

DISSERTATION

**Cannabinoide in der Therapie chronischer Schmerzen: Dimensionen der
Ergebnismessungen**

**Cannabinoids in chronic pain therapy: Dimensions in patient
related outcome measures**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von Nashwan Mohammed

Erstbetreuung: Priv.-Doz. Dr. med. Sascha Tafelski

Datum der Promotion: 28.02.2025

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in Brain Sciences Journal

,bei Balestra, A.M.; Chalk, K.; Denke, C.; Mohammed, N.; Fritzsche, T.; Tafelski, S.

Influence of Cannabinoid Treatment on Trajectories of Patient-Related Outcomes in Chronic Pain: Pain Intensity, Emotional Distress, Tolerability and Physical Disability. Brain Sci. 2023, 13, 680 , Veröffentlicht: 19. April 202

Inhaltverzeichnis

TABELLENVERZEICHNIS	3
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
ZUSAMMENFASSUNG.....	6
ABSTRACT	7
EINLEITUNG	8
CANNABINOIDE ALS THERAPEUTISCHE OPTION	9
Studienendpunkte und multimodale Schmerztherapie	10
Weiterentwicklung der Hochschulambulanzen am Beispiel der Charité.....	12
MATERIAL UND METHODEN	15
Studiendesign und Einschlusskriterien	15
PROM: Schmerzintensität	16
PROM: Emotionaler Stress	16
PROM: Schmerzbedingte Beeinträchtigung	16
PROM: Schmerzerträglichkeit	17
STATISTISCHE ANALYSE.....	19
ERGEBNISSE.....	20
Cannabis und dessen unerwünschte Wirkungen	22
Änderung der Verwendung von Opioiden.....	22
Verlaufsanalyse der Auswirkungen auf den Gesundheitszustand (PROMs).....	22
Schmerzintensität	24
Emotionaler Stress durch Schmerzen	25
Schmerzbedingte körperliche Beeinträchtigung	26
Schmerzerträglichkeit.....	27
Überlappung der Antworten in den vier PROM-Dimensionen	28
DISKUSSION	29
Studienlage zu neuropathischen chronischen Schmerzen	31
Studienlage zu Schmerzen bei Krebs und anderen Indikationen	33
Studienlage zu Fibromyalgie und muskuloskelettalen Schmerzen.....	34

Limitationen dieser Studie	39
Zusammenfassung der Diskussion.....	40
LITERATURVERZEICHNIS	41
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	47
ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	48
LEBENS LAUF	50
PUBLIKATIONS LISTE	51
DANKSAGUNG.....	52
BESCHEINIGUNG DES AKKREDITIERTEN STATISTIKERS.....	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Berechnung des Schweregrades nach v. Korff (26)	18
Tabelle 2: Basischarakteristika von N=64 chronischen Schmerzpatientinnen und -patienten mit neuer Cannabinoid-Behandlung	21
Tabelle 3: Veränderung von Schmerzintensität, Emotionaler Belastung, körperlicher Beeinträchtigung, Erträglichkeit von Schmerzen vor und nach Beginn der Cannabinoid-Behandlung.....	22
Tabelle 4: Multivariate logistische Regressionsanalysen zum Zusammenhang zwischen mindestens 30%iger Reduktion der mittleren Schmerzintensität unter Cannabinoid-Behandlung und Kofaktoren.....	24
Tabelle 5: Multivariate Regressionsanalysen zum Zusammenhang zwischen mindestens 30%iger Verbesserung des emotionalen Stresses unter Cannabinoid-Behandlung Kofaktore	25
Tabelle 6: Multivariate Regressionsanalysen zum Zusammenhang zwischen mindestens 30%iger Verbesserung der schmerzbedingten körperlichen Beeinträchtigung unter Behandlung mit Cannabinoiden und Kofaktoren, (Modellgüte Hosmer-Lemeshow-Test $p=0,916$).....	26
Tabelle 7: Multivariate Regressionsanalysen zum Zusammenhang zwischen einer mindestens 30%igen Verbesserung der Schmerzerträglichkeit unter Cannabinoid-Behandlung und Kofaktoren.....	27
Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse der qualitativen Analyse zur Verbesserung von PROM-Kategorien im Verlauf einer Cannabinoid-Behandlung	28

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendiagramm zum Studieneinschluss der Patientinnen und Patienten.....	19
Abbildung 2: relative Änderung in Prozent vom Ausgangswert.....	22
Abbildung 3: Responder Überlapp in den vier PROMs.....	27

Abkürzungsverzeichnis

Add-on therapy	also known as adjunctive therapy or combination therapy
CB (1und 2) Rezeptoren	Cannabinoid Rezeptoren
CBD	Cannabidiol
COS	Core Outcome Set
CPG	Chronic Pain Grade
EXP B	Exponential Beta
FFbHR	Funktionsfragebogen Hannover - Revised
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IBM-SPSS 29	International Business Machines - statistical package for the social sciences
ICD -10	International Classification of Diseases
IMMPACT	Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials
KI	Konfidenzintervall
MDK	Medizinische Dienstkrankenkasse
MPSS	Mainz Pain Staging System
MS	Multiple Sklerose
N	Number of Patients
NNT	Number need to treat
NRS	Numberish Rating-Skala
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development
OR	Odds Ratio
PDI	Pain Disability Index
PROMs	Patient Reported Outcome Measures

P-Wert	Probabilist Value
RCT	Randomized Controlled Trial
RGS	Rasped Grading Scheme
THC	Tetrahydrocannabinol (THC)
TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloid 1
VAPAIN	Validation and Application of a patient relevant core outcome set to assess effectiveness of multimodal PAIN Therapy

Zusammenfassung

Die Behandlung von chronischen Schmerzen mit Cannabinoiden findet zunehmend Verbreitung und stellt bei Patientinnen und Patienten eine nachgefragte Therapieoption dar. Studien zeigen jedoch, dass nur wenige von dieser Behandlung zu profitieren scheinen. Dabei wird allerdings oft nicht berücksichtigt, welche therapeutischen Effekte Cannabinoide neben der Verminderung der Schmerzintensität aufweisen. Daher wird in der vorliegenden Studie von den Auswirkungen einer Cannabinoid-Behandlung auf vier patientenbezogene Ergebnismessungen (PROMs) bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen berichtet. Im Rahmen der retrospektiven Untersuchung wurden die Daten von Patientinnen und Patienten an zwei universitären Schmerzambulanzen evaluiert. Gemäß der vorliegenden Studie schienen die Schmerzintensität (mittlere relative Reduktion: $-14,9 \pm 22,6\%$), die emotionale Belastung ($-9,2 \pm 43,5\%$), die schmerzbedingte Beeinträchtigung ($-7,0 \pm 46,5\%$) sowie die Erträglichkeit von Schmerzen ($-11 \pm 23,4\%$) nach einer Cannabinoid-Behandlung verbessert zu sein. Jedoch unterschied sich die Entwicklung der PROMs bei verschiedenen Patientinnen und Patienten, wobei nur 30% in Bezug auf die Schmerzintensität ansprachen. Obwohl die mittleren Behandlungseffekte auf einzelne PROMs in ihrer Effektstärke sehr begrenzt blieben, könnte das kumulative Ausmaß der Veränderung in mehreren Dimensionen die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten relevant beeinflussen. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine singuläre Bewertung der Schmerzintensität als einzigem Ergebnis die multidimensionalen Wirkungen von Cannabinoiden nicht abdecken dürfte. Daher sollten die Behandlungseffekte von Cannabinoiden mittels verschiedener PROMs bewertet werden.

Abstract

The use of cannabinoids for treating chronic pain is gaining popularity among patients; however, research indicates that only a minority of patients experience significant benefits from this treatment. Furthermore, it remains unclear which specific aspects are influenced by cannabinoid therapy. Therefore, the present study is innovative as it investigates the impact of cannabinoid treatment on four patient-reported outcome measures (PROMs). It includes individuals with chronic refractory pain conditions who have been offered the option of cannabinoid treatment. A retrospective study design was employed to assess the effects of cannabinoid treatment on patients with refractory pain at two German outpatient pain clinics. The findings of this study reveal that cannabinoid treatment led to improvements in pain intensity (mean relative reduction: $-14.9 \pm 22.6\%$), emotional distress ($-9.2 \pm 43.5\%$), pain-related disability ($-7.0 \pm 46.5\%$), and pain tolerance ($-11 \pm 23.4\%$). However, the trajectories of these PROMs appeared to vary among patients. Only 30% of patients experienced a significant reduction in pain intensity, while others exhibited improvements in other PROMs. Although the overall treatment effects were modest, the cumulative impact across all dimensions may have a meaningful effect on patients' quality of life. In summary, assessing the effectiveness of cannabinoids solely based on pain intensity does not capture the multidimensional effects of these substances. Therefore, it is essential to evaluate the therapeutic effects of cannabinoids using various patient-reported outcome measures.

Einleitung

Der Begriff ‚Cannabisbasierte Medizin‘ wird als Oberbegriff für Wirkstoffe verwendet, die aus Pflanzen der Gattung Cannabis hergestellt werden (1). Als Cannabis wird die gesamte Pflanze beziehungsweise Teile von Cannabispflanzen wie Blüten, Blätter oder Harz bezeichnet. Dem gegenüber sind cannabisbasierte Arzneimittel Cannabisextrakte mit definiertem, standardisierten Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) bzw. THC-/Cannabidiol (CBD)-Gehalt (2). Nach den neuesten Schätzungen haben weltweit etwa 17,8 Millionen Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren und ungefähr 481.000 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren zumindest einmal in ihrem Leben eine illegale Substanz konsumiert, wobei Cannabis sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen, die an der häufigsten konsumierten Droge ist (3). In den vergangenen 26 Jahren ist ein kontinuierlicher Anstieg der Cannabisprävalenz bei Erwachsenen zu verzeichnen (3). Cannabis wurde als kontrollierte Droge in das Einheits-Übereinkommen der Vereinten Nationen über Suchtstoffe aus dem Jahr 1961 aufgenommen (4) und der Konsum ist in den meisten Ländern illegal.

Medizinischer Cannabis bezieht sich auf die Verwendung von Cannabis oder Cannabinoiden als indizierte Therapie zur Behandlung von Krankheiten oder zur Linderung von Symptomen. Die Applikation von Cannabinoiden kann oral, sublingual oder topisch erfolgen. Sie können geraucht, inhaliert, mit Lebensmitteln gemischt oder zu Tee verarbeitet werden. Cannabinoide können in pflanzlicher Form eingenommen, natürlich aus der Pflanze extrahiert, durch Isomerisierung von Cannabidiol gewonnen oder synthetisch hergestellt werden (5). Zu den synthetischen Cannabinoiden gehören auch Dronabinol, Nabilon und Nabiximols als Spray (Sativex®) zur Anwendung in der Mundhöhle (2), (5). Einige Länder haben Cannabis in medizinischer Qualität legalisiert, um chronisch erkrankte Patientinnen und Patienten zu behandeln. In Kanada und den Niederlanden gibt es staatliche Programme, in deren Rahmen spezialisierte Unternehmen qualitätskontrolliertes pflanzliches Cannabis liefern (6). In den Vereinigten Staaten haben 23 Bundesstaaten und Washington DC (Mai 2015) Gesetze eingeführt, die die medizinische Verwendung von Cannabis erlauben (7). Auch vor dem Hintergrund dieser internationalen Entwicklungen fand in Deutschland ein langer Diskurs zur Legalisierung von Cannabinoiden in der Schmerztherapie statt. Im Jahr 2017 wurden in Deutschland medizinische Cannabinoide in das Instrumentarium der Schmerzbehandlung aufgenommen, obwohl behördliche Instanzen keine der verfügbaren Substanzen bei der Indikation als Analgetikum formal zugelassen haben (2).

Die Epidemiologie chronischer Schmerzen in Deutschland wurde in einer Umfrage von InSites Consulting im Jahr 2010 untersucht. Schätzungen zufolge sind ca. 10-20% der Bevölkerung

betroffen, was 8-16 Millionen Menschen entspricht. Die häufigste Ursache für chronische Schmerzen wurde mit 16% im Bewegungsapparat angegeben, wobei 10% der Gesamtbevölkerung unter Rückenschmerzen litten (InSites Consulting, 2010). Etwa 19% der Betroffenen fühlten sich unzureichend behandelt, während 50% angaben, dass ihre Arbeitsfähigkeit direkt beeinträchtigt war. Darüber hinaus erlebten 18% eine Arbeitsunfähigkeit aufgrund ihrer Schmerzen. Sozialen Beziehungen waren für 39% der Schmerzpatienten negativ beeinflusst, während 19% eine gesellschaftliche Isolation empfanden (InSites Consulting, 2010). Die europaweiten Kosten für die Folgen chronischer Schmerzen werden auf etwa 300 Milliarden Euro geschätzt (8).

Cannabinoide als therapeutische Option

Cannabinoide interagieren mit dem körpereigenen endocannabinoiden System, das verschiedene Arten von Rezeptoren enthält. Besonders Typ-1-Cannabinoid-Rezeptoren sind im zentralen Nervensystem weit verbreitet. Daher wird die Anwendung von Cannabinoiden bei verschiedenen Arten von Nervenschäden und neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer immer wieder erforscht. Ein Beispiel für ein speziell für diesen Zweck zugelassenes Mundspray mit Cannabinoiden ist Sativex®. Dieses wird beispielsweise zur Behandlung von Spastik, die mit Multipler Sklerose (MS) in Verbindung steht, eingesetzt (8). Typ-2 Cannabinoid-Rezeptoren sind in verschiedenen Körpersystemen und Organen zu finden, darunter das Immunsystem, das Verdauungssystem, das Fortpflanzungssystem sowie Knochen, Haut, Lunge, Hormondrüsen und Augen. Aufgrund dieser Verbreitung werden Cannabinoide wiederholt als potenzielle Therapieoption bei Erkrankungen in Betracht gezogen, die diese Körpersysteme oder Organe betreffen. Es gibt auch Überlegungen, diese Wirkstoffe bei Krankheiten wie Diabetes, Schuppenflechte, entzündlichen Darmerkrankungen, chronischen Schmerzen rheumatoider Arthritis, und Krebs einzusetzen (10). Die Cannabispflanze enthält etwa 545 unterschiedliche Substanzen (2), wobei das zentral wirksame Tetrahydrocannabinol, zu dem die meisten Daten aus Studien vorliegen, der hauptsächliche Bestandteil ist. Die Wirkungsweise von Cannabinoiden ist vielschichtig, so bindet THC mit hoher Affinität an die Rezeptoren CB1 und CB2 sowie weitere Zielstrukturen, wie beispielsweise den TRPV1-Rezeptor, und interagiert unter anderem mit Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmetransportern. Neben THC werden Cannabidiol, Cannabinol und Cannabichromen sowie weitere Stoffe aus der Cannabispflanze, wie z. B. Terpene, als medizinisch wirksam diskutiert. Es gibt jedoch nur begrenzte Evidenz für die Effektivität von Cannabinoiden bei chronischen Schmerzen ohne maligne Grunderkrankung (9). Die verfügbaren Daten legen nahe, dass die Anzahl der Patienten, bei denen die Behandlung erfolgreich ist, gering ist, während diejenigen, die relevante Nebenwirkungen erleben, vergleichsweise hoch ist.

Laut aktueller Literatur ist es nicht belegt, dass Cannabinoide analgetisch gut wirksame Substanzen bei chronischem Schmerz sind. So zeigen mehrere Metaanalysen, dass Cannabinoide, die zur Behandlung von chronischen Schmerzen verwendet werden, die Schmerzintensität nur geringfügig reduzieren (10). Insgesamt bleibt die Behandlung mit Cannabinoiden damit Gegenstand intensiver Diskussionen, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht für eine Schmerzbehandlung zu sprechen scheint. Im Gegensatz dazu beruht das steigende Interesse der Patientinnen und Patienten an einer Behandlung mit Cannabinoiden auf Berichten über eine relevante Verbesserung von Symptomen - insbesondere bei der Darstellung in den Medien (11). Hier wurden Cannabinoide zur Behandlung verschiedenster Symptome eingesetzt und verbesserten gleichsam die Lebensqualität von chronischen Schmerzpatientinnen und -patienten in anderen Bereichen, wie z. B. Einschränkung in den Aktivitäten des täglichen Lebens, Angstzustände, emotionale Belastung oder die Erträglichkeit von Schmerzen.

Studienendpunkte und multimodale Schmerztherapie

Möglicherweise besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen allgemeinen Berichten und dem Behandlungsergebnis im Hinblick auf Schmerzen im Rahmen von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCTs). Wie in einer aktuellen Arbeit beschrieben, reagieren chronische Schmerzpatientinnen und -patienten sehr heterogen auf Veränderungen und externe Stressoren, weshalb sie individuell unterschiedliche mentale, physische oder soziale Bewältigungsaktivitäten benötigen (11).

Da in vielen Studien lediglich eine begrenzte Wirkung von Cannabinoiden auf die Schmerzintensität nachgewiesen werden konnte, wurde in einigen Untersuchungen von der emotionalen und körperlichen Funktionsfähigkeit sowie den Nebenwirkungen berichtet. Betont wurde dabei, dass die Bewertung der Substanzen zur Schmerzbehandlung durch Patientinnen und Patienten von der ärztlichen Sichtweise abweichen kann (12).

Daher könnten herkömmliche Endpunkte in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), wie beispielsweise die numerische Schmerzbewertungsskala, unter Umständen nicht ideal sein, um die Effektivität von Cannabinoiden zu beurteilen. Stattdessen sollten sie durch die Erfassung von vom Patienten berichteten Gesundheits- und Lebensqualitätsmerkmalen ergänzt werden (12). Derartige Variablen, im Englischen als "Patient-Reported Outcome Measures" (PROMs) benannt, repräsentieren patientenbezogene Erfahrungen der Krankheitsveränderung und wurden bereits 2008 als relevante Dimension für die Durchführung von Studien in der Schmerzmedizin diskutiert.

Die Deutsche Schmerzgesellschaft definiert die interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie als simultane, kontextbezogene, zeitlich und aufeinander abgestimmte, umfassende Strategie zur Behandlung chronischer Schmerzpatientinnen und Patienten unter Integration verschiedener somatischer, physikalischer sowie psychischer Behandlungsansätze mit identischen und im Therapeutenteam abgestimmten Therapiezielen. Die standardisierte Behandlung wird von einem ärztlichen Team unterschiedlicher Fachrichtungen, psychotherapeutischem oder psychologischem Personal und weiteren Fachrichtungen, wie Physiotherapie oder Ergotherapie durchgeführt. Die objektive und subjektive Wiederherstellung mit erhöhter Kontrollierbarkeit und dem Kompetenzgefühl der Patientinnen und Patienten ist das zentrale Ziel dieses ressourcenorientierten Ansatzes (13).

Die multimodale Schmerztherapie des chronischen Schmerzes bezieht sich auf ein komplexes Krankheitsbild und wird gleichzeitig unter verschiedenen Krankheitsentität und Behandlungsumgebungen angeboten. Die Messung der Wirksamkeit einer multimodalen Schmerztherapie ist daher eine der grundlegendsten Herausforderungen bei der Vermittlung klinisch relevanter Informationen (14). Die Beurteilung der Wirksamkeit der multimodalen Schmerztherapie in klinischen Studien und in der Routineversorgung ist derzeit recht heterogen. Insbesondere die Wirksamkeit in Hinblick auf eine Schmerzreduktion ist in der multimodalen Schmerztherapie nicht immer Hauptgegenstand, sondern vielmehr ist das Erreichen einer höheren Alltagskompetenz sowie physikalisch-medizinischen und psychischen Belastbarkeit Gegenstand zahlreicher Interventionen in diesem Ansatz. Demgegenüber haben Studien zur Schmerztherapie meist primär eine Reduktion der Schmerzintensität zum Endpunkt. Dies führt dazu, dass Studien und Behandlungsansätze gemäß den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin nicht verlässlich miteinander verglichen werden können. Dies stellt eine wesentliche Barriere bei der klinischen Entscheidungsfindung dar. Aktuelle Bemühungen, wie die IMMPACT-Initiative (Initiative zur Weiterentwicklung von Methoden, Messungen und Schmerzbewertungen in klinischen Studien) (15), konzentrieren sich in erster Linie auf die Verbesserung der Methodik in klinischen Studien. Insbesondere die multimodale Schmerztherapie mit ihren spezifischen Therapiezielen scheint von anderen medizinischen Studien abweichende Endpunkte zu benötigen. In den letzten Jahrzehnten wurde hinsichtlich relevanter biopsychosozialer Konzepte zu chronischen Schmerzen geforscht, die bisher nicht berücksichtigt wurden, aber in der multimodalen Schmerztherapie von hoher Relevanz sein könnten.

Vor diesem Hintergrund versuchen an der klinischen Versorgung orientierte Initiativen, wie **VAPAIN** (Validation and Application of a patient relevant core outcome set to assess

effectiveness of multimodal PAIN therapy), die Frage nach der Wirksamkeitsmessung in der multimodalen Schmerztherapie zu beantworten und bringen neue Perspektiven in die laufende Diskussion ein (15).

In Anlehnung an andere Standards in der Gesundheitsforschung zielt VAPAIN darauf ab, Messinstrumente (engl. Core Outcome Set, COS) für die multimodale Schmerztherapie zu entwickeln. Eine wünschenswerte Akzeptanz eines derartigen COS kann jedoch nur im Konsens mit den betroffenen Interessengruppen erreicht werden. Für VAPAIN bestehen diese Interessengruppen aus ärztlichen und pflegerischen Expertinnen und Experten mit Spezialisierung in der Schmerzmedizin, physio- und psychotherapeutischem Personal, Forschenden sowie Patientinnen und Patienten. Unter der Schirmherrschaft von IMMPACT nahmen 27 Spezialistinnen und Spezialisten aus Wissenschaft, Regierungsbehörden und der pharmazeutischen Industrie an einem Konsenstreffen teil und identifizierten Kernergebnisbereiche, die in klinischen Studien zur Behandlung von chronischen Schmerzen berücksichtigt werden sollten. Es bestand Einigkeit darüber, dass die folgenden sechs Kerndomänen repräsentiert sein müssen: (a) Schmerz, (b) körperliche Funktion, (c) emotionale Funktion, (d) Teilnehmerbewertungen hinsichtlich der Verbesserung und Zufriedenheit mit der Behandlung, (e) Symptome und unerwünschte Ereignisse, (f) Disposition der Teilnehmenden (z. B. Einhaltung des Behandlungsschemas und Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Studie) (16).

Weiterentwicklung der Hochschulambulanzen am Beispiel der Charité

Durch die Berücksichtigung individueller Gesundheitsmerkmale in Therapieentscheidungen könnte die langfristige Verbesserung der Behandlungsqualität und Lebensqualität erreicht werden. Aus diesem Grund haben einige Abteilungen der Charité bereits seit mehreren Jahren patientenberichtete Ergebnismessungen (PROMs) implementiert. Es ist geplant, diese Praxis zukünftig in allen Hochschulambulanzen sowie bei stationären Aufnahmen zu etablieren. Dabei soll eine standardisierte Befragung der Patientinnen und Patienten als ergänzende Maßnahme zur medizinischen Anamnese durchgeführt werden, und diese wird durch automatische Follow-ups unterstützt.

Ab dem Jahr 2024 könnten aufgrund dieser Erhebungen digitale patientenberichtete Ergebnismessungen (PROMs) von bis zu 800.000 Patientinnen und Patienten pro Jahr verfügbar sein. Die Daten, die die körperliche, psychische und soziale Gesundheit betreffen, werden direkt vor Ort über Tablets oder die persönlichen Endgeräte der Patientinnen und Patienten erfasst.

Die Ergebnisse stehen dem Behandlungsteam in Echtzeit zur Verfügung. Unabhängig von der spezifischen Erkrankung verwenden alle Abteilungen einen standardisierten Fragebogen zur Bewertung der allgemeinen Gesundheits- und Lebensqualität. Zusätzlich dazu wird die Datenerfassung durch einen krankheitsspezifischen Fragebogen ergänzt, der auf das jeweilige Krankheitsbild der betroffenen Patientinnen und Patienten zugeschnitten ist (16). Patientenberichtete Ergebnismessungen (PROMs) können entweder generisch sein oder auf eine spezifische Krankheit abzielen. Sie können für verschiedene Versorgungseinstellungen (Grundversorgung, Krankenhaus, Versorgung älterer Patienten) oder bestimmte Aspekte der Versorgung (Informationsfluss, Autonomie, Koordination usw.) entwickelt werden. PROMs können sowohl zur individuellen Patientenbetreuung als auch als Grundlage für bevölkerungsbezogene Versorgungsstrategien (population-based approach) dienen (17), (18).

Einige Beispiele von PROMs sind:

- a. Messung der Lebensqualität
- b. Erfassung von Symptombelastungen wie Schmerz oder Müdigkeit
- c. Bewertung von psychischem Distress, einschließlich Depressionen und Angststörungen
- d. Beurteilung der Funktionsfähigkeit
- e. Einschätzung des selbstberichteten Gesundheitszustands

PROMs sollten nicht isoliert betrachtet werden, sondern immer als eine ergänzende Quelle zu bereits bestehenden Indikatoren dienen. Die umfassendste Einschätzung des Behandlungserfolgs ergibt sich erst dann, wenn alle verfügbaren Daten miteinbezogen werden. (19). Während die USA und einige europäische Länder schon seit einiger Zeit PROMs nutzen, wurden sie in der Schweiz bisher eher zurückhaltend eingesetzt (19). Es ist jedoch ein Wandel in dieser Hinsicht erkennbar. Eine steigende Anzahl von Krankenhäusern und Gesundheitsdirektionen hat Pilotprojekte initiiert. Zusätzlich wird die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) im November 2019 erstmals Daten aus diesen Pilotorganisationen in ihrem Bericht "Health at a Glance" veröffentlichen (20). Zusammenfassend erfordert die Beurteilung des Ansprechens auf eine Behandlung mit Cannabinoiden im ambulanten Bereich spezifische PROMs, die derzeit nicht etabliert sind. Auf der Basis, der seit 2017 gewonnenen klinischen Erfahrungen mit der Behandlung chronischer Schmerzen mit Cannabinoiden ergab sich die Fragestellung dieser Studie, wie sich typische PROMs bei Patientinnen und Patienten unter Cannabinoid-Therapie verändern und ob sich diese therapiebezogenen Veränderungen in PROMs darstellen lassen. Im Rahmen einer klinischen Studie sollte vor diesem Hintergrund untersucht werden, wie sich schmerzbezogene Dimensionen der Ergebnismessungen unter einer Behandlung mit

medizinischen Cannabinoiden aus Sicht der Patientinnen und Patienten verändern und ob sich diese Veränderungen quantifizieren lassen. Hierbei sollen die Dimensionen Schmerzintensität, emotionaler Stress, Tolerierbarkeit von Schmerzen und schmerzbedingte Einschränkungen der physischen Aktivitäten besonders fokussiert werden.

Material und Methoden

Studiendesign und Einschlusskriterien

In die vorliegende retrospektive Beobachtungsstudie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die sich einer ambulanten Behandlung in zwei universitären spezialisierten Schmerzambulanzen in Berlin unterzogen. Die Einrichtungen sind am Charité Campus Mitte und der Charité Virchow Klinik angesiedelt. Beide Ambulanzen bieten ein breites Spektrum an Interventionen an, einschließlich pharmakologischer, psychologischer und physikalischer Therapieoptionen, die ein ambulantes, multimodales, interdisziplinäres Therapiekonzept umfassen.

Cannabinoide zur Behandlung chronischer Schmerzen sind derzeit verfügbar für Patientinnen und Patienten mit schwerer Grunderkrankung und therapierefraktären Schmerzen, die durch standardbehandlungsmaßnahmen, nicht gelindert werden können. Nach einem Antrag auf Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen kann diese Therapieoption angeboten werden. Im Fokus dieser Studie stehen Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzzuständen von mindestens sechs Monaten Dauer. In dieser Population wurden typischerweise bereits multiple pharmakologische und nicht-pharmakologische Interventionen evaluiert, wobei die Schmerzen nicht ausreichend gelindert werden konnten. Alle Patientinnen und Patienten wurden gemäß dem bio-psycho-sozialen Krankheitsmodell vorbehandelt und werden daher von Ärztinnen und Ärzten sowie Schmerzpsychologinnen und -psychologen in der Schmerzambulanz behandelt. Die ambulante, multimodale Therapie beinhaltet pharmakologische Interventionen sowie psychologische und physiotherapeutische Maßnahmen. In diese Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischen, therapierefraktären Schmerzerkrankungen eingeschlossen, für die eine Indikation für eine Cannabinoid-Therapie von 2017 bis 2020 gestellt wurde. Ausschlusskriterien waren eine unvollständige medizinische Dokumentation oder die Durchführung einer Cannabinoid-Therapie an externer Stelle. Es erfolgte eine Beratung durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin [EA4/158/22].

Datenauswertung und Messungen

Im Rahmen dieser Studie wurden alle der Behandlungsdokumentation zu entnehmenden Routinedaten ausgewertet. Bei jedem Termin in der Schmerzambulanz beurteilen die Patientinnen und Patienten anhand eines standardisierten, an den Schmerzfragebogen der Deutschen Schmerzgesellschaft e. V. adaptierten Tagesfragebogens ihren aktuellen Status.

Der Fragebogen wurde 1998 für den Einsatz in spezialisierten Schmerzeinrichtungen entwickelt und diente der Evaluation des Therapieerfolges (21). Dabei werden wesentliche Aspekte des Schmerzerlebens aus Sicht der Patientinnen und Patienten erfasst. In der vorliegenden Studie lag der Fokus auf den folgenden PROMs:

PROM: Schmerzintensität

Zur Beurteilung der Gesamtintensität der Schmerzen im Hauptschmerzbereich während der letzten Woche wurden die Patientinnen und Patienten gefragt: „Wie würden Sie die durchschnittliche Schwere Ihrer Hauptschmerzen in der vergangenen Woche einschätzen?“ Für diese Messung wurde die numerische Schmerzskala (NRS) verwendet, wobei 0 für keinen Schmerz und 10 für maximale Schmerzintensität steht.

PROM: Emotionaler Stress

Emotionaler Stress ist stark mit Schmerzen verbunden und stellt daher einen wesentlichen Aspekt der Behandlung dar. Auf die Frage „Wie würden Sie Ihre emotionale Belastung in der vergangenen Woche einschätzen?“ antworteten die Patientinnen und Patienten anhand einer 0–10-Punkte-Likert-Skala, wobei 0 keiner emotionalen Belastung und 10 der maximalen emotionalen Belastung entsprach.

PROM: Schmerzbedingte Beeinträchtigung

Der Schmerz-Beeinträchtigungs-Index wurde erhoben. Anhand der Bewertungsskala sollte angegeben werden, bis zu welchem Grad verschiedene Aspekte des täglichen Lebens durch chronische Schmerzen beeinträchtigt werden. Dabei entsprach eine Punktzahl von 0 keiner Beeinträchtigung bei allen Aktivitäten und eine Punktzahl von 10, dass alle Aktivitäten durch die Schmerzen vollkommen gestört oder beeinträchtigt wurden.

Die folgenden Aktivitäten sollten beurteilt werden:

- a. Familie und häusliche Pflichten: Aktivitäten im Zusammenhang mit Haushalt und Familie.
- b. Erholung: Hobbys Sport und andere Freizeitaktivitäten.
- c. Soziale Aktivität: Treffen mit Freunden und Bekannten, die keine Familienmitglieder sind.

- d. Beruf: Tätigkeiten, die teilweise oder unmittelbar mit der Arbeit zusammenhängen, einschließlich Haus- oder Freiwilligenarbeit.
- e. Sexualverhalten: Häufigkeit und Qualität des Sexuallebens.
- f. Selbstversorgung: Körperpflege und selbstständiges tägliches Leben (Baden, Ankleiden usw.).
- g. lebenserhaltende Aktivität: grundlegende lebenserhaltende Verhaltensweisen (Essen, Schlafen, Atmen usw.) ([22](#)),([23](#)),([24](#)).

PROM: Schmerzerträglichkeit

Die Schmerzerträglichkeit gibt Aufschluss darüber, inwieweit die Schmerzintensität die eigene Schmerztoleranz beeinflusst ([25](#)). Zur Beantwortung der Frage “Wie würden Sie die Schmerzerträglichkeit in der vergangenen Woche einschätzen?“ beurteilten die Patientinnen und Patienten die Schmerzerträglichkeit anhand einer Likert-Skala mit folgender Zuordnung:

- 1 – “nicht relevant, ich habe überhaupt keine Schmerzen“.
- 2 – “Ich kann viele Schmerzen gut ertragen“.
- 3- “Ich kann meinen Schmerz kaum ertragen“.
- 4- “Ich kann meine Schmerzen nicht länger ertragen“.

Im Jahr 1992 entwickelten von Korff und seine Mitarbeitenden einen einfachen, kurzen Fragebogen (Tabelle 1) , ([26](#)) zur Beurteilung der Schwere chronischer Schmerzprobleme “Chronic Pain Grade (CPG)“. So wurde eine Studie durchgeführt, um die psychometrischen Eigenschaften der übersetzten deutschen Version der Leitlinie bei einer Population von Rückenschmerzpatientinnen und -patienten in der Grundversorgung (n=130) zu analysieren. Die Faktorenanalyse ergab zwei Faktoren, die 72% der Varianz des Fragebogens ausmachten. Der erste Faktor „Disability Score“ (53,56% der Varianz) zeigte eine gute interne Konsistenz (alpha = 88), während die interne Konsistenz des zweiten Faktors „charakteristische Schmerzintensität“ moderat (alpha = 68) war. Die Zuverlässigkeit des gesamten Instruments war gut (alpha=82). Der CPG und seine Subskalen weisen mäßige bis hohe Beziehungen zu anderen Instrumenten zur Beurteilung der Beeinträchtigung des Patienten (FFbH-R, Pain Disability Index PDI) auf. Zusätzlich wurden schwache bis mäßige, aber signifikante Korrelationen zwischen dem CPG und anderen Maßen zur Einstufung und Einstufung chronischer Schmerzen (MPSS, RGS) gefunden.

Darüber hinaus wurden positive Korrelationen zwischen dem CPG und sowohl der Frequenz von Arztbesuchen als auch der Häufigkeit der Einnahme von Schmerzmitteln festgestellt.

Tabelle 1: Darstellung der Berechnung des Schweregrades nach v. Korff (26)

	Berechnung	Bewertung	Schweregrad
1) Schmerzintensität	Mittelwert (11a + 11b + 11c / 3) x 10	Charakteristische Schmerzintensität 0 = keine Schmerzen bis 49 = gering ab 50 = hoch	0=kein Schmerz Geringe Schmerzintensität und minimale Beeinträchtigung (<3 Disability-Punkte)
2) Beeinträchtigung	Mittelwert (12b + 12c + 12d / 3) x 10 Disability-Score: 0-29 = 0 30-49 = 1 50-69 = 2 >70 = 3	Disability-Punkte Summe aus: Disability-Score und Disability- Tagen 0-6 Punkte	1=hohe Schmerzintensität und geringe Beeinträchtigung (< 3 Disability-Punkte) 2=hohe schmerzbedingte Beeinträchtigung, mäßig limitierend (3-4 Disability-Punkte)
3) Beeinträchtigungstage	Antwort auf Frage 12a 0 - 3 Tage = 0 4 - 7 Tage = 1 8 - 15 Tage = 2 >16 Tage = 3		3=hohe schmerzbedingte Beeinträchtigung; stark limitierend (5-6 Disability-Punkte)

Die berichteten Ergebnisse legen nahe, dass die deutsche Version der Leitlinie ein valides und nützliches Instrument ist, wenn eine kurze und einfache Methode zur Einstufung der Schwere chronischer Schmerzen benötigt wird. Die deutsche Version führt zu einer besseren Vergleichbarkeit von deutsch- und englischsprachigen Studien und erleichtert eine internationale Zusammenarbeit auf diesem Forschungsgebiet.

Das subjektive Erleben einer schmerzassoziierten Beeinträchtigung hat einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung chronischer Schmerzen (27). Auf die Frage “Wie würden Sie die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten (Arbeit, Haushalt, soziales Leben) durch Schmerzen bewerten?” antworteten die Patientinnen und Patienten anhand einer 0–10-Punkte-Likert-Skala, wobei 0 für keine Störung und 10 für maximale „Unfähigkeit, irgendwelche Aktivitäten

auszuführen“ steht. Zusätzlich wurden der Behandlungs--dokumentation die Diagnosen, Medikamente und von den Patientinnen und Patienten berichteten Nebenwirkungen entnommen.

Statistische Analyse

Bei der statistischen Analyse der Studiendaten werden Mittelwert und Standardabweichung für diskrete Daten verwendet. Der Median mit 25 - 75% - Quartil findet für ordinale Daten oder nicht-normalverteilte Daten Anwendung. Dichotome Größen werden in Prozent und als absolute Anzahl wiedergegeben. Die Analysen des statistischen Signifikanzniveaus wurden gegebenenfalls unter Verwendung von Mann-Whitney – U-Tests oder exakten Fisher-Tests durchgeführt. Für jeden der vier PROMs wurde zudem ein multivariates logistisches Regressionsmodell erstellt, das die potenziell interagierenden Faktoren der unabhängigen Variablen (PROM 1-4) enthält. Um das therapeutische Ansprechen zu definieren, wurde eine minimale relevante Differenz von 30% Reduktion der schmerzassoziierten Symptome im PROM-Bereich festgelegt und als relative Differenz vom Ausgangswert bis zum Follow-up-Besuch nach mindestens sechsmonatiger Therapie berechnet. PROMs wurden daher in eine binäre Antwortvariable als unabhängige Variable im multivariablen logistischen Regressionsmodell überführt. Auf der Basis früherer Studien und um eine Vergleichbarkeit verschiedener PROMs zu ermöglichen, wurden die folgenden Kofaktoren in alle Modelle aufgenommen: Lebensalter, weibliches Geschlecht, Tumorschmerzen, neuropathische Schmerzen, psychische Komorbidität, Dauer der chronischen Schmerztherapie in Monaten, gleichzeitige Anwendung von Co-Analgetika, gleichzeitige Opioid-Einnahme und der Cannabinoid-Typ (THC versus THC/CBD). Die Modellgüte des Regressionsmodells wurde mittels Hosmer-Lemeshow-Tests sowie vergleichenden Rückwärtsauswahl Regressionsmodellen bewertet. Im Rahmen dieser Beobachtungsstudie wurden Datenanalysen unter Verwendung von SPSS 29 (IBM) durchgeführt, wobei ein $p \leq 0,05$ das statistische Signifikanzniveau definierte. Aufgrund des explorativen Studiendesigns erfolgte hinsichtlich der Problematik multipler Testungen keine Alpha-Level-Adaption.

Ergebnisse

In beiden Schmerzambulanzen wurden über einen Zeitraum von vier Jahren mehr als 10.000 Patientenkontakte beobachtet. Innerhalb dieser Population wurden insgesamt N=81 Patientinnen und Patienten mit einer neuen Cannabinoid-Behandlung während des Studienzeitraums identifiziert. Diese chronischen Schmerzpatientinnen und -patienten zeigten kein Ansprechen auf bisherige therapeutische Interventionen und wurden daher nach der Entscheidung im Behandlungsteam einer Cannabinoid-Therapie zugeführt. Dazu wurde zunächst ein Antrag an die Krankenkassen gestellt. Insgesamt wurden 65% der Patientinnen und Patienten am Campus Charité Mitte und 35% am Campus Virchow Klinikum identifiziert. Es erhielten N=70 der insgesamt 81 Patientinnen und Patienten in beiden Ambulanzen eine Genehmigung für Cannabinoide. Nach der Datenanalyse zur weiteren Versorgung standen in N=64 Fällen der Studienpopulation vollständige Daten zur Analyse zur Verfügung.

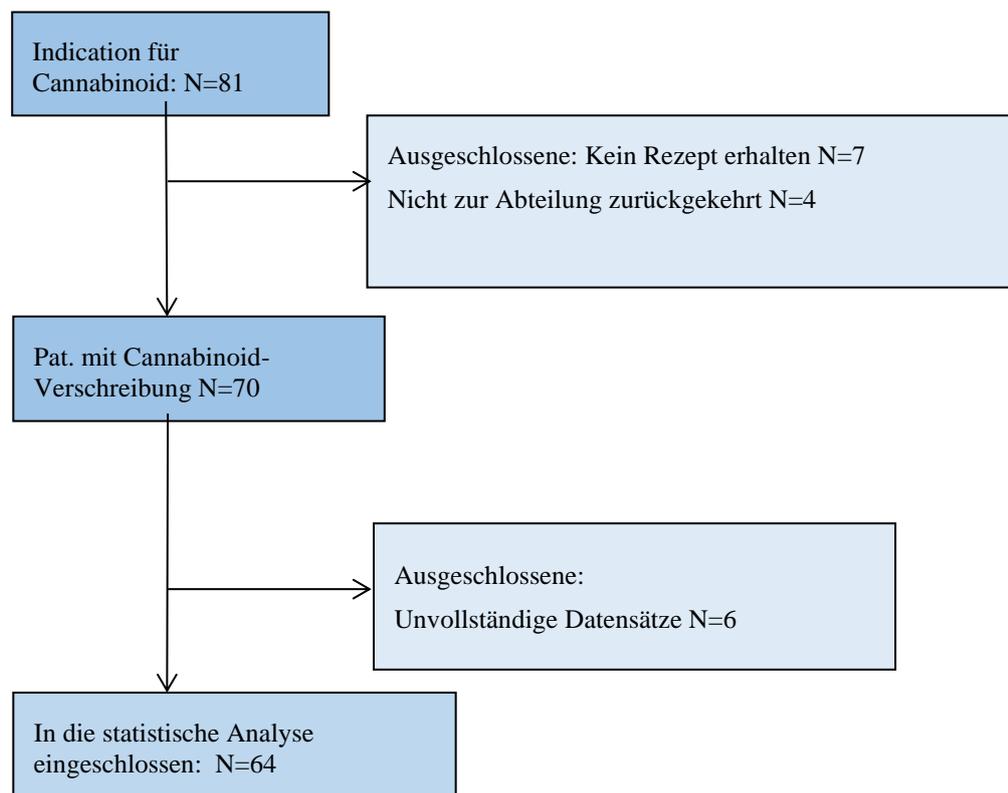


Abbildung 1: Studiendiagramm zum Studieneinschluss der Patientinnen und Patienten .

Die Studienpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Schmerzzuständen von mehr als sechs Monaten Dauer (Tabelle 2). Der Frauenanteil liegt bei 46% und es besteht eine relativ breite Altersspanne mit einem mittleren Alter von 62 Jahren, wobei 12,5% jünger als 40 Jahre und 30% älter als 70 Jahre waren.

Die Stichprobe enthält 51,6% (N=33) Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer chronischen Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren gemäß aktueller ICD-10. Dabei handelt es sich um eine chronische Schmerzstörung physiologischer Genese, deren Ausprägung und Verlauf jedoch maßgeblich von psychischen Prozessen beeinflusst werden (27). Schmerzen aufgrund von Malignität wurden bei 29,7% (N=19) der Patientinnen und Patienten festgestellt und 28,1% (N=18) litten unter chronischen neuropathischen Schmerzen. Eine Behandlung mit Co-Analgetika erfolgte bei 67,2% (N=43) der Patientinnen und Patienten, während 54,7% (N=35) Opiode erhielten. Vor der Cannabinoid-Therapie wurden die Patientinnen und Patienten mit einem Median [25–75%-Quartil] von 25 Monaten [12–44] wegen chronischer Schmerzen behandelt.

Tabelle 2: Basischarakteristika von N=64 chronischen Schmerzpatientinnen und -patienten mit neuer Cannabinoid-Behandlung

Basischarakteristika	<ul style="list-style-type: none"> • Studienpopulation • N=64
<ul style="list-style-type: none"> • Alter (Jahre), MW ± SD • Median (25-75 %-Quartil) • Minimal - Maximal 	<ul style="list-style-type: none"> • 62,1±16.2 • 66 (51-75) • 22-90
<ul style="list-style-type: none"> • Weibliches Geschlecht 	<ul style="list-style-type: none"> • 30 (46,8%)
Primäre Indikationsdiagnostik <ul style="list-style-type: none"> • Chronischer Schmerz mit somatischen und psychischen Faktoren • Malignität • Neuropathische Schmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> • 33 (51,6%) • 19 (29,7%) • 18 (28,1%)
Begleitende pharmakologische Behandlung <ul style="list-style-type: none"> • Co-Analgetika • Opioid 	<ul style="list-style-type: none"> • N=43 (67,2%) • N=35 (54,7%)

Cannabis und dessen unerwünschte Wirkungen

Den meisten Patientinnen und Patienten (N=49, 77%) wurde Dronabinol verschrieben. Andere Präparate waren Sativex (N=13, 20%) sowie ein Vollspektrumextrakt (Tilray 10/10, N=1, 2 %) und Cannabinoid-Blüten (N=4, 6%).

Im Verlauf der Dosistitration brachen 14 % (N=9) der Patientinnen und Patienten die Cannabinoid-Therapie ab. Als Gründe wurden hauptsächlich Nebenwirkungen (N=2 Übelkeit, N=1 Schwindel, N=1 fortschreitende Herzinsuffizienz, N=1 Angina pectoris), unzureichende Wirksamkeit (N=2) und der Wunsch nach Cannabinoid-Blüten (N=1) angegeben.

Änderung der Verwendung von Opioiden

Gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten wurde eine Dosisreduktion oder das Absetzen einer laufenden Opioid-Anwendung als Ziel der Schmerztherapie bei der Behandlung mit Cannabinoiden diskutiert. Das Ziel des Absetzens wurde von N = 14 Patientinnen und Patienten (22%) erreicht und eine Dosisreduktion von N = 6 (9%). Bei N = 14 Patientinnen und Patienten (22%) wurde die Dosis der Opioidtherapie konstant beibehalten.

Verlaufsanalyse der Auswirkungen auf den Gesundheitszustand (PROMs)

In Tabelle 3 sind die Änderungen der patientenbezogenen Ergebnismessungen zusammengefasst aufgeführt und in Abbildung 2 graphisch dargestellt. Darauf wird in den Folgekapiteln näher eingegangen.

Tabelle 3: Veränderung von Schmerzintensität, Emotionaler Belastung, körperlicher Beeinträchtigung, Erträglichkeit von Schmerzen vor und nach Beginn der Cannabinoid-Behandlung

	Grundlinie	Nachverfolgung	relative Differenz	P - Wert
Schmerzintensität MW ± SD	6,7 ± 1,8	5,6 ± 2	-14,9 ±22,6%	<0.001
Emotionale Stress	5,9 ± 2,5	5,1 ± 2,6	-7 ± 46,5%	p=0.007
Körperliche Beeinträchtigung	6,9 ± 2,2	5,8 ± 2,4	-9,2 ± 43,5%	p<0.001
Erträglichkeit	3.3 ± 0.7	2.9 ± 0.8	-11 ± 23,4%	p<0.001

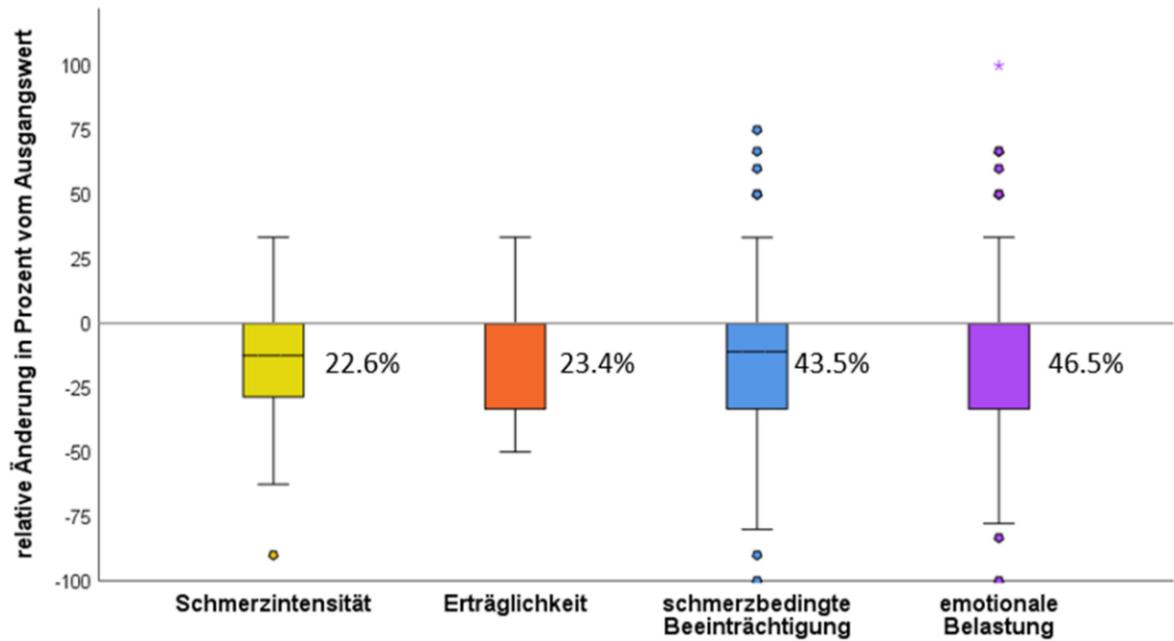


Abbildung 2: PROM-Verläufe während der Behandlung mit Cannabinoiden. Farbige Punkte stellen Datenpunkte (Ausreißer) dar, die einen Interquartilbereich von 1,5* bis 3,0* zum 1. oder 3. Quartil haben. Sterne kennzeichnen Datenpunkte (Ausreißer), deren Abstand größer als 3,0* Interquartilbereich ist .

Schmerzintensität

Die von den Patientinnen und Patienten bewertete mittlere Schmerzintensität zeigte eine signifikante Veränderung nach Beginn der Behandlung mit einem Cannabinoid ($p < 0,001$, Tabelle 3). Die durchschnittliche Veränderung lag bei $-1 \pm 1,8$ Punkten. Basierend auf dem Kriterium einer klinisch relevanten Reduktion der Schmerzintensität von mindestens 30%, würden N=14 Patientinnen und Patienten (22%) als Responder definiert.

Tabelle 4: Multivariate logistische Regressionsanalysen zum Zusammenhang zwischen mindestens 30%iger Reduktion der mittleren Schmerzintensität unter Cannabinoid-Behandlung und Kofaktoren

Variable	p	OR (EXP B)	Unteres 95% KI	oberes 95% KI
Alter	0,031	1,065	1,006	1,127
weibliches Geschlecht	0,407	0,498	0,096	2,585
Krebsschmerzen	0,948	1,059	0,189	5,934
neuropathische Schmerzen	0,238	3,536	0,434	28,796
psychische Komorbidität	0,185	4,212	0,501	35,385
Schmerzdauer (in Monaten)	0,045	1,025	1,001	1,051
gleichzeitige Anwendung von Co-Analgetika	0,335	0,442	0,084	2,321
gleichzeitige Anwendung von Opioiden	0,458	1,884	0,354	10,018
Cannabinoid-Typ (THC versus THC/CBD-Verbindung)	0,060	5,454	0,934	31,840

Die Anpassungsgüte wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test beurteilt ($p=0.690$). * $p<0.05$. ** $p<0.01$

Emotionaler Stress durch Schmerzen

Neben der Reduktion der Schmerzintensität ist die Verringerung des emotionalen Stresses ein relevantes Behandlungsziel. Vor der Cannabinoid-Therapie bewerteten die Patientinnen und Patienten ihre emotionale Belastung auf einer Likert-Skala von 0 bis 10 (0 = keine emotionale Belastung bis 10 = maximale emotionale Belastung) mit einem Durchschnittswert von $5,9 \pm 2,5$. Nach der Behandlung hatte sich der emotionale Stress auf $5,1 \pm 2,6$ Punkte ($p = 0,007$) reduziert. Somit ergab sich eine mittlere Veränderung der emotionalen Belastung um $0,8 \pm 2,3$ Punkte (Tabelle 3). Hinsichtlich des emotionalen Stresses konnten N=19 Patientinnen und Patienten (29,7 %) als Responder definiert werden, wenn eine klinisch relevante Veränderung von mindestens 30 % der NRS-Punkte vorausgesetzt wurde. Die multivariaten logistischen Regressionsanalysen für den Zusammenhang zwischen einer mindestens 30%igen Verringerung des emotionalen Stresses unter Cannabinoiden ergaben keine signifikanten Prädiktoren (Tabelle 5)

Tabelle 5: Multivariate Regressionsanalysen zum Zusammenhang zwischen mindestens 30%iger Verbesserung des emotionalen Stresses unter Cannabinoid-Behandlung Kofaktore

Variabilität	p	OR (EXP B)	Unteres 95% KI	oberes 95% KI
Alter	0,212	1,028	0,984	1,074
weibliches Geschlecht	0,922	1,068	0,284	4,015
Krebsschmerzen	0,976	1,022	0,252	4,142
neuropathische Schmerzen	0,111	3,778	0,736	19,390
psychosomatische Schmerzen	0,996	1,003	0,231	4,365
Schmerzdauer (in Monaten)	0,207	1,013	0,993	1,033
gleichzeitige Anwendung von Co-Analgetika	0,326	0,512	0,135	1,948
gleichzeitige Anwendung von Opioiden	0,160	2,589	0,687	9,759
Cannabinoid-Typ (THC versus THC/CBD compound)	0,975	0,976	0,208	4,578

Die Anpassungsgüte wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test beurteilt ($p=0,348$). * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Schmerzbedingte körperliche Beeinträchtigung

Vor der Therapie mit einem Cannabinoid bewerteten die Patientinnen und Patienten ihre schmerzbedingte körperliche Beeinträchtigung auf einer Likert-Skala von 0 bis 10 mit einem Mittelwert von $6,9 \pm 2,2$. Diese konnte nach Behandlungsbeginn auf $5,8 \pm 2,4$ Punkte ($p < 0,001$) reduziert werden, was einer mittleren Veränderung von $-1,1 \pm 2,3$ Punkten entspricht (Tabelle 3). Basierend auf dem Ansprechkriterium einer klinisch relevanten Verringerung der schmerzbedingten körperlichen Beeinträchtigung um mindestens 30% der NRS-Punkte, würden N=20 Patientinnen und Patienten (31,3%) als Responder definiert werden.

Tabelle 6: Multivariate Regressionsanalysen zum Zusammenhang zwischen mindestens 30%iger Verbesserung der schmerzbedingten körperlichen Beeinträchtigung unter Behandlung mit Cannabinoiden und Kofaktoren, (Modellgüte Hosmer-Lemeshow-Test $p=0,916$)

Variabilität	p	OR (EXP B)	Unteres 95% KI	oberes 95% KI
Alter	0,251	1,024	0,983	1,068
weibliches Geschlecht	0,144	2,989	0,688	12,983
Krebsschmerzen	0,877	1,122	0,262	4,802
neuropathische Schmerzen	0,440	0,568	0,135	2,386
psychosomatische Schmerzen	0,151	3,834	0,612	24,014
Schmerzdauer (in Monaten)	0,217	1,014	0,992	1,035
gleichzeitige Anwendung von Co-Analgetika	0,118	0,318	0,076	1,336
gleichzeitige Anwendung von Opioiden	0,904	1,088	0,278	4,255
Cannabinoid-Typ (THC versus THC/CBD compound)	0,008	9,091	1,800	45,916

Die Anpassungsgüte wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test beurteilt ($p=0.916$). * $p<0.05$. ** $p<0.01$.

Schmerzerträglichkeit

Die Patientinnen und Patienten bewerteten die Erträglichkeit ihrer Schmerzen auf einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = nicht relevant, ich habe überhaupt keine Schmerzen, 4= ich kann meine Schmerzen nicht länger ertragen).

Vor der Behandlung mit Cannabinoiden bestand eine geringe Erträglichkeit der Schmerzen mit einem Mittelwert von $3,3 \pm 0,7$.

Nach Behandlungsbeginn verbesserte sich diese auf $2,9 \pm 0,8$ ($p < 0,001$), was einer mittleren Veränderung der Erträglichkeit von $0,4 \pm 0,8$ Punkten entspricht (Tabelle 3).

Im Hinblick auf die Schmerzerträglichkeit konnten $N = 16$ Patientinnen und Patienten (25%) als Responder definiert werden, unter der Annahme, dass eine Veränderung dieser Variablen um mindestens 30% der NRS-Punkte klinisch relevant ist.

Die multivariate logistische Regressionsanalyse zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von Opioiden signifikant mit einer mindestens 30%igen Verringerung der Schmerzerträglichkeit unter Cannabinoiden korrelierte (Tabelle 7).

Tabelle 7: Multivariate Regressionsanalysen zum Zusammenhang zwischen einer mindestens 30%igen Verbesserung der Schmerzerträglichkeit unter Cannabinoid-Behandlung und Kofaktoren

Variabilität	p	OR (EXP B)	Unteres 95% KI	oberes 95% KI
Alter	0.733	1.008	0.963	1.055
weibliches Geschlecht	0.835	1.164	0.278	4.873
Krebsschmerzen	0.063	4.410	0.924	21.036
neuropathische Schmerzen	0.935	0.938	0.202	4.357
psychosomatische Schmerzen	0.368	2.158	0.404	11.516
Schmerzdauer (in Monaten)	0.123	1.017	0.996	1.038
gleichzeitige Anwendung von Co-Analgetika	0.134	3.449	0.682	17.438
gleichzeitige Anwendung von Opioiden	0.019	6.297	1.347	29.264
Cannabinoid-Typ (THC versus THC/CBD compound)	0.911	1.097	0.215	5.595

Die Anpassungsgüte wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test beurteilt ($p=0.039$). * $p<0.05$. ** $p<0.01$

Überlappung der Antworten in den vier PROM-Dimensionen

Für die Analyse der Veränderungen in den vier PROM-Dimensionen (Abbildung 2 und Tabelle 8) wurden die angegebenen Antwortkriterien verwendet und in ihren vier PROMs gegenübergestellt (siehe Abbildung 3). Während der Cannabinoid-Behandlung war bei N = 27 Patientinnen und Patienten (42,2%) keine signifikante Veränderung feststellbar, wohingegen bei N = 37 (57,8%) mindestens eine signifikante Veränderung zu beobachten war. Von einer Verbesserung in mindestens drei PROM-Dimensionen berichteten N = 10 Patientinnen und Patienten (16%).

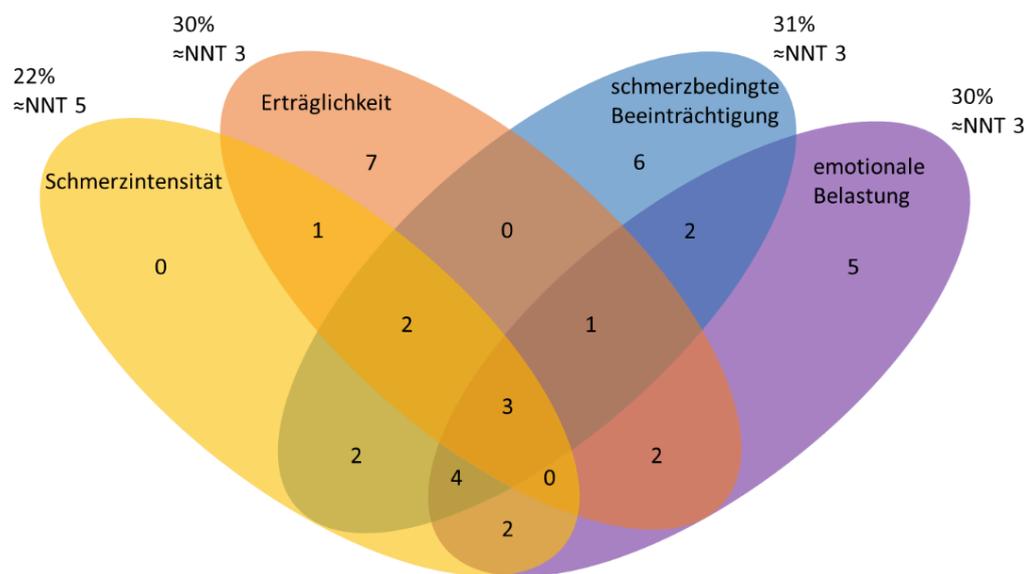


Abbildung 3: Responder Überlappung in den vier PROMs.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse der qualitativen Analyse zur Verbesserung von PROM-Kategorien im Verlauf einer Cannabinoid-Behandlung

		Häufigkeit Patientinnen und Patienten: Anzahl N	Prozent (%)
Anzahl der PROM Kategorien	0	27	42,2
	1	18	28,1
	2	9	14,1
	3	7	10,9
	4	3	4,7
	Gesamt	64	100,0

Diskussion

In Deutschland sind etwa 8-16 Millionen Menschen von chronischen Schmerzen betroffen, wobei 3,4 Millionen so schwer beeinträchtigt sind, dass sie auf eine spezialisierte Schmerztherapie angewiesen sind (28) , (29) ,(8). Chronische Schmerzen stellen eine der kostspieligsten Volkskrankheiten dar, wobei allein die jährlichen Ausgaben für chronische Rückenschmerzen auf etwa 50 Milliarden Euro geschätzt werden. Die hohen Kosten resultieren hauptsächlich aus Ausgaben für Krankengeld, Arbeitsausfall und Erwerbsunfähigkeitsrente (29), (30) , (8).

Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen befinden sich zu 70% in allgemeinmedizinischer, zu 27% in orthopädischer und nur zu 2% in schmerztherapeutischer Behandlung (31). Etwa jeder fünfte der Patientinnen und Patienten in hausärztlichen Praxen klagt über chronische Schmerzen. Rücken- und Gelenkschmerzen sind hier sehr häufig, ebenso die Komorbiditäten, wie Angst, Depression sowie Somatisierungs- und posttraumatische Belastungsstörung. Bemerkenswerterweise korrelieren Organbefund und Ausmaß der geklagten Beeinträchtigungen sehr häufig nicht miteinander (32),(33).

Lange waren Cannabis-Medikamente in Deutschland nur zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose zugelassen (2), (34). Die sogenannte Cannabisverordnung von 2017 nimmt eine außergewöhnliche Rolle in der Rechtsprechung ein. Die Gesetzesänderung ermöglicht es den gesetzlichen Krankenkassen, die Kosten für die Behandlung mit Cannabis als Therapieoption zu übernehmen (2), (35).

Mit einem Anteil von 69% wurde die überwiegende Mehrheit der Anträge positiv beschieden. Bei der Mehrzahl der Ablehnungen verwies der Medizinische Dienst der Krankenkassen (MDK) auf alternative Therapieoptionen, die im Einzelfall besser geeignet sind (2), (35). Gemäß der nun vorgelegten Cannabis-Begleiterhebung der Bundesopiumstelle zu mehr als 21.000 Fällen wurden die meisten Anträge auf Kostenübernahme zur Behandlung von chronischen Schmerzen gestellt. Während einerseits in rund 70% der Fälle von einer Besserung der Symptomatik unter Cannabinoiden berichtet wird, wurden ebenfalls zahlreiche Nebenwirkungen angegeben. So ist in der Begleiterhebung sehr häufig Müdigkeit als Nebenwirkung dokumentiert, daneben Übelkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Konzentrations-, See-, Gedächtnis- und Gleichgewichtsstörungen, Desorientierung, Depressivität, Lethargie, Appetitsteigerung und Gewichtszunahme, euphorische Stimmung und Diarrhoe. Zudem wurde seltener das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen, wie Palpationen und Tachykardien, Wahnvorstellungen,

Halluzinationen sowie Suizidgedanken, angegeben. Hinsichtlich dieser Begleiterhebung besteht allerdings in der deutschen Ärzteschaft aufgrund zahlreicher methodischer und inhaltlicher Kritikpunkte ein Diskurs, der auch aktuell in entsprechenden Publikationsorganen geführt wird (35).

Die Nutzung von Cannabis als medizinisches Mittel wird in Deutschland weitgehend positiv aufgenommen. Laut einer aktuellen Umfrage von Forsa im Auftrag der Techniker Krankenkasse unterstützen 92% der Befragten die neue Regelung, und 47% sprechen sich sogar dafür aus, Cannabis auch bei weniger schweren Erkrankungen einzusetzen. Es ist jedoch erwähnenswert, dass sowohl die begrenzte wissenschaftliche Evidenz als auch mögliche Nebenwirkungen dieser Therapie in der Öffentlichkeit nicht ausreichend diskutiert werden (9).

Derzeit verfügbare Belege deuten darauf hin, dass Cannabis zur Behandlung chronischer Schmerzen nur mäßig wirksam ist, wobei die positiven Wirkungen teilweise durch potenziell schwerwiegende Schäden aufgehoben werden können. Weitere Ergebnisse aus größeren, gut konzipierten Studien sind erforderlich, um das Risiko-Nutzen-Verhältnis besser darstellen zu können (36).

In der vorliegenden Studie konnte bei einer begrenzten Anzahl (N = 64) von Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen, die auf eine vorherige ambulante multimodale Behandlung nicht angesprochen hatten, Unterschiede hinsichtlich der patientenbezogenen Ergebnismessungen nach einer Cannabinoid-Therapie festgestellt werden. Bei den Dimensionen mit einer relevanten Veränderung wurden eine leicht reduzierte Schmerzintensität sowie eine verringerte körperliche Beeinträchtigung durch Schmerzen festgestellt, wobei 22% (NNT~5) und 31% (NNT~3) der Patientinnen und Patienten mit mindestens 30%iger Veränderung ansprachen. Eine relevante Anzahl von 42% der Patientinnen und Patienten reagierte jedoch in allen vier PROMs nicht auf Cannabinoide und lediglich 5% zeigten ein Ansprechen in allen vier Dimensionen. Allerdings verbesserte sich die mittlere Veränderung der PROMs in allen vier Bereichen signifikant und eine relevante Anzahl von 30% der Patientinnen und Patienten konnte die zuvor bestehende Opioidtherapie reduzieren oder sogar beenden.

Insgesamt zeichnet sich damit eine Effektstärke entsprechend den Vorstudien für die Schmerzintensität ab, wobei eine 30%ige Reduktion der Schmerzintensität einen allenfalls geringen und klinisch nur wenig relevanten Effekt darstellt.

Zur Intensität chronischer Schmerzen wurden RCTs mit insgesamt 152 Manuskripten in einer aktuellen Metaanalyse (37) zu verschiedenen Krankheiten untersucht. Im Vergleich zu Placebo

wurden für Dronabinol und Nabiximols kleine, aber signifikante Wirkungen beschrieben, während Nabilon im Vergleich zur aktiven Kontrolle keine signifikante Wirkung zeigte. Auch andere Indikationen, wie Spastik, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetit, wurden in diese Studie einbezogen, wodurch das vielschichtige Wirkspektrum der Substanzgruppe demonstriert werden konnte.

Eine weitere Metaanalyse von RCTs ergab, dass unter Cannabinoiden eine Schmerzreduktion von mindestens 30% mit einer NNT von 11 Patientinnen und Patienten erreicht werden kann, wobei die Autoren neuropathischen Schmerz als relevante Indikation ansehen (39) Diese sowie die zuvor genannte Metaanalyse zu medizinischem Cannabis bei Schmerzen zeigt, dass bezüglich der Evidenz nach wie vor Unsicherheit besteht (38).

Studienlage zu neuropathischen chronischen Schmerzen

Als Neuropathie werden in der Literatur Schmerzen klassifiziert, bei denen eine Läsion des somatosensorischen Systems angenommen werden kann (2), (39).

Es ist interessant zu erfahren, dass Autoren einer älteren Übersichtsarbeit und Metaanalyse im Jahr 2015 im Lancet eine schwache Empfehlung gegen den Einsatz von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzen abgegeben haben. Es ist wichtig zu beachten, dass die medizinische Forschung sich ständig weiterentwickelt, und neue Erkenntnisse können sich auf die Bewertung von Therapien und Medikamenten auswirken (40). Die vorliegende Empfehlung gründet hauptsächlich auf den uneindeutigen und mitunter negativen Befunden bezüglich der Auswirkungen von Cannabinoiden in den untersuchten Studien sowie auf die potenzielle Gefahr des Missbrauchs und die langfristigen Risiken für die psychische Gesundheit bei anfälligen Bevölkerungsgruppen (9). In einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit und Metaanalyse über die Verwendung von Cannabis zur Schmerztherapie wurde festgestellt, dass Therapien, die auf Cannabis basieren, vor allem bei neuropathischen Schmerzen wirksam sein können (41). Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die verfügbaren Forschungsergebnisse zu diesem Thema insgesamt begrenzt sind. Ein Forscherteam untersuchte insgesamt 43 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Teilnehmergruppe von 2.437 Patienten. Die Mehrheit dieser Studien wurde in eine Metaanalyse einbezogen, während die verbleibenden individuell systematisch analysiert wurden. Obwohl die Ergebnisse darauf hindeuteten, dass auf Cannabis basierende Therapien in Bezug auf die Schmerzreduktion gegenüber der Placebo-Kontrolle überlegen zu sein schienen, blieb die klinische Bedeutung dieser Befunde unklar. Die analysierten Substanzen

umfassten hauptsächlich THC, CBD, Nabiximols, das synthetische THC-Präparat Nitrogen oder Benzopyranoperidin, Sativex®, Dronabinol, Nabilon und reines Cannabis (41).

Eine Metaanalyse mit insgesamt sechszehn Studien mit 1750 Patientinnen und Patienten zu cannabisbasierten Arzneimitteln versus Placebo bei der Neuropathie schloss zehn Studien zu Nabiximols sowie jeweils zwei Studien zu Nabilon, Dronabinol und Cannabisblüten ein. Es zeigte sich eine zu geringe Effektstärke (0,05–0,1) für eine 50%ige Schmerzreduktion (NNT=20, acht Studien, 1001 Patienten) und eine nur geringe Effektstärke (0,1–0,29) für eine 30%ige Schmerzreduktion (NNT=11, zehn Studien, 1586 Patienten). Zudem war eine Reduktion der Schmerzintensität von lediglich im Mittel 0,35 von 11-Punkten NRS (14 Studien, 1837 Patienten) zu verzeichnen. Cannabisbasierte Arzneimittel bewirken demnach lediglich bei einer geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten mit neuropathischen Schmerzen (NNT=20) eine leicht bessere Schmerzlinderung als eine Placebo-Behandlung. Dahingegen zeigten sich unerwünschte zentralnervöse Nebenwirkungen (z. B. Schwindel, Desorientiertheit, Übelkeit etc.) mit einer Häufigkeit von 61% nach cannabisbasierter Therapie gegenüber 29% nach Placebo-Behandlung mit einer NNH von 3. Das bedeutet, dass es nach der Behandlung von drei Patientinnen und Patienten bei einer oder einem zu einer zentralnervösen Nebenwirkung kommt (2), (42). Lee et al. betonen, dass ein höchst individueller Behandlungsplan die Basis bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen sei. Es scheint, dass Sie Informationen über eine Analyse von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zur Anwendung von medizinischem Cannabis bei neuropathischen Schmerzen teilen. Die Analyse kommt offenbar zu dem Schluss, dass eine kurzfristige, niedrig dosierte Behandlung mit vaporisiertem oder über die Mundschleimhaut verabreichtem Cannabis wirksam und sicher ist, obwohl die Patientenzahlen in den Studien begrenzt waren und die Studiendauer meist kurz war (43), (9). Eine andere aktuelle Übersichtsarbeit zu Cannabinoiden berichtet über die Ergebnisse von drei Übersichtsarbeiten zu neuropathischen Schmerzen, in denen zusammenfassend 25 RCTs betrachtet wurden. Insgesamt wurden hier 1.837 Patientinnen und Patienten über den Studienzeitraum von 15 Stunden bis 15 Wochen und unter Therapie mit Dronabinol, Nabilon, THC/CBD-Spray oder Medizinalhanf untersucht (44). In einer der analysierten Studien, einer Übersichtsarbeit, wurde ein kurzfristiger Effekt von inhaliertem Cannabis bei wenigstens einem von fünf Patientinnen und Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen nachgewiesen. Die Grundlage dieser Analysen bildeten die Ergebnisse von fünf RCTs mit insgesamt 178 Patientinnen und Patienten (45). In der ebenfalls von Häuser et al. (45) in ihre Analysen eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit von Petzke et al. (46) konnte nachgewiesen werden, dass Cannabinoide hinsichtlich der Wirksamkeit

bei neuropathischen Schmerzsyndromen einer Placebo-Behandlung geringfügig überlegen waren. Die Autoren empfehlen diese daher als mögliche Option, wenn die Erst- und Zweitlinientherapie keinen ausreichenden Effekt gezeigt hat (46). In einer weiteren von Häuser et al. (45) analysierten Übersichtsarbeit zu Schmerzen bei MS waren hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber einer Placebo-Behandlung feststellbar. Hier liegen insgesamt noch zu wenige Studien vor (insbesondere zu Arzneimittelkombinationen), um eine Empfehlung im Hinblick auf die beste Behandlungsstrategie abgeben zu können (47).

Die Autorinnen und Autoren der Cannabis-Expertise des Bundesministeriums für Gesundheit gelangen zu folgendem Schluss: Cannabinoide führen scheinbar in Metaanalysen etwas häufiger zu wenigstens 30%igen Schmerzreduktion als Placebos. Dabei sind Nabiximols hinsichtlich ihrer Wirkung am besten untersucht, Medizinalhanf wurde demnach eher kurzfristig getestet (bis zu 5 Tagen), wobei in der Beobachtung eines potentiellen Ceiling-Effektes bei höher konzentrierten Produkten (> 7% THC) berichtet wurde (48), (2).

Studienlage zu Schmerzen bei Krebs und anderen Indikationen

Eine Metaanalyse, die die meisten der in dieser Übersicht erwähnten Studien einschloss, aggregierte 28 Studien mit insgesamt 2.454 Patienten, die an chronischen Schmerzen litten. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die Patienten in diesen Studien teilweise nicht ausreichend spezifiziert waren und die Schmerzen unterschiedliche Ursachen hatten, darunter neuropathische Schmerzen, Schmerzen im Zusammenhang mit bösartigen Tumoren, Chemotherapie, Diabetes, Fibromyalgie, HIV, rheumatoider Arthritis oder muskuloskeletale Probleme. In fast der Hälfte der untersuchten Studien wurde entweder ein erhöhtes oder ein unklar definiertes Risiko für Ergebnisverzerrungen identifiziert. Whiting et al. sowie Lynch und Campbell untersuchten die zum Zeitpunkt der Analyse verfügbaren Studien mit Daten von insgesamt mehr als 6500 Teilnehmenden und gelangten jeweils zu dem Schluss, dass Cannabis wirksam und verhältnismäßig sicher ist (49).

Die Metaanalysen von Aviram und Samuelly-Leichtag zeigten, dass Therapien, die auf Cannabis basieren, bei krebserkrankten Schmerzen einen größeren Nutzen im Vergleich zur Placebo-Behandlung aufweisen können. Allerdings schien dies nicht bei akuten postoperativen Schmerzen der Fall zu sein, bei denen das Placebo wirksamer war als Cannabis. Es ist jedoch zu beachten, dass trotz der allgemeinen Tendenz der analysierten Studienergebnisse, die in die gleiche Richtung weisen, die Ergebnisse statistisch gesehen eher heterogen waren (42).

Die Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie, die Nabiximols-Spray als Begleittherapie bei anhaltenden Tumorschmerzen untersuchte, deuten darauf hin, dass es potenziell nützlich sein könnte, insbesondere in fortgeschrittenen Krebsstadien, wenn eine niedrigere Dosierung von Opioiden erforderlich ist, beispielsweise aufgrund von anfänglicher Opioid-Intoleranz (50).

(Die Autorinnen und Autoren der Cannabis-Expertise des Bundesministeriums für Gesundheit gelangen letztendlich zu dem Schluss, dass „es keine Evidenz für die Wirksamkeit von Cannabinoiden als, Add-on-Therapie für eine Schmerzreduktion von mindestens 30% oder mindestens 50% gibt, jedoch für die Verbesserung einiger, eher, weicherer und subjektiver Ergebnismaße, wie z. B. Schlaf (51).

Studienlage zu Fibromyalgie und muskuloskelettalen Schmerzen

Die bisherigen Erkenntnisse zur Anwendung von Cannabinoiden bei Fibromyalgie, muskuloskelettalen Schmerzen, rheumatoider Arthritis und tumorbedingten Schmerzen entsprechen bisher nicht den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin (9).

In Bezug auf die analgetische Wirksamkeit von Cannabinoiden bei chronischen muskuloskelettalen Schmerzen ist die Studienlage spärlicher und hinsichtlich der Ergebnisse eher uneinheitlich (51).

In einer umfangreichen Open-Label-Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2016, in dem Daten von 176 Patienten bis zum Follow-up erhoben wurden, wurde der Langzeiteffekt von medizinischem Cannabis auf Schmerzen bei 39 Patienten mit chronischen und behandlungsresistenten Schmerzen untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Einnahme von Cannabinoiden signifikant zu einer Reduktion der Schmerzintensität und der benötigten Opioid Dosis führte (52).

In einer Übersichtsarbeit, deren Ergebnisse auf Studien mit eher begrenzten Patientengruppen (von 23 bis 50 Teilnehmern pro Studie) und relativ kurzen Beobachtungszeiträumen beruhen, wird die Empfehlung ausgesprochen, den Einsatz von Cannabinoiden im Schmerzmanagement außerhalb von chronischen neuropathischen Schmerzen und in der Palliativmedizin als individuellen Therapieversuch zu betrachten. Hierbei ist zu beachten, dass solche Versuche mit potenziellen Nebenwirkungen wie Schwindel, Verwirrung oder Psychosen verbunden sein können (9),(45).

In der Cannabis-Expertise des Bundesministeriums für Gesundheit wird zusammengefasst, dass bei der Einnahme von Cannabinoiden (Nabiximols, Nabilon) als „Add-on“-Therapie bei therapierefraktären, muskuloskelettalen Schmerzen keine 30%ige oder 50%ige Schmerzreduktion

festgestellt werden konnte. Sekundäre Ergebnisparameter ergaben inkonsistente Ergebnisse (2), (49).

Für Patienten mit Fibromyalgie, die nicht auf etablierte Behandlungsoptionen in einem umfassenden Therapieansatz ansprechen, kann in einer klinischen Umgebung die kurzfristige Off-Label-Therapie mit Nabilon in Erwägung gezogen werden. Hingegen sollten Patienten mit rheumatoider Arthritis, die eine Therapie mit pflanzlichem Cannabis anstreben, darüber aufgeklärt werden, dass es in diesem Anwendungsbereich an ausreichender Datenlage mangelt. Diese Option sollte nur für diejenigen Patienten in Betracht gezogen werden, die bereits alle verfügbaren evidenzbasierten Therapieoptionen ausgeschöpft haben und unter erheblichen Symptomen und Beeinträchtigungen leiden. (2), (52). Die Wahrnehmung von Beeinträchtigungen in Bezug auf die eigene Funktionsfähigkeit spielt eine zentrale Rolle bei der Chronifizierung von Schmerzen. Diese Einschätzung, die als "Disability" bezeichnet wird, wird als eigenständige Dimension betrachtet, die weitgehend unabhängig von der Intensität der Schmerzen und den objektiv messbaren körperlichen Beeinträchtigungen, auch als "Impairment" bezeichnet, existiert (53).

Die "Disability" wird im Wesentlichen von kognitiven Faktoren beeinflusst, darunter Krankheitsmodelle, Erwartungen, Kausalzuschreibungen usw. Die Diskrepanz zwischen der somatischen Störung einerseits und der wahrgenommenen Schmerzintensität und Beeinträchtigung andererseits kann auf die Bedeutung psychischer Faktoren bei der Wahrnehmung und Bewertung der körperlichen Beeinträchtigung hinweisen. Diese Dimension hat eine wichtige prognostische Bedeutung und eignet sich gut, um die Effektivität von Therapien nachzuweisen. In Effektivitätsstudien wird nahezu immer deutlich, dass die Wiederherstellung der erlebten aktiven Funktionsfähigkeit eine wesentliche Voraussetzung für den Therapieerfolg darstellt (26).

In der vorliegenden Studie bewerteten die Patientinnen und Patienten ihre schmerzbedingte körperliche Beeinträchtigung vor der Therapie mit einem Cannabinoid auf der Likert-Skala von 0 bis 10 mit einem Mittelwert von $6,9 \pm 2,2$. Nach Behandlungsbeginn war eine Reduktion auf $5,8 \pm 2,4$ Punkte ($p < 0,001$) zu verzeichnen. Somit lag eine mittlere Veränderung der schmerzbedingten körperlichen Beeinträchtigung um $1,1 \pm 2,3$ Punkte vor (Tabelle 3).

Basierend auf dem Ansprechkriterium einer klinisch relevanten Verringerung der schmerzbedingten körperlichen Beeinträchtigung um mindestens 30% der NRS-Punkte, würden $N=20$ Patientinnen und Patienten (31,3 %) als Responder definiert werden. Die multivariaten

Regressionsanalysen zeigten eine mindestens 30%ige Verbesserung der schmerzbedingten körperlichen Beeinträchtigung unter Behandlung mit Cannabinoiden.

In einer Metaanalyse mit Daten von insgesamt 5140 Teilnehmenden stellten Wang et al. fest, dass nicht-inhalierendes medizinisches Cannabis oder Cannabinoide im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen zu einer kleinen bis sehr kleinen Verbesserung der Schmerzlinderung, der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Schlafqualität führen, zusammen mit mehreren vorübergehenden unerwünschten Nebenwirkungen (54).

Neben der Reduktion der Schmerzintensität ist die Verbesserung der emotionalen Belastung ein relevantes Behandlungsziel. Vor der Cannabinoid-Therapie bewerteten die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Studie ihre emotionale Belastung auf einer Likert-Skala von 0 bis 10 (0=keine emotionale Belastung bis 10=maximale emotionale Belastung) mit einem Durchschnittswert von $5,9 \pm 2,5$. Nach der Behandlung hatte sich diese auf $5,1 \pm 2,6$ Punkte ($p = 0,007$) reduziert. Somit ergab sich eine mittlere Veränderung der emotionalen Belastung um $0,8 \pm 2,3$ Punkte (Tabelle 3).

In der Population dieser Studie verbesserte sich die emotionale Belastung in einer relevanten Größenordnung von 30% der Symptomschwere bei 29% der Patienten. Dieser Befund wurde bisher nicht als spezifische patientenbezogene Ergebnismessung in weiteren Studien bewertet. Für Angstzustände sind nur sehr wenige Daten aus einer randomisierten Studie verfügbar, die auf eine geringe Kurzzeitwirkung von Cannabidiol hindeuten (55). Allerdings konnten insgesamt 22% der Patientinnen und Patienten der Studienpopulation die Einnahme von Opioiden beenden und etwa 10% die Dosis reduzieren. Dieser Befund ist von Interesse, insbesondere da die Population typischerweise ein orales, niedrig dosiertes Cannabinoid erhielt und mit Studien übereinstimmt, in denen eine Opioid-Abbruchrate von 64% und eine Opioid-Dosisreduktion von mehr als 50% berichtet wird (56).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer prospektiven Kohortenstudie mit über 1000 chronischen Schmerzpatientinnen und -patienten. Nach zwölfmonatiger Behandlung mit einem Cannabisbasierte Arzneimittel reduzierte sich die Schmerzintensität um 20%, Schlafstörung und affektive Schmerzkomponente um jeweils 33% sowie die Intensität von Depression und Angst um 32% bzw. 40%. Zudem bestand ein Einspareffekt von Morphinäquivalenten um 42%. Hier wird deutlich, dass nicht ausschließlich die Reduktion der Schmerzintensität im Vordergrund steht. Vielmehr erscheint die Behandlung mit Cannabinoiden mit einer Verbesserung verschiedenen relevanten Lebensbereiche verbunden, die mit chronischen Schmerzen assoziiert sind (56), (57).

Poli et al. analysierten 338 Patientinnen und Patienten mit verschiedenen chronischen Schmerzzuständen. Diese wurden über einen Zeitraum von zwölf Monaten zusätzlich zu ihrer pharmakologischen Therapie mit einem Cannabis Flos 19% behandelt (58). Schmerzmittelgebrauch, Schmerzintensität, Schmerzbeeinträchtigung, Angst und Depressionen wurden jeweils nach einem Monat sowie nach drei, sechs und zwölf Monaten aufgezeichnet. Diese Studie zeigte, dass der Cannabis ein wirksames Mittel zur Ergänzung einer traditionellen analgetischen Therapie sein kann und zu einer effektiveren Behandlung chronischer Schmerzen auf funktionaler und psychologischer Ebene führt (58). In der vorliegenden Studie bewerteten die Patientinnen und Patienten die Erträglichkeit ihrer Schmerzen auf einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = nicht relevant, ich habe überhaupt keine Schmerzen, 4= ich kann meine Schmerzen nicht länger ertragen).

Vor der Behandlung mit Cannabinoiden bestand eine geringe Erträglichkeit der Schmerzen mit einem Mittelwert von $3,3 \pm 0,7$. Nach Behandlungsbeginn verbesserte sich diese auf $2,9 \pm 0,8$ ($p < 0,001$), was einer mittleren Veränderung der Erträglichkeit von $0,4 \pm 0,8$ Punkten entspricht (Tabelle 3).

Hinsichtlich der Schmerzerträglichkeit konnten 16 von insgesamt N=64 Patienten (25%) als "Responder" definiert werden, vorausgesetzt, es trat eine klinisch bedeutsame Veränderung dieser Variable um mindestens 30% der NRS-Punkte auf. Es ist anzumerken, dass die Wirkung von medizinischem Cannabis auf Schlafstörungen bisher nicht als Hauptergebnis (primärer Endpunkt) in Studien untersucht wurde. Gelegentlich wurde in Studien, die sich hauptsächlich mit Schmerzen beschäftigten, die Auswirkung auf den Schlaf als sekundäre Messgröße erfasst. Jedoch konnte bisher kein ausreichender Nachweis für die Wirksamkeit von medizinischem Cannabis in Bezug auf Schlafstörungen erbracht werden (9).

In einer systematischen Überprüfung mit Metaanalyse zu Cannabinoiden in der Palliativmedizin, die im Jahr 2018 veröffentlicht wurde, konnten bei Krebspatienten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Verringerung von Schlafstörungen im Vergleich zur Einnahme von Placebo festgestellt werden (43).

In zwei umfassenden Übersichtsarbeiten zur Effektivität, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei anhaltenden Schmerzen infolge rheumatischer Erkrankungen wurden randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) zur Untersuchung von Fibromyalgie, Rückenschmerzen, Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis einbezogen. In einer dieser Studien, die eine vergleichsweise kurze Dauer von fünf Wochen hatte und THC/CBD bei rheumatoider

Arthritis untersuchte, wurde festgestellt, dass diese Kombinationstherapie gegenüber Placebo überlegen war. Diese Überlegenheit bezog sich nicht nur auf die Schmerzlinderung, sondern erstreckte sich auch auf die Verbesserung der Schlafqualität (53). Studien zu Schlafstörungen wurden insgesamt vergleichsweise selten durchgeführt, im Gegensatz dazu gab es jedoch deutlich mehr Studien zu chronischen Schmerzen oder Multipler Sklerose (MS), in denen Schlaf als ein ausgewerteter Endpunkt betrachtet wurde. Im Rahmen einer umfassenden systematischen Übersichtsarbeit konnte insgesamt lediglich ein möglicher Nutzen von Cannabinoiden bei der Behandlung von Schlafstörungen identifiziert werden (50).

Limitationen dieser Studie

Die vorliegende bizenrische Studie ist die erste Untersuchung in zwei ambulanten Zentren, in der medizinische Cannabinoide im Rahmen einer multimodalen Behandlung chronischer Schmerzen eingesetzt werden und der Fokus auf unterschiedlichen Dimensionen schmerzbezogener Symptome liegt. Populationen mit chronischen Schmerzen in universitätsnahen Zentren können sich von jenen in anderen Einrichtungen unterscheiden. Allerdings wurden alle Patientinnen und Patienten innerhalb der Einrichtung unselektiert in diese Untersuchung eingeschlossen, sodass typische Selektionseffekte prospektiver Studien ausbleiben und im Vergleich eine höhere externe Validität resultieren dürfte. Obwohl retrospektiver Natur, war die Stärke der Studie die konsequente Bewertung von PROMs, die bereits sehr langfristig in der Versorgung eingesetzt werden. Auf andere, nicht gemessene Behandlungsdimensionen von potenziellem Interesse wurde jedoch nicht zugegriffen und sie fehlen daher für die weitere Exploration. So wird beispielsweise die Schlafqualität im Rahmen dieser Studie nicht abgebildet, da in den Ambulanzen die entsprechenden Ergebnismaße nicht als gut extrahierbare Daten strukturiert zur Verfügung standen. Ein Studiendesign könnte darin bestehen, Patienten- und Arztperspektiven in einer qualitativen Studie zu evaluieren, um weitere Dimensionen patientenorientierter Ergebnismaße zu identifizieren. Obwohl aus nicht-randomisierten Studien typischerweise keine Rückschlüsse auf die Kausalität gezogen werden können, stimmten die Daten mit früheren prospektiven klinischen Studien überein und könnten zu einem besseren Verständnis von PROMs in der Cannabinoid-Behandlung führen.

Zusammenfassung der Diskussion

Zur Behandlung von chronischen Schmerzen werden aktuell zunehmend Cannabinoide eingesetzt. Demgegenüber zeigen Studien jedoch, dass nur wenige Patientinnen und Patienten von dieser Behandlung zu profitieren scheinen. Zudem bleibt unklar, welche Domänen von der Cannabinoid-Behandlung betroffen sind. Die vorliegende Studie ist eine der ersten, die die Auswirkungen einer Cannabinoid-Behandlung auf vier patientenbezogene Ergebnismessungen (PROMs) untersucht und vergleicht. Insgesamt zeigte sich eine Reduktion der Schmerzintensität, der emotionalen Belastung und der schmerzbedingten Beeinträchtigung sowie eine verbesserte Erträglichkeit von Schmerzen. Dabei profitierten nur rund 30% der Patienten relevant hinsichtlich der Schmerzintensität, zeigten jedoch teilweise eine Verbesserung bei anderen PROMs. Die vorliegende Studie ist insbesondere in ihrem retrospektiven, nicht-konfirmatorischen Design limitiert. Obwohl die mittleren Behandlungseffekte insgesamt begrenzt blieben, könnte aber das kumulative Ausmaß der Veränderung in mehreren Dimensionen durch die Cannabinoid-Therapie die Lebensqualität der Patienten relevant positiv beeinflussen und die Diskrepanz zwischen Studienergebnissen und Patientenpräferenzen erklären.

Literaturverzeichnis

1. Small E, Cronquist A. Practical and Natural Taxonomy for Cannabis. *Taxon*. 1976;25(4):405-35.
2. Schafer M, Tafelski S. [Cannabis and cannabinoids for the treatment of acute and chronic pain]. *Anaesthesist*. 2021;70(7):551-62.
3. Rauschert C.: *Illegale Drogen – Zahlen und Fakten im Konsum.* : Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Hrsg). Lengerich: Pabst Science Publishers ISBN: 978-3-95853-837-5; 2023.
4. Taylor AL. Addressing the global tragedy of needless pain: rethinking the United Nations single convention on narcotic drugs. *J Law Med Ethics*. 2007;35(4):556-70, 11.
5. Hazekamp A, Ware MA, Muller-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.
6. Hazekamp A, Heerdink ER. The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(8):1575-80.
7. Hasin DS, Wall M, Keyes KM, Cerda M, Schulenberg J, O'Malley PM, Galea S, Pacula R, Feng T. Medical marijuana laws and adolescent marijuana use in the USA from 1991 to 2014: results from annual, repeated cross-sectional surveys. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(7):601(8)
8. Baker, M. (2014). A Structured Review of the Economic Impact of Chronic Pain in Europe. *British Journal of Anaesthesia*, 113(4), Seiten 2-5).
9. Glaeske G, Sauer K. Cannabis-Report. SOCIUM, Universität Bremen; 2018.
10. Stockings E, Campbell G, Hall WD, Nielsen S, Zagic D, Rahman R, Murnion B, Farrell M, Weier M, Degenhardt L. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018;159(10):1932-54.
11. Petzke F, Karst M, Gastmeier K, Radbruch L, Steffen E, Hauser W, Ad-hoc-Kommission der Deutschen Schmerzgesellschaft "Cannabis in der M. [Position paper on medical cannabis and cannabis-based medicines in pain medicine]. *Schmerz*. 2019;33(5):449-65.

12. Balestra AM, Chalk K, Denke C, Mohammed N, Fritzsche T, Tafelski S. Influence of Cannabinoid Treatment on Trajectories of Patient-Related Outcomes in Chronic Pain: Pain Intensity, Emotional Distress, Tolerability and Physical Disability. *Brain Sci.* 2023;13(4).
13. Pogatzki-Zahn E, Schnabel K, Kaiser U. Patient-reported outcome measures for acute and chronic pain: current knowledge and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019;32(5):616-22.
14. Arnold B, Brinkschmidt T, Casser HR, Gralow I, Irnich D, Klimczyk K, Muller G, Nagel B, Pfungsten M, Schiltenswolf M, Sittl R, Sollner W. [Multimodal pain therapy: principles and indications]. *Schmerz.* 2009;23(2):112-20.
15. Kaiser U, Kopkow C, Deckert S, Sabatowski R, Schmitt J. Validation and application of a core set of patient-relevant outcome domains to assess the effectiveness of multimodal pain therapy (VAPAIN): a study protocol. *BMJ Open.* 2015;5(11):e008146.
16. Turk DC, Dworkin RH, Allen RR, Bellamy N, Brandenburg N, Carr DB, Cleeland C, Dionne R, Farrar JT, Galer BS, Hewitt DJ, Jadad AR, Katz NP, Kramer LD, Manning DC, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robinson JP, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Witter J. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain.* 2003;106(3):337-45.
17. Charité – Universitätsmedizin Berlin setzt flächendeckend auf patientenzentrierte Ergebnismessungen mit Heartbeat Medical [press release]. Heartbeat Medical Juli 5, 2022.
18. Churrua K, Pomare C, Ellis LA, Long JC, Henderson SB, Murphy LED, Leahy CJ, Braithwaite J. Patient-reported outcome measures (PROMs): A review of generic and condition-specific measures and a discussion of trends and issues. *Health Expect.* 2021;24(4):1015-24.
19. Schlander M. PRO („patient-reported outcomes“) und Lebensqualität in der Onkologie. *Forum.* 2020;35(5):382-90.
20. Steinbeck. V, Ernst. Sophie-Christin , Pross. Christoph. Patient-Reported Outcome Measures (PROMs): ein internationaler Vergleich.Herausforderungen und Erfolgsstrategien für die Umsetzung von PROMs in Deutschland.; 2021.
21. Kendir C, Bienassis Kd, Slawomirski L, Klazinga N, Turnau M, Terner M, Webster G, Bohm E, Hallstrom B, Rolfson O, Wilkinson JM, Lübbecke-Wolff A. International

- assessment of the use and results of patient-reported outcome measures for hip and knee replacement surgery. 2022.
22. Frettlöh J, Maier C, Gockel H, Zenz M, Huppe M. [Characterization of chronic pain patients in German pain centers : core data from more than 10,000 patients]. *Schmerz*. 2009;23(6):576-91.
 23. Denecke H, Glier B, Klinger R, Nilges P, Redegeld M, Weiss L. [Quality assurance in therapy of chronic pain. Results obtained by a taskforce of the German Section of the Association for the Study of Pain on psychological assessment of chronic pain : VI. Instruments for the assessment of disability VII. Psychological instruments for the assessment of pain relevant aspects of social interaction and communication.]. *Schmerz*. 1995;9(5):242-7.
 24. Chibnall JT, Tait RC. The Pain Disability Index: factor structure and normative data. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75(10):1082-6.
 25. Pollard CA. Preliminary validity study of the pain disability index. *Percept Mot Skills*. 1984;59(3):974.
 26. Tait RC, Chibnall JT, Krause S. The Pain Disability Index: psychometric properties. *Pain*. 1990;40(2):171-82.
 27. Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *Pain*. 1992;50(2):133-49.
 28. Arnold B, Lutz J, Nilges P, Pflingsten M, Rief W, Boger A, Brinkschmidt T, Casser HR, Irnich D, Kaiser U, Klimczyk K, Sabatowski R, Schiltenswolf M, Sollner W. [Chronic pain disorder with somatic and psychological factors (F45.41) : Validation criteria on operationalization of the ICD-10-GM diagnosis]. *Schmerz*. 2017;31(6):555-8.
 29. Kriegisch V, Kuhn B, Dierks ML, Achenbach J, Briest J, Fink M, Dusch M, Amelung V, Karst M. [Evaluation of outpatient medical pain management in Germany : Results of an internet-based cross-sectional survey among pain specialists in outpatient departments]. *Schmerz*. 2021;35(2):103-13.
 30. Hauser W, Schmutzer G, Henningsen P, Brahler E. [Chronic pain, pain disease, and satisfaction of patients with pain treatment in Germany. Results of a representative population survey]. *Schmerz*. 2014;28(5):483-92.

31. Plass D, Vos T, Hornberg C, Scheidt-Nave C, Zeeb H, Kramer A. Trends in disease burden in Germany: results, implications and limitations of the Global Burden of Disease study. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(38):629-38.
32. Akerblom S, Perrin S, Rivano Fischer M, McCracken LM. The Impact of PTSD on Functioning in Patients Seeking Treatment for Chronic Pain and Validation of the Posttraumatic Diagnostic Scale. *Int J Behav Med.* 2017;24(2):249-59.
33. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10(4):287-333.
34. König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, Vilagut G, Bruffaerts R, Haro JM, de Girolamo G, de Graaf R, Kovess V, Alonso J, investigators ESM. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:143.
35. Cremer-Schaeffer P, Schmidt-Wolf G, Broich K. [Cannabis medicines in pain management: Interim analysis of the survey accompanying the prescription of cannabis-based medicines in Germany with regard to pain as primarily treated symptom]. *Schmerz.* 2019;33(5):415-23.
36. Kurz C, Lau T. Begleiterhebung zu medizinischem Cannabis: Bedingt aussagekräftig. *Dtsch Arztebl International.* 2022;119:1290-1.
37. Martin-Sanchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JL. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med.* 2009;10(8):1353-68.
38. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Med.* 2022;20(1):259.
39. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, Dockrill B, Dubin RE, Findlay T, Kirkwood J, Fleming M, Makus K, Zhu X, Korownyk C, Kolber MR, McCormack J, Nickel S, Noel G, Lindblad AJ. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician.* 2018;64(2):111-20.
40. Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. *Pain.* 2011;152(10):2204-5.

41. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73.
42. Aviram J, Samuelli-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician.* 2017;20(6):E755-E96.
43. Mucke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Hauser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD012182.
44. Lee G, Grovey B, Furnish T, Wallace M. Medical Cannabis for Neuropathic Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(1):8.
45. Hauser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F. Cannabinoids in Pain Management and Palliative Medicine. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(38):627-34.
46. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, Abrams DI, Prasad H, Wilsey B, Indyk D, Johnson M, Sacks HS. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *J Pain.* 2015;16(12):1221-32.
47. Petzke F, Enax-Krumova EK, Hauser W. [Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled studies]. *Schmerz.* 2016;30(1):62-88.
48. Jawahar R, Oh U, Yang S, Lapane KL. A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. *Drugs.* 2013;73(15):1711-22.
49. Hoch E, Friemel C, Schneider M, Pogarell O, Hasan A, Preuss UW, Ca PP. [Efficacy and safety of medicinal cannabis: results of the CaPRis study]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2019;62(7):825-9.
50. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(24):2456-73.
51. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, Rossetti S, Sanchez R, Sun W, Wright S, Korniyeva E, Fallon MT. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of

- Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55(2):179-88 e1.
52. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Hauser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz.* 2016;30(1):47-61.
 53. Haroutounian S, Ratz Y, Ginosar Y, Furmanov K, Saifi F, Meidan R, Davidson E. The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality-of-Life Outcomes in Chronic Pain: A Prospective Open-label Study. *Clin J Pain.* 2016;32(12):1036-43.
 54. Waddell G, Newton M, Henderson I, Somerville D, Main CJ. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain.* 1993;52(2):157-68.
 55. Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, Hong BY, AminiLari M, Gallo L, Kaushal A, Craigie S, Couban RJ, Kum E, Shanthanna H, Price I, Upadhye S, Ware MA, Campbell F, Buchbinder R, Agoritsas T, Busse JW. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2021;374:n1034.
 56. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC)2017.
 57. Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain. *J Pain.* 2016;17(6):739-44.
 58. Gastmeier K, Gastmeier A, Rottmann F, Herdegen T, Böhm R. [Cannabinoids reduce opioid use in older patients with pain : Retrospective three-year analysis of data from a general practice]. *Schmerz.* 2023;37(1):29-37.
 59. Karst M. [Cannabinoids in pain medicine]. *Schmerz.* 2018;32(5):381-96.
 60. Poli P, Crestani F, Salvadori C, Valenti I, Sannino C. Medical Cannabis in Patients with Chronic Pain: Effect on Pain Relief, Pain Disability, and Psychological aspects. A Prospective Nonrandomized Single Arm Clinical Trial. *Clin Ter.* 2018;169(3):e102-e7

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nashwan Mohammed Awadh Mohammed, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema

Cannabinoide in der Therapie chronischer Schmerzen: Dimensionen der Ergebnismessungen (Cannabinoids in chronic pain therapy: Dimensions in patient related outcome measures) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die

Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

18.07.2024

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

In Bezug auf meine Anteilerklärung an den erfolgten Publikation bei den Autoren Anna Marie Balestra, Katharina Chalk, Claudia Denke, Nashwan Mohammed, Thomas Fritzsche, und Sascha Tafelski mit dem Titel Influence of Cannabinoid Treatment on Trajectories of Patient-Related Outcomes in Chronic Pain: Pain Intensity, Emotional Distress, Tolerability and Physical Disability in der Charité – Universitätsmedizin Berlin und Humboldt-Universität Berlin, Deutschland möchte ich klarstellen, welche spezifischen Beiträge ich zu den verschiedenen Abschnitten geleistet habe:

Studienpopulation und demografische Daten: Ich war verantwortlich für die Erhebung und Zusammenstellung der Daten, die in Tabelle 1 dargestellt sind. Darüber hinaus habe ich die demografischen Merkmale der Studienteilnehmer beschrieben, einschließlich Geschlecht und Altersverteilung. Im Hinblick der Statistische Analyse habe in Tabelle 1 mitgemacht.

Diagnose und PROM-Trajectories: Die Beschreibung der Diagnosekriterien und die Analyse der PROM-Trajectories (siehe Abbildung 2) wurden von uns durchgeführt. Wir haben die Datenpunkte interpretiert und die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Gruppen herausgearbeitet, insbesondere diejenigen, die mehrere responsive Trajektorien der Schmerzwahrnehmung zeigten.

Veränderungen in Schmerzintensität und damit verbundener Beeinträchtigung: Die Auswertung der Veränderungen in Schmerzintensität, physischer Beeinträchtigung, Schmerzverträglichkeit und emotionaler Belastung vor und nach Beginn der Cannabinoid Behandlung (siehe Tabelle 2) wurde von mir die Daten erhoben und wurde mit den Kollegen über die klinisch relevanten Veränderungen interpretiert und analysiert, insbesondere die Definition der "Responder" - Patienten, die eine Verbesserung von mindestens 30% zeigten.

Emotionale Belastung und Schmerzerträglichkeit: Ich habe die Bewertungen der emotionalen Belastung und Schmerzerträglichkeit vor und nach der Cannabinoid Therapie mitanalysiert (siehe Tabelle 2). Ich habe die Veränderungen in diesen Parametern bewertet und dabei geholfen, die Responder-Patienten zu identifizieren.

Multivariate Regressionsanalysen: Ich und meine Kollegen waren verantwortlich für die Durchführung der multivariaten Regressionsanalysen, um die Assoziationen zwischen verschiedenen Variablen und den Behandlungsreaktionen unter Cannabinoiden zu untersuchen (siehe Tabellen 3, 4, 5 und 6). Ich habe die Ergebnisse interpretiert und dabei geholfen, potenzielle Einflussfaktoren zu identifizieren.

In unserer Forschungsarbeit haben wir festgestellt, dass mehr als Hälfte der Patient:innen eine klinische Verbesserung berichteten. Trotz dieser positiven Entwicklung gab es einen erheblichen Unterschied im Verlauf der verschiedenen schmerzassoziierten Dimensionen. Die Behandlungseffekte blieben in einzelnen Bereichen begrenzt, jedoch könnte die kumulative Veränderung in mehreren Dimensionen die Lebensqualität der Patient:innen relevant beeinflussen. Unsere Untersuchungen haben verdeutlicht, dass eine alleinige Bewertung des Therapieerfolgs anhand der numerischen Schmerzintensität nicht ausreicht, um die multidimensionalen Auswirkungen angemessen zu erfassen.

Besonders wichtig ist zu betonen, dass bei der multimodalen Schmerztherapie longitudinale Effekte nicht einzelnen Komponenten zugeordnet werden können. Diese Komplexität unterstreicht die Notwendigkeit zukünftiger Studien, die Behandlungseffekte von Cannabinoiden anhand definierter, patientenberichteter Ergebnismessungen (PROMs) zu bewerten. Nur durch eine umfassende Untersuchung dieser Dimensionen können wir ein genaueres Verständnis für die Wirksamkeit verschiedener Therapieformen gewinnen und somit die Patientenversorgung verbessern.

Zusätzlich möchte ich betonen, dass alle oben genannten Beiträge spezifisch zu den entsprechenden Abschnitten der Publikationen sind, die im Text genannt wurden. Meine Mitarbeit war darauf ausgerichtet, einen klaren und detaillierten Beitrag zu leisten, der es der Promotionskommission und den wissenschaftlichen Gutachtern ermöglicht, meinen Beitrag zu den Publikationen vollständig zu verstehen und zu bewerten.

Die Autoren dieser Publikation sind Anna Marie Balestra, Katharina Chalk, Claudia Denke, Nashwan Mohammed, Thomas Fritzsche, und Sascha Tafelski Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum.

Ich, Nashwan Mohammed erkläre hiermit meinen Beitrag zur Publikation mit dem Titel Influence of Cannabinoid Treatment on Trajectories of Patient-Related Outcomes in Chronic Pain: Pain Intensity, Emotional Distress, Tolerability and Physical Disability vom 19.04.2023, in Brain Sci. 13(4), 680. veröffentlicht (<https://doi.org/10.3390/brainsci13040680>)

Für die oben genannte Studie verantwortete ich Screening, Datenerhebung, Bearbeitung und Finalisierung der Studiendatenbank sowie Analyse der Studienfragestellungen.

Weiterhin trug ich zur statistischen Analyse sowie Interpretation der Studienergebnisse bei. Das Manuskript wurde von mir mit erarbeitet und finalisiert.

18.07.2024

Unterschrift, Datum und Stempel des/des erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Nashwan Mohammed

18.07.2024

Unterschrift des Doktoranden

LEBENS LAUF

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

Publikationsliste

Balestra, A.M.; Chalk, K.; Denke, C.; Mohammed, N.; Fritzsche, T.; Tafelski, S. Influence of Cannabinoid Treatment on Trajectories of Patient-Related Outcomes in Chronic Pain: Pain Intensity, Emotional Distress, Tolerability and Physical Disability. *Brain Sci.* 2023, 13, 680. <https://doi.org/10.3390/brainsci13040680>.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst Herrn Priv.Doz. Dr. med. Sascha Tafelski, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der mannigfachen Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Ferner danke ich Prof. Dr. Shabaan Mousa für den kritischen Diskurs und die Überlassung notwendiger Quellen und Dokumente.

Mein außerordentlicher Dank gilt Dr. rer. medic. Mohammed Al-Madol, ohne dessen mühevollen Geduld und liebevolles Verständnis in dieser beschwerlichen Zeit ein derartiger Arbeitsumfang niemals zu bewältigen gewesen wäre. Die mehrfache Durchsicht dieser Abhandlung, ihre kritischen Betrachtungen und differenzierten Anmerkungen sowie die zweckdienlichen Diskussionen mit ihr, vor allem aber ihr moralischer Beistand und der menschliche Halt, haben mir Kraft und Mut zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation gegeben. Wegen ihrer persönlichen Bindung und Unterstützung gebührt ihr hier mein voller und besonders herauszustellender Dank.

Mein besonderer Dank gebührt zudem meiner Frau Rana Alkhaled, die mich immer wieder darin bestärkt hat, auch in schwierigen Phasen nicht aufzugeben und mein Ziel konsequent weiterzuverfolgen.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Praxisteam, Petra Graulich und Daniela Berse, für ihre unglaublich hilfreiche Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Meinen Eltern und Freunden möchte ich aus tiefstem Herzen für ihre ermutigenden Worte und ihren unermüdlichen Zuspruch während meiner Doktorarbeit danken.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin

Charité - Universitätsmedizin Berlin | D - 13344 Berlin

**Universitätsklinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
CCM / CVK**

Klinikdirektorin
Univ.- Prof. Dr. med. Claudia Spies

Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel: +49 30 450 551-001/002/022
Fax: +49 30 450 551909



anaesthesie-virchow-klinikum@charite.de

Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel. +49 30 450 531012/52
Fax: +49 30 450 531911
anaesth@charite.de
<http://www.charite.de/ch/anaest/>

Berlin, den 18. Oktober 2023

Bescheinigung nach § 8 Abs. 2a PO 2017

Sehr geehrter Herr Nashwan Mohammed,

hiermit bestätige ich Ihnen zum Zwecke der Vorlage beim Promotionsbüro der Charité die erfolgte Beratung zu Ihrem Promotionsprojekt. Die Durchführung und Beschreibung der statistischen Methoden der mir vorgelegten Schrift ist in Art und Umfang für die Erarbeitung suffizient. Im Beratungsgespräch vom 18.10.2023 wurden die Datenbasis der Arbeit nicht mit begutachtet.

Ich wünsche Ihnen für die Zukunft alles Gute.



Priv.-Doz. Dr. med. Sascha Tafelski
akkreditierter Statistiker der Promotionskommission
Universitätsklinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin
Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
<http://anaesthesieintensivmedizin.charite.de/>