhältlich,^{15–18} weitere drei nur als Abstracts, zu denen aber zusätzliche Informationen in Studienregistern erhältlich waren^{19–21} – davon zu einer sogar die vollständigen Resultate.¹⁹ Die Einzelheiten von zwei Studien (einschliesslich der vollständigen Studienresultate) waren nur als Studienregistereintrag erhältlich.^{22,23} Alle anderen Studien lagen in Form von Volltextartikeln vor. Wo angegeben, lag der Anteil an männlichen Teilnehmenden zwischen 0 und 100% (Median 50% [57 Stu-

Abbildung 1: Studienfluss im Review-Prozess



dien]) und der Anteil an weissen Teilnehmenden zwischen 50 und 99% (Median 78% [18 Studien]). Die Studien wurden zwischen 1975 und 2015 publiziert (Median 2004 [ein Drittel der Studien wurde vor 1990 veröffentlicht]). Die Studien wurden in einer grossen Zahl verschiedener Länder durchgeführt. Es wurden verschiedenste Cannabinoide evaluiert und mit zahlreichen verschiedenen aktiven Komparatoren oder Placebos verglichen; die meisten aktiven Komparatoren waren bei der Indikation Übelkeit und Erbrechen einbezogen (**Tabelle 1, S. 5**). eAppendizes 3–12 in Anhang 1 zeigen eine Übersicht über die eingeschlossenen Studien und deren Ergebnisse.

Bei vier Studien (5%) wurde das Verzerrungsrisiko als niedrig, bei 55 (70%) als hoch und bei 20 (25%) als unklar eingestuft (eAppendix 13 in Anhang 2). Die grösste potenzielle Quelle von Verzerrungen waren unvollständige Outcome-Daten. Bei über 50% der Studien wurden beachtliche Abbrüche berichtet, die aber nicht angemessen in der Analyse berücksichtigt wurden. Selektive Berichterstattung war ein potenzielles Verzerrungsrisiko in 16% der Studien. Diese Studien berichteten nicht über sämtliche im Studienregister, Protokoll oder Methodenabschnitt angegebenen Outcomes oder änderten den primären Outcome gegenüber dem vordefinierten. Die meisten Studien waren als doppelblind deklariert, allerdings beschrieben nur 57% der Studien, dass geeignete Methoden zur Verblindung der Teilnehmenden zum Einsatz kamen, und nur 24%, dass die Personen, die die Outcomes bewerteten, auf geeignete Weise verblindet wurden.

Die vollständigen Ergebnisse der eingeschlossenen Studien sind in den eAppendizes 3–12 in Anhang 2 dargestellt; die gepoolten Ergebnisse und die GRADE-Bewertungen sind in **Tabelle 2 (S. 6+7)** aufgeführt.

Übelkeit und Erbrechen infolge Chemotherapie

Übelkeit und Erbrechen infolge Chemotherapie wurde in 28 Studien (37 Berichte; 1772 Teilnehmende) untersucht.^{15, 16, 24–58} Zu Nabilon gab es 14 Studien, zu Dronabinol 3, zu Nabiximols 1, zu Levonantradol 4 und zu THC 6 Studien. Zwei Studien umfassten eine Gruppe mit einer Kombinationstherapie mit Dronabinol und Ondansetron oder Prochlorperazin. Acht Studien waren placebokontrolliert, bei drei davon wurde zudem ein aktiver Komparator eingesetzt, und bei 20 Studien wurde nur ein aktiver Komparator eingesetzt. Die häufigsten aktiven Komparatoren waren Prochlorperazin (15 Studien), Chlorpromazin (2 Studien) und Domperidon (2 Studien). Andere Komparatoren (Alizaprid, Hydroxyzin, Metoclopramid und Ondansetron) wurden in Einzelstudien evaluiert (**Tabelle 1, S. 5**). Von den 28 Studien wiesen 23 ein hohes und 5 ein unklares Verzerrungsrisiko auf. Alle Studien zeigten im Vergleich sowohl zum aktiven Komparator als auch zum Placebo einen grösseren Nutzen der Cannabinoide, der aber nicht in allen Studien statistische Signifikanz erreichte. Die durchschnittliche Anzahl Patientinnen und Patienten, die in Bezug auf Übelkeit und Erbrechen eine komplette Remission zeigten, war bei den Cannabinoiden (Dronabinol oder Nabiximols) höher als beim Placebo (OR 3.82 [95%-KI 1.55–9.42], 3 Studien). Für diese Analyse lag keine Evidenz für Heterogeni-

tät vor ($I^2 = 0\%$) und die Ergebnisse waren für Dronabinol und Nabiximols ähnlich.

Appetitstimulation bei HIV/AIDS-Infektion

Appetitstimulation bei HIV/AIDS-Infektion wurde in 4 Studien (4 Berichte; 255 Teilnehmende) untersucht.^{59–62} Alle Studien untersuchten Dronabinol, drei verglichen es mit einem Placebo (wovon eine zusätzlich auch Marihuana untersuchte), eine verglich es mit Megestrolacetat. Alle Studien wiesen ein hohes Verzerrungsrisiko auf. Es gab eine gewisse Evidenz, dass Dronabinol im Vergleich zum Placebo mit einer Gewichtszunahme assoziiert war. Limitiertere Evidenz deutete darauf hin, dass Dronabinol auch mit gesteigertem Appetit, höherem Prozentanteil Körperfett, reduzierter Übelkeit und verbessertem funktionalem Status in Verbindung stehen könnte. Allerdings wurden diese Outcomes grösstenteils in Einzelstudien beurteilt und die Assoziationen erreichten deshalb keine statistische Signifikanz. Die Studie, die Marihuana und Dronabinol untersuchte, fand für beide Cannabinoid-Formen eine signifikant stärkere Gewichtszunahme im Vergleich zum Placebo.⁵⁹ Die Studie mit einem aktiven Komparator zeigte, dass Megestrolacetat mit grösserer Gewichtszunahme assoziiert war als Dronabinol und dass die Kombination von Dronabinol und Megestrolacetat nicht zu zusätzlicher Gewichtszunahme führte.⁶⁰

Chronische Schmerzen

Chronische Schmerzen wurden in 28 Studien (63 Berichte; 2454 Teilnehmende) untersucht.^{19, 20, 22, 23, 63–120} 13 Studien untersuchten Nabiximols, 4 gerauchtes THC, 5 Nabilon, 3 einen THC-Oromukosalspray, 2 Dronabinol, 1 verdampftes Cannabis (2 verschiedene Dosen), 1 ajulemische Säure in Kapselform und 1 orales THC. Eine Studie verglich Nabilon mit Amitriptylin⁶⁴; die restlichen Studien waren placebokontrolliert. Eine dieser Studie untersuchte Nabilon als Ergänzung zu einer Behandlung mit Gabapentin.¹²¹ Die chronischen Schmerzen auslösenden Krankheiten variierten je nach Studie: Es gab 12 Studien zu neuropathischen Schmerzen (zentral, peripher oder nicht spezifiziert), 3 zu Schmerzen als Folge des Karzinoms, 3 zu diabetischer peripherer Neuropathie, 2 zu Fibromyalgie, 2 zu HIV-assoziiertes sensorischer Neuropathie und je eine Studie zu refraktären Schmerzen bei MS oder anderen neurologischen Erkrankungen, rheumatoider Arthritis, (nozizeptiven und neuropathischen) «Nichtkrebschmerzen», (nicht weiter spezifizierten) zentralen Schmerzen, muskuloskelettalen Problemen und durch Chemotherapie ausgelösten Schmerzen.

2 Studien wiesen ein niedriges, 9 ein unklares und 17 ein hohes Verzerrungsrisiko auf. Die Studien zeigten im Allgemeinen Verbesserungen bei den Schmerzmessungen, die mit den Cannabinoiden assoziiert wurden, allerdings war dieser Effekt in den meisten Einzelstudien nicht statistisch signifikant.

Der durchschnittliche Anteil von Patientinnen und Patienten mit einer Schmerzreduktion um mindestens 30% war bei den Cannabinoiden höher als beim Placebo (OR 1.41 [95%-KI 0.99–2.00]; 8 Studien; **Abb. 2, S. 8**). Eine Studie untersuchte gerauchtes THC⁷⁷ und berichtete

Table 1: Evaluation of Interventions by Included Studies

| Intervention | US Legal Status and Approved Use | Cannabis-Related Properties | Administration Method | Dose Evaluated | Comparator | No. of Studies ^a | Indication | | |
|------------------------------|---|---|-----------------------|---|---|---|---|---|--|
| Ajulemic acid (JBT-101, CT3) | Not currently in clinical use | Synthetic nonpsychoactive cannabinoid Derivate of the THC metabolite 11-nor-9-carboxy-THC | Capsules (oral) | Maximum 40 mg 2 ×/d | Placebo | 1 | Pain | | |
| CBD | Use does not appear to be explicitly restricted | Active cannabinoid part of cannabis | Capsules (oral) | 200-800mg/d | Placebo | 2 | Psychosis, anxiety | | |
| | | | | | Amisulpride | 1 | Psychosis | | |
| | | | Oromucosal spray | 20 mg 1 ×/d or 40 mg 1 ×/d (2 doses evaluated) | Placebo | 1 | Glaucoma | | |
| Cannabis (marijuana) | Regulated under Schedule I of the Controlled Substances Act 1970 Legal for medical use in 23 states | Numerous active cannabinoids that will vaporize at different temperatures | Vaporized | Two concentrations: 1.29% and 3.53% 4 puffs after 1 h then 4-8 puffs after 3 h | Placebo | 1 | Pain | | |
| | | | Smoked | Maximum 3 cigarettes/d | Placebo | 1 | HIV | | |
| Dronabinol | Licensed for treatment of anorexia associated with weight loss in patients with AIDS Also for nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy (United States and Germany) | Synthetic THC | Capsules (oral) | Maximum 5-30 mg/d 1-4 doses/d (most common, 2 doses) | Placebo | 10 | Nausea and vomiting, pain, spasticity, HIV, sleep | | |
| | | | | | Megestrol acetate | 1 | HIV | | |
| | | | | | Dronabinol + prochlorperazine or prochlorperazine | 1 | Nausea and vomiting | | |
| | | | | | Dronabinol + ondansetron, ondansetron, or placebo | 1 | | | |
| Levonantradol | Not currently in clinical use | Synthetic analogue of dronabinol | Capsules (oral) | Maximum 5 mg/d 1 mg 2 hours before chemotherapy then 1 mg every 4 hours | Prochlorperazine | 1 | Nausea and vomiting | | |
| | | | | | Intramuscular | Maximum 1.5 mg -4 mg 0.5 mg-1 mg, 1-2 h before chemotherapy then every 4 h | Prochlorperazine | 1 | |
| | | | | | | | Chlorpromazine | 1 | |
| | | | | | | | Metoclopramide | 1 | |
| Nabilone | Approved by the US FDA in 1985 for treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting that has not responded to conventional antiemetics Also marketed in the United Kingdom, Mexico, and Austria | Synthetic cannabinoid derivate mimicking THC | Capsules (oral) | Maximum 0.5 mg-8 mg Most common dose 2 mg 2 ×/d | Placebo | 7 ^b | Spasticity, pain, sleep, nausea and vomiting | | |
| | | | | | Dihydrocodeine | 1 | Pain | | |
| | | | | | Amitriptyline | 1 | Pain, sleep | | |
| | | | | | Chlorpromazine | 1 | Nausea and vomiting | | |
| | | | | | Alizapride | 1 | | | |
| | | | | | Domperidone | 2 | | | |
| | | | | | Prochlorperazine | 7 | | | |
| Nabiximols | Licensed for use in the United Kingdom, Spain, Czech Republic, Germany, Denmark, Sweden, Italy, Austria, Canada, Poland, France (for spasticity due to multiple sclerosis) Not currently licensed in the United States Initial target indication for US FDA approval is cancer pain | Each mL contains 27 mg THC and 25 mg CBD | Oromucosal spray | Titrated to a maximum of 4-48 sprays/24 h Most common maximum was 8 sprays/3 h or 48 sprays/24 h | Placebo | 19 | Spasticity, pain, nausea and vomiting | | |
| ECP002A | No current marketing authorization | Pure (≥98%) Natural Δ ⁹ -THC | Oral tablet | Individualized dose | Placebo | 1 | Spasticity | | |
| THC | Same as cannabis | Active cannabinoid part of cannabis | Capsules (oral) | Maximum 5 mg-60 mg/d, given 1 ×/d or every 4-6 h in chemotherapy patients | Placebo | 3 | Pain, Tourette syndrome | | |
| | | | | | Placebo and codeine | 1 | Pain | | |
| | | | | | Placebo and prochlorperazine | 2 | Nausea and vomiting | | |
| | | | | | Prochlorperazine | 3 | | | |
| | | | Hydroxizine | 1 | | | | | |
| | | | Smoked | 1-5 cigarettes/d Potency, where reported, ranged from 2.5%-9.4% | Placebo | 5 | Spasticity, pain | | |
| Oromucosal spray | Single daily dose to a maximum of 8 actuations/24 h Concentration 1%-7% | Placebo | 4 | Pain, glaucoma | | | | | |
| THC/CBD | See individual components | Combination of CBD and THC | Capsules (oral) | Maximum 10 mg-60 mg/d, given as 2 doses | Placebo | 4 | Spasticity | | |

Abbreviations: CBD, cannabidiol; US FDA, US Food and Drug Administration; THC, tetrahydrocannabinol.

^a The number of studies does not sum to 79 because some reported more than 2 treatment groups and were accounted more than once.

^b One trial evaluated nabilone as an adjunctive to gabapentin.

Tabelle 2: Summary Estimates From Meta-analyses of Parallel-Group Studies and Results for Primary Outcomes With Associated GRADE Ratings

| Indication ^a | No. of Studies (No. of Patients) | Cannabinoid (No. of Studies) | Comparator | Outcome ^b | Summary Estimate | Favors | I ² , % | GRADE Rating ^c |
|--|----------------------------------|---|------------|---|---|---------|--------------------|---------------------------|
| Nausea and vomiting due to chemotherapy | 3 (102) | Dronabinol (2), Nabiximols (1) | Placebo | Nausea and vomiting Complete response | OR (95% CI), 3.82 (1.55 to 9.42) | CBM | 0 | Low |
| HIV/AIDS | 1 (88) | Dronabinol | Placebo | Weight gain No. of patients who gained ≥2 kg within 6 weeks | OR (95% CI), 2.2 (0.68 to 7.27) | CBM | NA | Low |
| Chronic pain (neuropathic and cancer pain) | 8 (1370) | Smoked THC (1), Nabiximols (7) | Placebo | Pain reduction ≥30% NRS or VAS scores Follow-up 2-15 weeks | OR (95% CI), 1.41 (0.99 to 2.00) | CBM | 48 | Moderate |
| | 6 (948) | Nabiximols (6) | Placebo | Pain NRS scores (0-10) Follow-up 2-14 weeks | WMD (95% CI), -0.46 (-0.80 to -0.11) | CBM | 59 | Moderate |
| | 3 (613) | Nabiximols (3) | Placebo | Pain Brief Pain Inventory-Short Form scale (0 to 10) Follow-up 3-15 weeks | WMD (95% CI), -0.17 (-0.50 to 0.16) | CBM | 0 | Moderate |
| | 6 (267) | Nabiximols (5), Nabilone (1) | Placebo | Patient global impression of change Follow-up 3-14 weeks | OR (95% CI), 2.08 (1.21 to 3.59) | CBM | 68 | Low |
| | 5 (764) | Nabiximols (5) | Placebo | Neuropathic pain Neuropathic Pain Scale (0-100) Follow-up 5-15 weeks | WMD (95% CI), -3.89 (-7.32 to -0.47) | CBM | 41 | Moderate |
| | 3 (573) | Nabiximols (3) | Placebo | Quality of life EQ-5D scale (0 to 100) Follow-up 12-15 weeks | WMD (95% CI), -0.01 (-0.05 to 0.02) | Placebo | 0 | Moderate |
| Spasticity due to multiple sclerosis or paraplegia | 2 (519) | Nabiximols (2) | Placebo | 50% Reduction in spasticity symptoms NRS (0-10) Follow-up 6-14 weeks | OR (95% CI), 1.40 (0.81 to 2.41) | CBM | 0 | Low |
| | 2 (519) | Nabiximols (2) | Placebo | 30% Reduction in spasticity symptoms NRS Follow-up 6-14 weeks | OR (95% CI), 1.64 (0.95 to 2.83) | CBM | 44 | Low |
| | 5 (1244) | Nabiximols (4), THC/CBD (1), Dronabinol (1) | Placebo | Spasticity Ashworth Spasticity Scale Follow-up 3-15 weeks | WMD (95% CI), -0.11 (-0.23 to 0.02) -0.32 (-1.59 to 0.95) -0.94 (-2.37 to 0.49) | CBM | 0 | Moderate |
| | 3 (698) | Nabiximols (2), Nabilone (1) | Placebo | Spasticity NRS or VAS scores | WMD (95% CI), -0.76 (-1.38 to -0.14) | CBM | 73 | Low |
| | 4 (1433) | Nabilone (2), Dronabinol (1), THC/CBD (1) | Placebo | ADLs Barthel Index of ADL | WMD (95% CI), -0.58 (-1.73 to 0.56) 0.23 (-0.13 to 0.59) -0.03 (-0.39 to 0.33) | Placebo | 0 | Moderate |
| | 2 (497) | Nabiximols (2) | Placebo | Walking speed as assessed by timing | WMD (95% CI), -0.86 (-3.08 to 1.36) | CBM | 24 | Moderate |
| | 3 (461) | Nabiximols | Placebo | Global Impression Patient global impression of change | OR (95% CI), 1.44 (1.07 to 1.94) | CBM | 0 | Low |

Fortsetzung Seite 7

Table 2: Summary Estimates From Meta-analyses of Parallel-Group Studies and Results for Primary Outcomes With Associated GRADE Ratings

| Indication ^a | No. of Studies (No. of Patients) | Cannabinoid (No. of Studies) | Comparator | Outcome ^b | Summary Estimate | Favors | I ² , % | GRADE Rating ^c |
|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------|---|---|-------------|--------------------|---------------------------|
| Depression | 1 (66) | Nabiximols | Placebo | Depression Hospital Anxiety and Depression Scale (0-52) Follow-up 5 weeks | Mean difference (95% CI), 0.15 (-1.0 to 1.31) | Placebo | NA | Very low |
| | 1 (182) | Nabiximols | Placebo | Depression assessed using the Montgomery-Åsberg Depression Scale (0-54) Follow-up 9 weeks | Mean difference (95% CI), 1.90 (-0.22 to 4.02) | Placebo | NA | Very low |
| | 1 (160) | Nabiximols | Placebo | Depression Beck Depression Inventory Scale (0-63) Follow-up 6 weeks | Mean difference (95% CI), 0.69 (-0.76 to 2.14) | Placebo | NA | Very low |
| Anxiety disorder | 1 (24) | Cannabidiol | Placebo | Anxiety Visual Analogue Mood Scale (anxiety factor scale; 0-100) Follow-up 107 minutes | Mean difference, -16.52 P value = .01 | CBM | NA | Very low |
| Sleep disorder | 1 (22) | Nabilone | Placebo | Sleep apnea/hypopnea Apnea Hypopnea Index Follow-up 3 weeks | Mean difference, -19.64 P value = .02 | CBM | NA | Low |
| | 8 (539) In other indications | Nabiximols (7), THC/CBD (1) | Placebo | Sleep quality NRS (0-10) Follow-up 2-15 weeks | WMD (95% CI), -0.58 (-0.87 to -0.29) | CBM | 33 | Very low |
| | 3 (1637) In other indications | Nabiximols (3) | Placebo | Sleep disturbance NRS (0-10) Follow-up 2-15 weeks | WMD (95% CI), -0.26 (-0.52 to 0.00) | CBM | 64 | Very low |
| Psychosis | 1 (35) | Cannabidiol | Amisulpride | Mental health Brief Psychiatric Rating Scale Follow-up 4 weeks | Mean difference (95% CI), -0.10 (-9.20 to 8.90) | CBM | NA | Low |
| | 1 (35) | Cannabidiol | Amisulpride | Mood Positive and Negative Syndrome Scale (30-210) Follow-up 4 weeks | Mean difference (95% CI), 1 (-12.60 to 14.60) | Amisulpride | NA | Low |
| Tourette syndrome | 1 (17) | THC capsules | Placebo | Tic severity Shapiro Tourette Syndrome Severity Scale (0-6) Follow-up 6 weeks | Mean difference, -0.70 P value = .03 | THC | NA | Low |
| | 1 (17) | THC capsules | Placebo | Tic severity Tourette syndrome symptom list (tic rating) Follow-up 6 weeks | Mean difference, -16.2 P value < .05 | THC | NA | Low |
| | 1 (18) | THC capsules | Placebo | Tic severity Yale Global Tic Severity Scale (0-100) Follow-up 6 weeks | Mean difference, -12.03 P value = .061 | THC | NA | Low |
| | 1 (17) | THC capsules | Placebo | Tic severity Tourette Syndrome Clinical Global Impression Scale (0-6) Follow-up 6 weeks | Mean difference, -0.57 P value = .008 | THC | NA | Low |

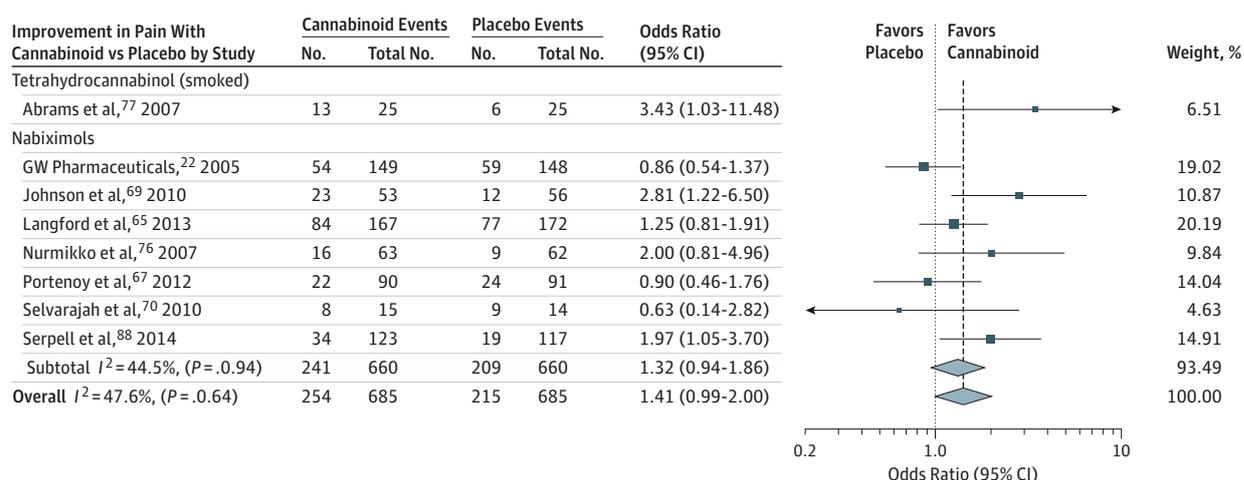
Abbreviations: ADL, activities of daily living; CBM, cannabis based medicine; EQ-5D, EuroQol Five Dimension Scale; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; NA, not applicable; NRS, numerical rating scale; OR, odds ratio; THC, tetrahydrocannabinol; VAS, visual analog scale; WMD, weighted mean difference.

^a No studies for glaucoma were included in the study estimate. The authors note that THC and cannabidiol were the interventions used in the reviewed glaucoma studies.

^b Outcome includes the specific indication that was assessed, the means by which assessment was made, and follow-up (not shown for all studies).

^c GRADE Working Group grades of evidence: (1) high quality, further research is very unlikely to change the group's confidence in the estimate of effect; (2) moderate quality, further research is likely to have an important impact on the group's confidence in the estimate of effect and may change the estimate; (3) low quality, further research is very likely to have an important impact on the group's confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate; (4) very low quality, the group is very uncertain about the estimate.

Abbildung 2: Improvement in Pain



Odds indicate 30% or greater improvement in pain with cannabinoid compared with placebo, stratified according to cannabinoid. The square data markers indicate odds ratios (ORs) from primary studies, with sizes reflecting the statistical weight of the study using random-effects meta-analysis. The

horizontal lines indicate 95% CIs. The blue diamond data markers represent the subtotal and overall OR and 95% CI. The vertical dashed line shows the summary effect estimate, the dotted shows the line of no effect (OR = 1).

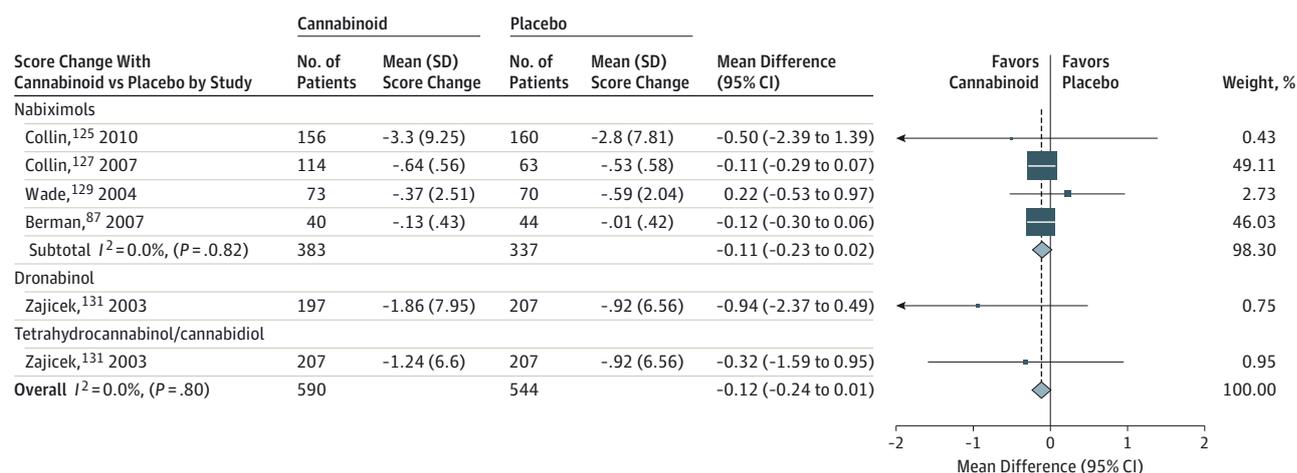
den grössten positiven Effekt (OR 3.43 [95%-KI, 1.03–11.48]), und 7 Studien untersuchten Nabiximols (Abb. 2). Die untersuchten Schmerzkategorien waren neuropathische Schmerzen (OR 1.38 [95%-KI, 0.93–2.03]; 6 Studien) und Schmerzen als Folge des Karzinoms (OR 1.41 [95%-KI 0.99–2.00]; 2 Studien); zwischen den Kategorien zeigten sich keine klaren Unterschiede. Nabiximols wurde im Vergleich zum Placebo assoziiert mit einem stärkeren durchschnittlichen Rückgang bei der Bewertung der Schmerzen auf der numerischen Rating-Skala (NRS, Skala von 0–10; gewichtete Mittelwertdifferenz [WMD] –0.46 [95%-KI, –0.80 bis –0.11]; 6 Studien), dem Schmerzfragebogen in Kurzform (BPI), dem zusammengesetzten Schweregradindex (WMD –0.17 [95%-KI –0.50 bis 0.16]; 3 Studien), der «Neuropathic Pain Scale» (WMD –3.89 [95%-KI –7.32 bis –0.47]; 5 Studien) und einem grösseren Anteil von Patienten, die eine Verbesserung bei der Bewertung des Gesamteindrucks der Veränderung berichteten (OR 2.08 [95%-KI 1.21 bis 3.59]; 6 Studien). Es gab Evidenz, die dieses Ergebnis basierend auf kontinuierlichen Daten stützte, allerdings war diese nicht studienübergreifend konsistent. Es gab keinen Unterschied bei der durchschnittlichen Bewertung der Lebensqualität, gemessen mit Hilfe des EQ-5D-Index, zwischen Nabiximols und Placebo (WMD –0.01 [95%-KI –0.05 bis 0.02]; 3 Studien). Zwei der in die Metaanalyse für die NRS (Skala von 0–10) eingeschlossenen Studien untersuchten Patientinnen und Patienten mit Schmerzen als Folge des Karzinoms, alle anderen Studien solche mit neuropathischen Schmerzen. Es fanden sich in der Metaanalyse zur NRS keine klaren Unterschiede nach Ursache der Schmerzen. Die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen, die Cross-over-Studien einschlossen, waren konsistent mit denjenigen, die nur auf Parallelgruppenstudien basierten.

Spastizität aufgrund von MS oder Paraplegie

14 Studien (33 Berichte; 2280 Teilnehmende) untersuchten Spastizität aufgrund von MS oder Paraplegie.^{17, 19, 65, 87, 91, 122–149} 11 Studien (2138 Teilnehmende) untersuchten

Personen mit MS, 3 Studien (142 Teilnehmende) Personen mit durch eine Rückenmarkverletzung verursachter Paraplegie. 6 Studien untersuchten Nabiximols, 3 Dronabinol und 1 Nabilon, 4 THC/CBD (2 davon untersuchten gleichzeitig Dronabinol), und je eine Studie untersuchte ECP002A und gerauchtes THC. Alle Studien waren placebo-kontrolliert; Studien mit aktiven Komparatoren gab es keine. 2 Studien wiesen ein niedriges, 5 ein unklares und 7 ein hohes Verzerrungsrisiko auf. Die Studien deuteten generell auf eine Assoziation von Cannabinoiden mit Verbesserungen der Spastizität hin, diese erreichte aber in den meisten Studien keine statistische Signifikanz. Es gab keine klaren Unterschiede nach Cannabinoid-Typ. Nur Studien mit MS-Patientinnen und -Patienten lieferten genügend Daten, um Gesamtschätzer zu generieren. Cannabinoide (Nabiximols, Dronabinol und THC/CBD) waren im Vergleich zum Placebo mit einer höheren durchschnittlichen Verbesserung der Spastizität auf der Ashworth-Skala assoziiert (WMD –0.12 [95%-KI –0.24 bis 0.01]; 5 Studien; **Abb. 3, S. 9**). Cannabinoide (Nabilon und Nabiximols) waren auch mit einer grösseren durchschnittlichen Verbesserung der Spastizität assoziiert, die anhand numerischer Rating-Skalen gemessen wurde (Mittelwertdifferenz –0.76 [95%-KI, –1.38 bis –0.14]; 3 Studien). Es gab in beiden Analysen keine Evidenz für einen Unterschied in der Assoziation nach Art von Cannabinoid. Weitere Messungen der Spastizität wiesen ebenfalls auf einen grösseren Nutzen von Cannabinoiden hin, der aber nicht statistisch signifikant war (Tabelle 2). Die durchschnittliche Anzahl von Patientinnen und Patienten, die über eine Verbesserung bei der Bewertung des Gesamteindrucks der Veränderungen berichteten, war mit Nabiximols ebenfalls grösser als beim Placebo (OR 1.44 [95%-KI 1.07 bis 1.94]; 3 Studien); eine weitere Cross-over-Studie mit Dronabinol und oralem THC/CBD, die kontinuierliche Daten für diesen Outcome lieferte, stützte dieses Resultat.¹³² Die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen, die Cross-over-Studien einschlossen, waren konsistent mit denjenigen, die nur auf Parallelgruppenstudien basierten.

Abbildung 3: Change in Ashworth Score for Cannabinoid Compared With Placebo, Stratified According to Cannabinoid



The square data markers indicate mean differences from primary studies, with sizes reflecting the statistical weight of the study using random-effects meta-analysis. The horizontal line indicate, 95% CIs. The blue diamond data

markers represent the subtotal and overall weighted mean difference and 95% CI. The vertical dashed line shows the summary effect estimate, the solid vertical line shows the line of no effect (mean difference = 0).

Depression

Es gab keine Studie über Cannabinoide zur Behandlung von Depressionen, die die Einschlusskriterien erfüllte. Fünf Studien, die wegen anderer Indikationen eingeschlossen waren, nannten Depression als eine Outcome-Messung; vier davon evaluierten chronische Schmerzen und eine Spastizität bei MS.^{67, 73, 75, 80, 129} Eine Studie untersuchte Dronabinol (2 Dosen), drei untersuchten Nabiximols und eine Nabilon. Zwei Studien wurde ein unklares und dreien ein hohes Verzerrungsrisiko zugeschrieben. Drei Studien zeigten keinen Unterschied zwischen Cannabinoiden (Dronabinol und Nabiximols) und Placebo für die Outcomes «Depression». Eine Parallelgruppenstudie, in der verschiedene Dosen von Nabiximols mit einem Placebo verglichen wurden, zeigte einen negativen Effekt von Nabiximols in der höchsten Dosis (11–14 Sprühstöße pro Tag) verglichen mit dem Placebo (Mittelwertdifferenz seit Studienbeginn 2.50 [95%-KI 0.38 bis 4.62]), aber keinen Unterschied zwischen dem Placebo und den beiden tieferen Dosen.⁶⁷

Angststörungen

Eine kleine Parallelgruppenstudie mit einem Verzerrungsrisiko, das als hoch beurteilt wurde, betrachtete Patientinnen und Patienten mit einer generalisierten sozialen Angststörung.¹⁵⁰ Sie beschrieb, dass Cannabidiol im Vergleich zum Placebo während eines simulierten Vortrags mit einer stärkeren Verbesserung des Angstfaktors auf einer visuellen Analogskala assoziiert war (Mittelwertdifferenz seit Studienbeginn -16.52, p-Wert = .01). Zusätzliche Daten zum Outcome «Angststörung» aus vier Studien (1 Parallelgruppe) mit Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen deuteten ebenfalls auf einen größeren Nutzen von Cannabinoiden (Dronabinol, Nabilon und Nabiximols) im Vergleich zum Placebo hin; diese Studien waren allerdings nicht auf Personen mit Angststörungen beschränkt.^{73–75, 80}

Schlafstörungen

Zwei Studien (5 Berichte; 54 Teilnehmende) untersuchten die Wirkung von Cannabinoiden (Nabilon) bei Schlafstörungen. Eine Parallelgruppenstudie, der ein hohes Verzerrungsrisiko attestiert wurde, zeigte einen größeren Nutzen von Nabilon im Vergleich zum Placebo auf dem Apnoe-Hypopnoe-Index (Mittelwertdifferenz seit Studienbeginn -19.64, p-Wert = .02). Die zweite Studie, deren Verzerrungsrisiko als niedrig beurteilt wurde, war eine Cross-over-Studie bei Patientinnen und Patienten mit Fibromyalgie, die Nabilon mit Amitriptylin verglich. Dabei liess sich Nabilon mit Verbesserungen in Bezug auf die Schlaflosigkeit assoziieren (Mittelwertdifferenz seit Studienbeginn -3.25 [95%-KI -5.26 bis -1.24]), Amitriptylin hingegen mit erholsamerem Schlaf (Mittelwertdifferenz seit Studienbeginn 0.48 [95%-KI 0.01 bis 0.95]). 19 placebokontrollierte Studien, die wegen anderer Indikationen eingeschlossen waren (chronische Schmerzen und MS), evaluierten den Schlaf als Outcome.^{*} 13 Studien untersuchten Nabiximols, je eine Nabilon und Dronabinol, zwei THC/CBD-Kapseln und zwei gerauchtes THC (eine davon verschiedene Dosen). Zwei der Studien zu Nabiximols untersuchten auch orales THC, und die Studie zu Dronabinol untersuchte auch orales THC/CBD. Es gab Evidenz, dass Cannabinoide bei diesen Patientengruppen den Schlaf verbessern können. Cannabinoide (hauptsächlich Nabiximols) waren mit einer stärkeren durchschnittlichen Verbesserung der Schlafqualität (WMD -0.58 [95%-KI -0.87 bis -0.29]; 8 Studien) und der Schlafbeeinträchtigung assoziiert (WMD -0.26 [95%-KI -0.52 bis 0.00]; 3 Studien). Eine Studie untersuchte THC/CBD, alle anderen Nabiximols, die Ergebnisse waren jedoch für beide Cannabinoide ähnlich.

Psychose

Zwei Studien betrachteten die Psychose (9 Berichte; 71 Teilnehmende). Die zwei Studien, deren Verzerrungsrisi-

ko als hoch eingestuft wurde, verglichen Cannabidiol mit Amisulprid oder einem Placebo.^{21, 151–158} Die Studien fanden keinen Unterschied beim Outcome «psychische Gesundheit» zwischen den behandelten Gruppen.

Glaukom

Eine sehr kleine Cross-over-Studie (6 Teilnehmende)¹⁵⁹, deren Verzerrungsrisiko als unklar beurteilt wurde, verglich Tetrahydrocannabinol (THC; 5 mg), Cannabidiol (20 mg), Cannabidiol (40 mg), als Mundspray verabreicht, und Placebo. Diese Studie fand keinen Unterschied zwischen Placebo und Cannabinoiden bei der Messung des intraokularen Drucks bei Glaukom-Patientinnen und -Patienten.

Bewegungsstörungen infolge Tourette-Syndrom

Zwei kleine placebokontrollierte Studien (4 Berichte; 36 Teilnehmende)^{160–163} deuteten darauf hin, dass THC-Kapseln mit einer signifikanten Verbesserung der Tic-Stärke bei Patientinnen und Patienten mit Tourette-Syndrom assoziiert werden können.

Unerwünschte Wirkungen

Daten über unerwünschte Wirkungen fanden sich in 62 Studien (127 Berichten). Eine Metaregression und eine stratifizierte Analyse zeigten keine Evidenz für einen Unterschied bei der Assoziation von Cannabinoiden mit der Inzidenz von «UW» basierend auf Cannabinoid-Typ, Studiendesign, Indikation, Komparator oder Dauer des Nachbeobachtung[†]; weitere Analysen wurden für alle Studien zusammen durchgeführt. Abbildung 4 zeigt die Ergebnisse der Metaanalyse für die Zahl der Patientinnen und Patienten mit einer UW, im Vergleich zur Kontrollgruppe, geschichtet nach Cannabinoid. Cannabinoide waren mit einem viel höheren Risiko für irgendeine UW, eine schwere UW, Abbruch wegen UW und einigen spezifischen UW assoziiert (Tabelle 3). Es liessen sich keine Studien finden, die die dauerhaften UW von Cannabinoiden untersuchten – auch nicht, als die Suche auf Evidenz von geringerer Qualität ausgeweitet wurde.

■ Diskussion

Es wurde eine umfassende systematische Übersichtsarbeit zu Nutzen und UW, mit denen Cannabinoiden als Heilmittel assoziiert werden, für eine grosse Bandbreite von Krankheiten durchgeführt. Eingeschlossen waren 79 RCT (6462 Teilnehmende), wovon die meisten Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie, chronische Schmerzen oder Spastizität bei MS und Paraplegie untersuchten. Andere Patientenkategorien wurden in weniger als fünf Studien untersucht.

Die meisten Studien zeigten, dass Cannabinoide mit Verbesserungen der Symptome assoziiert waren, jedoch waren diese Assoziationen nicht in allen Studien statistisch signifikant. Basierend auf dem GRADE-Ansatz ergab sich Evidenz von mittlerer Qualität für eine positive Wirkung von Cannabinoiden bei chronischen neuropathischen Schmerzen und Krebschmerzen (gerauchtes THC und Nabiximols) sowie bei Spastizität bei MS (Nabiximols, Nabilon, THC/CBD-Kapseln und Dronabinol), des Weiteren

Evidenz von geringer Qualität, dass Cannabinoide mit Verbesserungen in Bezug auf Übelkeit und Erbrechen infolge Chemotherapie (Dronabinol und Nabiximols), Gewichtszunahme bei HIV-Patientinnen und -Patienten (Dronabinol), Schlafstörungen (Nabilon, Nabiximols) und das Tourette-Syndrom (THC-Kapseln) assoziiert werden können, und schliesslich Evidenz von sehr geringer Qualität für Verbesserungen bei Angststörungen, untersucht anhand eines simulierten Vortrags (Cannabidiol). Zudem lag Evidenz von geringer Qualität vor, dass Cannabinoide einen Effekt auf Psychosen haben (Cannabidiol), sowie Evidenz von sehr geringer Qualität, dass Cannabinoide einen Effekt auf Depressionen haben (Nabiximols). Es zeigte sich ausserdem ein erhöhtes Risiko für vorübergehende UW bei der Anwendung von Cannabinoiden, einschliesslich schwerer UW. Häufige UW waren Kraftlosigkeit, Gleichgewichtsstörungen, Verwirrtheit, Schwindel, Desorientierung, Diarrhoe, Euphorie, Benommenheit, Mundtrockenheit, Erschöpfung, Halluzinationen, Übelkeit, Schläfrigkeit und Erbrechen. Es gab keine klare Evidenz für einen Unterschied in der Assoziation (positiv oder negativ) je nach Cannabinoid-Typ oder Verabreichungsart. Nur zwei Studien untersuchten Cannabis.^{59, 77} Es lag keine Evidenz vor, dass sich die Wirkungen von Cannabis von denjenigen anderer Cannabinoide unterscheiden.

Stärken und Schwächen

Diese Review befolgte die Empfehlungen für rigorose systematische Übersichtsarbeiten.^{7, 8} Um so viele relevante Studien wie möglich zu identifizieren und das Risiko eines Publikationsbias zu reduzieren, wurden eine hochsensible Suchstrategie angewandt und eine grosse Bandbreite von Ressourcen durchsucht, einschliesslich elektronischer Datenbanken, Richtlinien und systematischer Übersichtsarbeiten. Sowohl publizierte als nichtpublizierte Studien konnten eingeschlossen werden. Es gab keine Einschränkungen aufgrund von Sprache oder Datum. Um Verzerrungen und Fehler auf ein Minimum zu reduzieren, wurden die wichtigsten Embase-Strategien einer Peer-Review durch einen zweiten unabhängigen Informationsspezialisten¹⁶⁵ unterzogen und alle Review-Etappen von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Zur Beurteilung der eingeschlossenen RCT wurde das «Cochrane Risk of Bias Tool»¹¹ verwendet. Dies brachte einige methodische Schwächen bei den eingeschlossenen Studien zu Tage, darunter ein mangelhafter Umgang mit Abbrüchen, selektive Berichterstattung zu den Outcomes und mangelhafte Beschreibungen der Methoden zur Randomisierung, zur Geheimhaltung der Behandlungsfolge und zur Verblindung. Zusätzlich waren zahlreiche eingeschlossene Studien dadurch limitiert, dass die Stichprobe sehr klein war. Dies war insbesondere bei der Studie zu Glaukomen der Fall (N = 6), den Studien zum Tourette-Syndrom (ØN = 18) und zu Schlafstörungen (ØN = 27) und der Studie zu Angststörungen (N = 24), was bedeutet, dass diese Studien Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen nicht zu erkennen vermochten.

Die Synthese kombinierte eine narrative Diskussion der Ergebnisse von Einzelstudien mit Metaanalysen, wo geeignete Daten vorhanden waren, ergänzt um eine Inter-

pretation gemäss Leitlinien der «GRADE Working Group».¹⁴ Die Datenanalyse wurde durch einige Probleme erschwert. Die eingeschlossenen Studien verwendeten sehr unterschiedliche Messungen zur Beurteilung der Outcomes, und sogar ähnliche Outcomes wurden oft mittels unterschiedlicher Messungen beurteilt. Ausserdem wurden in den eingeschlossenen Studien zahlreiche Zeitpunkte berichtet, was die Anwendbarkeit der Ergebnisse dieser Studien einschränkte. Die eingeschlossenen Studien evaluierten viele verschiedene Cannabinoide. Die Analysen wurden nach Cannabinoid-Typ geschichtet, um zu untersuchen, ob es je nach Cannabinoid unterschiedliche Assoziationen gab. Die meisten Studien umfassten zwei Gruppen sowie eine Placebogruppe; einige Studien umfassten hingegen auch aktive Komparatoren und mehrere Gruppen und verglichen mindestens zwei Formen von Cannabinoiden, Cannabinoide in verschiedenen Dosen oder Cannabinoide mit einem aktiven Komparator und einem Placebo. Deswegen war es notwendig, von jeder Studie ein Einzelresultat für die Metaanalyse auszuwählen, um eine Doppelzählung von Studien zu vermeiden. Wo möglich wurde das Resultat für diejenige Behandlung oder Dosis ausgewählt, die den anderen Studien der betreffenden Metaanalyse am ehesten entsprach, und eher von placebokontrollierten Vergleichen als von Vergleichen mit aktiven Komparatoren. Für die Analyse von vorübergehenden UW wurden die höchsten beschriebenen Cannabinoid-Dosen ausgewählt, in der Annahme, dass diese am wahrscheinlichsten mit UW assoziiert sind – zusätzlich würde diese Analyse so ein Worst-Case-Szenario darstellen. Die Studien untersuchten verschiedenste Formen von Cannabis, die auf verschiedenen Wegen verabreicht wurden (oral als Kapseln, geraucht, verdampft, als Oromukosalspray oder intramuskuläre Injektion), und die aktiven Komparatoren waren von Studie zu Studie verschieden. Zusammen mit den unterschiedlichen Outcome-Messungen und der Breite der Indikationsgruppen, die in dieser Review berücksichtigt wurden, ergab sich daraus ein sehr heterogener Satz von eingeschlossenen Studien, wodurch Metaanalysen nicht immer möglich oder geeignet waren. Viele Studien lieferten für Metaanalysen unzureichende Informationen (z. B. nur p-Werte für Gruppenunterschiede) oder es fehlten Informationen zu den durchgeführten Analysen. Eine weitere Schwierigkeit betraf die kontinuierlichen Daten: Selbst für gleiche Outcomes gaben einige Studien die Ergebnisse als Gruppenunterschied in der Nachbeobachtung an, während andere Ergebnisse für Unterschiede bei der Veränderung seit Studienbeginn berichteten. Wie im *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* geraten wird, kombinierten wir bei der Schätzung der Gesamt-Mittelwertdifferenzen beide Arten von Daten.⁷ Ein potenzielles Problem von RCT im Cross-over-Design ist die mögliche Entblindung wegen starker Behandlungseffekte oder Nebenwirkungen. Kam hinzu, dass Studien mit diesem Design selten adäquat analysiert wurden und keine die nötigen, für dieses Design spezifischen Daten lieferte, was ermöglicht hätte, sie in Metaanalysen einzuschliessen.¹⁶⁶ Die Primäranalysen wurden deshalb auf die Parallelgruppenstudien abgestützt und Cross-over-Studien als Sensitivitätsanalysen eingeschlossen.

Unsere Recherche brachte einige bereits existierende Übersichtsarbeiten hervor, die die Verwendung von Cannabinoiden als Heilmittel bei MS,^{167–170} Übelkeit und Erbrechen infolge Chemotherapie,^{171–175} Schmerzen,^{176–191} Psychosen,^{192–194} und beim Tourette-Syndrom^{195, 196} untersuchten. Fast sämtliche früheren Übersichtsarbeiten beschränkten sich auf eine einzige Indikation und nur eine (die Cannabinoide in vier Studien mit Patientinnen und Patienten mit Schmerzen aufgrund von rheumatoider Arthritis evaluierte)¹⁸⁸ verwendete den GRADE-Ansatz zur Beurteilung der Qualität der Evidenz. Unseres Wissens ist diese Review die erste umfassende Review, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabinoiden für eine grosse Bandbreite von Indikationen untersucht. Eine der grössten Stärken der Review war, dass es möglich war, gepoolte Analysen für UW, die mit dem Konsum von Cannabinoiden als Heilmittel assoziiert waren, durchzuführen, wodurch die Aussagekraft beträchtlich anstieg.

Nicht beantwortete Fragen und künftige Forschung

Weitere grosse und robuste RCT sind nötig, um die Wirkungen von Cannabinoiden insbesondere auf die Gewichtszunahme bei Patientinnen und Patienten mit HIV/AIDS, auf Depressionen, Schlafstörungen, Angststörungen, Psychosen, Glaukome und das Tourette-Syndrom zu bestätigen. Ebenso sind weitere Studien erforderlich, die Cannabis selbst evaluieren, da es nur sehr wenig Evidenz für die Effekte und UW von Cannabis gibt. Künftige Studien sollten sich an das CONSORT-Statement (Consolidated Standards of Reporting Trials)¹⁹⁷ halten und sicherstellen, dass geeignete Methoden zur Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge, Verblindung von Patienten und Outcome-Bewertern, zum Umgang mit Abbrüchen und zur Vermeidung von selektiver Berichterstattung verwendet werden. Künftige Studien sollten patientenrelevante Outcomes (einschliesslich krankheitsspezifischer Endpunkte, Lebensqualität und UW) beurteilen, unter Verwendung standardisierter Outcome-Messungen zu ähnlichen Zeitpunkten, um zu gewährleisten, dass sie in künftige Metaanalysen eingeschlossen werden können.

■ Schlussfolgerungen

Die Review ergab mittlere Evidenz ($\frac{3}{4}$ Einheiten), dass Cannabinoide für die Behandlung von chronischen Schmerzen und Spastizität nutzbringend sein könnte, und geringe Evidenz ($\frac{2}{4}$ Einheiten), dass Cannabinoide mit Verbesserungen bei Übelkeit und Erbrechen infolge Chemotherapie, Gewichtszunahme bei HIV-Patientinnen und -Patienten, Schlafstörungen und Tourette-Syndrom assoziiert waren. Cannabinoide waren mit einem erhöhten Risiko für vorübergehende UW, einschliesslich schwerer UW, assoziiert.

INFORMATIONEN ZUM ARTIKEL

Dieser Artikel ist im Original auf Englisch im JAMA. 2015; 313(24):2456-2473. doi:10.1001/jama.2015.6358 unter dem Titel *Cannabinoids for Medical Use. A Systematic Review and Meta-analysis* erschienen. Die deutsche Übersetzung wurde vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) in Auftrag gegeben.

Institutionelle Zugehörigkeit der Autorinnen und Autoren: Institut für Sozial- und Gemeinschaftsmedizin, Universität Bristol, Bristol, United Kingdom (Whiting); Nationales Institut für Gesundheitsforschung (NIHR), Zusammenarbeit für führende angewandte Gesundheitsforschung und Pflege, Sektion West, Universitätsspitäler, Bristol NHS Foundation Trust, Bristol, United Kingdom (Whiting); Kleijnen Systematic Reviews Ltd, Escrick, York, United Kingdom (Whiting, Wolff, Deshpande, Duffy, Lang, Misso, Ryder, Westwood, Kleijnen); Abteilung Medizin, Oralmedizin und Biotechnologie, Universität «G. D'Annunzio» Chieti-Pescara, Chieti, Italien (Di Nisio); Abteilung Vasculäre Medizin, Academic Medical Center, Amsterdam, Niederlande (Di Nisio); Medizinische Fakultät, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC), Lima, Peru (Hernandez); Sektion Gesundheitsergebnisse und klinische Epidemiologie, Abteilung für quantitative Gesundheitswissenschaften, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio (Hernandez); Abteilung Pathologie, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Niederlande (Keurentjes); Institut für Epidemiologie und kongenitale Erkrankungen, Cepicon GmbH, Hamburg, Deutschland (Schmidlkofer); Institut für öffentliche Gesundheit und Grundversorgung (CAPHRI), Universität Maastricht, Maastricht, Niederlande (Kleijnen).

Beiträge der einzelnen Autorinnen und Autoren:

Penny Whiting hatte vollen Zugang zu allen in der Studie verwendeten Daten und ist verantwortlich für die Integrität der Daten und die Richtigkeit der Datenanalyse. *Studienkonzept und -design:* Whiting, Wolff, Misso, Kleijnen. *Beschaffung, Analyse und Interpretation der Daten:* Whiting, Wolff, Deshpande, Di Nisio, Duffy, Hernandez, Keurentjes, Lang, Misso, Ryder, Schmidlkofer, Westwood. *Manuskriptentwurf:* Whiting, Keurentjes, Ryder. *Kritische Überprüfung des Manuskripts auf wichtigen intellektuellen Inhalt:* Whiting, Wolff, Deshpande, Di Nisio, Duffy, Hernandez, Keurentjes, Lang, Misso, Ryder, Schmidlkofer, Westwood, Kleijnen. *Statistische Analysen:* Whiting, Wolff, Di Nisio, Hernandez, Keurentjes, Schmidlkofer. *Erhalt der Finanzierung:* Kleijnen. *Administrative, technische oder materielle Unterstützung:* Deshpande, Lang, Ryder. *Studienleitung:* Whiting, Kleijnen.

Interessenerklärung: Alle Autorinnen und Autoren haben die ICMJE-Interessenerklärung unterzeichnet und eingereicht und erklären Folgendes: vom schweizerischen Bundesamt für Gesundheit (BAG) für die eingereichte Arbeit unterstützt worden zu sein; in den letzten

drei Jahren keine finanziellen Verbindung zu einer Organisation gehabt zu haben, die ein Interesse an der eingereichten Arbeit haben könnte; keine anderen Verbindungen oder Tätigkeiten zu haben, die den Anschein erwecken könnten, die eingereichte Arbeit beeinflusst zu haben. Dr. P. Whiting erklärt, dass ein Teil der für diese Review aufgewendeten Zeit im Rahmen der Zusammenarbeit für führende angewandte Gesundheitsforschung und Pflege des Nationalen Instituts für Gesundheitsforschung (NIHR), Sektion West, Universitätsspitäler, Bristol NHS Foundation Trust, Bristol, United Kingdom, finanziert wurde. Es wurden keine weiteren Erklärungen eingereicht.

Finanzierung/Unterstützung: Die Studie wurde durch das schweizerische Bundesamt für Gesundheit (BAG) finanziert (Vereinbarung 14.001443/204.0001/-1257).

Rolle des Geldgebers: Das BAG war weder an Design und Durchführung der Studie noch an der Sammlung, Verwaltung, Analyse und Interpretation der Daten, an der Vorbereitung, Revision oder Gutheissung des Manuskripts oder am Entscheid, das Manuskript zur Publikation einzureichen, beteiligt. Der Entscheid, den Artikel zur Publikation einzureichen, war eine Bedingung für die Finanzierung und wurde somit gefällt, bevor Ergebnisse feststanden.

Weitere Mitwirkung der Autorinnen und Autoren: Dr. P. Whiting hat den Artikel entworfen, die Tabellen und Abbildungen erstellt und die Analyse durchgeführt. Dr. P. Whiting, Dr. R. Wolff, Dr. Kleijnen, K. Misso und S. Duffy entwarfen das Studienprotokoll. S. Duffy und K. Misso führten die Literaturrecherchen durch. Dr. P. Whiting, Dr. R. Wolff und Dr. Lang sichteten die Suchergebnisse und wählten die Volltextstudien aus, die eingeschlossen wurden. Dr. P. Whiting, Dr. R. Wolff, Dr. S. Lang, Dr. M. Westwood, Dr. J. C. Keurentjes, Dr. M. Di Nisio, Dr. A. Hernandez, S. Deshpande, S. Ryder und S. Schmidlkofer extrahierten die Daten und bewerteten die Verzerrungsrisiken. Dr. R. Wolff nahm die GRADE-Beurteilungen vor. Alle Autoren erklären sich für alle Aspekte der Arbeit verantwortlich, indem sie garantieren, dass Fragen zur Richtigkeit oder Integrität dieser Arbeit angemessen untersucht und geklärt werden.

Disclaimer: Die vertretenen Ansichten sind diejenigen der Autorinnen und Autoren und entsprechen nicht unbedingt denjenigen des NHS, des NIHR oder des britischen Gesundheitsdepartements.

Weitere Beiträge: Wir danken Julie Harker (MRes, Kleijnen Systematic Reviews zur Zeit dieses Projekts) für die Unterstützung bei der Sichtung der einzuschliessenden Studien und der Datenextraktion sowie Gillian Worthy (MSc, Kleijnen Systematic Reviews) für die Beratung bei der Datenanalyse. Beide erhielten keine zusätzliche Entschädigung für ihre Mitarbeit an diesem Artikel.

■ Literatur

1. Small E, Cronquist A. A practical and natural taxonomy for cannabis. *Taxon*. 1976;25(4):405-435. doi:10.2307/1220524.
2. Poznyak V. SY14-1 global epidemiology of cannabis use and implications for public health. *Alcohol Alcohol*. 2014;49(suppl 1):i14. doi:10.1093/alcalc/agu052.58 i.
3. United Nations. Single Convention on Narcotic Drugs, 1961. New York, NY: United Nations; 1962.
4. Hazekamp A, Ware MA, Müller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The medicinal use of cannabis and cannabinoids – an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs*. 2013;45(3):199-210.
5. Hazekamp A, Heerdink ER. The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(8): 1575-1580.
6. Office of National Drug Control Policy. Marijuana Resource Center: State Laws Related to Marijuana. <https://www.whitehouse.gov/ondcp/state-laws-related-to-marijuana>. Accessed May 18, 2015.
7. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration website. <http://handbook.cochrane.org/>. Accessed March 23, 2011.
8. Centre for Reviews and Dissemination. *Systematic Reviews: CRD's Guidance for Undertaking Reviews in Health Care* (Internet). York, England: University of York; 2009. https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf. Accessed March 23, 2011.
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Peer Review Checklist for Search Strategies (Internet). Ottawa, Canada: CADTH; 2013. <https://www.cadth.ca/resources/finding-evidence/cadth-peer-review-checklist-search-strategies>. Accessed March 17, 2014.
10. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987;67(2):206-207.
11. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
12. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-188.
13. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in ameta-analysis. *Stat Med*. 2002; 21(11):1539-1558.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. rating the quality of evidence-study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64 (4):407-415.
15. Broder LE, Lean NL, Hilsenbeck SG. A randomized blinded clinical trial comparing delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and hydroxyzine (HZ) as antiemetics (AE) for cancer chemotherapy (CT). *Proc Am Assoc Cancer Res*. 1982;23:514.
16. Long A, Mioduszewski J, Natale R. A randomized double-blind cross-over comparison of the antiemetic activity of levonantradol and prochlorperazine. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1982;1: C-220.
17. Hagenbach U, Luz S, Brenneisen R, Mäder M. The treatment of spasticity with D9-tetrahydrocannabinol (D9-THC) in patients with spinal cord injury. Paper presented at: IACM2nd Conference on Cannabinoids in Medicine; September 12-13, 2003; Cologne, Germany.
18. Prasad B, Radulovacki MG, Carley DW. Randomized placebo controlled trial of dronabinol in obstructive sleep apnea. Paper presented at: American Thoracic Society International Conference, ATS 2011; May 13-18, 2011; Denver, CO. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(1):A2720.
19. GWPharmaceuticals Ltd. A study of cannabis based medicine extracts and placebo in patients with pain due to spinal cord injury. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606202>. Accessed April 7, 2014.
20. Center for Medicinal Cannabis Research. Efficacy of inhaled cannabis in diabetic painful peripheral neuropathy. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781001>. Accessed April 7, 2014.
21. Stanley Medical Research Institute, Coordinating Centre for Clinical Trials Cologne. University of Cologne. A clinical trial on the antipsychotic properties of cannabidiol. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309413>. Accessed April 7, 2014.
22. GWPharma Ltd. A double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study of Sativex in the treatment of subjects with pain due to diabetic neuropathy. *EU Clinical Trials Register*. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002530-20. Accessed August 4, 2014.
23. GWPharmaceuticals Ltd. A study to evaluate the effects of cannabis based medicine in patients with pain of neurological origin. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606176> Accessed April 7, 2014.
24. Duran M, Pérez E, Abanades S, et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):656-663.
25. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(3):533-543.
26. Lane M, Vogel CL, Ferguson J, et al. Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manage*. 1991;6(6):352-359.
27. McCabe M, Smith FP, Macdonald JS, Woolley PV, Goldberg D, Schein PS. Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard antiemetic therapy. *Invest New Drugs*. 1988;6(3):243-246.
28. Chan HS, Correia JA, MacLeod SM. Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics*. 1987;79 (6):946-952.
29. Pomeroy M, Fennelly JJ, Towers M. Prospective randomized double-blind trial of nabilone versus domperidone in the treatment of cytotoxic-induced emesis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986;17(3): 285-288.
30. Dalzell AM, Bartlett H, Lilleyman JS. Nabilone: an alternative antiemetic for cancer chemotherapy. *Arch Dis Child*. 1986;61(5):502-505.
31. Niederle N, Schütte J, Schmidt CG. Crossover comparison of the antiemetic efficacy of nabilone and alizapride in patients with nonseminomatous testicular cancer receiving cisplatin therapy. *Klin Wochenschr*. 1986;64(8):362-365.
32. Niiranen A, Mattson K. A cross-over comparison of nabilone and prochlorperazine for emesis induced by cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 1985;8(4):336-340.
33. Heim ME, Queisser W, Altenburg HP. Randomized crossover study of the antiemetic activity of levonantradol and metoclopramide in cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1984;13(2):123-125.
34. Hutcheon AW, Palmer JB, Soukop M, et al. A randomised multicentre single blind comparison of a cannabinoid anti-emetic (levonantradol) with chlorpromazine in patients receiving their first cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983;19(8):1087-1090.

35. George M, Pejovic MH, Thuair M, Kramar A, Wolff JP. [Randomized comparative trial of a new anti-emetic: nabilone, in cancer patients treated with cisplatin]. *Biomed Pharmacother.* 1983;37(1): 24-27.
36. Jones SE, Durant JR, Greco FA, Robertone A. A multi-institutional phase III study of nabilone vs placebo in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Treat Rev.* 1982;9(suppl B):45-48.
37. Wada JK, Bogdon DL, Gunnell JC, Hum GJ, Gota CH, Rieth TE. Double-blind, randomized, crossover trial of nabilone vs placebo in cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev.* 1982;9(suppl B):39-44.
38. Johansson R, Kilkku P, Groenroos M. A double-blind, controlled trial of nabilone vs. prochlorperazine for refractory emesis induced by cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev.* 1982;9(suppl B):25-33.
39. Orr LE, McKernan JF. Antiemetic effect of delta 9-tetrahydrocannabinol in chemotherapy-associated nausea and emesis as compared to placebo and compazine. *J Clin Pharmacol.* 1981;21(8-9 suppl):765-80S.
40. Einhorn LH, Nagy C, Furnas B, Williams SD. Nabilone: an effective antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *J Clin Pharmacol.* 1981;21(8-9 suppl):645-69S.
41. Orr LE, McKernan JF, Bloome B. Antiemetic effect of tetrahydrocannabinol: compared with placebo and prochlorperazine in chemotherapy-associated nausea and emesis. *Arch Intern Med.* 1980;140(11):1431-1433.
42. Steele N, Gralla RJ, Braun DWJr, Young CW. Double-blind comparison of the antiemetic effects of nabilone and prochlorperazine on chemotherapy-induced emesis. *Cancer Treat Rep.* 1980;64(2-3):219-224.
43. Sallan SE, Cronin C, Zelen M, Zinberg NE. Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *N Engl J Med.* 1980;302(3):135-138.
44. Frytak S, Moertel CG, O'Fallon JR, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy: a comparison with prochlorperazine and a placebo. *Ann Intern Med.* 1979;91(6):825-830.
45. Ahmedzai S, Carlyle DL, Calder IT, Moran F. Anti-emetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy. *Br J Cancer.* 1983;48(5):657-663.
46. Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Goodnight J, Sarna G, Jamison K. Cannabis and cancer chemotherapy: a comparison of oral delta-9-THC and prochlorperazine. *Cancer.* 1982;50(4):636-645.
47. Sheidler VR, Ettinger DS, Diasio RB, Enterline JP, Brown MD. Double-blind multiple-dose crossover study of the antiemetic effect of intramuscular levonantradol compared to prochlorperazine. *J Clin Pharmacol.* 1984;24(4):155-159.
48. Harden-Harrison MM, MunsellMF, Fisch MJ, et al. Dronabinol for the prevention of nausea from cyclophosphamide and/or adriamycin. Paper presented at: International MASCC/ISOO Symposium: Supportive Care in Cancer; June 28-30, 2012; New York, NY. *Support Care Cancer.* 2012;20:S209-S210.
49. Grunberg SM, MunsellMF, Morrow PKH, et al. Randomized double-blind evaluation of dronabinol for the prevention of chemotherapy-induced nausea. Paper presented at: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); 1-5 Jun 2012; Chicago, IL. *J Clin Oncol.* 2012;30(15)(suppl 1):9061.
50. Lane M, Vogel CL, Ferguson J, et al. Dronabinol and prochlorperazine in combination are better than either single agent alone for treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1989;8:326.
51. LevittM. Nabilone vs placebo in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 1982;9(suppl B):49-53.
52. Chan HS, MacLeod SM, Correia JA. Nabilone vs prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1984;3:108.
53. Solvay Pharmaceuticals. Dronabinol versus standard ondansetron antiemetic therapy in preventing delayed-onset chemotherapy-induced nausea and vomiting. *ClinicalTrials.gov.* <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642512> Accessed April 7, 2014.
54. Frytak S, Moertel CG, O'Fallon JR. Comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), prochlorperazine (PCP) and placebo as anti-emetics for cancer-chemotherapy. *Proc Am Assoc Cancer Res.*1979;20:391.
55. Jhangiani H, Vredenburgh JJ, Barbato L, et al. Dronabinol or ondansetron alone and combined for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). *Blood.* 2005;106(11, part 2):477B.
56. McCabe M, Smith FP, Goldberg D, et al. Comparative trial of oral 9 tetrahydrocannabinol and prochlorperazine for cancer chemotherapy related nausea and vomiting. *Proc Am Assoc Cancer Res and Am Soc Clin Oncol.* 1981;22:416.
57. Herman TS, Einhorn LH, Jones SE, et al. Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med.* 1979;300(23):1295-1297.
58. Melhem-Bertrandt AI, MunsellMF, Fisch MJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of palonosetron plus dexamethasone with or without dronabinol for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after moderately emetogenic chemotherapy [Unpublished manuscript]. 2014:1-23.
59. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2003;139(4):258-266.
60. Timpone JG, Wright DJ, Li N, et al; Division of AIDS Treatment Research Initiative. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome: the DATRI 004 Study Group. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1997;13(4):305-315.
61. Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, et al. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother.* 1993;27(7-8):827-831.
62. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain SymptomManage.* 1995;10(2):89-97.
63. WareM, FitzcharlesMA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. Paper presented at: Canadian Rheumatology Association Meeting; February 18-21, 2009; Kananaskis, AB: Canada. Abstract 149 *J Rheumatol.* 2009;36(11):2607.
64. WareMA, FitzcharlesM-A, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg.*2010;110(2):604-610.
65. Langford RM, Mares J, Novotna A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013;260(4):984-997.
66. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain.* 2013;14(2):136-148.
67. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain.* 2012; 13(5):438-449.

68. Ware MA, Wang T, Shapiro S, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010;182(14): E694-E701.
69. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(2):167-179.
70. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care*. 2010; 33(1):128-130.
71. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(3):672-680.
72. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain*. 2008;9(6):506-521.
73. Narang S, Gibson D, Wasan AD, et al. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain*. 2008;9(3): 254-264.
74. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(2):164-173.
75. Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JNS, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ*. 2008;336 (7637):199-201.
76. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007;133(1-3):210-220.
77. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007;68(7):515-521.
78. Pinsger M, Schimetta W, Volc D, Hiermann E, Riederer F, Pölz W. [Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain – a randomized controlled trial]. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118(11-12):327-335.
79. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubbs RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(1):50-52.
80. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(6):812-819.
81. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain*. 2004;112(3):299-306.
82. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 2004;329 (7460):253.
83. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(13): 1757-1762.
84. Noyes R Jr, Brunk SF, Baram DA, Canter A. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol*. 1975;15(2-3):139-143.
85. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(1):166-173.
86. Wallace M, Atkinson J, Gouaux B, Marcotte T, Umlauf A. Effect of smoked cannabis on painful diabetic peripheral neuropathy. Paper presented at: 32nd Annual Scientific Meeting of the American Pain Society; May 9-11, 2013; New Orleans: LA. *J Pain*. 2013;14(4)(suppl 1):S62 doi:10.1016/j.jpain.2013.01.587.
87. Berman J, Bosworth T, Guy G, Stott C; Sativex Spinal Cord Injury Study Group. Sativex in the treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury: a randomised controlled study. Paper presented at: British Pain Society Annual Scientific Meeting; April 2007; Glasgow: United Kingdom.
88. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain*. 2014;18(7): 999-1012.
89. Fitzcharles MA, Shir Y, Joseph L, Ware MA. The effects of nabilone on insomnia in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. Paper presented at: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting (ACR/ARHP 09); November 6-11, 2009; Atlanta: GA. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1429.
90. McGill University Health Center. Nabilone versus amitriptyline in improving quality of sleep in patients with fibromyalgia. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381199> Accessed April 7, 2014.
91. GWPharmaceuticals Ltd. Sativex versus placebo when added to existing treatment for central neuropathic pain in MS. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391079> Accessed April 7, 2014.
92. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. [Effect of the synthetic cannabinoid dronabinol on central pain in patients with multiple sclerosis—secondary publication]. *Ugeskr Laeger*. 2005;167(25-31):2772-2774.
93. Salim K, Schneider U, Burstein S, Hoy L, Karst M. Pain measurements and side effect profile of the novel cannabinoid ajulemic acid. *Neuropharmacology*. 2005;48(8):1164-1171.
94. Pinsger M. Benefit of an add-on-treatment with a synthetic cannabinomimetic on patients with chronic back pain—a randomized controlled trial. Paper presented at 8th International Conference on Early Psychosis: From Neurobiology to Public Policy; October 11-13, 2012; San Francisco: CA. *Eur Spine J*. 2012;21(11):2366 doi:10.1007/s00586-012-2522-6.
95. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ. A multi-centre, double-blind, randomized, controlled trial of oro-mucosal cannabis based medicine in the treatment of neuropathic pain characterized by allodynia. *Neurology*. 2005;64(suppl 1):A374.
96. Issa MA, Narang S, Jamison RN, et al. The subjective psychoactive effects of oral dronabinol studied in a randomized, controlled crossover clinical trial for pain. *Clin J Pain*. 2014;30(6):472-478.
97. Abrams DI, Jay CA, Vizoso H, et al. Smoked cannabis therapy for HIV-related painful peripheral neuropathy: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. Paper presented at: IACM 3rd Conference on Cannabinoids in Medicine; September 9-10, 2005; Leiden, the Netherlands.
98. Young CA, Rog DJ. Randomised controlled trial of cannabis based medicinal extracts (CBME) in central neuropathic pain due to multiple sclerosis. Paper presented at: IV Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC); September 2-6, 2003; Prague, Czech Republic.
99. Berman J, Lee J, Cooper M, et al. Efficacy of two cannabis-based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. Paper

presented at: Pain Society Annual Meeting; April 1-4, 2003; Glasgow, United Kingdom. *Anaesthesia*. 2003;58(9):938 doi:10.1046/j.1365-2044.2003.03408_3.x.

100. Center for Medicinal Cannabis Research. Effects of smoked marijuana on neuropathic pain. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254761>. Accessed April 7, 2014.
101. Center for Medicinal Cannabis Research. Medicinal cannabis for painful HIV neuropathy. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255580>. Accessed April 7, 2014.
102. University of California Davis. Center for Medicinal Cannabis Research, VA Northern California Health Care System. Effects of vaporized marijuana on neuropathic pain. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037088>. Accessed April 7, 2014.
103. Center for Medicinal Cannabis Research. Marijuana for HIV-related peripheral neuropathy. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046722>. Accessed April 7, 2014.
104. GWPharmaceuticals Ltd. A study of Sativex® for pain relief in patients with advanced malignancy. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530764>. Accessed April 7, 2014.
105. GWPharmaceuticals Ltd. A study of sativex® for pain relief in patients with advanced malignancy. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00674609>. Accessed April 7, 2014.
106. GWPharmaceuticals Ltd. A study of sativex® for relief of peripheral neuropathic pain associated with allodynia. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711880>. Accessed April 7, 2014.
107. GWPharmaceuticals Ltd. A study of sativex in the treatment of central neuropathic pain due to multiple sclerosis. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604265>. Accessed April 7, 2014.
108. GWPharmaceuticals Ltd. A study of sativex® for pain relief due to diabetic neuropathy. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710424>. Accessed April 7, 2014.
109. GWPharmaceuticals Ltd. A study of Sativex® for pain relief of peripheral neuropathic pain, associated with allodynia. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710554>. Accessed April 7, 2014.
110. Mary Lynch, Capital District Health Authority Canada. Sativex for treatment of chemotherapy induced neuropathic pain. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00872144>. Accessed April 7, 2014.
111. Brigham and Women's Hospital; Solvay Pharmaceuticals. Study to evaluate the efficacy of dronabinol (Marinol) as add-on therapy for patients on opioids for chronic pain. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00153192>. Accessed April 7, 2014.
112. Winnipeg Regional Health Authority; Valeant Canada Limited. A trial assessing the effect of nabilone on pain and quality of life in patients with fibromyalgia. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00272207>. Accessed April 7, 2014.
113. GWPharma Ltd. A double blind, randomised, placebo controlled parallel group study of cannabis based medicine extract (CBME), in the treatment of peripheral neuropathic pain characterised by allodynia. *metaRegister of Controlled Trials*. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN38250575>. Accessed April 7, 2014.
114. Montreal General Hospital. Pilot study of smoked cannabis for chronic neuropathic pain. *metaRegister of Controlled Trials (mRCT)*, <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN68314063>. Accessed April 7, 2014.
115. GWPharma Ltd. A double blind, randomised, placebo controlled, parallel group study of Sativex, in the treatment of subjects with peripheral neuropathic pain associated with allodynia. *EU Clinical Trials Register*. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002531-32. Accessed April 8, 2014.
116. Cambridge Laboratories Ltd. A randomised, crossover, double blind comparison of the analgesic effect and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine in chronic neuropathic pain. *metaRegister of Controlled Trials*. <http://isrctn.org/ISRCTN15330757>. Accessed April 7, 2014.
117. Selvarajah D, Gandhi RA, Witte D, Bowler H, Emery C, Tesfaye S. Treatment of painful diabetic neuropathy with Sativex (a cannabis based medicinal product)—results of a randomised placebo controlled trial. *Diabetologia*. 2006;49 (suppl 1):671-672 doi:10.1007/s00125-006-0358-5.
118. Rog DJ, Nurmikko T, Young C, Sarantis NS. Randomized controlled trial of sativex, a cannabis based medicine (CBM), in central neuropathic pain due to multiple sclerosis, followed by an open-label extension. *Neurology*. 2006;66(5):A31.
119. Ventegodt S, Merrick J. Psychoactive drugs and quality of life. *ScientificWorldJournal*. 2003;3:694-706.
120. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of inhaled cannabis on painful diabetic neuropathy. *J Pain*. 2015;pii:S1526-5900(1515)00601-X.
121. Turcotte D, Doupe M, Torabi M, et al. Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Pain Med*. 2015;16(1):149-159.
122. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1664-1669.
123. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG; MUSEC Research Group. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(11):1125-1132.
124. Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ*. 2012;184(10):1143-1150.
125. Collin C, Ehler E, Waberzinek G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2010;32(5):451-459.
126. Pooyania S, Ethans K, Szturm T, Casey A, Perry D. A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(5):703-707.
127. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S; Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):290-296.
128. Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006;17(6): 636-641.
129. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? a double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*. 2004;10(4):434-441.
130. Vaney C, Heinzel-Gutenbrunner M, Jobin P, et al. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler*. 2004;10(4):417-424.

- 131.** Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al; UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9395): 1517-1526.
- 132.** Killestein J, Hoogervorst ELJ, Reif M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology*. 2002; 58(9):1404-1407.
- 133.** Hobart JC, Zajicek JP. Cannabis as a symptomatic treatment for MS: Clinically meaningful MUSEC to the stiffness and walking problems of people with MS. Paper presented at: 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10-13, 2012; Lyon: France. *Mult Scler*. 2012; 18(4 suppl 1):247.
- 134.** Zajicek J, Reif M, Schnelle M. Cannabis extract in the treatment of muscle stiffness and other symptoms in multiple sclerosis – Results of the MUSEC study. Paper presented at: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; September 9-12, 2009; Dusseldorf: Germany. *Mult Scler*. 2009;15(9) (suppl 5):S274 doi: 10.1177/1352458509107025.
- 135.** Killestein J, Hoogervorst ELJ, Kalkers NF, et al. The effects of orally administered cannabinoids in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Mult Scler*. 2000;6(1 suppl 1):S28 doi:10.1177/13524585000600101.
- 136.** Zajicek J, Reif M, Schnelle M; UK MUSEC Study Investigators. Cannabis extract in the treatment of muscle stiffness and other symptoms in multiple sclerosis – results of the MUSEC study. Paper presented at: IACM5th Conference on Cannabinoids in Medicine; October 2-3, 2009; Cologne, Germany.
- 137.** Collin C, Ambler Z, Kent R, McCalla R. A randomised controlled study of Sativex® in patients with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Paper presented at: 22nd Congress of the ECTRIMS; September 27-30, 2006; Madrid, Spain.
- 138.** Robson P, Wade D, Makela P, House H, Bateman C. Cannabis-based medicinal extract (Sativex) produced significant improvements in a subjective measure of spasticity which were maintained on long-term treatment with no evidence of tolerance. Paper presented at: IACM 3rd Conference on Cannabinoids in Medicine; September 9-10, 2005; Leiden, the Netherlands.
- 139.** Center for Medicinal Cannabis Research. Short-term effects of medicinal cannabis therapy on spasticity in multiple sclerosis. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248378>. Accessed April 7, 2014.
- 140.** Institut für Klinische Forschung Germany; Weleda AG. Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis (MUSEC) study. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00552604>. Accessed April 7, 2014.
- 141.** GWPharmaceuticals Ltd. A study of Sativex® for relief of spasticity in subjects with multiple sclerosis. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711646>. Accessed April 7, 2014.
- 142.** GWPharmaceuticals Ltd. A study to evaluate the efficacy of Sativex in relieving symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599234>. Accessed April 7, 2014.
- 143.** GWPharmaceuticals Ltd. An investigation of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in multiple sclerosis patients. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610700>. Accessed April 7, 2014.
- 144.** University of Manitoba, Valeant Canada Limited. Randomized double blind cross over study for nabilone in spasticity in spinal cord injury persons. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623376>. Accessed April 7, 2014.
- 145.** Medical Research Council (MRC). A multiple randomised controlled trial of cannabinoids on spasticity in multiple sclerosis (MS).metaRegister of Controlled Trials. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN39371386>. Accessed April 7, 2014.
- 146.** Gesellschaft fuer klinische Forschung e.V. Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis (MUSEC): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial to determine the efficacy and safety of a standardised oral extract of cannabis sativa for the symptomatic relief of muscle stiffness and pain in multiple sclerosis. EU Clinical Trials Register. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005263-29. Accessed April 8, 2014.
- 147.** Corey-Bloom J, Wolfson TJ, Anthony GC, Bentley H, Gouaux B. Short-term effects of medicinal cannabis on spasticity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;70(11)(suppl 1):A86-A87.
- 148.** Leocani L, Nuara A, Houdayer E, et al. Effect of THC-CBD oromucosal spray (Sativex) on measures of spasticity in multiple sclerosis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Paper presented at: Joint Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ACTRIMS – European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ECTRIMS Meeting; September 10-13, 2014; Boston, MA. *Mult Scler*. 2014;20(1 suppl 1):498 doi:10.1177/1352458514547846.
- 149.** Van Amerongen G, Beumer T, Killestein J, Groeneveld GJ. Individualized dosing of a novel oral DELTA9-THC formulation improves subjective spasticity and pain in patients with progressive multiple sclerosis. Paper presented at Joint Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ACTRIMS—European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ECTRIMS Meeting; September 10-13, 2014; Boston, MA. *Mult Scler*. 2014;20(1)(suppl 1):478-479 doi:10.1177/1352458514547846.
- 150.** Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36(6):1219-1226.
- 151.** Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e94.
- 152.** Leweke FM, Gerth CW, Nolden BM, et al. Cannabidiol as antipsychotic. Paper presented at: 21st ECNP Congress; August 30, 2008; Barcelona, Spain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(S4):S171 doi:10.1016/S0924-977X(08)70156-1.
- 153.** Leweke FM, Koethe D, Pahlisch F, et al. Antipsychotic effects of cannabidiol. Paper presented at: 17th European Psychiatric Association, EPA Congress; January 24-28, 2009; Lisbon, Portugal. *Eur Psychiatry*. 2009;24(suppl 1): S207 doi:10.1016/S0924-9338(09)70440-7.
- 154.** University of Cologne. Evaluation of the antipsychotic efficacy of cannabidiol in acute schizophrenic psychosis. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00628290>. Accessed April 7, 2014.
- 155.** Rohleder C, Pahlisch F, Schaefer C, et al. The endocannabinoid system as a pharmacological target for antipsychotic treatment and more? Paper presented at: 8th International Conference on Early Psychosis: From Neurobiology to Public Policy; October 11-13, 2012; San Francisco, CA. *Early Interv Psychiatry*. 2012;6(suppl 1):7 doi:10.1111/j.1751-7893.2012.00392.x.
- 156.** Markus F, Leweke M, Kranaster L, et al. The efficacy of cannabidiol in the treatment of schizophrenia—A translational approach. Paper presented at: 13th International Congress on Schizophrenia Research, ICOSR; April 2-6, 2011; Colorado Springs, CO. *Schizophr Bull*. 2011;37(suppl 1):313 doi:10.1093/schbul/sbq173.

- 157.** Leweke FM, Kranaster L, Hellmich M, Koethe D. Cannabidiol as a new type of an antipsychotic: results from a placebo-controlled clinical trial. Paper presented at: 49th Annual Conference of the American College of Neuropsychopharmacology, ACNP 2010; December 5-9, 2010; Miami Beach, FL. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(suppl 1):S280 doi:10.1038/npp.2010.217.
- 158.** Leweke FM, Hellmich M, Kranaster L, Koethe D. Cannabidiol as a new type of an antipsychotic: results from a placebo-controlled clinical trial. Paper presented at: 67th Annual Scientific Convention and Meeting of the Society of Biological Psychiatry; May 3-5, 2012; Philadelphia, PA. *Biol Psychiatry*. 2012;78(8)(suppl 1):63S.
- 159.** Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma*. 2006;15(5):349-353.
- 160.** Müller-Vahl KR, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC): no influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28 (2):384-388.
- 161.** Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(4):459-465.
- 162.** Müller-Vahl KR, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. Influence of treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta-9-THC) on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34(1):19-24.
- 163.** Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35(2): 57-61.
- 164.** International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). <http://www.meddra.org/>. Accessed September 2, 2014.
- 165.** McGowan J, Sampson M, Lefebvre C. An evidence based checklist for the peer review of electronic search strategies (PRESS EBC). *Evid Based Libr Inf Pract*. 2010;5(1):1-6. <http://ejournals.library.ualberta.ca/index.php/EBLIP/article/view/7402>. Accessed Month, date, year.
- 166.** Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol*. 2002;31(1):140-149.
- 167.** Lakhan SE, Rowland M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol*. 2009;9:59.
- 168.** Sevilla Guerra S. Are cannabinoids more effective than placebo in decreasing MS-related bladder dysfunction? *Br J Neurosci Nurs*. 2012;8(2):71-78 doi:10.12968/bjnn.2012.8.2.71.
- 169.** Shakespeare D, Boggild M, Young CA. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001332.
- 170.** Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(6):707-714.
- 171.** Brook JS, Lee JY, Finch SJ, Brown EN. Course of comorbidity of tobacco and marijuana use: psychosocial risk factors. *Nicotine Tob Res*. 2010;12(5):474-482.
- 172.** Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17(5):431-443.
- 173.** Phillips RS, Gopaul S, Gibson F, et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9): CD007786.
- 174.** Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*. 2001;323(7303):16-21.
- 175.** van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Lammers M, et al. Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014;14(1):56-64.
- 176.** Burns TL, Ineck JR. Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *Ann Pharmacother*. 2006;40(2): 251-260.
- 177.** Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? a qualitative systematic review. *BMJ*. 2001;323(7303):13-16.
- 178.** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Cannabinoids as Co-Analgesics: Review of Clinical Effectiveness. Ottawa, Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;2010.
- 179.** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Cannabinoids for the Management of Neuropathic Pain: Review of Clinical Effectiveness. Ottawa, Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;2010.
- 180.** Davis MP. Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(1):85-95.
- 181.** Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin*. 2007;23 (1):17-24.
- 182.** Jawahar R, Oh U, Yang S, Lapane KL. A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. *Drugs*. 2013;73 (15):1711-1722.
- 183.** Kung T, Hochman J, Sun Y, et al. Efficacy and safety of cannabinoids for pain in musculoskeletal diseases: a systematic review and meta-analysis. Paper presented at: 2nd Mexican-Canadian Congress of Rheumatology; February 10-15, 2011; Cancun, Mexico. *J Rheumatol*. 2011;38(6):1171 doi:10.3899/jrheum.110506.
- 184.** Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(5):735-744.
- 185.** Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JL. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med*. 2009;10(8):1353-1368.
- 186.** Phillips TJ, Cherry CL, Cox S, Marshall SJ, Rice AS. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2010;5(12):e14433.
- 187.** Pittler MH, Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review. *Clin J Pain*. 2008;24(8):731-733.
- 188.** Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(1):CD008921.
- 189.** Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, Orellana MF. The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review. *J Oral Facial Pain Headache*. 2015;29(1):7-14.

- 190.** Parsai S, Herman R, Johnson S. Systematic literature review of randomized controlled trials to evaluate the efficacy of medical marijuana for analgesia. Paper presented at: Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacy; October 12-15, 2014; Austin, TX. *Pharmacotherapy*. 2014;34(10):e287 doi:[10.1002/phar.1497](https://doi.org/10.1002/phar.1497).
- 191.** Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the treatment of chronic non-cancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials [published online March 22, 2015]. *J Neuroimmune Pharmacol* doi.org/[10.1007/s11481-015-9600-6](https://doi.org/10.1007/s11481-015-9600-6).
- 192.** Rathbone J, Variend H, Mehta H. Cannabis and schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (3):CD004837.
- 193.** Schoeler T, Kambeitz J, Bhattacharyya S. The effect of cannabis on memory function in users with and without a psychotic disorder: ameta-analysis. Paper presented at: 26th European College of Neuropsychopharmacology, ECNP Congress; October 5-9, 2013; Barcelona, Spain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23:S216-S217 doi:[10.1016/S0924-977X\(13\)70334-1](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(13)70334-1).
- 194.** Zammit S, Moore THM, Lingford-Hughes A, et al. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2008;193(5):357-363.
- 195.** Curtis A, Clarke CE, Rickards HE. Cannabinoids for Tourette's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD0065652009(4):CD006565.
- 196.** Waldon K, Hill J, Termine C, Balottin U, Cavanna AE. Trials of pharmacological interventions for Tourette syndrome: a systematic review. *Behav Neurol*. 2013;26(4):265-273.
- 197.** Boers M. Updated Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT): it just gets better. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(8):813-814.