

■ ARTÍCULO ORIGINAL

El cannabis en el dolor crónico ¿una indicación respaldada por evidencia científica?

Cannabis in chronic pain - An indication supported by scientific evidence?

Manuel Codas¹, Guido Haurón¹, David Achucarro¹, Fernando Usher¹, Marco Antonio Pescador Ruschel², Marcelo Sebriano², Luz Bóveda², Jorge Cabral²

¹Universidad Nacional de Itapúa. Hospital Regional de Encarnación. Servicio de Clínica Médica. Encarnación, Paraguay.

²Universidad Nacional de Itapúa. Facultad de Medicina. Postgrado en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay.

RESUMEN

Las controversias del cannabis medicinal se basan en múltiples factores. Mientras la legalidad de su uso es respaldada por algunas leyes gubernamentales, la desaprobación de parte de las agencias controladoras de medicamentos más importantes del mundo permanece constante. Se plantea a la fecha si hay evidencia científica fiable y actualizada que desapruebe el uso del cannabis para el dolor crónico. Para esto se utilizó herramientas de búsqueda como Pubmed, Google Scholar y Science Direct para la revisión de la literatura en internet. Las conclusiones de más de 30 artículos encontrados en la web se asemejan en la determinación de la gran necesidad de mayor evidencia científica para reafirmar la seguridad y confiabilidad del uso del cannabis para el dolor crónico incluyendo el dolor musculoesquelético, el relacionado con el cáncer, el neuropático, el de tipo y origen inespecíficos. Se revisaron también los efectos secundarios, las interacciones medicamentosas, la estandarización de embalaje y el control y vías de administración. Debido a la escasez de estudios clínicos bien diseñados con muestras sustanciales y tiempo de duración, factores imprescindibles para la calidad y fiabilidad, se concluye que no existe actualmente evidencia científica para aprobar o desaprobar su uso con fines médicos.

Palabras claves: cannabis, marihuana medicinal, dolor crónico.

ABSTRACT

Medicinal cannabis controversies are based on multiple factors. While the legality of its use is supported by some government laws, the disapproval on the part of the most important drug control agencies in the world remains constant. To date, it is set out if there is reliable and updated scientific evidence that disapproves the use of cannabis for chronic pain. For this, search tools such as Pubmed, Google Scholar and Science Direct were used to review the literature on the Internet. The conclusions of more than thirty articles found on the web are similar in determining the great need for more scientific evidence to reaffirm the safety and reliability of the use of cannabis for chronic pain

Autor correspondiente:

Dr. Marco Antonio Pescador Ruschel

Teléfono: +595.975199111

Dirección: Hospital Regional de Encarnación. Encarnación – Itapúa, Paraguay

Correo electrónico: marcopescarusch@gmail.com

Artículo recibido: 01 junio 2018 **Artículo aceptado:** 23 julio 2018

including musculoskeletal pain, cancer-related pain, neuropathic pain and those of nonspecific type and origin. Side effects, drug interactions, packaging standardization and control and administration routes were also reviewed. Due to the scarcity of well-designed clinical studies with substantial samples and duration, essential factors for quality and reliability, it is concluded that there is currently no scientific evidence to approve or disapprove its use for medical purposes.

Keywords: cannabis, medical marijuana, chronic pain.

INTRODUCCIÓN

“Quizás ningún otro tema es más controversial que el uso del cannabis en la práctica clínica”⁽¹⁾.

Las controversias con respecto al uso del cannabis medicinal tocan los temas legal, ético y las implicaciones sociales asociadas con el uso; administración segura, embalaje, y la dispensación; consecuencias adversas a la salud y muertes atribuidas a la intoxicación por marihuana; e indicaciones terapéuticas basadas en datos limitados⁽²⁾.

Si nos preguntamos acerca del estado legal del cannabis medicinal podemos encontrar que hay variaciones según los diferentes países, estados y agencias gubernamentales del mundo. En Estados Unidos (EEUU) la marihuana está actualmente reconocida por la Agencia de Control de Drogas (DEA: *Drug Enforcement Agency*) como una sustancia controlada de tipo I, definida como una con potencial para su abuso, sin uso médico aceptado en el país y con una escasez de datos aceptados de seguridad para el tratamiento bajo supervisión médica⁽³⁾. A su vez, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EEUU (CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*) se refiere a la marihuana como una droga ilegal debido a que sus reglamentaciones se basan en las clasificaciones de la DEA. A la par, la DEA se basa en definiciones de la Administración de Alimentos y Drogas de EEUU (FDA: *Food and Drugs Administration*) para determinar sus políticas de drogas⁽⁴⁾. De esta manera, la FDA no aprueba la marihuana como una droga segura ni efectiva para ninguna indicación⁽⁵⁾. En Europa, la Agencia Europea de Medicinas (EMA: *European Medicines Agency*) le da designación de “huérfanos” al tetrahidrocannabinol (THC) y al cannabidiol (CBD) con la consecuente utilidad y seguridad terapéutica en enfermedades raras o huérfanas⁽⁵⁾. En el Paraguay, los medicamentos de uso humano están regulados por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria; sin embargo, no usa una metodología exhaustiva que se pueda comparar a la de agencias como la FDA o la EMA. De todas maneras existe la Ley N° 6007/2017 que da inicio al Programa nacional para el estudio y la investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados.

A pesar del rechazo de la idea terapéutica del cannabis medicinal para el dolor, desde marzo del 2017 28 estados en EEUU han promulgado leyes que permitan el uso de cannabis medicinal. Las condiciones para aceptar estas leyes varían de Estado a Estado, mayormente debido a la escasez de estudios randomizados controlados con placebo que investiguen la eficacia del cannabis para males específicos^(8,9).

La razón del por qué algunas leyes permiten el uso del cannabis medicinal, a pesar de la falta de apoyo de las agencias que controlan el uso de medicamentos, se basa en que muchos pacientes solicitan su aprobación debido a que actualmente usan cannabis para tratar una gran lista de problemas de salud, con el dolor crónico en el primer lugar; sin contactar con su médico debido a su fácil acceso⁽⁹⁾, y teniendo en cuenta que la automedicación es un problema en auge constante, sobre todo en nuestra región⁽¹⁰⁾.

De esta manera, nos preguntamos: ¿qué evidencia científica desaprueba el uso del cannabis para el dolor crónico? Con esta pregunta hemos procedido a hacer una revisión evaluativa de

evidencia actualizada publicada en internet.

MÉTODOS

Se utilizaron herramientas de búsqueda como Pubmed, Google Scholar y Science Direct para detectar literatura fiable, de calidad y actualizada, empleando el inglés y el español con palabras claves como: "medical cannabis", "medical marihuana"; asociadas a otras palabras como: "evidence", "controversies", "investigation", "approval".

RESULTADOS

El uso de cannabis no tiene suficientes ensayos randomizados bien diseñados para confirmar los beneficios y daños^(11,12); no han sido sujetos a los rigores del proceso de aprobación de la FDA; la estandarización en potencia o cantidad de los constituyentes activos está ausente; los efectos adversos se relacionan no solo al consumo del cannabis sino al enmascaramiento de desórdenes mentales, deterioro de la coordinación e incidencia en el juicio mental⁽¹³⁾; la estandarización de embalaje y controles no existe como para prevenir el uso inadvertido de menores o mascotas; hay un gran potencial para dependencia, adicción y abuso⁽¹³⁾; el costo de las consecuencias posee una carga potencial.

El cannabinoide que ha provocado el mayor interés como un componente no psicoactivo es el CBD (cannabidiol, uno de los 113 cannabinoides activos identificados en el *Cannabis sativa*)⁽¹⁴⁾. Con diferencia al THC, el CBD obtiene sus efectos farmacológicos sin ejercer actividades intrínsecas significativas conocidas en los receptores CB1 y CB2. Varias actividades le dan al CBD un gran potencial para el uso terapéutico como antiepiléptico, ansiolítico, antipsicótico, antiinflamatorio y neuroprotector⁽¹⁵⁾. Se ha demostrado que el líquido gástrico convierte el CBD a los componentes psicoactivos $\Delta 9$ -THC y $\Delta 8$ -THC. Las cinéticas de primer orden observadas en un estudio permitieron que los niveles estimados sean calculados e indicaron que el ambiente ácido durante el tránsito gastrointestinal normal puede exponer a los pacientes tratados con CBD oral a niveles de THC y otros cannabinoides psicoactivos que puedan exceder el umbral para una respuesta fisiológica. La vía de administración que disminuya el potencial de formación de cannabinoides psicoactivos debería explorarse⁽¹⁶⁾.

Los efectos adversos no son claros porque existen limitados ensayos clínicos que cuantifiquen el efecto de los cannabinoides en el metabolismo de otras medicaciones⁽¹⁷⁾. Mucho de lo que se sabe sobre los efectos adversos del cannabis medicinal viene de estudios de usuarios recreacionales de marihuana. Por lo tanto, estudios a largo plazo de la evaluación de los efectos adversos por el uso crónico de cannabis medicinal son necesarios para evaluar concluyentemente los riesgos en un período extendido del tiempo de uso⁽¹⁸⁾.

La *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* (NASEM) publicó en el 2017 el estado actual de evidencia y recomendaciones de los efectos del cannabis y los cannabinoides concluyendo que se necesita más investigación sobre las varias formas, rutas de administración y combinación de cannabinoides⁽¹⁹⁾.

La revista *Annals of Internal Medicine* publicó en el 2017 una revisión sistemática sobre los efectos del cannabis en adultos con dolor crónico y un panorama de los daños en general. Se resolvió que hay poca evidencia metodológicamente rigurosa que examine sus efectos en pacientes con dolor crónico. Hay evidencia limitada que sugiere que podría aliviar el dolor neuropático, pero la evidencia en otras poblaciones de dolor es insuficiente. También hay limitada evidencia de su asociación con un mayor riesgo de efectos adversos no serios a corto plazo y potencialmente serios efectos adversos mentales tales como psicosis⁽²⁰⁾.

El resultado del gran aumento de la prescripción de opioides en los EEUU fue la cuadruplicación de muertes relacionadas a opioides en los últimos 15 años⁽²¹⁾. Por lo tanto, se ha estudiado los cannabinoides como potenciales controladores de las dosis de opioides (*opioid sparing effects*). Sin embargo, una revisión sistemática y metaanálisis publicado en el *Neuropsychopharmacology* en 2017 concluye que todavía faltan ensayos clínicos prospectivos controlados de alta calidad para determinar este efecto controlador⁽²²⁾. Mientras tanto, las guías australianas del 2017 para el uso del cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico no oncológico recomiendan que los cannabinoides no deberían reemplazar las actuales primeras líneas de tratamiento aprobadas para el dolor y que hay un potencial significativo para interacciones medicamentosas que necesitaría mayor estudio⁽²³⁾.

La EULAR (*European League Against Rheumatism*), en el 2014, publicó en el *Annals of the Rheumatic Diseases* un estudio que comparó el entendimiento del uso de cannabinoides como terapia para enfermedades reumatológicas y determinó que los reumatólogos canadienses e israelíes no tienen la suficiente confianza necesaria para la prescripción de cannabinoides debido al conocimiento limitado de sus efectos en general^(24,25).

En el 2018 el *Joint Bone Spine* publicó un estudio sobre la necesidad de evidencia para el uso del cannabis medicinal en el dolor musculoesquelético y en la artritis. Considera que el cannabis puede ser usada como tercera línea del tratamiento del dolor crónico neuropático ya que algunos estudios demuestran evidencia débil de su eficacia en este tipo de dolor^(26,27). Sin embargo, hay evidencia insuficiente para promover una sola droga basada en cannabis ya que no se han hecho estudios de comparaciones entre las diferentes medicaciones basadas en la misma o de fitocannabinoides para el manejo del dolor. También especifica que los efectos adversos asociados a los cannabinoides preparados farmacéuticamente podrían ser lo suficientemente perturbadores en el impacto del bienestar de los pacientes, aunque no sean serios. Concluyen, finalmente, que en vista de las considerables limitaciones de los estudios disponibles y de acuerdo a las conclusiones de varios metaanálisis, no es posible recomendar el cannabis ni la medicina basada en cannabis como una terapia para pacientes con dolor musculoesquelético y artritis, y que hay una necesidad imperiosa de ensayos clínicos bien controlados de mayor amplitud⁽²⁷⁻³⁰⁾.

La ya mencionada guía australiana del 2017 para el uso del cannabis medicinal en el tratamiento del dolor crónico no oncológico también acuerda en que hay una necesidad de ensayos clínicos de mayor amplitud y de suficiente calidad, tamaño y duración para examinar la seguridad y eficacia del tratamiento con cannabis en el dolor crónico no oncológico. De la misma manera, comentan que hay información insuficiente para hacer una recomendación sobre el rol del cannabis medicinal en el tratamiento del dolor asociado a la artritis y a la fibromialgia⁽²³⁾.

La *American Cancer Society* apoya la necesidad para más estudios científicos acerca del cannabis medicinal, de esta manera de han hecho varios estudios de su uso en el dolor oncológico. En el 2017, la *Deutsches Ärzteblatt International* realizó un estudio de varias revisiones sistemáticas y estudios observacionales prospectivos sobre el cannabis para el dolor y la medicina paliativa. Concretaron que hay evidencia limitada para el uso de los spray de THC/CBD en el tratamiento del dolor neuropático y que hay evidencia inadecuada para algún beneficio de los cannabinoides para tratar el dolor oncológico y el dolor de origen reumático o gastrointestinal⁽³¹⁾.

El *European Journal of Hospital Pharmacy* publica en el 2018 un análisis de los resultados del uso de aceite de cannabis en la práctica real en pacientes de un centro de cáncer. Los autores concluyeron que el aceite fue beneficioso en el tratamiento del dolor oncológico en un porcentaje de pacientes que no habían respondido a otras terapéuticas, pero que la mayoría de los mismos no recibió ningún beneficio. Basándose en ese análisis, se planeará un estudio prospectivo controlado⁽³²⁾.

Un artículo de revisión selectiva publicado en el *Annals of Palliative Medicine* en el 2017 determinó que había evidencia conflictiva en si las dosis más altas proveían mayor analgesia, y que

entre los estudios revisados en Medline desde 1975 hasta el 2017 se concluyó que muchos reportes no tenían el poder estadístico necesario y que la necesidad de ensayos clínicos controlados por placebo, a doble ciego, con mayor tamaño de muestras era definitiva⁽³³⁾.

Es así que a pesar de la escasez de ensayos clínicos para la indicación del uso del cannabis medicinal los productos del mismo son cada vez más demandados por los pacientes, según un estudio publicado en la revista *Planta Medica* en el 2018. Este estudio discutió, además, los desafíos pendientes que hay de acuerdo al análisis y farmacología del cannabis, ambos fundamentales para la estandarización urgente del mismo. Puesto que menos del 2% de las investigaciones sobre el cannabis medicinal lidia con análisis, determinaron que hay menester en la más completa caracterización de los productos del cannabis más allá del contenido de cannabinoides y una urgente necesidad de mejores estudios de las acciones clínicas de los diferentes complejos de drogas de cannabis botánica que parecen tener efectos farmacológicos distintos, más allá de la diferencia del contenido entre CBD y $\Delta 9$ -THC⁽³⁴⁾.

El *European Journal of Internal Medicine* publica en el 2018 una revisión narrativa sobre las regulaciones del uso del cannabis medicinal en Europa y Norteamérica. De la misma manera, determinan que es imperativa la creación de un programa internacional de investigación dedicada al estudio de los productos derivados del cannabis medicinal bajo el paradigma de la evidencia⁽³⁵⁾.

Un artículo que evalúa la disponibilidad y aprobación del cannabis medicinal para el dolor crónico y el cuidado paliativo en Europa concluye que a pesar de la escasez de evidencia clínica robusta hay una brecha significativa entre la percepción pública de la efectividad y seguridad del cannabis medicinal y la posición de algunas asociaciones médicas. Agregan que para reunir criterios estándares de la Agencia Europea de Medicinas para la aprobación de una droga como el cannabis medicinal se necesitan ensayos clínicos amplios con muestras adecuadas de pacientes y periodos de tratamiento de al menos 12 semanas⁽³⁶⁾.

En conclusión, el cannabis medicinal necesita más evidencia para ser utilizada con criterio científico. La razón de la falta de evidencia científica es que no se han hecho estudios clínicos bien diseñados con muestras sustanciales y tiempo de duración suficiente, que son factores imprescindibles para la calidad y fiabilidad de esta.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Marijuana and public health: what are the health effects of Marijuana [internet]. USA: CDC; 2018. [citado 12 Abr 2018] Disponible en: <https://www.cdc.gov/marijuana/index.htm>
2. Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal cannabis: History, pharmacology, and implications for the acute care setting. *P T*. 2017;42(3):180-8.
3. US Department of Justiced, Drug Enforcement Administration, Diversion Control Division. Title 21 United States Code (USC) controlled substances Act: Subchapter I Control and enforcement. Parte B: Authority to control; standars and schedules [internet]. EEUU: US Department of Justiced. [citado 10 Feb 2018] Disponible en: www.deadiversion.usdoj.gov/21cfr/21usc/812.htm.
4. Liang D, Bao Y, Wallace M, Grant I, Shi Y. Medical Cannabis Legalization and Opioid Prescriptions: Evidence on US Medicaid Enrollees during 1993-2014. *Addiction*. 2018 Jul 10.
5. United States. Department of Justice, Drug Enforcement Administration. Drug scheduling [internet]. United States: Department of Justice. (cited 2018 Feb 10). Available from:

<https://www.dea.gov/druginfo/ds.shtml>

6. U.S. Food and Drug Administration. FDA and marijuana [internet]. Silver Spring: US Department of Health and Human Services. (cited 2017 Dic. 26). Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm421163.htm>

7. European Medicines Agency. EU/3/16/1621: Public summary of opinion on orphan designation Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol from extracts of the Cannabis sativa L. plant for the treatment glioma [Internet]. London: European Medicines Agency; 2016. (cited 2017 Dic. 17). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2016/04/WC500204483.pdf

8. Bestrashniy J, Winters KC. Variability in medical marijuana laws in the United States. *Psychol Addict Behav.* 2015; 29(3):639-42.

9. Sznitman SR, Bretteville-Jensen AL. Public opinion and medical cannabis policies: examining the role of underlying beliefs and national medical cannabis policies. *Harm Reduct J.* 2015; 12:46.

10. Cudas M, González V, Madrazo C, Benítez G, Chamorro L, Scott C et al. Automedicación en Itapúa: nuestra realidad. *Rev. Nac. (Itauguá)* [Internet]. 2015 (citado 8 Mar. 2017);7(1):28-31. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/hn/v7n1/v7n1a05.pdf>

11. National Institute on Drug Abuse. Drug facts: marijuana as medicine (Internet). US: National Institute on Drug Abuse; 2018 (cited 2017 Dic. 17). Available from: <https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/df-marijuana-medicine.pdf>

12. ProCon.org. Should marijuana be a medical option? [Internet]. Santa Mónica: ProCon, 2016 [updated 2018 Mar 29; cited 2018 May 25]. Available from: <https://medicalmarijuana.procon.org/view.answers.php?questionID=001325>

13. MacDonald K, Pappas K. Why not pot?: a review of the Brain-based risks of cannabis. *Innov Clin Neurosci.* 2016; 13(3-4):13-22.

14. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev.* 2010; 62(2):588-631.

15. Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal cannabis: History, pharmacology, and implications for the acute care setting. *P T.* 2017;42(3):180-8.

16. Merrick J, Lane B, Sebree T, Yaksh T, O'Neill C, Banks SL. Identification of Psychoactive Degradants of Cannabidiol in Simulated Gastric and Physiological Fluid. *Cannabis and Cannabinoid Research* [Internet]. 2016 (cited 2017 Mar 8); 1(1):102-12. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/can.2015.0004>

17. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* 2014; 46(1): 86-95.

18. Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, Reynaud M, Aubin HJ, Lancon Ch. Acute and long-term effects of cannabis use: a review. *Curr Pharm Des Research* [Internet]. 2014 (cited 2017 Mar 8); 20: 4112-8. Available from: http://www.antonioacasella.eu/archila/Karila_2014.pdf

19. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press. 2017.

20. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, Freeman M, Low A, Kondo K, et al. The effects of cannabis among adults with chronic pain and an overview of general harms: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2017; 167(5):319-31. doi: 10.7326/M17-0155.

21. Calcaterra S, Glanz J, Binswanger IA. National trends in pharmaceutical opioid related overdose deaths compared to other substance related overdose death: 1999-2009. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 131(3):263-70. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.11.018

22. Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, Ware MA, Betz-Stablein BD, Murnion B, et al. Opioid-sparing effect

- of cannabinoids: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42(9):1752-65. doi: 10.1038/npp.2017.51.
23. Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration. Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of chronic non-cancer pain in Australia [internet]. Woden ACT: Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration. 2017. (cited 2018 Mar 8). Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/guidance-use-medicinal-cannabis-treatment-chronic-non-cancer-pain-australia.pdf>
24. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Ablin JN, Shir Y. AB1133: Comparison of canadian and Israeli rheumatologists' understanding of cannabinoid use as a therapy for rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis*. 2014; 73(Suppl 2):1177. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2511.
25. Ablin JN, Elkayam O, Fitzcharles MA. Attitudes of Israeli rheumatologists to the use of medical cannabis as therapy for rheumatic disorders. *Rambam Maimonides Med J*. 2016;7(2): e0012. doi: 10.5041/RMMJ.10239.
26. Lee G, Grovey B, Furnish T, Wallace M. Medical cannabis for neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(1):8. doi: 10.1007/s11916-018-0658-8.
27. Perrot S, Trouvin AP. Cannabis for musculoskeletal pain and arthritis: Evidence is needed. *Joint Bone Spine*. 2018. pii: S1297-319X(18)30047-2. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.004.
28. Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management - An overview of systematic reviews. *Eur J Pain*. 2018; 22(3):455-70. doi: 10.1002/ejp.1118.
29. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser 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. doi: 10.1007/s00482-015-0084-3.
30. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015 ;313(24):2456-73. doi: 10.1001/jama.2015.6358.
31. Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F. Cannabinoids in pain management and palliative medicine: An overview of systematic reviews and prospective observational studies. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(38):627-34. doi: 10.3238/arztebl.2017.0627.
32. Jemos C, Villa J, Zuniga Guerrero A, Guardamagna VA, Omodeo Sale E. 4CPS-231: The use of cannabis oil in oncological pain: analysis of the outcomes in real practice at a cancer centre. *Eur J Hosp Pharm*. 2018; 25(Suppl 1):A149.
33. Blake A, Wan BA, Malek L, DeAngelis C, Diaz P, Lao N, et al. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Ann Palliat Med*. 2017;6(Suppl 2):S215-S222. doi: 10.21037/apm.2017.08.05.
34. Gertsch J. Analytical and pharmacological challenges in cannabis research. *Planta Med*. 2018;84(4):213. doi: 10.1055/s-0044-101051.
35. Abuhasira R, Shbiro L, Landschaft Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products - Regulations in Europe and North America. *Eur J Intern Med*. 2018; 49:2-6. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.001.
36. Krceviski-Skvarc N, Wells C, Häuser W. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. *Eur J Pain*. 2018;22(3):440-54. doi: 10.1002/ejp.1147.