

Bundesgesundheitsbl 2019 · 62:845–854
<https://doi.org/10.1007/s00103-019-02968-0>
 Online publiziert: 29. Mai 2019
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil
 von Springer Nature 2019



Gabriele Schmidt-Wolf · Peter Cremer-Schaeffer

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, Deutschland

Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln in Deutschland – Zwischenauswertung

Hintergrund

Am 10.03.2017 ist das „Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ in Kraft getreten, durch das die Möglichkeiten zur Verschreibung und Anwendung von Cannabisarzneimitteln, ohne Vorgaben zu den Indikationen, erweitert wurden [1]. Unter dem Begriff Cannabisarzneimittel werden derzeit die Fertigarzneimittel Sativex® (GW Pharma Ltd, Salisbury, Wiltshire, UK) und Canemes® (AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Wien, Österreich) sowie Rezepturen von Dronabinol, Nabilon, Cannabisblüten und weiteren Cannabisextrakten zusammengefasst.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist mit dem Gesetz beauftragt worden, eine nichtinterventionelle Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln durchzuführen. Datenumfang und Verfahren zur Begleiterhebung werden durch Rechtsverordnung vom 23.03.2017 (Cannabis-Begleiterhebungsverordnung [CanBV]) geregelt [2]. Ärzte übermitteln dem BfArM über ein Onlineportal die für die Begleiterhebung erforderlichen Daten in anonymisierter Form [2, 3]. Sie betrifft alle Patienten, die mit zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verschriebenen Cannabisarzneimitteln behandelt werden. Ausgenommen sind Fälle, in denen die Fertigarzneimittel Sativex® und Canemes® entsprechend der zugelassenen Anwendungsgebiete verordnet werden.

Die Daten sind je Patient und verordnetes Cannabisarzneimittel höchstens zweimal im Verlauf der Therapie zu erheben. Die erste Erhebung erfolgt nach einer Therapiedauer von einem Jahr oder, wenn die Therapie mit dem gewählten Cannabisarzneimittel vor Ablauf eines Jahres abgebrochen wird, direkt nach Abbruch der Therapie. Für Versicherte, die sich nach dem 31.12.2021 in Therapie befinden, muss bis spätestens zum 31.03.2022 ein weiterer Erhebungsbogen ausgefüllt werden, unabhängig davon, ob bereits zuvor zu den gleichen Versicherten Daten übermittelt wurden [2].

Es werden anonymisierte Daten von Patienten erfasst, die über eine Zusage der Kostenübernahme für die Therapie mit Cannabisarzneimitteln durch die zuständige gesetzliche Krankenkasse verfügen. Um den Aufwand für die Ärzte möglichst gering zu halten, werden ausschließlich Daten erhoben, die innerhalb der Praxisroutine ohnehin in der jeweiligen Patientenakte dokumentiert werden. Zusätzliche Untersuchungen und weitere Befragungen der Patienten sind nicht erforderlich.

Die Teilnahme an der Begleiterhebung ist verpflichtend. Aufgrund der zu erwartenden Fallzahlen kann die Cannabisbegleiterhebung eine Datengrundlage für zukünftige Untersuchungen und Studien bilden. Sie selbst kann jedoch nicht den Evidenzgrad randomisierter kontrollierter Studien erreichen.

Mit dieser Auswertung werden erste Zahlen vorgelegt, die insbesondere eine Einschätzung zu den Anwendungsgebiete-

ten von Cannabisarzneimitteln, den Altersgruppen der Patienten, den verordnenden Facharztgruppen, den häufigsten Nebenwirkungen und den Therapieerfolgen zulassen. Subgruppenanalysen sollen zu einem späteren Zeitpunkt bei größerer Datenmenge erfolgen.

Datengrundlage und Methoden

Die Datenerfassung erfolgt mit der Onlineumfrageapplikation LimeSurvey, die Auswertung mit der Statistik- und Analysesoftware SPSS® (IBM®, Armonk, NY, U.S.A.). Die in der Begleiterhebung erfassten Daten sind in **Infobox 1** dargestellt.

Cannabisblüten, Cannabisextrakte, Dronabinol, Nabilon und das Fertigarzneimittel Sativex® werden getrennt voneinander ausgewertet. Während es sich bei Dronabinol um reines Tetrahydrocannabinol (THC) handelt und Nabilon ein dem THC ähnliches synthetisches Cannabinoid darstellt, sind die Blüten und Extrakte sowie Sativex® als Stoffgemische zu bezeichnen, die in der Regel auf die Hauptwirkstoffe THC und Cannabidiol (CBD) standardisiert sind.

Zu jedem Cannabisarzneimittel werden alle vollständigen Datensätze ausgewertet und anschließend zwei Subgruppen gebildet:

1. Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Cannabisarzneimittel begonnen und wieder abgebrochen wurde,
2. Patienten, welche mehr als zwölf Monate lang mit dem gleichen

Infobox 1 Daten, die bei der Begleiterhebung erfasst werden, gemäß Rechtsverordnung vom 23.03.2017 (CanBV; [2])

1. Fachrichtung des verordnenden Vertragsarztes, ggf. Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“ und/oder „Palliativmedizin“
2. Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und Geschlecht des Versicherten
3. Diagnosen gemäß dem Diagnoseschlüssel ICD-10, die die Verordnung eines Cannabisarzneimittels begründen (bis zu drei relevante Hauptdiagnosen, optional drei relevante Nebendiagnosen)
4. Dauer der Erkrankung oder Symptomatik
5. Angaben zu vorherigen Therapien, einschließlich der Beendigungsgründe
6. Angaben, ob eine Erlaubnis nach § 3 Abs. 2 des Betäubungsmittelgesetzes zur ärztlich begleiteten Selbsttherapie mit Cannabis vorlag
7. Genaue Bezeichnung der verordneten Cannabisarzneimittel
8. Dosierung, einschließlich Dosisanpassungen, und Art der Anwendung der verordneten Cannabisarzneimittel
9. Therapiedauer mit dem verordneten Cannabisarzneimittel
10. Angabe parallel verordneter Leistungen wie Arzneimittel nach Wirkstoffen (Begleitmedikation) oder physikalische Therapien
11. Auswirkung der Therapie auf den Krankheits- oder Symptomverlauf
12. Angaben zu Nebenwirkungen, die während der Therapie mit dem verordneten Cannabisarzneimittel auftraten
13. Gegebenenfalls Angabe von Gründen, die zur Beendigung der Therapie geführt haben
14. Angaben zur Entwicklung der Lebensqualität des Versicherten

Cannabisarzneimittel behandelt wurden.

Erst seit April 2018, ein Jahr nach Beginn der Datenerfassung, gehen Daten von Patienten zur Auswertung ein, die mehr als zwölf Monate mit dem gleichen Cannabisarzneimittel behandelt wurden.

Zum Zeitpunkt dieser Zwischenauswertung wird zunächst eine rein deskriptive Statistik erhoben mit der Berechnung des Medians zu stetigen Variablen und von Häufigkeiten und Prozentangaben zu kategorialen Variablen. Bezüglich der gemeldeten Therapieabbrüche sind die

Gründe für den Abbruch der Therapie und die Informationen zu den Nebenwirkungen von besonderem Interesse.

Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung am 01.02.2019 waren insgesamt 4153 vollständige Datensätze eingegangen. In die Auswertung wurden auch die vollständigen Datensätze der Patienten eingeschlossen, bei denen die Therapie weder abgebrochen noch eine Therapiedauer von einem Jahr bereits erreicht wurde, auch wenn diese Meldungen formal nicht entsprechend der Vorgaben nach § 4 CanBV erfolgten. Verfügbare Daten einzelner Krankenkassen zur Anzahl genehmigter Anträge lassen vermuten, dass in weniger als der Hälfte der Fälle eine Meldung in der Begleiterhebung erfolgt.

2623 der gemeldeten vollständigen Datensätze betrafen Patienten, die mit Dronabinol behandelt wurden. In 1146 dieser Fälle wurde die Therapie vor Ablauf eines Jahres abgebrochen. In 903 Fällen lag die Therapiedauer bei mindestens, in 574 Fällen bei weniger als 12 Monaten ohne Therapieabbruch. 938 Datensätze waren zur Verordnung von Cannabisblüten eingegeben worden, davon 118 zu Therapieabbrechern, 429 zu Patienten mit einer Behandlungsdauer von mindestens und 391 von weniger als 12 Monaten ohne Therapieabbruch. Zu Sativex® wurden 510 Datensätze übermittelt, 247 nach Therapieabbruch und 143 zu Patienten mit einer mindestens 12-monatigen Behandlungsdauer. 120 Patienten wurden weniger als 12 Monate therapiert, ohne dass die Therapie abgebrochen wurde. Es lagen lediglich 20 vollständige Datensätze zu Nabilon und 62 zu (weiteren) Cannabisextrakten vor. Aufgrund der geringen Fallzahl werden Nabilon und Cannabisextrakte in der vorliegenden Auswertung nicht weiter berücksichtigt.

Nach Auswertung der 4153 Datensätze erfolgte die Verordnung von Cannabisarzneimitteln in 43 % der Fälle durch Fachärzte für Anästhesiologie und in 20 % durch Allgemeinmediziner. Internisten und Neurologen hatten jeweils einen Anteil von 13 % an den

Verordnungen. 47 % der verordnenden Ärzte führten die Zusatzbezeichnung „Schmerztherapie“, 37 % waren in der „Palliativmedizin“ weitergebildet. Anästhesisten bevorzugten bei den Verordnungen in 75 % Dronabinol, Neurologen setzten relativ häufig (in 22 %) Sativex® zu therapeutischen Zwecken ein.

Der Altersdurchschnitt bei den Therapieabbrechern (Median 62 Jahre) lag deutlich höher als der bei Patienten, die mehr als ein Jahr therapiert wurden (53 Jahre). Noch ausgeprägter ist der Altersunterschied zwischen Patienten, denen Cannabisblüten verschrieben wurden (46 Jahre), und Patienten, die andere Cannabisarzneimittel erhalten haben (Dronabinol 60 Jahre, Sativex® 58 Jahre; **Abb. 1**).

Cannabisarzneimittel wurden insgesamt Männern und Frauen gleich häufig verschrieben. Der Anteil männlicher Patienten ist bei der Verschreibung von Cannabisblüten deutlich höher als bei Dronabinol und Sativex® (**Abb. 2**). In 5 Fällen wurde das Geschlecht weder als „männlich“ noch als „weiblich“ angegeben.

68,8 % aller Verordnungen von Cannabisarzneimitteln wurden zur Behandlung von Schmerzen, 11,3 % von Spastik, 8,2 % von Anorexie/Wasting und 11,7 % zur Behandlung anderer Symptome angewendet (**Abb. 3**). Die Diagnosen Epilepsie und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wurden jeweils in weniger als 2 % der Fälle genannt, Tourettesyndrom und Morbus Crohn waren mit jeweils 1 % noch seltener vertreten.

Insgesamt lag bei 1034 Patienten eine bösartige Neubildung vor. Bei 351 dieser Patienten wurde die Therapie vor Ablauf eines Jahres abgebrochen, davon sind 235 verstorben. Der Median für das Patientenalter betrug 63 Jahre, Frauen waren mit 53 % etwas häufiger vertreten. Weitaus am häufigsten (79 %) wurde Dronabinol verschrieben, gefolgt von Cannabisblüten mit 13 % und Sativex® mit 6 %. Bei 49 % dieser Patienten wurde primär die Symptomatik „Schmerz“ behandelt, bei 27 % „Anorexie/Wasting“ und bei 13 % „Übelkeit“.

Für Cannabis typische Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Schwindel, Schläf-

Bundesgesundheitsbl 2019 · 62:845–854 <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02968-0>
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2019

G. Schmidt-Wolf · P. Cremer-Schaeffer

Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln in Deutschland – Zwischenauswertung

Zusammenfassung

Ärzte, die Cannabisarzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verschreiben, sind verpflichtet, an einer bis zum 31.03.2022 laufenden nicht-interventionellen Begleiterhebung zur Anwendung dieser Cannabisarzneimittel teilzunehmen. Im Rahmen der Erhebung werden anonymisierte Behandlungsdaten gesammelt und ausgewertet. Die Ergebnisse der Begleiterhebung sind unter anderem Grundlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), um die zukünftige Übernahme der Behandlungskosten im Rahmen einer Therapie mit Cannabisarzneimitteln nach dem Sozialgesetzbuch (SGB) V zu regeln. Die Übermittlung der Daten zur Begleiterhebung erfolgt über ein Onlineportal, welches

vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) betrieben wird. Die erste Datenerhebung erfolgt nach einer Therapiedauer von einem Jahr oder, wenn die Therapie mit dem gewählten Cannabisarzneimittel vor Ablauf eines Jahres beendet wird, direkt nach Beendigung der Therapie. Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung am 01.02.2019 lagen 4153 vollständige Datensätze vor. Am häufigsten (69%) werden „Schmerzen“ als primär therapierte Symptomatik genannt. Nach Häufigkeit folgen Spastik (11%) sowie Anorexie/Wasting (8%). Die beobachteten Nebenwirkungen entsprechen denen, die auch in den Fachinformationen der beiden Fertigarzneimittel Sativex® (GW

Pharma Ltd, Salisbury, Wiltshire, UK) und Canemes® (AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Wien, Österreich) aufgeführt sind. In der Mehrzahl der Fälle war die nicht ausreichende Wirkung Grund für einen Therapieabbruch. Die Hauptindikation „Schmerz“ entspricht der, die sich schon in den Jahren 2005 bis 2016 im Erlaubnisverfahren zum Erwerb von Cannabis zu medizinischen Zwecken abzeichnete. Weiterführende Auswertungen und Subgruppenanalysen werden erfolgen, wenn höhere Fallzahlen vorliegen.

Schlüsselwörter

Cannabis als Medizin · Cannabisbegleiterhebung · Zwischenergebnisse · Behandelte Symptomatik · Nebenwirkungen

Interim analysis of the survey accompanying insurance-covered prescriptions of cannabis-based medicines in Germany

Abstract

In Germany, medical doctors who prescribe cannabis medicines at the expense of the statutory health insurance are obliged to take part in a noninterventional survey on the use of these cannabis medicines. The survey collects and evaluates anonymized treatment data and runs until 31 March 2022. Amongst other things, the results of the accompanying survey are the basis on which the Joint Federal Committee (G-BA) regulates the future assumption of treatment costs in the context of a therapy with cannabis medicines in accordance with the Social Code (SGB) V. The transmission of the data for the survey takes place via an online portal operated by the Federal Institute for Drugs and Medical

Devices (BfArM). The first data transmission takes place after a treatment period of one year or, if the treatment discontinued before the end of one year, directly after discontinuation of therapy. At the time of the interim evaluation, 01 February 2019, there were 4153 complete datasets collected. Most frequently, the symptom “pain” was treated (69%), followed by spasticity (11%), and anorexia/wasting (8%). The observed adverse reactions correspond with those listed in the product information for the two cannabis-based proprietary medicinal products, Sativex® (GW Pharma Ltd, Salisbury, Wiltshire, UK) and Canemes® (AOP Orphan Pharmaceuticals

AG, Vienna, Austria). Most often, insufficient effect was the reason for a discontinuation of treatment. The main indication of pain was already apparent in the licensing procedure for the acquisition of cannabis for medical purposes between the years 2005 and 2016. Further evaluations and subgroup analysis will be carried out when higher case numbers are available.

Keywords

Medical cannabis · Noninterventional survey · Preliminary results · Treated symptoms · Adverse reactions

rigkeit, Mundtrockenheit und Übelkeit, traten bei der Verwendung aller Cannabisarzneimittel auf (Abb. 4). Auch die weiteren gemeldeten Nebenwirkungen sind aus den Fachinformationen zu den Fertigarzneimitteln Sativex® [4] und Canemes® [5] oder auch des u. a. in den USA zugelassenen Marinol® (AbbVie Inc., North Chicago, IL, USA) (Dronabinol; [6]) bekannt.

Wurde die Therapie mit Cannabisarzneimitteln abgebrochen, waren in 28,5% der Fälle Nebenwirkungen der Grund da-

für. Häufigster Grund für den Abbruch der Therapie war jedoch mit 39,1% die nicht ausreichende Wirkung (Abb. 5).

Ergebnisse zu Patienten, denen zuletzt Dronabinol verordnet wurde (n = 2623)

In mehr als zwei Dritteln der Fälle erfolgte die Verschreibung von Dronabinol zur Behandlung von Schmerzen (70,1%), in 10,7% wurden „Anorexie/Wasting“, in 8,0% „Spastik“ und in 11,2% eine

andere Symptomatik behandelt. 123 Patienten waren bereits vor Inkrafttreten des Gesetzes im Besitz einer Ausnahmeerlaubnis zum Erwerb von Cannabis, wobei 6 dieser Patienten davon keinen Gebrauch gemacht hatten. Im Median wurde mit Dronabinol vier Monate lang therapiert, wobei in 424 Fällen (16%) die Behandlung bereits im ersten Monat wieder abgebrochen wurde. In 81 Fällen lag die Therapiedauer bei mehr als zwei Jahren. Folglich wurden diese Patienten auch schon vor Inkrafttreten des Gesetzes

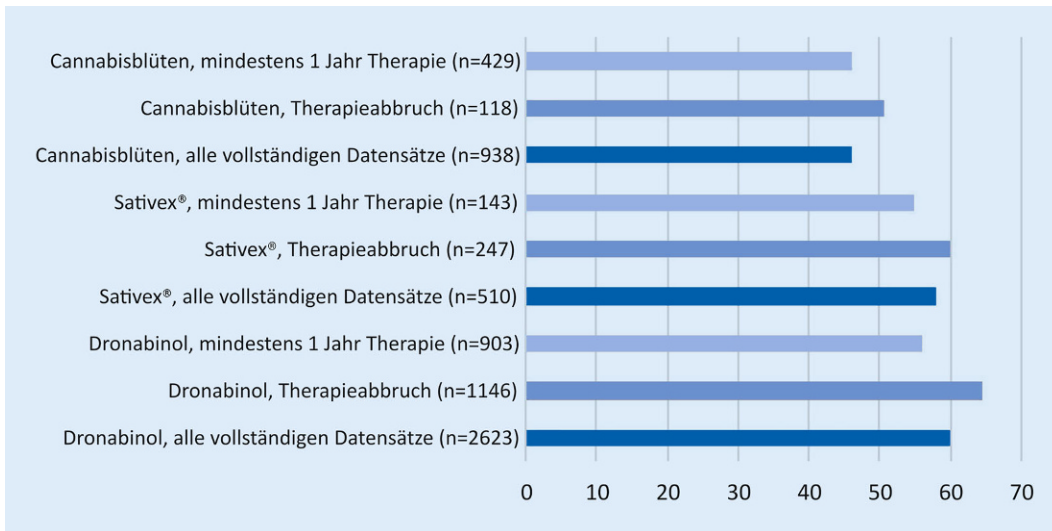


Abb. 1 ◀ Mittleres Alter (Median) der Patienten, welchen Cannabisblüten, Sativex® oder Dronabinol verordnet wurde, jeweils bei Therapiedauer von mindestens 1 Jahr, bei Therapieabbruch und in allen vollständigen Datensätzen

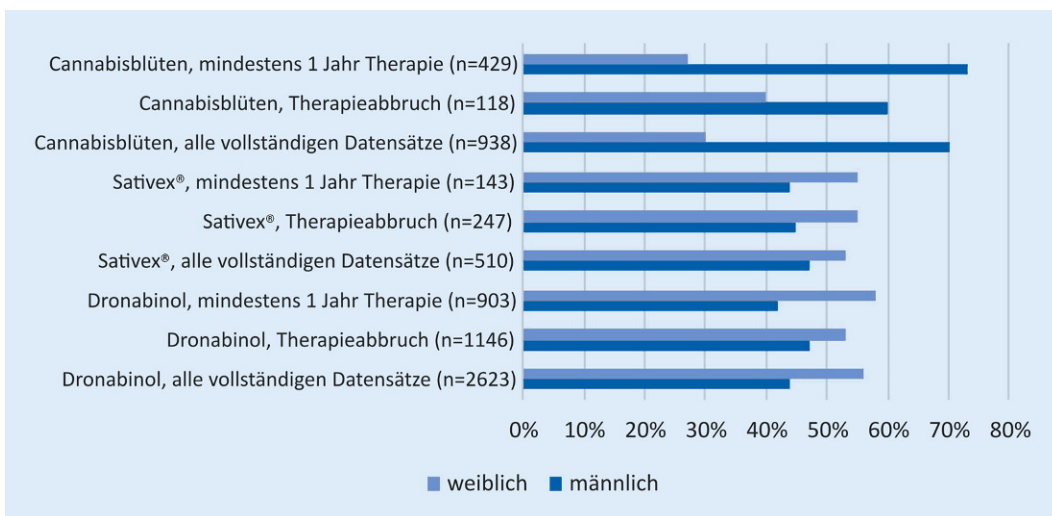


Abb. 2 ◀ Geschlechterverteilung der Patienten, welchen Cannabisblüten, Sativex® oder Dronabinol verordnet wurde, jeweils bei Therapiedauer von mindestens 1 Jahr, bei Therapieabbruch und in allen vollständigen Datensätzen

mit Dronabinol behandelt. In 1813 Fällen (69%) wurde eine Begleittherapie angegeben, wobei 902 Patienten (34%) gleichzeitig mit Opioiden behandelt wurden. Häufigste Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit und Schläfrigkeit (Abb. 4). Aggressives Verhalten wurde in 4 Fällen berichtet, in 14 Fällen Kopfschmerzen und in 12 Fällen Angst. In 48% der Fälle trat mindestens eine Nebenwirkung auf.

Bei der Indikation „Schmerz“ (n=1838) erfolgte die Bewertung des Therapieerfolgs auf einer fünfstufigen Skala. Eine deutliche Besserung wurde in 28,6% der Fälle festgestellt. In 33,2% der Fälle blieb der Schmerz unverändert, in 35,7% war eine moderate Besserung zu verzeichnen. Die „Spastik“ (n=211) zeigte sich zumeist

moderat (37,9%) oder deutlich verbessert (38,9%). Bezüglich der Indikation „Anorexie/Wasting“ (n=281) trat eine deutliche Besserung bei 21,7% der Fälle ein. 39,5% der Patienten erfuhren eine moderate Verbesserung, in 35,2% der Fälle blieb die Symptomatik unverändert. In der Untergruppe der Tumorkranken fanden sich von diesen Ergebnissen keine wesentlichen Abweichungen.

Patienten, bei denen eine Therapie mit Dronabinol begonnen und vor Ablauf eines Jahres wieder beendet wurde (n=1146)

Der Median für das Patientenalter betrug 64,5 Jahre. Der Median für die Therapiedauer lag bei zwei Monaten. In 22% der Fälle wurde die Behandlung bereits

im ersten Monat wieder abgebrochen. In 70,3% der Fälle wurde primär „Schmerz“, in 4,9% „Spastik“, in 13,2% „Anorexie/Wasting“, in 11,6% eine andere Symptomatik behandelt. In der Mehrzahl der Fälle (40,2%) war die nicht ausreichende Wirkung Grund für den Therapieabbruch. Bei 26,4% der Patienten wurde die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen, bei 0,3% aufgrund von Wechselwirkungen, bei 29,6% aus „anderen Gründen“. In 3,5% der Fälle bestand keine weitere Therapienotwendigkeit. In 208 Fällen endete die Behandlung mit dem Tod des Patienten. In vier Fällen wurde die Nebenwirkung „Suizidgedanken“, in 27 Fällen „Depression“, in 9 Fällen „Wahnvorstellungen“, in 14 Fällen „Sinnestäuschungen“, in 18 Fällen „Halluzi-

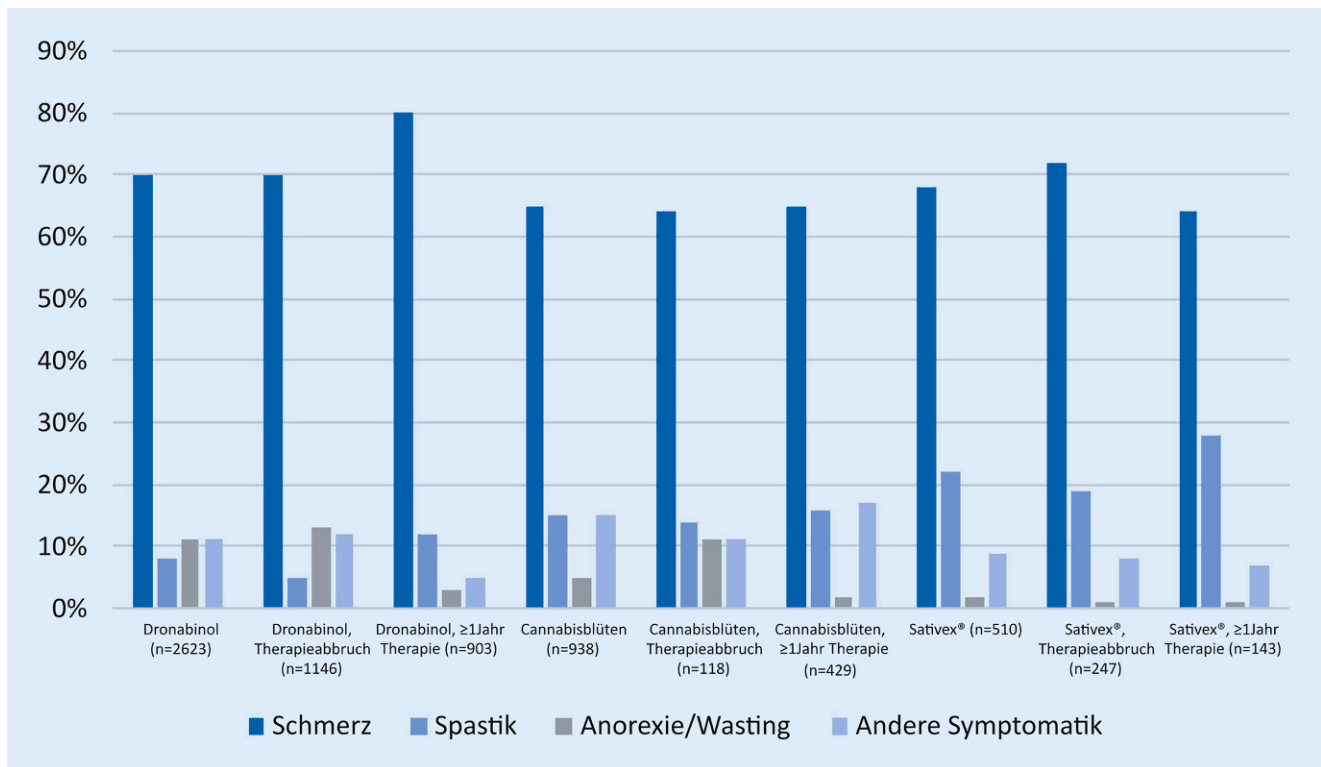


Abb. 3 ▲ Primär behandelte Symptomatik in prozentualen Anteilen bei den Patienten, welchen Dronabinol, Cannabisblüten oder Sativex® verordnet wurden, jeweils in allen vollständigen Datensätzen, bei Therapieabbruch und bei Therapiedauer von mindestens 1 Jahr

nationen“, in 4 Fällen „Dissoziation“ und in 20 Fällen „Tachykardie“ angegeben.

Patienten, welche mindestens 12 Monate lang mit Dronabinol behandelt wurden (n = 903)

Die Patienten waren im Median 56 Jahre alt. Der Median für die Therapiedauer lag bei 18 Monaten. In 39 Fällen wurde angegeben, dass schon länger als vier Jahre mit Dronabinol behandelt wurde. In 79,7 % der Fälle wurde primär „Schmerz“, in 12,0 % „Spastik“, in 2,9 % „Anorexie/Wasting“, in 5,4 % eine andere Symptomatik therapiert. In 41 Fällen hatte bereits eine Ausnahmeerlaubnis zum Erwerb von Cannabis vorgelegen, von der in 35 Fällen auch Gebrauch gemacht wurde. 23 Patienten waren Kinder unter 12 Jahren, die z. B. bei Symptomen im Zusammenhang mit einer infantilen Zerebralparese behandelt wurden.

Ergebnisse zu Patienten, welchen zuletzt Cannabisblüten verordnet wurden (n = 938)

Die am häufigsten Cannabisblüten verordnende Facharztgruppe sind mit 35 % Allgemeinmediziner. Die Zusatzbezeichnungen „Palliativmedizin“ und „Schmerzmedizin“ wurden lediglich in 22 % bzw. 24 % der Fälle angegeben. In 65,1 % der Fälle wurde primär „Schmerz“, in 15,1 % „Spastik“, in 5,2 % „Anorexie/Wasting“, in 14,5 % eine andere Symptomatik behandelt. In 179 Fällen (19 %) lag bereits eine Ausnahmeerlaubnis zum Erwerb von Cannabis vor, von der in 10 Fällen kein Gebrauch gemacht worden war. Der Median für die Therapiedauer lag bei neun Monaten, wobei in 92 Fällen (10 %) die Behandlung bereits im ersten Monat wieder abgebrochen wurde.

Zur Anwendung der Cannabisblüten wurde in etwa 45 % der Fälle „Inhalation/Verdampfen“ angegeben, in 10 Fällen „Rauchen“, in 51 Fällen „Zubereitung als Tee“ und in vier Fällen „das Herstellen von essbaren Darreichungsformen“.

In 526 Fällen (56 %) erfolgte eine Begleittherapie. 166 Patienten (18 %) wurden gleichzeitig mit Opioiden behandelt.

Häufigste Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Appetitsteigerung und Mundtrockenheit (▣ Abb. 4). In 7 Fällen wurde Husten als Nebenwirkung berichtet. In 388 Fällen (41 %) trat mindestens eine Nebenwirkung auf.

Eine deutliche Besserung von „Schmerzen“ (n = 611) wurde bei 64,5 % der Patienten beobachtet. Das Symptom „Spastik“ (n = 142) wurde in 52,8 % der Fälle deutlich gebessert. Meist moderate Verbesserungen traten mit 49,0 % bei der Diagnose Anorexie/Wasting (n = 49) ein. Tumorpatienten profitierten in der Indikation Schmerz etwas weniger von der Anwendung der Cannabisblüten. In dieser Gruppe trat bei 52 % eine deutliche Besserung ein.

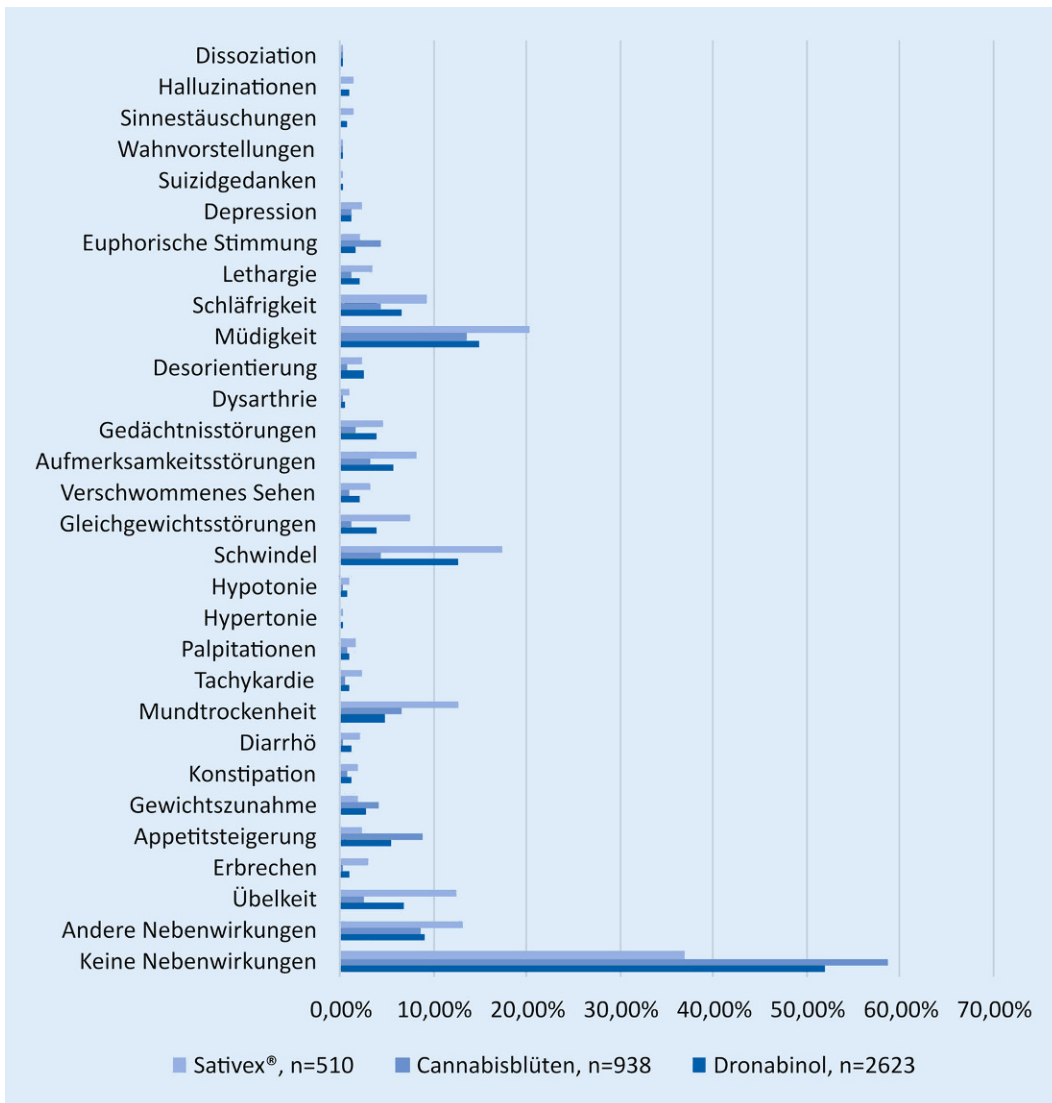


Abb. 4 ◀ Nebenwirkungen von Sativex®, Cannabisblüten und Dronabinol, Angaben in Prozent. (Zu Cannabisextrakt und Nabilon lagen noch keine ausreichenden Fallzahlen vor)

Patienten, bei denen eine Therapie mit Cannabisblüten begonnen und vor Ablauf eines Jahres wieder beendet wurde (n = 118)

Der Median für das Patientenalter betrug 50,5 Jahre. Der Median für die Therapiedauer lag bei drei Monaten. In 64,4 % der Fälle wurde primär „Schmerz“, in 13,6 % „Spastik“, in 11 % „Anorexie/Wasting“, in 11 % eine andere Symptomatik behandelt. In 22 % der Fälle führten Nebenwirkungen zum Therapieabbruch, bei 23 % eine nicht ausreichende Wirkung, bei 1 % Wechselwirkungen, in der Hälfte der Fälle „andere Gründe“. Bei 2 % der Patienten war die Therapie mit Cannabisblüten nicht mehr erforderlich. In 18 Fällen endete die Behandlung mit dem Tod des Patienten. In 16 Fällen wurden Liefer-

schwierigkeiten für Cannabisblüten als Abbruchgrund genannt.

Patienten, die mindestens 12 Monate mit Cannabisblüten behandelt wurden (n = 429)

Die Patienten waren im Median 46 Jahre alt. Der Median für die Therapiedauer lag bei 18 Monaten. In 30 Fällen wurde eine Therapiedauer von mehr als zwei Jahren angegeben. In 97 Fällen hatte eine Ausnahmeerlaubnis zum Erwerb von Cannabis vorgelegen, von der in 2 Fällen kein Gebrauch gemacht wurde. In 65,3 % der Fälle wurde primär „Schmerz“, in 16,3 % „Spastik“, in 1,6 % „Anorexie/Wasting“, in 16,8 % eine andere Symptomatik behandelt. Bei der Erstverordnung

der Blüten lag die Dosis im Median bei einem Gramm pro Tag.

Ergebnisse zu Patienten, welchen zuletzt Sativex® verordnet wurde (n = 510)

Die Mehrzahl der Verordnungen (40 %) wurde von Anästhesisten ausgestellt, 23 % von Neurologen. Die Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“ wurde in 49 % und „Palliativmedizin“ in 26 % der Fälle angegeben. In 67,5 % der Fälle wurde primär „Schmerz“, in 21,8 % „Spastik“, in 1,6 % „Anorexie/Wasting“ und nur in 9,2 % eine andere Symptomatik behandelt. Erwartungsgemäß wurde Sativex® im Vergleich zu den anderen Cannabisarzneimitteln besonders häufig zur Behandlung einer (nicht durch

multiple Sklerose bedingten) Spastik eingesetzt. In 22 Fällen (4,3 %) hatte vorher eine Ausnahmeerlaubnis zum Erwerb von Cannabis vorgelegen. In 18 Fällen wurde von dieser Erlaubnis Gebrauch gemacht. Der Median für die Therapiedauer lag bei drei Monaten, wobei in 85 Fällen (17 %) die Behandlung bereits im ersten Monat wieder abgebrochen wurde. In 346 Fällen (68 %) erfolgte eine Begleittherapie. In 144 Fällen (28 %) wurden gleichzeitig Opioide angewendet.

Häufigste Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit und Übelkeit (■ **Abb. 4**). Es wurden in 36 Fällen Nebenwirkungen beschrieben, die mit der Anwendung des Arzneimittels als Mundspray zusammenhängen (z. B. Mundschleimhautstörungen, Aversion gegen den Geschmack). In 322 Fällen (63 %) trat mindestens eine Nebenwirkung auf. In 12 Fällen wurde „Depression“ als Nebenwirkung genannt, in 7 Fällen „Sinnestäuschungen“ und „Halluzinationen“, in 2 Fällen „Dissoziation“, in 12 Fällen „Tachykardie“ und in einem Fall „Suizidgedanken“ (■ **Abb. 4**).

„Schmerzen“ zeigten sich in 25,0 % deutlich gebessert, in 40,1 % unverändert. Patienten mit „Spastik“ erfuhren in 36,9 % bzw. 32,4 % der Fälle eine deutliche bzw. moderate Besserung ihrer Symptomatik.

In 22,7 % der Fälle wurde die Lebensqualität mit „deutlich verbessert“ bewertet, bei „Schmerz“ in 20,6 % und bei „Spastik“ in 26,1 % der Fälle.

Patienten, bei denen eine Therapie mit Sativex® begonnen und vor Ablauf eines Jahres wieder beendet wurde (n = 247)

Der Median für das Patientenalter betrug 60 Jahre. Der Median für die Therapiedauer lag bei zwei Monaten. In 71,7 % der Fälle wurde primär „Schmerz“, in 19,4 % „Spastik“, in 1,2 % „Anorexie/Wasting“ und in 7,7 % eine andere Symptomatik behandelt. In der Mehrzahl der Fälle war mit 42,9 % eine nicht ausreichende Wirkung Grund für den Therapieabbruch, bei 37,7 % waren es Nebenwirkungen, bei 16,6 % „andere Gründe“. Die weitere Therapienotwendigkeit entfiel in 2,8 %

der Fälle. In 14 Fällen endete die Behandlung mit dem Tod des Patienten. In 28 Fällen führte die Unverträglichkeit (Übelkeit, Aphthen, Brennen der Mundschleimhaut) des Mundsprays zum Therapieabbruch.

Patienten, die mindestens 12 Monate lang mit Sativex® behandelt wurden (n = 143)

Die Patienten waren im Median 55 Jahre alt, 4 Patienten zwischen 12 und 17 Jahren. Der Median für die Therapiedauer lag bei 18 Monaten. In 17 Fällen wurde eine Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren angegeben. In 64 % der Fälle wurde primär „Schmerz“, in 28 % „Spastik“, in 1 % „Anorexie/Wasting“, in 7 % eine andere Symptomatik behandelt. In 7 Fällen hatte eine Ausnahmeerlaubnis für den Erwerb von Cannabis vorgelegen, von der jeweils Gebrauch gemacht worden war.

Diskussion

Der Gesetzgeber hatte sich entschieden, die Durchführung der Begleiterhebung vollständig zu anonymisieren. So werden dem BfArM weder persönliche Daten der Patienten noch der verschreibenden Ärzte bekannt. Die gemeldeten Daten sind weder überprüfbar noch können fehlende oder fehlerhafte Daten nachgefordert bzw. nach Rücksprache mit dem meldenden Arzt korrigiert werden. Die Aussagekraft bleibt somit begrenzt. Die hier präsentierten Daten lassen vor allem Schlüsse auf die Anwendungsgebiete, die Altersstruktur der Patientengruppen, die Fachrichtung der verschreibenden Ärzte, die Nebenwirkungen der Cannabistherapie und die Abbruchgründe zu.

Die (formal fehlerhaft gemeldeten) vollständigen Datensätze von Patienten mit einer Therapiedauer von weniger als 12 Monaten, aber ohne ausdrücklichen Therapieabbruch wurden in die Auswertung eingeschlossen, da sie insbesondere hinsichtlich der Indikation und der verschreibenden Fachrichtung ausgewertet werden können sowie Hinweise zur Sicherheit und Verträglichkeit der einzelnen Cannabisarzneimittel enthalten. Die 1422 zum Stichtag dieser

Zwischenauswertung vorliegenden unvollständigen Datensätze wurden nicht berücksichtigt.

Dronabinol war das zum Erhebungstichtag am häufigsten verordnete Arzneimittel. Es ist bereits seit dem Jahr 1998 in Deutschland als Betäubungsmittel verschreibungsfähig. Die Zahl der mit Dronabinol versorgten Patienten wurde für das Jahr 2014 auf 2000 bis 3000 geschätzt [7]. Dronabinol wurde vor der Gesetzesänderung in der Palliativmedizin vor allem bei Anorexie verschrieben [8] und zur Schmerztherapie eingesetzt. Dronabinol ist ein Reinstoff. Weitere Inhaltsstoffe der Cannabispflanze sind somit nicht oder herstellungsbedingt nur in geringen Spuren in der jeweiligen Zubereitung enthalten.

In der Gruppe der Therapieabbrecher fällt das hohe mittlere Alter auf. Es liegt bei 64,5 Jahren und damit achteinhalb Jahre höher als das mittlere Alter der Patienten, die über einen Zeitraum von mehr als 12 Monaten mit Dronabinol therapiert wurden. Zentrale Nebenwirkungen wie Schwindel (20 %) führten relativ häufig zum Therapieabbruch. Die im Alter häufiger bestehende Multimorbidität und Polypharmazie mag sich auf die Verträglichkeit von Dronabinol bei älteren Patienten ungünstig ausgewirkt haben. Kopfschmerzen traten in 14 Fällen auf und entsprechen damit in ihrer Häufigkeit den Angaben in der Fachinformation zu Marinol® [6]. Zu der in 4 Fällen gemeldeten Nebenwirkung „Aggressionen“ wäre eine Überprüfung der Einzelfälle notwendig, die aber aufgrund der Anonymisierung nicht erfolgen kann.

Bei der Verordnung von *Cannabisblüten* fallen demografische Unterschiede zu Sativex® und Dronabinol auf: Die Patienten sind deutlich jünger und der Anteil der Männer ist wesentlich größer (s. ■ **Abb. 1** und ■ **Abb. 2**). Cannabisblüten werden besonders häufig von Allgemeinmedizinerinnen und zur Behandlung „anderer Symptomatik“ (als Schmerzen, Spastik und Anorexie/Kachexie) verordnet, u. a. wurden Daten zu 18 Fällen eines Tourettesyndroms und zu 59 Fällen von ADHS übermittelt. Der Anteil der Ärzte mit den Zusatzbezeichnungen Schmerztherapie oder Palliativmedizin ist mit 24 % bzw. 22 % relativ gering. Anders als

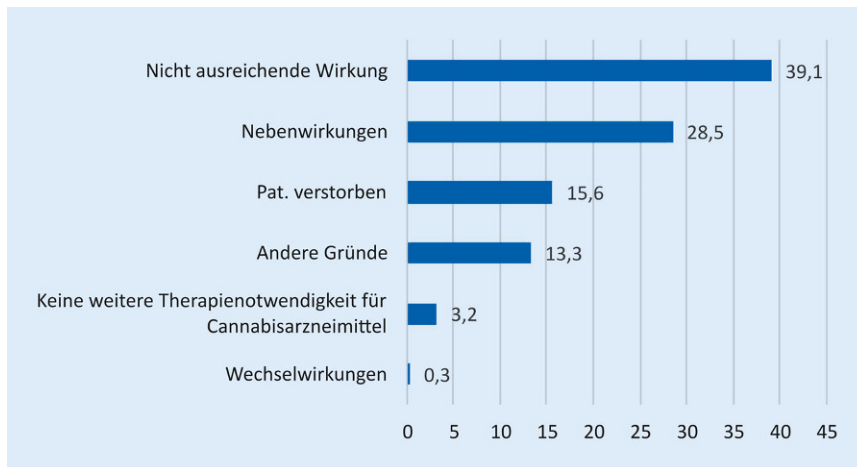


Abb. 5 ▲ Gründe für die Beendigung der Therapie vor Ablauf eines Jahres in Prozent, ohne Differenzierung nach Cannabisarzneimittel

bei Dronabinol und Sativex® übersteigt die Zahl der mindestens ein Jahr lang behandelten Patienten die der Therapieabbrecher. Hierbei ist zu beachten, dass 19% der Patienten, denen Cannabisblüten verordnet wurden, bereits vor März 2017 über eine Ausnahmeerlaubnis Zugang zu medizinischem Cannabis hatten und ihre Therapie nach der Gesetzesänderung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung weiterführten. So ist auch zu erklären, dass die Zahl der berichteten Nebenwirkungen in dieser Patientengruppe vergleichsweise niedrig ist. Es bleibt abzuwarten, ob bei zunehmender Verwendung von Cannabisblüten bei cannabisnaiven Patienten auch die Zahl der Therapieabbrecher ansteigen wird.

Die Nebenwirkung „euphorische Stimmung“ wurde bei der Anwendung von Cannabisblüten (4%) im Vergleich zu Dronabinol (2%) und Sativex® (2%) doppelt so häufig angegeben (s. [Abb. 4](#)). Ähnliches ist für die Nebenwirkungen Appetitsteigerung und Gewichtszunahme zu beobachten (s. [Abb. 4](#)).

Cannabisblüten wurden am häufigsten (65,1%) bei „Schmerz“ verschrieben. Das deckt sich mit Ergebnissen einer in Kanada durchgeführten Patientenbefragung [9], in der 58,3% der Patienten Schmerzen als Grund für die Behandlung mit Cannabis angaben. Schmerzspezialisten aus Israel sahen 2017 in einer Befragung neuropathische Schmerzen als primäre Indikation für die Anwendung von

Cannabis, gefolgt von Tumorschmerzen. Eine Behandlung chronischer Schmerzen wurde jedoch nicht empfohlen [10].

Das Fertigarzneimittel Sativex® wurde weniger häufig verordnet als Dronabinol oder Cannabisblüten. Es wurde besonders häufig zur Behandlung einer Spastik (off label, d. h. nicht bei multipler Sklerose) eingesetzt und in dieser Indikation überwiegend von Neurologen verschrieben, was naheliegend ist, da die Spastik ihre Ursache in der Regel in neurologischen Krankheitsbildern hat und das Arzneimittel bei Neurologen aus der Behandlung der Spastik bei multipler Sklerose bekannt ist.

Bei separater Auswertung der Nebenwirkungsmeldungen zu Sativex® fällt auf, dass Müdigkeit, Lethargie, Schläfrigkeit, Aufmerksamkeitsstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, Mundtrockenheit und Übelkeit häufiger angegeben wurden als bei Dronabinol und Cannabisblüten (s. [Abb. 4](#)). Insbesondere die vergleichsweise häufig auftretende Mundtrockenheit und auch die Übelkeit lassen sich auf die Anwendungsart als Mundspray und die Zusammensetzung des Arzneimittels, es enthält Ethanol und Pfefferminzöl, zurückführen. In der Fachinformation [4] werden Mundtrockenheit sowie Übelkeit und Erbrechen als häufige ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Nebenwirkungen aufgelistet.

Wie erwartet, erfolgt die Anwendung von Cannabisarzneimitteln mit 68,8% am häufigsten in der Indikation Schmerz.

Schon bei den Patienten mit Ausnahmeerlaubnis zum Erwerb von Cannabis wurden in mehr als 60% der Fälle primär Schmerzen behandelt (BT-DS 18/8953). Erste Daten der BARMER-Krankenkasse (BEK) und der Techniker Krankenkasse (TK) bestätigen, dass Cannabis hauptsächlich als Schmerzmittel eingesetzt wird [11, 12]. Übereinstimmend zeigen die Daten der Begleiterhebung, der BEK und der TK die meisten Verordnungen in der Altersdekade der 50- bis 59-Jährigen, was auch durch Daten aus den Niederlanden bestätigt wird, wo Cannabisblüten zwischen 2003 und 2016 am häufigsten Patienten mittleren Alters (41–60 Jahre) verschrieben wurden [13, 14]. Übereinstimmung besteht auch bezüglich eines höheren Männeranteils in den jüngeren Altersgruppen. Deutlich unterschiedlich ist jedoch die Verteilung der verordnenden bzw. in der Begleiterhebung meldenden Facharztgruppen. Während in der Begleiterhebung die Anästhesiologen mit 43% die am häufigsten meldende Facharztgruppe sind, erfolgen bei der BEK nur 7,2% und bei der TK lediglich 8,3% der Verordnungen durch Anästhesiologen. Neurologen/Psychiater hingegen verordnen bei der TK in 39% und bei der BEK in 29% der Fälle Cannabisarzneimittel, sind jedoch lediglich für 15% der Meldungen in der Begleiterhebung verantwortlich. Erklärbar ist dies durch unterschiedliche Datengrundlagen: Während die Verordnungsdaten bezüglich der In-label-Anwendung von Sativex® bei den Krankenkassen in die Statistik einbezogen werden, muss eine Meldung der betroffenen Patienten in der Begleiterhebung nicht erfolgen.

Häufigster Grund für einen Therapieabbruch war die nicht ausreichende Wirkung ([Abb. 5](#)). Patienten, bei denen die Therapie abgebrochen wurde, waren mit durchschnittlich 62 Jahren deutlich älter als Patienten, die mehr als ein Jahr mit einem Cannabisarzneimittel therapiert wurden (53 Jahre, [Abb. 1](#)). Eine Erklärung hierfür ist den Daten nicht zu entnehmen. Generell ist die Wahrscheinlichkeit von schweren Nebenwirkungen bei älteren Patienten, die ggf. verschiedene Krankheiten aufweisen und mit mehreren Arzneimitteln therapiert werden,

höher. Möglich ist auch, dass die hohen Erwartungen an die Wirksamkeit von Cannabisarzneimitteln enttäuscht wurden. Für eine differenzierte Aussage ist die Auswertung der Einzelfälle in Bezug auf die jeweilige Indikation erforderlich. Dies soll geschehen, wenn eine deutlich größere Datenmenge vorliegt.

Mit Ausnahme der „Aggressivität“ sind alle gemeldeten Nebenwirkungen aus den Fachinformationen zu Sativex® [4], Canemes® [5] oder Marinol® [6] bekannt. Das betrifft auch die potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen Suizidgedanken, Depression, Halluzinationen und Wahnvorstellungen. In einer Übersichtsarbeit zu Metaanalysen von Studien zum Gebrauch von medizinischem Cannabis bei Schmerz, Spastik und Nausea/Erbrechen [15] werden Müdigkeit, Schläfrigkeit (als „Sedierung“ bezeichnet) und Schwindel als häufige Nebenwirkung berechnet. Dies stimmt mit den Ergebnissen dieser Auswertung überein. Mit Ausnahme der – wie erwartet – sehr häufig auftretenden Nebenwirkungen Mundtrockenheit, Schwindel und Übelkeit sollte eine Bewertung anderer Nebenwirkungen zurückgestellt werden, bis die Gesamtzahl der gemeldeten Datensätze mindestens 10.000 erreicht hat. Es besteht ansonsten die Gefahr der Überbewertung von gelegentlich oder selten auftretenden Nebenwirkungen (s. **Abb. 4**). Rückschlüsse auf unerwünschte Wirkungen bei der Langzeitanwendung lassen sich aus der vorliegenden Zwischenauswertung nicht ziehen. Die Daten aus der Begleiterhebung können nicht die Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) im Rahmen des Spontanmeldesystems ersetzen.

Bei der Anwendung von Dronabinol und Sativex® ist die Zahl der Therapieabbrecher derzeit noch höher als die Zahl der Patienten, die länger als 12 Monate behandelt werden. Cannabisblüten hingegen werden zahlreichen Patienten verordnet, die bereits Vorerfahrungen mit Cannabis (sei es im Rahmen der Ausnahmeerlaubnis zum Erwerb von Cannabis oder mit illegal erworbenen Cannabisprodukten) gemacht haben. Dies hat Einfluss auf die Angaben zur Verträglichkeit.

In der Literatur liegen zu Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabisarzneimitteln bisher nur begrenzt Informationen vor. Trotz zahlreicher Publikationen ist die Anzahl der tatsächlich auswertbaren wissenschaftlichen Studien derzeit noch gering [16–20].

Fazit

Die Daten dieser Zwischenauswertung zur Begleiterhebung bestätigen „Schmerz“ als Hauptindikation zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln, die sich sowohl aus der verfügbaren Literatur als auch aus den Daten der etwa 1000 Patienten ergibt, die sich in den Jahren 2005 bis 2016 auf Grundlage einer Ausnahmeerlaubnis zum Erwerb von Cannabis selbst therapieren konnten. Während sich die Indikationen „Spastik“ sowie „Anorexie/Wasting-Syndrom“ in den Indikationslisten der zugelassenen Cannabisarzneimittel finden, stehen zur Behandlung von Schmerzen bisher keine Fertigarzneimittel auf Cannabisbasis zur Verfügung.

Die bisher vorgelegten Meldungen erlauben eine Einschätzung zu den häufigsten Nebenwirkungen und den Altersgruppen, in denen Cannabis besonders häufig angewendet wird. Die Meldequote in der Begleiterhebung sollte gesteigert werden. Mit ansteigenden Meldezahlen werden weitere Auswertungen und Subgruppenanalysen möglich.

Korrespondenzadresse

Dr. Gabriele Schmidt-Wolf
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Deutschland
Gabriele.Schmidt-Wolf@bfarm.de

Förderung. Bundesministerium für Gesundheit

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Schmidt-Wolf und P. Cremer-Schaeffer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Die Erfassung

der Patientendaten erfolgt anonym. Die Information der Patienten ist in der Cannabis-Begleiterhebungs-Verordnung in § 3 geregelt [2].

Literatur

1. Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 06. März 2017, BGBl II, S. 403
2. Verordnung über die Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (Cannabis-Begleiterhebungs-Verordnung – CanBV) vom 23. März 2017 (BGBl I S. 520)
3. Cremer-Schaeffer P, Sudhop T, Broich K (2017) Begleiterhebung zu Medizinischem Cannabis: Grundlage für die klinische Forschung. Dtsch Arztebl 114:677–679
4. Sativex® (2015) Fachinformation: Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. https://www.gelbe-liste.de/produkte/Sativex-Spray-zur-Anwendung-in-der-Mundhoehle_534377/fachinformation. Zugegriffen: 12. Febr. 2019
5. Canemes® (2016) Canemes® Fachinformation. <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2016/09/20/2190890/010b9242514ba4227b3cfd75a446d23c.pdf>. Zugegriffen: 12. Febr. 2019
6. Marinol® (2017) Prescribing Information (U.S.). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf. Zugegriffen: 12. Febr. 2019
7. Grotenhermen F (2015) Der Stand der medizinischen Versorgung mit Cannabis und Cannabinoiden in Deutschland. <http://alternativerdrogenbericht.de/wp-content/uploads/2015/05/Der-Stand-der-medizinischen-Versorgung-mit-Cannabis-und-Cannabinoiden-in-Deutschland.pdf>. Zugegriffen: 12. Febr. 2019
8. Mücke M, Weier M, Carter C et al (2018) Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. J Cachexia Sarcopenia Muscle 9:220–234
9. Lucas P, Baron EP, Jikomes N (2019) Medical cannabis patterns of use and substitution for opioids & other pharmaceutical drugs, alcohol, tobacco, and illicit substances; results from a cross-sectional survey of authorized patients. Harm Reduct J 16:9–11
10. Sharon H, Goldway N, Goor-Aryeh I, Eisenberg E, Brill S (2018) Personal experience and attitudes of pain medicine specialists in Israel regarding the medical use of cannabis for chronic pain. J Pain Res 11:1411–1419
11. Marschall U, L’hoest H, Hennig B (2018) Heilsbringer Cannabis – wirklich ein Segen für die Schmerzmedizin? In: Repschläger U, Schulte C, Osterkamp N (Hrsg) Beiträge und Analysen BARMER Gesundheitswesen. aktuell, Bd. 2018, S 218–271
12. Glaeske G, Sauer K (2018) Cannabis-Report. Ein Statusreport zur medizinischen Verordnung von Cannabis. <https://www.tk.de/centauros/servlet/contentblob/982396/Datei/88085/TK-Studienband-Cannabis-Report-2018.pdf>. Zugegriffen: 12. Dez. 2018
13. Hazekamp A, Heerdink ER (2013) The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands. Eur J Clin Pharmacol 69:1575–1580
14. De Hoop B, Heerdink ER, Hazekamp A (2018) Medicinal cannabis on prescription in The Netherlands: statistics for 2003–2016. Cannabis Cannabinoid Res 3:54–55

15. Allan GM, Finley CR, Ton J et al (2018) Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids. *Can Fam Physician* 64:78–94
16. Hoch E (Hrsg) (2019) Cannabis: Potenzial und Risiko: Eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme. Springer, Berlin Heidelberg
17. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017) The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. The National Academies Press, Washington, DC
18. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al (2015) Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 313:2456–2473
19. Mücke M, Phillips T, Radbruch L et al (2018) Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>
20. Campbell G, Hall WD, Peacock A et al (2018) Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: findings from a 4-year prospective cohort study. *Lancet Public Health* 3:e341–e350