

Diplomarbeit

**Stellenwert medizinischer Cannabinoide bei der
Behandlung von Kreuzschmerzen
Eine systematische Literaturrecherche**

eingereicht von

Magdalena Nigl

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Andreas Sandner-Kiesling

Univ. FÄ. Dr. med. univ. Larissa Sampl, MBA

Graz, am 05. Oktober 2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 05. Oktober 2025

Magdalena Nigl eh.

Danksagungen

Ich möchte meinem Betreuer, Univ.-Prof. Andreas Sandner-Kiesling, meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Trotz seiner vielfältigen Tätigkeiten in Klinik, Praxis und Wissenschaft hat er sich stets die Zeit genommen, mich mit außergewöhnlichem Engagement zu begleiten. Sein Augenmerk auf Qualität und Klarheit hat mir geholfen, das Wesentliche im Blick zu behalten und dadurch etwas Größeres zu schaffen, als ich es mir je zu erträumen gewagt habe.

Von Herzen danke ich meinen Eltern, Klaudia und Gerald, denen ich diese Arbeit widme. Ihr habt mich in allen Aspekten meines Studiums unterstützt und begleitet – in Momenten der Nervosität, Freude, Enttäuschung und Zuversicht. Danke, dass ihr mir diesen Weg eröffnet habt und in so vielem meine Vorbilder seid. Mama, Papa, Sebastian - ihr zeigt mir, dass die Sonne, selbst wenn sie sich einmal hinter den Wolken verbirgt, mit einer Familie wie euch niemals weit entfernt ist.

Ein besonderer Dank gilt meinem Partner Luca, meinem größten Beistand. Du zeigst mir, welche Möglichkeiten mir offenstehen und was ich erreichen kann. Du bist nicht nur mein wichtigster Unterstützer, sondern auch mein fachliches Vorbild, von dem ich täglich lernen darf.

Ich danke Johanna, meiner besten Freundin. Dein offenes Ohr und deine Hilfsbereitschaft – sei es durch deine fachliche Unterstützung oder bei der schier unmöglichen Aufgabe des statistischen Programmierens – haben mich bis über die Ziellinie getragen. Ebenso wertvoll sind die gemeinsamen Tage auf dem Tennisplatz und unsere Spaziergänge zu dritt.

Zusammenfassung

Hintergrund

Kreuzschmerzen zählen zu den häufigsten Ursachen für Arbeitsunfähigkeit und stellen eine erhebliche individuelle sowie gesellschaftliche Belastung dar. In Österreich sind etwa 21% der Erwachsenen von chronischen Schmerzen betroffen. Kreuzschmerzen machen dabei einen erheblichen Teil aus. Die Chronifizierung ist mit hohen sozioökonomischen Kosten verbunden. Im Hinblick auf die begrenzten Therapieoptionen sowie die Risiken langfristiger Opioidtherapien rücken medizinische Cannabinoide zunehmend in den Fokus. In bestehenden Übersichtsarbeiten werden chronische Schmerzen generell untersucht, während die Evidenz im Hinblick auf Kreuzschmerzen unzureichend ist.

Methodik

Am 13. August 2025 erfolgte eine systematische Literaturrecherche in PubMed, Embase und Google Scholar. Eingeschlossen wurde Primärliteratur (randomisierte kontrollierte Studien und Beobachtungsstudien) zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Kreuzschmerzen, die medizinische Cannabinoide erhielten. Ausgeschlossen wurden Tierstudien, Protokolle, Reviews, Kommentare, Fallberichte sowie Arbeiten zu anderen Indikationen. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Schmerzintensität. Zu den sekundären Endpunkten zählten unter anderem die Opioiddosis, die Funktionalität, die Lebensqualität und medikamentenassoziierte Nebenwirkungen. Das Risiko systematischer Verzerrungen wurde mit RoB 2 (randomisierte Studien) bzw. ROBINS-I (nicht-randomisierte Studien) bewertet. Auf Grund heterogener Studiendesigns erfolgte eine narrative Synthese.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 9 Studien mit 2.030 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Untersuchungen reichten von der einmaligen Akutgabe bis zu mehrjährigen Beobachtungen. Insbesondere THC-haltige Präparate zeigten in mehreren Studien eine signifikante Schmerzreduktion. CBD-haltige Präparate zeigten hingegen keine konsistente analgetische Wirkung, könnten aber anxiolytisch unterstützend wirken.

Mehrere Studien belegten zudem eine Reduktion des Opioidverbrauchs, teils bis hin zum vollständigen Absetzen. Verbesserungen wurden auch in Funktionalität (Oswestry Disability Index) und Lebensqualität (SF-12) beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Sedierung, Mundtrockenheit und ein subjektives Intoxikationsgefühl. Schwerwiegende Ereignisse waren selten.

Schlussfolgerung

Die Evidenzlage deutet darauf hin, dass THC-haltige medizinische Cannabinoide bei chronischem Kreuzschmerz eine relevante Schmerzreduktion bewirken und den Bedarf an Opioiden reduzieren können. CBD allein zeigt keine konsistente analgetische Wirkung, könnte jedoch zur Minderung psychischer Belastungen beitragen. Obwohl frühere Studien teils methodische Einschränkungen und erhebliche Heterogenität aufweisen, liefern aktuelle Phase-III-Studien robuste Belege für die Wirksamkeit und Sicherheit standardisierter Cannabisextrakte unter praxisnahen Bedingungen. Cannabinoide sollten daher als mögliche Ergänzung im therapeutischen Gesamtkonzept chronischer Kreuzschmerzen berücksichtigt werden. Angesichts der wachsenden Evidenz und der potenziellen klinischen Relevanz erscheint eine Einbindung medizinischer Cannabinoide in zukünftige Leitlinien zur Schmerztherapie gerechtfertigt.

Abstract

Background

Low back pain is one of the most common causes of work disability, representing a significant personal and societal burden. In Austria, approximately 21% of adults experience chronic pain, a significant portion of which is lower back pain. Chronicity is associated with substantial socioeconomic costs. Due to the limited treatment options and the risks of long-term opioid therapy, medical cannabinoids are gaining attention. However, existing reviews mainly address chronic pain in general, and the evidence regarding low back pain specifically remains insufficient.

Methods

On August 13, 2025, a systematic literature search was conducted in PubMed, Embase, and Google Scholar. Primary studies (randomized controlled trials and observational studies) involving adult patients with low back pain who received medical cannabinoids were included. The exclusion criteria included animal studies, study protocols, reviews, commentaries, case reports, and studies focusing on other indications. The primary endpoint was change in pain intensity. The secondary endpoints were opioid dosage, functionality, quality of life, and adverse events. Risk of bias was assessed using RoB 2 for randomized controlled trials and ROBINS-I for non-randomized studies. Due to the heterogeneity of the study designs, a narrative synthesis was performed.

Results

A total of nine studies with a total of 2,030 patients were included in the analysis. Study durations ranged from single-dose administrations up to multi-year observations. Several studies demonstrated that THC-containing preparations significantly reduced pain. In contrast, CBD-containing preparations did not demonstrate consistent analgesic effects, but may provide anxiolytic support. Several studies also reported a reduction in opioid use, with some patients discontinuing opioids completely. Improvements were also observed in functionality (ODI) and quality of life (SF-12). The most common adverse events were sedation, dry mouth, and subjective intoxication. Serious events were rare.

Conclusion

Current evidence indicates that use of THC-containing medical cannabinoids results in a relevant reduction in pain and opioid dosage in patients with chronic low back pain. CBD alone shows no consistent analgesic effect but may contribute to the reduction of psychological distress. While several earlier studies have come with methodological limitations and considerable heterogeneity, recent phase III trials provide robust evidence supporting the efficacy and safety of standardized cannabis extracts under real-world conditions. Therefore, cannabinoids should be considered as a potential adjunct within the therapeutic framework for chronic low back pain. In view of the growing evidence and potential clinical relevance, the inclusion of medical cannabinoids in future pain management guidelines appears justified.

Initial English translation generated with ChatGPT (GPT-5, OpenAI) on 18.09.2025 and 03.11.2025 via <https://chat.openai.com>, afterwards revised and edited by the author.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
A. Einleitung	5
1 Ziele dieser Arbeit.....	5
B. Allgemeiner Teil	7
2 Cannabinoide	7
2.1 Nutzung der Hanfpflanze im Wandel der Zeit.....	7
2.2 Rechtlicher Rahmen im Umgang mit Cannabis in Österreich.....	9
2.3 Botanische und chemische Grundlagen von Cannabis	10
2.4 Pharmakologische Grundlagen von Cannabinoiden.....	15
2.5 Medizinische Anwendung von Cannabinoiden	19
3 Kreuzschmerzen.....	23
3.1 Definition und Klassifikation des Kreuzschmerzes	23
3.2 Diagnostik bei Kreuzschmerzen	24
3.3 Leitlinienkonforme Behandlung nicht-spezifischer Kreuzschmerzen ..	25
4 Schmerzphysiologie und allgemeine Therapieprinzipien	30
4.1 Schmerzdefinition	30
4.2 Nozizeption.....	30
4.3 Biopsychosoziales Modell	31
4.4 Schmerzchronifizierung	31
4.5 Schmerztypen im Vergleich.....	33
4.6 Therapieansätze bei Schmerzen	34
C. Studienteil.....	37
5 Methodik	37
5.1 Selektionskriterien	37
5.2 Suchstrategie und Kategorisierungsprozess	38
5.3 Datenextraktion und Bias-Bewertung	39
5.4 Ergebnissynthese	39
5.5 Visualisierung der Effektgrößen	39
6 Ergebnisse.....	41

6.1	Studie 1	42
6.2	Studie 2	43
6.3	Studie 3	44
6.4	Studie 4	45
6.5	Studie 5	46
6.6	Studie 6	47
6.7	Studie 7	48
6.8	Studie 8	49
6.9	Studie 9	51
6.10	Übersichtstabellen der untersuchten Studien	53
6.11	Risk of Bias-Bewertung	63
6.12	Visualisierung der Veränderung der Schmerzintensität	65
D.	Diskussion	68
7	Limitationen	72
7.1	Limitationen der eigenen Arbeit	72
7.2	Limitationen der eingeschlossenen Studien	73
7.3	Maßnahmen zur Qualitätssicherung	73
E.	Conclusio	74
F.	Literaturverzeichnis	76

Abkürzungsverzeichnis

2-AG	2-Arachidonoylglycerol
7-COOH-CBD	7-Carboxy-Cannabidiol
7-OH-CBD	7-Hydroxy-Cannabidiol
11- Δ^9 -THC-COOH	11-Nor-9-Carboxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol
11-OH- Δ^9 -THC	11-Hydroxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol
Δ^9 -THC	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol
Δ^9 -THCV	Δ^9 -Tetrahydrocannabivarin
AEA	Anandamid
AGES	Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH
ATP	Adenosintriphosphat
BPI	Brief Pain Inventory
CBC	Cannabichromen
CBD	Cannabidiol
CBDAS	Cannabidiolsäure-Synthase
CBDV	Cannabidivarin
CBG	Cannabigerol
CBN	Cannabinol
CB1, CB2	Cannabinoid-Rezeptor Typ 1 und Typ 2
ECS	Endocannabinoidsystem
FAAH	Fettsäureamid-Hydrolase
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GPCR	G-Protein gekoppelter Rezeptor
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IOP	Intraokulärer Druck
KI / CI	Konfidenzintervall / Confidence Interval
MAGL	Monoacylglycerol-Lipase
MD	Mittlere Differenz
MOS	Medical Outcomes Study
NNTB	Number Needed to Treat for Benefit

NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
NRS	Numerische Rating-Skala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
ODI	Oswestry Disability Index
PGIC	Patient Global Impression of Change
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
PreMean	Mittelwert vor Intervention
PostMean	Mittelwert nach Intervention
RAND-36	RAND-36 Health Survey
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RMDQ	Roland and Morris Disability Questionnaire
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-12 / SF-36	Short Form-12 / -36 Health Survey
S-TOPS	Short-Form Treatment Outcomes in Pain Survey
SMG	Suchtmittelgesetz
THCAS	Tetrahydrocannabinolsäure-Synthase
TOTPAR	Total Pain Relief
TRP	Transienter Rezeptorpotential Ionenkanal
VAS	Visuelle Analogskala
VRS	Verbale Rating-Skala
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>Faces Pain Scale-Revised (FPS-R)</i> zur Selbstbeurteilung von Schmerzintensität. Quelle: Bereitgestellt von MAPI Research Trust (76); Originalquelle: (77).....	34
Abbildung 2: WHO-Stufenschema Eigene Darstellung modifiziert nach (71).	35
Abbildung 3: PRISMA-Flussdiagramm der Literaturrecherche adaptiert nach (78), lizenziert unter CC BY 4.0	41
Abbildung 4: Zusammenfassung der Bias-Risikobewertungen nach ROBINS-I für Studien 1 bis 5.....	63
Abbildung 5: Übersicht über das Verzerrungsrisiko nach ROBINS-I für Studien 1 bis 5.....	63
Abbildung 7: Übersicht über das Verzerrungsrisiko nach RoB 2 für Studien 6 bis 9	64
Abbildung 6: Zusammenfassung der Bias-Risikobewertungen nach RoB 2 für Studien 6 bis 9.....	64
Abbildung 8: Akute Effekte ($\leq 2h$). Forest-Plot der Within-Arm-Veränderung der Schmerzintensität (0-10; $\Delta = \text{Post} - \text{Pre}$). Viereck = Effektschätzer (Post-Pre), horizontale Linie = 95%-Konfidenzintervall; keine gepoolte Schätzung. Negative Werte bedeuten Besserung. Eingeschlossen: Melendez 2024 (THC, CBD+THC, CBD; 0-2h) (80) und Bebee 2021 (CBD vs. Placebo; 0-2h) (84). Details zur Datentransformation siehe Methoden.	66
Abbildung 9: Langfristige Effekte (3–24 Monate): Within-Arm-Veränderung der Schmerzintensität (0–10; $\Delta = \text{Post} - \text{Pre}$). Viereck = Effektschätzer, horizontale Linie = 95%-KI, vertikale Linie = $\Delta = 0$; negative Werte bedeuten Besserung. Keine gepoolte Schätzung. Eingeschlossen: Greis 2022 (0-3 Monate) (82), Haroutounian 2016 (0-6 Monate) (83), Robinson 2022 (0-24 Monate) (81), Karst 2025 (VER-01 als Verum vs. Placebo; 0-3 Monate) (85) und Meissner 2025 (VER-01 vs. Opioid; 0-6 Monate) (86). Details zur Datentransformation siehe Methoden.	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Cannabinoide und biologische Potenziale	13
Tabelle 2: Terpenoide, Flavonoide und biologische Potenziale.....	14
Tabelle 3: Merkmale der eingeschlossenen Studien (80–88).....	54
Tabelle 4: Schmerzbezogene Outcomes der eingeschlossenen Studien (80–88)	55
Tabelle 5: Ergebnisse zu Opioidkonsum, unerwünschte Ereignisse und weitere berichtete Outcomes (80–88).....	58

A. Einleitung

Kreuzschmerzen zählen weltweit zu den häufigsten Gründen für Arbeitsunfähigkeit. In Österreich sind fast die Hälfte aller Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen von diesen betroffen. (1) Dies führt zu erheblichen persönlichen Einschränkungen und Kosten für das Gesundheitssystem. Den größten Anteil stellt dabei der nicht-spezifische Kreuzschmerz dar. Auf Grund der hohen Chronifizierungsrate ist dieser besonders schwer zu behandeln. (2) (3)

Die bestehenden Therapieoptionen umfassen multimodale Therapiekonzepte, welche die Anwendung von Medikamenten, wie nicht-steroidale Antirheumatika, Opioide, sowie physio- und psychotherapeutische Ansätze einschließen. Trotz dieses breiten Behandlungsangebots bleibt die Versorgung häufig unzureichend. Opioide, die bei chronischen Schmerzzuständen häufig als Dauermedikation eingesetzt werden, bergen zusätzlich das Risiko, Nebenwirkungen zu verursachen und abhängig zu machen. Dies macht die Suche nach alternativen Behandlungsmöglichkeiten besonders dringlich. (3)

In diesem Kontext gewinnen medizinische Cannabinoide zunehmend an Bedeutung. Obwohl ihnen ein erhebliches therapeutisches Potenzial nachgewiesen werden kann, werden sie in der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie zum nicht-spezifischen Kreuzschmerz weder als Therapieoption empfohlen noch anderweitig erwähnt. Zwar liegen bereits Studien über solche Präparate im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen im Allgemeinen vor, doch speziell für Kreuzschmerzen ist die Evidenz bisher gering und methodisch limitiert. (4–6) Hier setzt die Fragestellung dieser Arbeit an: Welche Rolle können medizinische Cannabinoide bei der Behandlung von Kreuzschmerzen spielen und wie ist ihr Stellenwert im Vergleich zu anderen, etablierten Therapien einzuordnen?

1 Ziele dieser Arbeit

Das Ziel dieser systematischen Literaturrecherche besteht darin, die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von medizinischen

Cannabinoiden bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit akuten und chronischen Kreuzschmerzen zusammenzufassen und kritisch zu bewerten. Ein besonderes Augenmerk soll dabei auf nicht-spezifischem Kreuzschmerz liegen. Nicht berücksichtigt werden der nicht-medizinische Konsum von Cannabis, tierexperimentelle Studien sowie nicht schmerzassoziierte Indikationen wie Spastik bei Multipler Sklerose und der Einsatz im Rahmen von Epilepsie.

Die zugrunde liegende Hypothese lautet, dass medizinische Cannabinoide nicht nur zur Schmerzreduktion beitragen, sondern auch einen opioidsparenden Effekt entfalten können. Dies sind Aspekte von hoher Relevanz.

B. Allgemeiner Teil

2 Cannabinoide

2.1 Nutzung der Hanfpflanze im Wandel der Zeit

Die Hanfpflanze zählt zu den ältesten Nutzpflanzen der Welt. (7) Bereits seit mehreren tausend Jahren finden alle ihre Bestandteile vielseitig Anwendung. Heute werden Hanffasern zu Textilien, Papier und Baumaterialien verarbeitet. Früher wurden sie vor allem in der Textil- und Seilproduktion eingesetzt. Seit der Herstellung synthetischer Stoffe haben sie jedoch zunehmend an Bedeutung verloren. Neben den Fasern werden die Hanfsamen, welche reich an Öl sind, in der Lebensmittel- und Kosmetikindustrie verwendet. Die vielfältige Wirkung von Cannabis auf den menschlichen Körper erklärt, wieso die Pflanze zu rituellen, medizinischen und religiösen Zwecken eingesetzt wird. (8) Bei der wissenschaftlichen Analyse einer Yanghai-Grabstätte im Nordwesten Chinas wurde ein großer Vorrat an Cannabis entdeckt. Der Fundort stammt aus der Zeit vor etwa 2.700 Jahren und ist somit einer der ältesten Belege für die Verwendung von Cannabis als pharmakologisch aktive Substanz. Auf Grund dieser Funde gehen die Autoren davon aus, dass die Cannabispflanze gezielt angebaut und kultiviert wurde. (9) Illegal findet die Pflanze auf Grund ihrer psychoaktiven Wirkung als Rauschmittel Einsatz. Konsumiert werden die getrockneten Blüten bzw. Blätter, das als „Marihuana“ bekannt ist, sowie das getrocknete Harz der Blütenstände, umgangssprachlich als „Haschisch“ bezeichnet. (10) In Europa sowie Australasien erfolgt der Konsum von Cannabis überwiegend in Form von Joints, bei denen das Pflanzenmaterial mit Tabak vermischt und geraucht wird. (11) Im Zuge des Klimawandels gilt der vielseitigen Pflanze mehr Aufmerksamkeit. Auf Grund des schnellen Pflanzenwachstums, weist Hanf ein hohes Kohlenstoffbindungspotenzial auf. Demnach kann es zu kohlenstoffneutralen Energieträgern wie Biokraftstoffen oder Pellets verarbeitet werden. Das Stammgewebe ist sehr versatil, es kann sowohl zur Herstellung von Biokunststoffen als auch betonähnlichen Materialien benutzt werden. (8) (12)

Im Rahmen der zunehmenden Verfügbarkeit von legalisiertem Cannabis hat auch die Anzahl der zu erwerbenden Cannabisprodukte rapide zugenommen, darunter Esswaren, Öle und eine Vielzahl an inhalierbaren Substanzen. (10)

Der World Drug Report des Jahres 2025 zeigt auf, dass sich der weltweite Cannabiskonsum im Jahr 2023 auf etwa 244 Millionen Menschen belief, was rund 4,6% der Bevölkerung im Alter von 15 bis 64 Jahren entspricht. Damit ist Cannabis die am häufigsten konsumierte illegale Substanz weltweit. Neben den potenziellen medizinischen Anwendungen ist der nicht-medizinische Gebrauch von Cannabis mit verschiedenen Risiken assoziiert. Dazu zählen kognitive und psychomotorische Beeinträchtigungen, die das Risiko für Verkehrsunfälle mit potenziell tödlichem Ausgang erhöhen. Zudem werden neu auftretende Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen sowie eine kanzerogene Wirkung diskutiert. Auch eine Verschlechterung bestehender psychischer Störungen wird beobachtet. Etwa 10% der Konsumierenden entwickeln laut dem Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) eine Cannabiskonsumstörung – im Jahr 2021 entsprach dies weltweit rund 22,6 Millionen Menschen. Besonders kritisch ist der regelmäßige Konsum im Jugendalter, da das sich entwickelnde Gehirn besonders anfällig für kognitive Beeinträchtigungen, insbesondere in den Bereichen Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis, ist. Obwohl die Konsumprävalenz bei 15- bis 16-Jährigen in Europa weiterhin über dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung liegt, zeigt sich ein rückläufiger Trend von 12,3% im Jahr 2019 auf 9,0% im Jahr 2024. (13)

2.1.1 Medizinische Anwendung von Cannabis

Paläobotanische Untersuchungen belegen, dass Cannabis bereits vor etwa 11700 Jahren in Zentralasien vorkam. Die frühesten Aufzeichnungen des medizinischen Einsatzes von Cannabis kann China vorweisen. Im ersten chinesischen Arzneibuch, dessen Inhalte auf Kaiser Shennong um 2000 v. Chr. zurückgehen sollen, wurde Cannabis zur Behandlung von Mattigkeit, rheumatischen Beschwerden und Malaria beschrieben. (14) Durch die Migration der nomadischen Völker kam es zur Ausweitung der Cannabispflanze in andere geographische Gebiete. Eine topische Anwendung zur Behandlung von Entzündungen wurde um 1500 v. Chr. im Alten

Ägypten dokumentiert, wobei insbesondere die ölhaltigen Samen verwendet wurden. (15) In der Naturalis Historia von Plinius dem Älteren ca. 50 n. Chr., der ältesten existierenden Enzyklopädie der griechisch-römischen Welt, wurden neben dem Einsatz als Nutzpflanze auch auf die analgetische und antiinflammatorische Wirkung der Pflanze hingewiesen. Wenig später beschrieb Galen auch die psychoaktive Wirkung. (16) Auf den amerikanischen Kontinent gelangte Cannabis erst mit der Kolonialisierung. (7)

In der westlichen Medizin fand Cannabis vor allem wegen seiner sedierenden, halluzinatorischen, appetitsteigernden, euphorischen und schmerzlindernden Wirkung breite Anwendung. (16) Ab dem späten 19. Jahrhundert erlebte Cannabis in Europa einen Aufschwung, dies geschah nicht zuletzt durch die Kaiserin Elisabeth von Österreich. Eine zentrale Herausforderung der frühen medizinischen Nutzung von Cannabis bestand darin, dass zunächst keine aktiven Wirkstoffe aus der Pflanze isoliert werden konnten, wodurch die Herstellung standardisierter Pflanzenextrakte nicht möglich war. Erst mit der Identifizierung von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) im Jahr 1964 gelang ein wesentlicher Durchbruch. Kurz darauf wurde auch das Endocannabinoidsystem entdeckt, was den Ausgangspunkt für die Erforschung des therapeutischen Potenzials von Cannabis darstellte. (15) Trotz langjähriger Verwendung wurde Cannabis im 20. Jahrhundert auf Grund seiner psychotropen Wirkung zunehmend reglementiert und in vielen Ländern schließlich verboten.

2.2 Rechtlicher Rahmen im Umgang mit Cannabis in Österreich

Der rechtliche Rahmen ist heute im Suchtmittelgesetz (SMG) festgelegt. Cannabis sowie die Cannabispflanze zählen gemäß § 2 Abs. 1 und Abs. 4 SMG in Verbindung mit Art. 1 Abs. 1 lit. b der Einigen Suchtgiftkonvention der Vereinten Nationen von 1961 zu den gesetzlich definierten Suchtgiften. Gemäß § 5 SMG ist der Umgang mit Suchtmitteln ausschließlich für medizinische oder wissenschaftliche Zwecke erlaubt.

Die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) ist laut § 6a SMG die einzige autorisierte Stelle, die Cannabis zu medizinischen

Zwecken anbauen, verarbeiten und vertreiben darf. Zusätzlich kann die Bundesministerin oder der Bundesminister für Gesundheit gemäß § 10 SMG weitere Anbauvorschriften erlassen. (17)

Gemäß § 27 SMG ist jeder nicht genehmigte Umgang mit Cannabis – etwa Anbau, Erwerb, Besitz, Handel oder Transport – strafbar. Das Zuwiderhandeln kann mit Freiheitsstrafen bis zu einem Jahr oder Geldstrafen bis zu 360 Tagessätzen geahndet werden. (17)

2.3 Botanische und chemische Grundlagen von Cannabis

2.3.1 Taxonomische Einordnung

Die Gattung *Cannabis* gehört zur Familie der Cannabaceae (Hanfgewächse), zu der auch der Hopfen (*Humulus lupulus*) zählt. (8) Historisch war die Taxonomie der Pflanze umstritten, dies lag in erster Linie an fehlenden genetischen Analysen und begrenzter morphologischer Daten. (18) Aktuell gilt *Cannabis sativa* L., benannt nach dem Forscher Carl von Linné, als einzige offiziell anerkannte Art, obwohl innerhalb dieser Art – basierend auf genomischen Daten - verschiedene Subtypen unterschieden werden können:

1. *Cannabis sativa* var. *sativa* – europäischer Faserhanf mit geringem Δ^9 -THC-Gehalt
2. *Cannabis sativa* var. *indica* – höherer Δ^9 -THC -Gehalt, ursprünglich aus dem indischen Subkontinent
3. *Cannabis sativa* var. *ruderalis* – kleinwüchsige, auto-blühende Form, v.a. in Zentralasien verbreitet (8)

Durch jahrzehntelange Kreuzungen sind die Grenzen zwischen diesen Subtypen zunehmend verschwommen. Genetische und chemotaxonomische Analysen zeigen, dass morphologische Unterschiede nicht zuverlässig mit chemischen Profilen korrelieren. Autorinnen und Autoren empfehlen daher, alle Gattungen weiterhin als *Cannabis sativa* L. zu klassifizieren und die Einteilung nach chemischem Profil, insbesondere Δ^9 -THC -Gehalt und Terpenzusammensetzung

vorzunehmen. (18–20) Eine präzise taxonomische Klärung würde eine umfassende genetische Analyse der weltweiten Populationen erfordern.

2.3.2 Morphologie und Geschlechterdifferenzierung

Cannabis sativa L. ist eine zweihäusige Pflanze, das heißt männliche und weibliche Blüten befinden sich auf getrennten Individuen. Für die Phytocannabinoidproduktion sind vor allem die glandulären Trichome der weiblichen Blüten relevant, in denen die aktiven Inhaltsstoffe gebildet werden. (8) (21) Morphologische Unterschiede existieren am ehesten in Abhängigkeit vom Zuchtziel. Faserhanfpflanzen sind hochwüchsig, schlank und mit wenigen Seitenästen bestückt, während Δ^9 -THC-reiche Pflanzen ein buschigeres Aussehen aufweisen. Wie bereits erwähnt sind diese Unterschiede jedoch nicht immer zuverlässig mit dem chemischen Profil der Pflanzen in Beziehung zu setzen. (8)

2.3.3 Chemische Zusammensetzung und biologisches Potenzial von Cannabis

Cannabis sativa L. produziert eine Vielzahl sekundärer Metaboliten, darunter Cannabinoide, Terpene, Flavonoide und Phenole. Diese Verbindungen sind für Wachstum und Reproduktion nicht essenziell, übernehmen jedoch wichtige andere Funktionen. So tragen Cannabinoide zur Abwehr von Pathogenen und zur Anpassung an widrige Umweltverhältnisse bei, während Terpene und Flavonoide für Geruch, Geschmack und Farbstoffbildung verantwortlich sind und an der interpflanzlichen Kommunikation beteiligt sein können. (10) (22) (23) Die wichtigsten bioaktiven Substanzen sind die Phytocannabinoide. Über 140 wurden bislang identifiziert, wobei Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) die bekanntesten sind. Δ^9 -THC wirkt stark psychoaktiv, während CBD nicht psychoaktiv ist und pharmakologisch eher dämpfende Effekte erzielt. (8) (24) Der Begriff Tetrahydrocannabinol (THC) bezeichnet eine Gruppe strukturell ähnlicher Cannabinoide, die sich hinsichtlich der Position ihrer Doppelbindung unterscheiden. Das in *Cannabis sativa* pharmakologisch bedeutendste Isomer ist das Δ^9 -THC. (25)

Die Cannabinoidkonzentration variiert stark zwischen den Sorten und wird durch genetische Faktoren, Umweltbedingungen und Zuchtziele beeinflusst. Die molekulare Grundlage dieser Variabilität ist bislang nur teilweise verstanden. (8) Seit der Sequenzierung des Cannabis-Genoms konnten gezielte Sortenzüchtungen für medizinische Zwecke entwickelt werden. (26) In den letzten Jahrzehnten wurde ein kontinuierlicher Anstieg des Δ^9 -THC-Gehalts in so genannten drug-type Cannabissorten dokumentiert, während der CBD-Gehalt weitgehend konstant blieb. (27) Der Unterschied zwischen Δ^9 -THC- und CBD-dominierten Sorten beruht auf genetischen Varianten der Enzyme THCAS und CBDAS. Eine allel-spezifische Duplex-PCR ermöglicht die eindeutige Differenzierung, was zum Beispiel in der Forensik oder beim Nachweis genetischer Verunreinigung von Nutzhanf Anwendung findet. (28)

Cannabinoid

Der wissenschaftliche Fokus lag bislang vor allem auf den beiden Hauptcannabinoiden Δ^9 -THC und CBD. Neben diesen sind zahlreiche weitere Cannabinoide bekannt, die ebenfalls Rezeptoren, ionotrope Kanäle und Enzyme des Endocannabinoid-Systems aktivieren und in präklinischen sowie ersten klinischen Studien ein relevantes therapeutisches Potenzial zeigen. Das wissenschaftliche Interesse an ihrer Untersuchung nimmt zu, da insbesondere in der Schmerztherapie und Neurologie neue therapeutische Ansätze erwartet werden. (24) Tetrahydrocannabivarin (Δ^9 -THCV) ist ein Nebencannabinoid welches eng mit Δ^9 -THC verwandt und die typischen Nebenwirkungen von Δ^9 -THC abschwächen könnte. Weitere Nebencannabinoide sind Cannabidivarin (CBDV), Cannabinol (CBN), Cannabigerol (CBG) und Cannabichromen (CBC). (24)

In der folgenden Tabelle werden die biologischen Potenziale der bereits erwähnten Haupt- und Nebencannabinoide dargestellt.

Tabelle 1: Cannabinoide und biologische Potenziale

Bioaktive Verbindung	Bioaktivität	Referenzen
Δ 9-THC	Zentral psychotrop, appetitanregend, antiemetisch, muskelrelaxierend, analgetisch, antioxidativ, antipruritisches, antiinflammatorisch, Senkung des IOP	(21,29,30)
CBD	Anxiolytisch, antikonvulsiv, antiinflammatorisch, antipsychotisch, analgetisch, moduliert THC-Wirkung	(30–32)
Δ 9-THCV	Neuroprotektiv, antikonvulsiv, appetithemmend, antiinflammatorisch, analgetisch, dosisabhängig psychoaktiv	(32)
CBDV	Neuroprotektiv, antikonvulsiv, antiinflammatorisch	(24,30)
CBN	Schlaffördernd, analgetisch, immunmodulatorisch, neuroprotektiv, appetitfördernd, antibakteriell, Senkung des IOP	(24)
CBG	Antibakteriell, antiinflammatorisch, antidepressiv, analgetisch	(24,30)
CBC	Antiinflammatorisch, analgetisch, neuroprotektiv	(24,30)

Diese Übersicht verdeutlicht die Vielfalt therapeutischer Möglichkeiten, die sich aus dem Phytocannabinoid-Spektrum ergeben. Die zukünftige Herausforderung besteht darin, ideale Phytocannabinoidprofile zu definieren, die einen maximalen therapeutischen Nutzen bei minimalem Nebenwirkungsrisiko bieten. (24)

Nicht-Cannabinoide

Neben den Cannabinoiden wurden unter anderem über 120 Terpene, 34 Flavonoide, 3 Sterole und 2 Alkaloide identifiziert und beschrieben. Terpene stellen nach den Cannabinoiden die zweitgrößte Verbindungsklasse dar und tragen wesentlich zum Geruch, Geschmack und pharmakologischen Profil bei. (30) (33) Zu

den Terpenoiden gehören unter anderem β -Myrcen, D-Limonen und Linalool. Unter den Flavonoiden sind Cannflavin A und Cannflavin B hervorzuheben, welche die antiinflammatorische Wirkung von CBD verstärken und der dysphorischen Wirkung von Δ^9 -THC entgegenwirken. (21,30,32) Dieser mögliche synergistische Effekt verschiedener Pflanzeninhaltsstoffe wird als „Entourage-Effekt“ bezeichnet und ist Gegenstand aktueller Forschung. (33–35) In der folgenden Tabelle werden die biologischen Potenziale einiger Terpene und Flavonoide dargestellt.

Tabelle 2: Terpene, Flavonoide und biologische Potenziale

Bioaktive Verbindung	Bioaktivität	Referenzen
β -Myrcen	Antiinflammatorisch, analgetisch, sedierend, muskelrelaxierend	(30,33)
D-Limonen	Anxiolytisch, antidepressiv, antibiotisch	(30)
Linalool	Analgetisch, antikonvulsiv, antidepressiv	(30)
Cannflavin A und B	Antiinflammatorisch, antioxidativ, antineoplastisch, neuroprotektiv, antiparasitär, antiviral	(30)

2.3.4 Klassifikation der Cannabinoide

Die Einteilung von Cannabispflanzen erfolgt in vielen Ländern auf Basis des THC-Gehalts der getrockneten Blütenmasse. Sorten mit unter 0,3% THC gelten als Nutzhanf (hemp-type cannabis) und sind vom Anwendungsbereich der Suchtgiftverordnung ausgenommen. (36) Sie dürfen etwa in der Lebensmittelproduktion verwendet werden und frei verkauft werden. Sie unterliegen jedoch behördlichen Kontrollen durch die AGES und dürfen keine gesundheitsbezogenen Heilversprechen enthalten. (37)

Pflanzen mit über 0,3% THC werden als Drogen-Cannabis (drug-type cannabis) klassifiziert und entsprechend dem SMG reguliert. Dieser Grenzwert ist gesetzlich festgelegt und kann von Land zu Land variieren. (8) (19) (28) In THC-reichen Sorten können Konzentrationen von 20-30% erreicht werden.

2.4 Pharmakologische Grundlagen von Cannabinoiden

2.4.1 Das endogene Cannabinoidsystem (ECS)

Die Wirkstoffe von *Cannabis sativa* L. können Funktionen und Signalwege im Nervensystem modulieren. Dies geschieht über das körpereigene Endocannabinoidsystem (ECS). Das ECS, ein komplexes neuromodulatorisches Netzwerk, trägt wesentlich zur Aufrechterhaltung der Homöostase bei. Es reguliert zahlreiche physiologische Prozesse wie Schmerzempfindung, Stimmung, Appetit, Stoffwechsel, Gedächtnis, Temperaturkontrolle und Immunantwort. (34) (38) Seine enge Interaktion mit anderen Neurotransmittersystemen erklärt das breite Wirkungsspektrum der Cannabinoide. Das ECS besteht aus drei zentralen Komponenten:

1. Endogene Cannabinoide z.B. Anandamid (AEA), 2-Arachidonoylglycerol (2-AG)
2. Cannabinoidrezeptoren v.a. CB1 und CB2
3. Synthese-, Transport- und Abbauproteine und -enzyme (u.a. FAAH, MAGL)

Obwohl das ECS erst in den 1990er-Jahren wissenschaftlich beschrieben wurde, ist es stammesgeschichtlich sehr alt und bereits bei einfacheren Organismen nachweisbar. (7)

Endogene Cannabinoide und Endocannabinoid-metabolisierende Enzyme

Endocannabinoide werden im Körper synthetisiert und wirken als Liganden für CB1- und CB2-Rezeptoren. AEA zeigt eine hohe Affinität zu CB1-Rezeptoren, während 2-AG beide Rezeptortypen aktiviert. Der Abbau der Endocannabinoide erfolgt enzymatisch durch die Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) bzw. durch Monoacylglycerol-Lipase (MAGL). (39,40)

Cannabinoidrezeptoren

Die beiden primären Cannabinoidrezeptoren, CB1 und CB2, gehören zur Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR). Sie unterscheiden sich hinsichtlich

ihrer Verteilung, Ligandenbindung und Funktionalität. (41) Die funktionelle Selektivität der Cannabinoidrezeptoren erlaubt es ihnen, abhängig vom Liganden verschiedene Konformationen und Signalkaskaden zu aktivieren. CB1-Rezeptoren können darüber hinaus Heterodimere mit anderen GPCRs (z.B. Dopamin-D2- oder Opioidrezeptoren) bilden, was ihre pharmakologische Vielfalt erhöht. (42)

CB1-Rezeptoren sind vorwiegend im zentralen Nervensystem exprimiert, insbesondere im Hippocampus, Kleinhirn und präfrontalen Kortex. Sie befinden sich auch in peripheren Geweben wie Leber, Fettgewebe und Haut. Die geringe Expression von CB1-Rezeptoren in lebenswichtigen Hirnarealen wie der Medulla oblongata wird als möglicher Grund für die geringe Letalität von Cannabinoiden im Vergleich zu anderen Substanzen gesehen. (41) Die Aktivierung von CB1 wird als therapeutischer Ansatz bei neuropathischen und entzündlichen Schmerzen, Multipler Sklerose, Angststörungen sowie Depressionen untersucht. Demgegenüber wird eine Hemmung von CB1 zur Behandlung von Symptomen bei Typ-II-Diabetes sowie Alzheimerkrankheit evaluiert. (24)

CB2-Rezeptoren sind primär auf Immunzellen lokalisiert, wobei ihre Expression bei Entzündungen und Gewebeschäden zunimmt. (38) (39) Dies unterstreicht die bedeutende Rolle des ECS in der Immunmodulation. Die Aktivierung von CB2 beeinflusst die Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine und reguliert die Migration von Leukozyten, wodurch entzündliche Reaktionen moduliert werden. (24)

Δ^9 -THC, das wichtigste psychoaktive Cannabinoid, wirkt als partieller Agonist an CB1- und CB2-Rezeptoren. Die CB1-vermittelte Hemmung GABAerger Interneurone führt zur Disinhibition dopaminergischer Neurone im Nucleus accumbens, was eine erhöhte Dopaminausschüttung bewirkt. Diese Wirkung im mesolimbischen Belohnungssystem erklärt die potenziell suchtauslösende Wirkung von Δ^9 -THC. (32)

CBD bindet nur schwach an die orthosterischen Bindungsstellen von CB1 und CB2, wirkt jedoch als allosterischer Modulator am CB1-Rezeptor. Dadurch beeinflusst es die Bindungsaffinität anderer Liganden, insbesondere Δ^9 -THC. (32) Durch die nicht agonistische Wirkung am CB1-Rezeptor sind durch CBD keine euphorisierenden Effekte und somit keine Abhängigkeit zu erwarten. Die therapeutische Relevanz von CBD wird durch seinen Einsatz zur Reduktion des Opioidverbrauchs in den USA unterstrichen. (43)

Neben den detailliert untersuchten CB1- und CB2-Rezeptoren, gibt es auch weitere Zielstrukturen, mit denen Cannabinoide interagieren können. Dazu gehören andere G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Ionenkanäle mit transientem Rezeptorpotential (TRP), Serotoninrezeptoren sowie Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR). So ergibt sich eine große Komplexität der Wirkungen. (24,34,42,44,45)

2.4.2 Pharmakokinetik von Cannabinoiden

Die Pharmakokinetik umfasst die Prozesse der Absorption, Distribution, Metabolisierung und Elimination eines Wirkstoffes. Cannabinoide entfalten ihre Wirkung nach Aufnahme in den systemischen Kreislauf durch Bindung an spezifische Rezeptoren des Endocannabinoidsystems. (46,47)

Applikationsformen und Bioverfügbarkeit

Die Art der Verabreichung beeinflusst das pharmakokinetische Profil maßgeblich. Je nach Indikation und gewünschter Wirkung wird zwischen inhalativer, oromukosaler und oraler Applikation unterschieden.

Bei inhalativer Applikation erfolgt die Resorption über die Alveolen, was zu einem raschen Wirkungseintritt innerhalb von fünf bis zehn Minuten führt. Somit eignet sich diese Form der Applikation besonders zur Behandlung akuter Beschwerden, da sie eine flexible und schnelle Dosisanpassung ermöglicht. Die Wirkdauer ist mit zwei bis vier Stunden vergleichsweise kurz. Die Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 10 bis 35 Prozent, wobei individuelle Inhalationstechniken und Anwendungsfehler zur hohen

Variabilität beitragen. Von Patientinnen und Patienten wird hier eine gewisse Feinmotorik vorausgesetzt.

Die oromukosale Gabe – beispielsweise über Sprays oder Tropfen, die über die Mundschleimhaut resorbiert werden – zeigt einen moderaten Wirkungseintritt nach 15 bis 45 Minuten. Im Vergleich zur inhalativen Anwendung ist die Wirkdauer mit etwa sechs bis acht Stunden deutlich verlängert. Nur ein Teil des Wirkstoffs gelangt über die Mundschleimhaut in den systemischen Kreislauf, während der Rest verschluckt und enteral resorbiert wird. Daraus ergibt sich eine intermediäre Bioverfügbarkeit. Diese Darreichungsform gilt als anwenderfreundlich, da keine technischen Hilfsmittel notwendig sind.

Oral verabreichte Cannabinoide beispielsweise über Kapseln oder ölige Lösungen, werden vollständig über den Gastrointestinaltrakt absorbiert. Der Wirkungseintritt verzögert sich dadurch auf 60 bis 180 Minuten, während sich die Wirkdauer – wie bei der oromukosalen Anwendung – auf sechs bis acht Stunden beläuft. Die orale Anwendung ist deshalb vor allem zur Behandlung andauernder Schmerzen geeignet. Die Bioverfügbarkeit ist bei der oralen Anwendung durch den „First-Pass-Effekt“ mit Abstand am geringsten. Dieser beschreibt die Metabolisierung eines erheblichen Anteils des Wirkstoffes durch die Leber, bevor sie systemisch wirksam werden können. (46,47)

Die tatsächliche Bioverfügbarkeit variiert individuell. Sie wird beeinflusst durch Faktoren wie Nahrungsaufnahme, Magen-Darm-Motilität oder Inhalationstechnik. (48)

Distribution

Nach der Resorption verteilen sich Cannabinoide initial in stark durchblutete Organe (Gehirn, Herz, Lunge, Leber), anschließend im Körperfett, wo sie akkumulieren. Der Körperfettanteil beeinflusst das Verteilungsvolumen und die Wirkdauer maßgeblich. (47) Bei wiederholter Anwendung von Cannabinoiden kann es durch Fettgewebsakkumulation zu einer erheblichen Verlängerung der Halbwertszeit kommen – initial wenige Minuten, bei chronischem Konsum mehrere Stunden. (47,49)

Metabolisierung

Die hepatische Metabolisierung erfolgt primär über Cytochrom-P450-Enzyme (v.a. CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4). Dabei entstehen aktive und inaktive Metaboliten. THC wird über den aktiven und euphorisierend wirkenden Metaboliten 11-OH- Δ^9 -THC in 11- Δ^9 -THC-COOH abgebaut. Beim Abbau von CBD entstehen am häufigsten das aktive 7-OH-CBD und das inaktive 7-COOH-CBD. (50)

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über Fäzes und Urin. Auch hier spielen Faktoren wie Stoffwechselrate, Organfunktion und Gesundheitszustand eine entscheidende Rolle. (50)

2.5 Medizinische Anwendung von Cannabinoiden

Für medizinische Zwecke werden vorrangig die getrockneten Blüten der Cannabispflanze verwendet, die einen Cannabinoidgehalt von etwa 16-20% aufweisen. Terpene und Flavonoide sind nur in geringen Mengen enthalten. (32) Cannabinoide sind lipophile Moleküle mit geringer Wasserlöslichkeit. Sie werden aus der Pflanze mittels Lösungsmitteln wie Ethanol oder über CO₂-Extraktion gewonnen. (51) In der Pflanze liegen sie in erster Linie in carboxylierter Form vor, z.B.: als Tetrahydrocannabinolsäure (THCA) und Cannabidiolsäure (CBDA). Erst durch Decarboxylierung – meist durch Hitzeeinwirkung – werden die pharmakologisch aktiven Verbindungen Δ^9 -THC und CBD freigesetzt. (52) Der Anbau von medizinischem Cannabis erfolgt unter streng kontrollierten Bedingungen. Ziel ist eine standardisierte Wirkstoffzusammensetzung, um gleichbleibende Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zu gewährleisten. (53) Neben pflanzlichen Cannabinoiden werden auch synthetische Cannabinoide entwickelt, die vergleichbare pharmakologische Effekte zeigen. (54)

2.5.1 Indikationen medizinischer Cannabinoide

Zu den gut belegten Indikationen zählen:

1. Chronische, v.a. neuropathische Schmerzen
2. Spastik bei Multipler Sklerose
3. Therapieresistente Übelkeit und Erbrechen, z.B. unter Chemotherapie
4. Appetitlosigkeit im Rahmen von Tumorerkrankungen oder HIV/AIDS
5. Krampfanfälle im Rahmen des Lennox-Gastaut- und Dravet-Syndroms (43) (55–58)

Hinweise auf potenzielle therapeutische Effekte von Cannabinoiden bestehen darüber hinaus bei neurodegenerativen Erkrankungen (z.B. Morbus Parkinson, Alzheimer), entzündlichen Darmerkrankungen, psychiatrischen Störungen sowie dermatologischen und ophthalmologischen Krankheitsbildern. (54,59) Viele dieser Anwendungen erfolgen derzeit noch Off-Label, da belastbare Studiendaten häufig fehlen. (29) Die Studienlage zur Wirksamkeit ist durch jahrzehntelange rechtliche Restriktionen begrenzt. Fortschritte in der klinischen Forschung konnten vor allem durch die Legalisierung in Ländern wie Kanada und Teilen der USA erzielt werden.

2.5.2 Nebenwirkungen medizinischer Cannabinoide

Die Wirkung von Cannabis ist dosisabhängig. Bei unbeabsichtigter Überdosierung können vor allem durch Δ^9 -THC bedingte Nebenwirkungen auftreten. Typische Symptome umfassen Schwindel, Verwirrtheit, Tachykardie, orthostatische Hypotonie, Dysphorie, Panikattacken, Halluzinationen, allergische Reaktionen sowie gastrointestinale Beschwerden wie Erbrechen und Durchfall. Langfristige Anwendung in hohen Dosen und ein abruptes Absetzen können Entzugssymptome hervorrufen, darunter Reizbarkeit, Aggressivität, Angstzustände, Schlaflosigkeit, verminderter Appetit, Tremor, Schwitzen, Kopfschmerzen. (30) CBD gilt als sehr gut verträglich, gewisse Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Fatigue, Anorexie und Durchfall werden beschrieben. (60)

2.5.3 Cannabisbasierte Arzneimittel in Österreich

In Österreich sind derzeit laut Arzneyspezialitätenregister des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) mehrere cannabisbasierte Arzneimittel zugelassen. Im Folgenden werden die einzelnen Präparate sowie deren Indikation, Dosierung und potenzielle Nebenwirkungen beschrieben. (61)

Sativex® (Nabiximols)

Dieses oromukosale Spray enthält Extrakte aus *Cannabis sativa* L. in einem ungefähr 1:1-Verhältnis von Δ^9 -THC und CBD.

Indikation: Es wird zur Behandlung moderater bis schwerer Spastizität bei Multipler Sklerose nach dem Versagen anderer Therapien eingesetzt. (29)

Dosierung: Die maximale Tagesdosis beträgt 12 Sprühstöße, wobei ein Sprühstoß jeweils 2,7mg Δ^9 -THC und 2,5mg CBD enthält.

Nebenwirkungen: Sehr häufige unerwünschte Wirkungen sind Schwindel, Müdigkeit und Erschöpfung.

Hinweis: Die Einnahme kann die Reaktionsfähigkeit einschränken. (55)

Epidyolex® (Cannabidiol)

Dieses Medikament wird als orale Lösung eingenommen und enthält reines CBD. Es wird in Kombination mit Antikonvulsiva, beispielsweise Clobazam, eingesetzt. Seit 2019 ist das Medikament von der Europäischen Kommission zur Behandlung ab einem Alter von zwei Jahren zugelassen.

Indikation: Adjuvante Therapie von Krampfanfällen im Rahmen des Lennox-Gastaut und Dravet-Syndroms.

Dosierung: Die Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert; jeder Milliliter der Lösung enthält 100 mg Cannabidiol.

Nebenwirkungen: Sehr häufig treten Müdigkeit oder Schläfrigkeit, Durchfall, Appetitminderung, Fieber und Erbrechen auf.

Hinweis: Gelegentlich kann es zu erhöhten Lebertransaminasen kommen, welche als Indikatoren einer möglichen Leberschädigung zu werten sind. (57)

Canemes® (Nabilon)

Diese Hartkapseln sind seit 2012 in Österreich zugelassen und enthalten ein synthetisches THC-Derivat (Nabilon), welches eine etwas andere Strukturformel als Δ^9 -THC aufweist und eine höhere Wirksamkeit besitzt.

Indikation: Behandlung therapieresistenter chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten über 18 Jahren.

Dosierung: Die empfohlene Tagesdosis beträgt 2-4 mg pro Tag; eine Kapsel enthält 1 mg Nabilon.

Nebenwirkungen: Häufige Nebenwirkungen umfassen Somnolenz, Dysphorie, Euphorie, Schlafstörungen sowie Konzentrationsstörungen.

Hinweis: Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung wird bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen. (56)

Dronabinol (Δ^9 -THC)

Δ^9 -THC kann in Österreich als Reinsubstanz im Rahmen einer magistralen Rezeptur verschrieben werden. Ähnlich wie Nabilon ist Dronabinol ein synthetisch hergestelltes Arzneimittel. Die Strukturformel des Dronabinol ist dem Δ^9 -THC ident.

Indikationen: Behandlung von Spastizität bei Lähmungen, therapieresistenten chronischen Schmerzen (z.B.: neuropathische Schmerzen, Tumorschmerzen), chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit. Häufig erfolgt ein Off-Label Einsatz.

Dosierung: Verfügbar als ölige Tropfen mit 2,5% Dronabinol sowie als Kapseln mit 2,5 mg beziehungsweise 10 mg Wirkstoff.

Nebenwirkungen: Es sind Nebenwirkungen in Form von gastrointestinalen Beschwerden, Schwindel, Tachykardie, orthostatische Hypotonie sowie Stimmungs- und Wahrnehmungsveränderungen möglich.

Hinweis: Die Verschreibung erfordert ein Suchtgiftrezept. (58)

3 Kreuzschmerzen

Kreuzschmerzen (Lumbalgien) stellen einen der häufigsten Gründe für ärztliche Konsultationen und Arbeitsunfähigkeit in industrialisierten Ländern dar. Frauen sowie Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status sind dabei überproportional betroffen. (3) In der österreichischen Gesundheitsbefragung von 2019 berichteten etwa 1,9 Millionen Personen, innerhalb der letzten 12 Monate an chronischen Kreuzschmerzen oder einem anderen chronischen Rückenleiden gelitten zu haben. Die Prävalenz dieser Beschwerden nahm mit zunehmendem Alter beträchtlich zu. (62)

3.1 Definition und Klassifikation des Kreuzschmerzes

Kreuzschmerzen sind anatomisch unterhalb des Rippenbogens und oberhalb der Glutealfalten lokalisiert. Die Beschwerden können akut oder chronisch verlaufen und unterschiedliche Ursachen haben. Die Unterscheidung zwischen spezifischen und nicht-spezifischen Kreuzschmerzen ist für die Therapieplanung wegweisend. Während spezifische Kreuzschmerzen auf eine identifizierbare somatische Ursache zurückzuführen sind, bleibt die Ursache bei nicht-spezifischen Kreuzschmerzen unklar. Degenerative Veränderungen, Bewegungsmangel oder psychosoziale Faktoren werden dabei häufig als Auslöser diskutiert. Eine weitere Klassifikation erfolgt zeitlich. Man unterscheidet zwischen akuten (<6 Wochen), subakuten (6-12 Wochen), chronischen (>12 Wochen) und rezidivierenden Kreuzschmerzen, welche nach ≥ 6 Monaten der Beschwerdefreiheit erneut auftreten. (3)

3.1.1 Spezifischer Kreuzschmerz

Spezifischer Kreuzschmerz ist definiert als Schmerz im Bereich der Lendenwirbelsäule, für den eine eindeutige identifizierbare Ursache festgestellt werden kann. Hierzu zählen unter anderem strukturelle Läsionen wie Wirbelkörperfrakturen, Infektionen, neoplastische Erkrankungen, radikuläre Schmerzsyndrome sowie entzündlich-rheumatische Erkrankungen wie die axiale Spondylarthritis. Die Diagnosestellung erfolgt primär durch eine ausführliche

Anamnese, klinische Untersuchung und bei Bedarf bildgebende Verfahren sowie laborchemische Analysen.

Von zentraler Bedeutung sind die so genannten *Red Flags*, das sind klinische Warnhinweise, die auf spezifische Ursachen mit dringendem Handlungsbedarf hinweisen. Dazu gehören unter anderem anamnestisch relevante Traumata, Zeichen einer Infektion wie Fieber, intravenöser Drogenkonsum sowie eine bestehende Immunsuppression. Neurologische Ausfälle wie Paresen, Sensibilitätsstörungen oder Funktionsstörungen der Blase und des Mastdarms sind ebenfalls als Red Flags zu werten. Das Vorliegen solcher Warnhinweise erfordert je nach zugrunde liegender Verdachtsdiagnose eine umgehende weiterführende Diagnostik. (3)

3.1.2 Nicht-spezifischer Kreuzschmerz

Nicht-spezifischer Kreuzschmerz wird diagnostiziert, wenn keine *Red Flags*, extravertebrale Ursachen und keine anderen schwerwiegenden Pathologien identifiziert werden können. Extravertebrale Ursachen sind Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule, die durch benachbarte Organe ausgelöst werden, ohne dass knöcherne, muskuläre oder ligamentäre Strukturen der Wirbelsäule beteiligt sind.

Da bei nicht-spezifischem Kreuzschmerz nur eine symptomatische Behandlung möglich ist, zielt die Therapie vorrangig auf eine Linderung der Beschwerden und die Vermeidung einer Chronifizierung ab. Die Nationale Versorgungsleitlinie bietet hierzu evidenzbasierte Empfehlungen. Die Leitlinie für die Behandlung des nicht-spezifischen Kreuzschmerzes (Stand 31.12.2016, gültig bis 30.12.2021) wird aktuell überarbeitet. (3)

3.2 Diagnostik bei Kreuzschmerzen

Die diagnostische Strategie zielt primär darauf ab, spezifische Ursachen und potenziell gefährliche Verläufe auszuschließen. In der initialen Versorgung sollen bei fehlenden *Red Flags* weder bildgebende noch laborchemische Untersuchungen durchgeführt werden. Stattdessen steht die strukturierte Anamnese im Vordergrund,

die neben Schmerzcharakteristiken auch psychosoziale (*Yellow Flags*) und arbeitsplatzbezogene Risikofaktoren (*Blue Flags, Black Flags*) einschließt, da sie eine wesentliche Rolle bei der Chronifizierung spielen. Eine nähere Beschreibung des *Flag-Modells* erfolgt im Kapitel zur Schmerzchronifizierung.

Die körperliche Untersuchung beinhaltet Inspektion und Palpation des Rückens, die Prüfung lokaler Druck- und Klopfschmerzen an den Dornfortsätzen sowie eine orientierende Beweglichkeitsprüfung. Die Basisdiagnostik kann durch spezielle Tests wie das Lasègue-Zeichen zur Beurteilung einer möglichen Nervenwurzelreizung ergänzt werden. Liegen Hinweise auf neurologische Symptome vor, erfolgt eine orientierende neurologische Untersuchung, die Muskelkraft, Sensibilität und Reflexe einschließt.

Wenn die Beschwerden trotz leitliniengerechter Therapie über einen Zeitraum von vier Wochen anhalten, sollten eine Reevaluation sowie eine standardisierte Erfassung psychosozialer Risikofaktoren erfolgen. Hierzu werden validierte Instrumente wie das STarT Back Tool oder der Örebro-Fragebogen eingesetzt. Bildgebende Verfahren sind nur dann indiziert, wenn die Beschwerden trotz adäquater Therapie nach vier bis sechs Wochen fortbestehen oder progredient sind. Liegen psychosoziale Risikofaktoren für eine Chronifizierung oder eine Schmerzdauer von mehr als zwölf Wochen vor, ist eine multidisziplinäre Beurteilung notwendig, um die Indikation für eine multimodale Therapie zu prüfen. (3)

3.3 Leitlinienkonforme Behandlung nicht-spezifischer Kreuzschmerzen

3.3.1 Akutphase (< 6 Wochen)

In der akuten Phase des nicht-spezifischen Kreuzschmerzes steht die Aufklärung im Vordergrund. Die Patientinnen und Patienten sollen über den meist selbstlimitierenden Verlauf informiert werden und zur frühzeitigen Wiederaufnahme alltäglicher Aktivitäten ermutigt werden. Von einer strikten Bettruhe wird explizit abgeraten, da diese mit einer Verstärkung der Schmerzen und einer schlechteren Prognose assoziiert ist.

Die medikamentöse Therapie dient ausschließlich der kurzfristigen Linderung der Schmerzsymptomatik und soll ergänzend zu nicht-medikamentösen Ansätzen eingesetzt werden. Als Mittel der Wahl gelten nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen, Diclofenac oder Naproxen, die in der niedrigsten wirksamen Dosis und für einen möglichst kurzen Zeitraum verabreicht werden sollen. Intravenös, intramuskulär oder subkutan applizierte Analgetika, Lokalanästhetika, Glukokortikoide sowie Mischinfusionen sind für die Behandlung des nicht-spezifischen Kreuzschmerzes nicht indiziert. Der Einsatz topisch applizierter NSAR, wie beispielsweise Diclofenac-Gel, sowie Capsaicin-haltiger Pflaster oder Cremes kann im Rahmen des Selbstmanagements erwogen werden. Sind klassische NSAR kontraindiziert, können Coxibe als selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer oder Metamizol als Alternativen in Betracht gezogen werden. Paracetamol wird aufgrund fehlender Wirksamkeitsnachweise nicht empfohlen.

Opioide, Muskelrelaxantien, Antidepressiva und Antiepileptika sind in dieser Phase grundsätzlich nicht indiziert. Eine Ausnahme bilden zentral wirksame Muskelrelaxantien, die bei unzureichender Symptomlinderung kurzfristig verordnet werden können. Opioide sollen nur bei fehlendem Ansprechen auf Nicht-Opioid-Analgetika oder bei Kontraindikationen gegen diese – zeitlich begrenzt - eingesetzt werden.

Evidenzbasierte, nicht-medikamentöse Maßnahmen wie lokale Wärmeapplikation können ebenso zur Symptomlinderung beitragen. Verfahren ohne nachgewiesene Wirksamkeit wie Interferenzstromtherapie, perkutane oder transkutane elektrische Nervenstimulation, Laser- und Magnetfeldtherapie sowie Kinesio-Taping, sollen nicht eingesetzt werden.

Nach zwei bis vier Wochen soll eine Reevaluation der Beschwerden erfolgen. Ist die Wiederaufnahme der üblichen Tätigkeiten möglich, erfolgt eine Deeskalation der Therapie. Bei Beschwerdepersistenz trotz leitliniengerechter Therapie ist eine erneute Überprüfung der bisherigen Diagnostik sowie die Anpassung des therapeutischen Vorgehens notwendig.

Beim Vorliegen von psychosozialen Risikofaktoren zur Chronifizierung sollte die Aufklärung über das individuelle Risikoprofil sowie eine intensivierete ambulante Therapie inklusive Bewegungstherapie erfolgen. (3)

3.3.2 Subakutphase (6 bis 12 Wochen)

Bei einer Beschwerdepersistenz von über sechs Wochen, wird die Basistherapie fortgeführt und um aktive Therapieansätze erweitert. Hierbei rückt die strukturierte Bewegungstherapie in den Vordergrund, welche idealerweise mit edukativen Maßnahmen nach verhaltenstherapeutischen Prinzipien kombiniert wird.

Psychosoziale Risikofaktoren gilt es gezielt zu erkennen und bei Bedarf mit kognitiver Verhaltenstherapie zu behandeln. Bei Aktivitätseinschränkungen im Alltag, unzureichendem Therapieerfolg trotz leitliniengerechter Behandlung und dem Vorliegen von *Yellow Flags*, *Blue Flags* oder *Black Flags* sollte ein multidisziplinäres Assessment erfolgen.

Bei anhaltenden funktionellen Einschränkungen oder drohender Arbeitsunfähigkeit ist, nach Ausschluss spezifischer Ursachen mit dringendem Handlungsbedarf, der Einsatz multimodaler Behandlungsprogramme indiziert. Hierzu zählen Rehabilitationssport und Funktionstraining. Rehabilitationssport zielt auf die Verbesserung von Kraft, Koordination, Ausdauer und Flexibilität im Gruppensetting ab, während das Funktionstraining physio- und ergotherapeutische Elemente integriert.

Liegt keine erhöhte Gefahr der Chronifizierung vor, sollte primär eine Optimierung der symptomatischen Therapie erfolgen. In Kombination mit aktivierenden Maßnahmen kann zusätzlich der Einsatz manueller Therapien und Massagen erfolgen. (3)

3.3.3 Chronische Phase (> 12 Wochen)

Bei chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerzen oder therapieresistenten Exazerbationen empfiehlt die Leitlinie eine multimodale Schmerztherapie. Es wird

ein interdisziplinärer Ansatz verfolgt, der pharmakologische, physiotherapeutische und psychologische Maßnahmen kombiniert. Zusätzlich werden soziale Unterstützung sowie bei Bedarf invasive Maßnahmen eingesetzt. Ziel ist eine ganzheitliche Behandlung der Betroffenen und eine realistische Schmerzreduktion um 25-30%. (63)

Opioide sollten ausschließlich im Rahmen eines übergeordneten Therapiekonzepts, zeitlich begrenzt unter engmaschiger Nutzen-Risiko-Kontrolle eingesetzt werden. Hierbei soll nur die orale Applikation erfolgen. Transdermale Opioide sind aufgrund der schlechten Steuerbarkeit der Dosierung nachteilig.

Der Einsatz von Antidepressiva beim chronischen nicht-spezifischen Kreuzschmerz geschieht ausschließlich im Rahmen der Off-Label-Use Kriterien. Für die Behandlung von nicht-spezifischem Kreuzschmerz mit neuropathischer Komponente liegt für Antiepileptika wie Gabapentin und Pregabalin derzeit kein sicherer Wirksamkeitsnachweis vor.

Zu den ergänzenden Verfahren zählen Entspannungstechniken wie die Progressive Muskelrelaxation (PMR), die einen kurzfristigen positiven Effekt auf Schmerzen und die körperliche Funktionsfähigkeit haben. Bei unzureichendem Erfolg stärker empfohlener Maßnahmen können manuelle Therapie, Massagen, Akupunktur sowie die Einnahme von Weidenrindenextrakt in Kombination mit aktivierenden Maßnahmen erwogen werden.

Nicht empfohlen werden invasive Verfahren wie Injektionen oder perkutane Therapieverfahren. Ebenso soll auf operative Eingriffe verzichtet werden, da diese nur bei Nachweis einer spezifischen Ursache indiziert sind.

Das primäre Ziel der Behandlung chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerzen ist nicht die vollständige Schmerzfreiheit, sondern die Verbesserung der Funktionsfähigkeit und Lebensqualität der Betroffenen. (3)

Eine Therapieoption, die in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen hat, in der aktuellen Leitlinie jedoch nicht berücksichtigt wird, ist der Einsatz von medizinischen Cannabinoiden. Der Einsatz dieser Substanzgruppe wird vor allem bei therapierefraktären Verläufen diskutiert und könnte zukünftig eine ergänzende Behandlungsoption darstellen.

3.3.4 Langfristiges Management

Nach Abschluss der leitliniengerechten Therapiephasen sind langfristige Betreuungsmaßnahmen notwendig, um Rückfälle zu verhindern. Dazu gehören je nach Verlauf die Langzeitbetreuung oder die Nachsorge sowie präventive Strategien zur Vermeidung einer Chronifizierung.

Langzeitbetreuung

Eine Langzeitbetreuung ist notwendig, wenn es trotz leitliniengerechter Therapie nicht zu einer ausreichenden Verbesserung der Beschwerden oder der funktionellen Leistungsfähigkeit kommt. Diese wird von der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt koordiniert. Die Betreuung umfasst regelmäßige Verlaufskontrollen zur Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie zur Einschätzung des Chronifizierungsstadiums. Bei der Planung des therapeutischen Gesamtkonzepts müssen Komorbiditäten wie degenerative Gelenkerkrankungen, Osteoporose, Depression oder chronische Lungenerkrankungen berücksichtigt werden. (3)

Nachsorge

Sind Betroffene wieder in der Lage sind, ihren üblichen Alltagsaktivitäten nachzugehen, erfolgt die Nachsorge. Diese dient der Aufrechterhaltung der erreichten Therapieerfolge. (3)

Prävention

Die Prävention nicht-spezifischer Kreuzschmerzen und die Verhinderung einer Chronifizierung erfordern ein multimodales Vorgehen. Regelmäßige körperliche Aktivität ist die wichtigste Maßnahme, wobei die Art der Bewegung an individuelle Präferenzen und körperliche Voraussetzungen angepasst werden sollte. Ergänzend sollten ergonomische Maßnahmen am Arbeitsplatz, wie die Anpassung von Sitzmöbeln, umgesetzt werden. Patientenschulungen auf Grundlage des biopsychosozialen Krankheitsmodells können das Verständnis für Krankheitsentstehung und -verlauf verbessern und so die Selbstwirksamkeit der Patientinnen und Patienten stärken. (3)

4 Schmerzphysiologie und allgemeine Therapieprinzipien

4.1 Schmerzdefinition

Unter Schmerz versteht man nach der International Association for the Study of Pain (IASP) ein unangenehmes Sinneserlebnis, das mit tatsächlicher oder drohender Gewebeschädigung verknüpft ist. Akuter Schmerz dient als Warnsignal, während chronischer Schmerz seine Schutzfunktion verloren hat und als Krankheit angesehen werden kann. (64)

4.2 Nozizeption

Die Schmerzwahrnehmung, auch Nozizeption, erfolgt über spezialisierte Nervenfasern, so genannte Nozizeptoren. Nozizeptoren sind in nahezu allen Geweben außer in parenchymatösen Organen und im Gehirn lokalisiert. Sie reagieren auf mechanische, thermische oder chemische Reize, was über Mediatorfreisetzung zur Depolarisation und Induktion eines Aktionspotenzials führt. Die Weiterleitung des elektrischen Impulses erfolgt über C- und A δ -Fasern zum Rückenmark, wo Neurotransmitter wie Glutamat und Substanz P die Erregung des zweiten Neurons auslösen. Über den Tractus spinothalamicus gelangen die Signale

zum Thalamus und von dort weiter zum somatosensorischen Kortex und limbischen System, wo die bewusste Schmerzwahrnehmung erfolgt. (65) (66)

4.2.1 Antinozizeptive Kontrolle

Der menschliche Körper verfügt über endogene Schmerzkontrollmechanismen, die in der Lage sind Schmerzen bis zu einem gewissen Grad zu lindern. Sie wirken über absteigende Bahnen vom Mittelhirn und Hirnstamm zum Rückenmark. Serotonerge und noradrenerge Efferenzen aktivieren inhibitorische Interneurone, die körpereigene Opiode wie GABA und Glycin freisetzen und so die Schmerzweiterleitung hemmen. (64) (67) Die Schmerzsensibilisierung ist - neben der Schmerzhemmung - auch Teil der Schmerzmodulation und ist insbesondere an der Entstehung chronischer Schmerzsyndrome beteiligt.

4.3 Biopsychosoziales Modell

Angesichts der Vielschichtigkeit von Schmerzphänomenen, sollte an dieser Stelle das biopsychosoziale Modell einbezogen werden. Dieses Modell erweitert den rein physischen Krankheitsbegriff um psychische und soziale Faktoren, die bei Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen eine zentrale Rolle spielen. (65) Physisch und psychisch bedingte Schmerzen aktivieren ähnliche neuronale Netzwerke, weshalb sie auf zentraler Ebene kaum unterscheidbar sind. (68) Schmerz ist ein subjektives Erleben, beeinflusst durch Faktoren wie Geschlecht, Alter, soziokulturellen Hintergrund sowie individuelle Erfahrungen. (2)

4.4 Schmerzchronifizierung

Im Folgenden werden die zugrunde liegenden Mechanismen der Schmerzchronifizierung im Überblick erläutert. Ein Verständnis davon ist essenziell, um Diagnostik und Therapie von vor allem subakutem und chronischem nicht-spezifischem Kreuzschmerz zu verstehen.

4.4.1 Definition und Epidemiologie

Chronische Schmerzen bestehen über die normale Heilungszeit hinaus und dauern je nach Definition länger als drei bis sechs Monate an. In Österreich sind etwa 21% der Erwachsenen betroffen, dabei treten die Schmerzen besonders häufig im Bereich der unteren Extremitäten (44,1%) und des Rückens (40,9%) auf. (1) (2) Risikofaktoren für Schmerzchronifizierung sind psychosoziale Belastungen, höheres Lebensalter, genetische Prädispositionen und langfristiger Opioidkonsum. (2) Etwa 2-7% der Betroffenen entwickeln chronische Kreuzschmerzen, weshalb eine frühzeitige Identifizierung dieser Risikofaktoren von hoher klinischer Relevanz ist. (3) Die diversen Einflussgrößen werden in der Literatur häufig nach dem *Flag-Modell* kategorisiert:

- *Yellow Flags*: psychologische Risikofaktoren wie Depression oder Angst
- *Blue Flags*: wahrgenommene arbeitsplatzbezogene Belastungen
- *Black Flags*: objektiv arbeitsbedingte Hindernisse wie fehlende ergonomische Anpassung (3)

4.4.2 Pathophysiologie der Schmerzchronifizierung

Veränderungen in der zentralen Schmerzverarbeitung und Störungen der endogenen Schmerzkontrolle spielen eine große Rolle bei chronischen Schmerzen. Ein wichtiger Mechanismus ist die zentrale Sensibilisierung, bei der das zentrale Nervensystem afferente Reize verstärkt wahrnimmt, was zur Hyperalgesie (erhöhte Empfindlichkeit auf einen normalerweise schmerzhaften Reiz) und Allodynie (Schmerzreaktion auf physiologisch nicht schmerzhaften Reiz) führt. (69) (66) Der Begriff des Schmerzgedächtnisses soll im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen ebenfalls nicht unerwähnt bleiben. Dieses beschreibt eine dauerhafte Sensitivierung synaptischer Verbindungen trotz abgeklungener Schmerzursache, was zur Schmerzpersistenz beiträgt. (70) Chronische Schmerzsyndrome gehen häufig mit somatischen und psychischen Begleiterscheinungen wie Schlafstörungen, Antriebslosigkeit sowie depressiven Verstimmungen einher. (65)

4.4.3 Folgen der Schmerzchronifizierung

Chronische Schmerzen verursachen erhebliche gesellschaftliche und individuelle Belastungen. Neben hohen Gesundheitsausgaben entstehen Kosten durch Krankenstände und Erwerbsunfähigkeit. Etwa die Hälfte aller Krankenstandtage ist muskuloskelettalen Erkrankungen zuzuschreiben, was rund 660.000 Jahresarbeitsstage und Gesamtkosten von etwa 5,5 Mrd. € bedeutet. Krankenstände auf Grund chronischer Rückenschmerzen verursachen etwa 400 Mio. €, die direkten Kosten einer Chronifizierung liegen bei 1,4-1,8 Mrd. €. Für Betroffene entstehen zusätzliche Belastungen durch Einkommensverluste, Frühberentung sowie Zuzahlungen für Therapien oder Hilfsmittel. (71) Psychische Komorbiditäten wie Depressionen, Angststörungen und Schlafprobleme treten häufig begleitend auf. (72)

Je länger die Arbeitsunfähigkeit andauert, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit einer Rückkehr an den Arbeitsplatz. Nach sechs Monaten beträgt sie etwa 50%, nach zwei Jahren tendiert sie gegen null Prozent. Betroffene berichten zudem über eine deutliche Einschränkung ihrer Alltagsaktivitäten (mittlere Beeinträchtigung: 5,9 von 10 Punkten). (71)

Die unzureichende Schmerzversorgung in Österreich wirkt sich dabei zusätzlich negativ aus. Rund 74% der chronischen Schmerzpatientinnen und -patienten kann keine ambulante Schmerztherapie angeboten werden und der Vollzeitbetrieb von mindestens 50 Schmerzambulanzen fehlt. Diese Defizite erhöhen das Risiko einer Chronifizierung erheblich. (71)

4.5 Schmerztypen im Vergleich

Zur adäquaten Schmerztherapie ist eine Einordnung der Schmerzen nach ihrer Ätiopathogenese hilfreich. Nozizeptiv-somatischer Schmerz kann in einen Oberflächenschmerz (Haut) und einen Tiefenschmerz (Muskeln, Gelenke, Knochen, Bindegewebe) eingeteilt werden. Diese Schmerzform ist in der Regel gut lokalisierbar und korreliert mit dem Ausmaß des Gewebeschadens. Nozizeptiv-viszeraler Schmerz entsteht durch Reizung innerer Organe und wird typischerweise als dumpf, drückend oder schlecht lokalisierbar beschrieben. Neuropathischer

Schmerz entsteht durch Schädigung des peripheren oder zentralen Nervensystems und wird oft als einschneidend oder elektrisierend beschrieben (z.B. Polyneuropathie, Trigeminusneuralgie). (73) (65) Noziplastischer Schmerz beruht auf veränderter Nozizeption ohne klare Gewebeschädigung (nozizeptiv) oder Nervenschädigung (neuropathisch). (74)

4.6 Therapieansätze bei Schmerzen

4.6.1 Schmerzskalen

Neben der Einordnung der Schmerzen nach Ätiopathogenese ist auch die Einschätzung der Schmerzintensität für eine adäquate Schmerztherapie entscheidend. Dazu dienen validierte Skalen wie die numerische Ratingskala (NRS, 0-10), die visuelle Analogskala (VAS, 0-10 bzw. 0-100), die verbale Schätzskaala (VRS, kein Schmerz bis unerträglich) sowie die Faces Pain Scale-Revised (FPS-R, 0-10). Letztere wird insbesondere bei Kindern und Menschen mit eingeschränkter verbaler Ausdrucksfähigkeit eingesetzt. (75) Bei chronischen Verläufen empfiehlt sich zusätzlich eine funktionelle Graduierung (z.B. nach von Korff), welche Schmerzintensität und Einschränkung im Alltag kombiniert. (3)

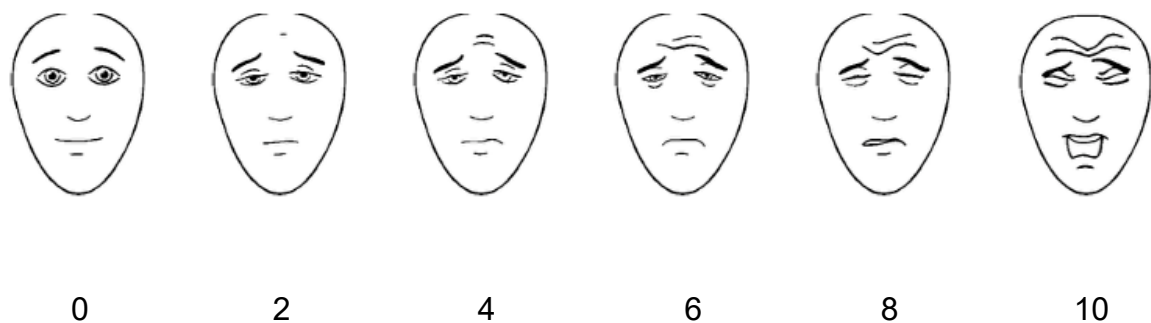


Abbildung 1: Faces Pain Scale-Revised (FPS-R) zur Selbstbeurteilung von Schmerzintensität. Quelle: Bereitgestellt von MAPI Research Trust (76); Originalquelle: (77).

4.6.2 Schmerzstufenschema der WHO

Zur näheren Betrachtung der pharmakologischen Säule einer multimodalen Schmerztherapie wird im Folgenden das WHO-Stufenschema erläutert. Das Stufenschema wurde 1986 für die Behandlung von Tumorschmerzen entwickelt und dient bis heute als Orientierung für die Behandlung diverser Schmerzformen. (63)

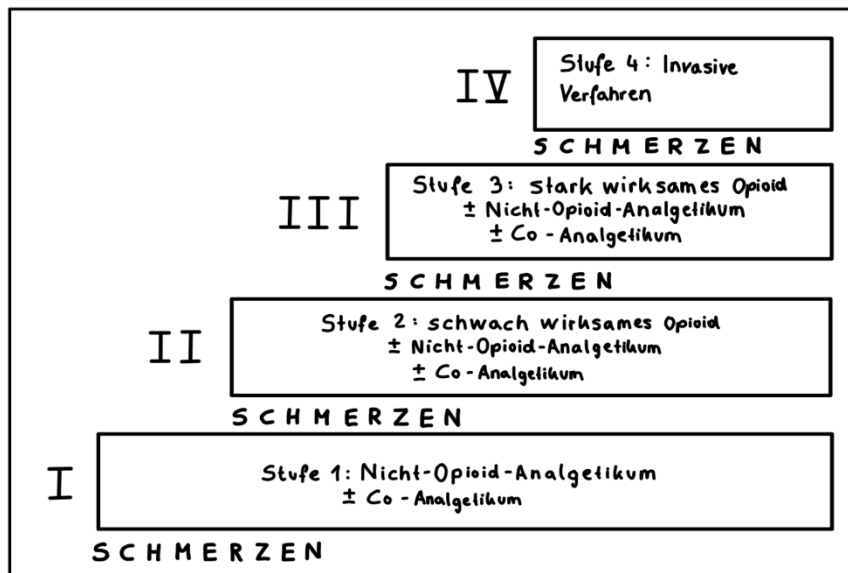


Abbildung 2: WHO-Stufenschema Eigene Darstellung modifiziert nach (71).

Stufe 1

Nicht-Opioide-Analgetika (z.B. NSAR wie Ibuprofen) zählen zur Basistherapie, jedoch nur in niedrigster wirksamer Dosis und zeitlich begrenzt. (64) (3)

Stufe 2

Schwach wirksame Opioide (z.B. Tramadol) können bei unzureichender Wirkung kurzzeitig im multimodalen Therapiekonzept eingesetzt werden. (3)

Stufe 3

Starke Opioide (z.B. Morphin) sollten nur streng indiziert und zeitlich limitiert eingesetzt werden. Eine Kombination der Stufen zwei und drei ist nicht sinnvoll und wird daher nicht empfohlen. (63)

Stufe 4

Invasive Verfahren ausschließlich als Ultima Ratio. (63)

Co-Analgetika

Wie Antidepressiva, Antikonvulsiva oder Laxantien können in allen Stufen ergänzend eingesetzt werden. (64)

C. Studienteil

5 Methodik

Zur Formulierung der Forschungsfrage wurde das PICO-Schema (Population, Intervention, Comparison, Outcome) herangezogen. Untersucht wurde der Stellenwert von medizinischen Cannabinoiden in der Behandlung von nicht-spezifischem Kreuzschmerz. Die Durchführung und Berichterstattung dieser systematischen Literaturrecherche erfolgte in Übereinstimmung mit den Richtlinien des PRISMA-Statements. Der Aufbau der Arbeit orientierte sich an der PRISMA-Checkliste die 27 Elemente umfasst. (78)

Die systematische Literaturrecherche wurde von einer Person durchgeführt.

5.1 Selektionskriterien

Die Studienausswahl erfolgte anhand klar definierter Einschluss- und Ausschlusskriterien. Eingeschlossen wurden Studien die volljährige, menschliche Patientinnen und Patienten mit bestehenden Kreuzschmerzen untersuchten, welche zur Behandlung medizinische Cannabinoide erhielten. Berücksichtigt wurden alle Formen, Dosierungen, Häufigkeiten und Applikationsarten medizinischer Cannabinoide. Publikationen mussten in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein. Es wurden sämtliche Studiendesigns mit Primärdaten berücksichtigt, wie beispielsweise randomisierte kontrollierte Studien, Kohortenstudien oder Beobachtungsstudien. Da Opioide in der Behandlung von Kreuzschmerzen häufig parallel eingesetzt werden, wurde deren Verwendung in der Datenauswertung ebenfalls berücksichtigt.

Ausgeschlossen wurden tierexperimentelle Studien, Studienprotokolle ohne Ergebnisdarstellung, Übersichtsarbeiten, Kommentare, Editorials, Meinungsartikel sowie Fallberichte oder Fallserien. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Primärstudien ohne Bezug zu Kreuzschmerzen und medizinischen Cannabinoiden sowie Studien, die Krankheitsbilder untersuchten, bei denen Kreuzschmerzen lediglich als sekundäres Symptom auftraten, wie bei der Fibromyalgie. Einschränkungen

hinsichtlich des Publikationsdatums oder der geographischen Herkunft der Studien wurden nicht vorgenommen.

Die Auswahl der Endpunkte erfolgte mit dem Ziel, sowohl die analgetische Wirksamkeit als auch die klinische Relevanz der Verwendung von medizinischen Cannabinoiden bei Kreuzschmerzen zu erfassen. Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der Schmerzintensität bei Patientinnen und Patienten mit Kreuzschmerzen definiert. Die Erfassung der Schmerzintensität erfolgte in den eingeschlossenen Studien überwiegend mithilfe validierter Instrumente wie dem Brief Pain Inventory (BPI), der visuellen Analogskala (VAS) oder der numerischen Ratingskala (NRS).

Sekundäre Endpunkte umfassten, sofern in den jeweiligen Studien untersucht, die Veränderung der Opioiddosis im Verlauf der Behandlung mit medizinischem Cannabis, funktionelle Einschränkungen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung von medizinischen Cannabinoiden.

5.2 Suchstrategie und Kategorisierungsprozess

Am 13. August 2025 wurde eine systematische Recherche in den Datenbanken PubMed und Embase, welche über Lizenzen der Medizinischen Universität Graz zugänglich sind, sowie ergänzend in Google Scholar durchgeführt. Der Suchstring lautete: *medical cannabis OR medical marijuana OR cannab* AND low back pain*. Sofern möglich kamen Medical Subject Headings (MeSH) zum Einsatz. Auf die zusätzliche Eingrenzung mit dem Begriff *non-specific low back pain* wurde bewusst verzichtet, da dies zu einer erheblichen Reduktion der Trefferquote geführt hätte. Es wurden keine weiteren Suchfilter eingesetzt.

Die Suche ergab 48 Treffer in PubMed, 314 in Embase sowie 774 in Google Scholar. Zur Identifikation von Duplikaten wurde vor Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien die Software Rayyan eingesetzt. Somit konnten 74 Duplikate entfernt werden.

Die anschließende Studienauswahl erfolgte in einem mehrstufigen Verfahren. Im Titelscreening wurden 861 Artikel ausgeschlossen. Diese bezogen sich nicht auf das gesuchte Thema oder wurden in anderen Sprachen als Deutsch oder Englisch verfasst. Die Abstracts der 201 verbliebenen Arbeiten wurden geprüft. 155 Arbeiten wurden ausgeschlossen. Durch die Analyse der Referenzlisten geeigneter Übersichtsarbeiten, welche sich unter den Suchresultaten befanden, konnten 10 weitere Arbeiten eingeschlossen werden. Somit wurden die Volltexte von 56 Artikeln – inklusive der per Handsuche eingeschlossenen – eingehend geprüft. Nach Abschluss der Screening- und Bewertungsprozesse (siehe PRISMA-Flowchart) wurden 9 Studien in die finale Synthese eingeschlossen.

5.3 Datenextraktion und Bias-Bewertung

Die extrahierten Datenelemente umfassten Erstautor/-in, Land, Publikationsjahr, Anzahl und Charakteristika der Probandinnen und Probanden, eingesetzte Messinstrumente, Art der Intervention sowie Gesamtstudienresultate. Diese Informationen wurden zur besseren Übersicht tabellarisch aufgearbeitet.

Das Risiko systematischer Verzerrungen wurde für randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs) mithilfe des RoB-2 Tool und für nicht-randomisierte Studien mittels ROBINS-I Tool bewertet. Die Ergebnisse wurden ebenso tabellarisch aufgearbeitet und mithilfe des robvis-Tools visualisiert.

5.4 Ergebnissynthese

Auf Grund der geringen Zahl eingeschlossener Arbeiten und der Heterogenität der Messinstrumente, Interventionen und Outcome-Parameter wurde eine narrative Synthese durchgeführt. Eine formale Metaanalyse wurde nicht durchgeführt.

5.5 Visualisierung der Effektgrößen

Es wurden keine gepoolten Effektmaße berechnet. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden jedoch Forest Plots erstellt. Grundlage hierfür war die

Veränderung der mittleren Schmerzintensität von der Baseline bis zum jeweiligen Endzeitpunkt auf einer Skala von 0 bis 10 mit jeweils 95-prozentigen Konfidenzintervallen pro Studienarm.

Die Datenerfassung und Berechnung der Mittelwerte, Standardabweichungen (SD), Standardfehler (SE) und Konfidenzintervalle (KI bzw. CI) erfolgten in Microsoft Excel unter Anwendung der im Cochrane-Handbuch beschriebenen Formeln. (79) Grafisch berichtete Werte wurden mittels WebPlotDigitizer digital extrahiert (80). Die Mittelwertänderung wurde durch Subtraktion des Baseline-Mittelwerts vom Endwert berechnet ($\Delta = \text{PostMean} - \text{PreMean}$). Fehlten die SDs, erfolgte die Rückrechnung aus den angegebenen 95%-KIs oder SEs. Bei fehlender Angabe der Pre-Post-Korrelation wurde ein r-Wert von 0,5 angenommen.

Zur Vereinheitlichung wurden die verschiedenen Skalen auf eine 0-10-Skala umgerechnet (vgl. z.B. (81)). Für Greis et al. (82) wurde das 3-Monats-Follow-up anstelle des 9-Monats-Follow-ups verwendet, da hierfür eine deutlich größere Teilnehmerzahl vorlag. Die relevanten Werte für Haroutounian et al. (83), Bebee et al. (84), Karst et al. (85) und Meissner et al. (86) wurden direkt den jeweiligen Publikationen entnommen, weitere wurden gemäß der beschriebenen Methodik berechnet.

Die Erstellung der Forest Plots erfolgte in R (RStudio). Um die Heterogenität zwischen den Studien zu reduzieren, wurde die Darstellung in akute und langfristige Effekte stratifiziert.

Die getroffenen Annahmen (Skalenharmonisierung, r-Wert) wurden vorab festgelegt und auf alle Studien konsistent angewendet. Die Ergebnisse von Takakuwa et al. (87) und Narang et al. (88) wurden nicht in die Forest Plots implementiert: In der ersten Arbeit lagen keine Endpunkte zur Rückenschmerzintensität vor und in der zweiten Arbeit ausschließlich TOTPAR/SPID-Endpunkte, die nicht auf eine 0-10-Intensitätsskala transformiert werden können.

6 Ergebnisse

Nach abgeschlossener Literaturrecherche konnten insgesamt neun Artikel eingeschlossen werden, welche im Folgenden ausgearbeitet werden. Abbildung 3 zeigt ein modifiziertes PRISMA-Flussdiagramm des Auswahlprozesses.

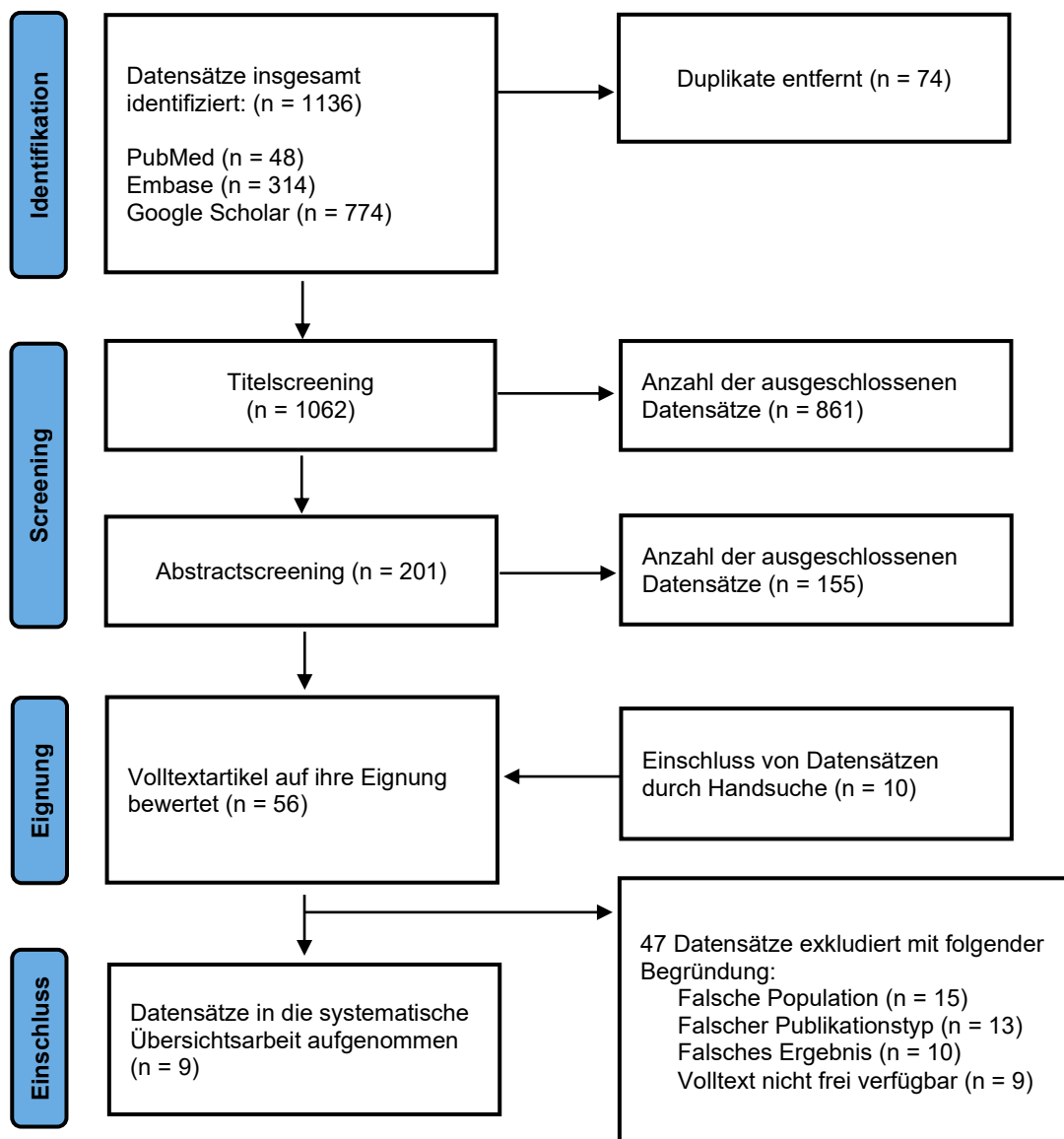


Abbildung 3: PRISMA-Flussdiagramm der Literaturrecherche adaptiert nach (78), lizenziert unter CC BY 4.0

6.1 Studie 1

„Edible cannabis for chronic low back pain: associations with pain, mood, and intoxication“ von Melendez et al. (2024) (80)

Diese naturalistische Beobachtungsstudie von Melendez et al. (2024) aus den USA untersuchte an 249 Personen (56,6% weiblich, Durchschnittsalter: 46 Jahre) die Auswirkungen eines ad-libitum-Konsums oraler Cannabisprodukte auf chronische Kreuzschmerzen. Einschlusskriterien waren Kreuzschmerzen seit jedenfalls 3 Monaten, eine Schmerzintensität von zumindest 4 (Skala 0-10) sowie keine Cannabisnaivität. Angaben zur spezifischen Schmerzätiologie wurden nicht gemacht.

Die Teilnehmenden wählten ihre Cannabisprodukte selbst; diese wurden von den Studienautoren in CBD-dominant (n = 96), THC-dominant (n = 36) und CBD+THC (n = 117) klassifiziert. Die Dosisberechnung erfolgte in Milligramm der konsumierten Substanz.

Es wurden zwei Analysen durchgeführt. Einerseits wurden die akuten Effekte (Messzeitpunkte: Prä-Konsum, 1 Stunde Post-Konsum, 2 Stunden Post-Konsum) sowie die Langzeiteffekte über zwei Wochen (Vergleich Baseline vs. Endpunkt) untersucht.

Gemessen wurde die Schmerzintensität mittels Brief Pain Inventory Short Form 3a (Skala 0-10), die Stimmung mittels Profile of Mood States (POMS), die subjektive Intoxikation mittels Selbsteinschätzung sowie die Plasmakonzentrationen von THC, 11-OH-THC und CBD.

Aus der Akutkonsumsituation konnten folgende Schlüsse gezogen werden: Höhere THC-Dosen waren mit einer stärkeren, kurzfristigen Schmerzreduktion assoziiert. CBD zeigte keinen zusätzlichen schmerzlindernden Effekt. CBD zeigte anxiolytische Effekte, während THC tendenziell anxiogen wirkte und dosisabhängig zu erhöhter subjektiver Intoxikation führte. Eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität und Anspannung wurde innerhalb von 1-2 Stunden nach Konsum beobachtet.

Über zwei Wochen hinweg zeigten alle Gruppen eine signifikante Schmerzreduktion. Bei häufiger Einnahme von CBD-dominanten Produkten wurde eine stärkere Schmerzlinderung beobachtet. Die CBD-dominante Gruppe zeigte

eine signifikante Reduktion der Anspannung; die THC-dominante Gruppe eine stärkere Abnahme der Euphorie. Die subjektive Intoxikation war in der THC-Gruppe am höchsten, gefolgt von der CBD+THC-Gruppe; die CBD-Gruppe zeigte die geringste Intoxikation. (80)

6.2 Studie 2

„Medical Cannabis Use Reduces Opioid Prescriptions in Patients With Chronic Back Pain“ von Greis et al. (2022) (82)

In dieser retrospektiven Kohortenstudie aus dem Jahr 2022 wurden 186 Personen (53,2% weiblich, Durchschnittsalter: 64 Jahre) mit chronischen nicht-malignen muskuloskelettalen Kreuzschmerzen eingeschlossen. Die Diagnose wurde in radikuläre (n = 88), degenerative (n = 81) und deformative Formen (n = 17) unterteilt. Alle eingeschlossenen Personen konsumierten vor Beginn der Intervention aktiv Opiode. Patientinnen und Patienten mit geplanter invasiver oder chirurgischer Therapie wurden ausgeschlossen. Die Teilnehmenden wurden auf Basis ihres Opioidkonsums in zwei Gruppen eingeteilt: > 15 MME/Tag (n = 52) und < 15 MME/Tag (n = 134).

Die Intervention bestand in der Einnahme medizinischer Cannabinoide (THC und/oder CBD) über verschiedene Applikationsformen (oral, sublingual, topisch, vaporisiert), wobei die Auswahl durch die Patientinnen und Patienten erfolgte.

Primärer Endpunkt war die Veränderung des Opioidkonsums (MME/Tag), welcher anhand eingelöster Rezepte erhoben wurde. Sekundäre Endpunkte umfassten die Rückenschmerzintensität und -frequenz, Ausstrahlung der Schmerzen in die Beine, Beinschmerzintensität und -frequenz sowie die Funktionalität, gemessen mit dem Oswestry Disability Index (ODI). Erhebungen erfolgten zu den Zeitpunkten 0, 3, 6 und 9 Monate nach Beginn der Intervention.

Bezüglich des primären Endpunkts zeigte sich eine signifikante Reduktion des Opioidkonsums in beiden Gruppen. In Gruppe > 15 MME/Tag sank die mittlere Tagesdosis von 44,9 MME (6 Monate vor Beginn der Cannabistherapie) auf 33,9 MME (6 Monate nach Beginn der Cannabistherapie) ($p < 0,01$). In Gruppe < 15 MME/Tag reduzierte sich der Opioidkonsum von 3,5 auf 2,1 MME pro Tag ($p <$

0,01). Zwischen den diagnostischen Subgruppen (radikulär, degenerativ, deformativ) wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Im Vergleich zu Personen mit nur einer Applikationsart, zeigten Personen, die mehr als eine Einnahmeart praktizierten, einen signifikanten Rückgang der eingenommenen MME/Tag.

Bei den sekundären Endpunkten wurde eine signifikante Reduktion der Rückenschmerzintensität und -frequenz zu allen Messzeitpunkten im Vergleich zur Baseline festgestellt. Für den Beinschmerz (Intensität und Frequenz) zeigte sich hingegen keine signifikante Verbesserung. Der ODI verbesserte sich zu allen Zeitpunkten signifikant gegenüber dem Ausgangswert. Zu potenziellen unerwünschten Ereignissen liegen nur die Daten von 38,2% der Patientinnen und Patienten vor. Davon geben 43,7% an sich intoxikiert gefühlt zu haben, während wiederum 11,3% angaben, dass sie dadurch in ihren alltäglichen Aktivitäten gestört waren. (82)

6.3 Studie 3

„The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality of Life Outcomes in Chronic Pain: a Prospective Open-label Study“ von Haroutounian et al. (2016) (83)

Haroutounian et al. führten in Israel eine prospektive, offene Kohortenstudie durch, die die Auswirkungen von medizinischem Cannabis auf Schmerz und Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen untersuchte. Die Studie untersuchte 176 Teilnehmerinnen und Teilnehmer, davon waren 38% weiblich, mit einem Durchschnittsalter von 51,2 Jahren. Eingeschlossen wurden volljährige Personen mit chronischen Schmerzen seit mindestens drei Monaten, die auf mindestens zwei Analgetika aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen in voller Dosierung entweder nicht ausreichend angesprochen haben oder diese auf Grund unerwünschter Wirkungen nicht toleriert haben. Die Teilnehmenden wurden in zwei Subgruppen klassifiziert: Nicht-neuropathischer Schmerz und neuropathischer Schmerz. Radikuläre Kreuzschmerzen lagen bei 18,9% der Kohorte vor.

Alle eingeschlossenen Personen erhielten eine temporäre Genehmigung zur Anwendung von medizinischem Cannabis. Die initial empfohlene Dosis betrug 20g Cannabis pro Monat. Die Applikation erfolgte entweder oral in Form von Keksen, als Olivenölextrakt oder durch Inhalation (Rauchen). Eine individuelle Dosissteigerung bis zur adäquaten Schmerzlinderung wurde empfohlen.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Schmerzstärke, gemessen mit dem Treatment Outcomes in Pain Survey Short Form (S-TOPS). Sekundäre Endpunkte umfassten die Schmerzintensität und Schmerzinterferenz (Brief Pain Inventory, BPI) sowie die Veränderung des Opioidkonsums.

Nach sechs Monaten zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schmerzstärke im S-TOPS im Vergleich zum Ausgangswert. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt. Im BPI zeigte sich sowohl hinsichtlich der Schmerzintensität als auch der Schmerzinterferenz eine signifikante Verbesserung vom Zeitpunkt 0 bis zum sechsmonatigen Follow-up. Unter den Teilnehmenden konsumierten 73 Personen Opiode; hier zeigte sich eine Reduktion des Opioidkonsums um 44% nach sechs Monaten.

Im Studienverlauf traten zwei schwerwiegende Nebenwirkungen auf, die zu einem Studienabbruch führten: ein Fall einer Erhöhung der Lebertransaminasen und ein Fall eines stationär behandlungspflichtigen Verwirrheitszustandes. (83)

6.4 Studie 4

„The Impact of Medical Cannabis on Intermittent and Chronic Opioid Users with Back Pain: How Cannabis Diminished Prescription Opioid Usage“ von Takakuwa et al. (2020) (87)

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurde der Einfluss von medizinischem Cannabis auf den Opioidkonsum bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Kreuzschmerzen untersucht. Insgesamt wurden 61 Personen eingeschlossen, davon 38% weiblich, mit einem Durchschnittsalter von 50,1 Jahren. Die Teilnehmenden wurden entsprechend ihres Opioidgebrauchs in chronische (49%) und intermittierende (51%) Konsumentinnen und Konsumenten eingeteilt. Innerhalb der intermittierenden Gruppe erfolgte eine weitere Klassifikation in kurzzeitige

Einnahme (< 6 Monate, unabhängig von der Tagesdosis) und seltene Einnahme (< 3 Einnahmen pro Tag, unabhängig von der Dauer). Der mediane Zeitraum des chronischen Schmerzes betrug 11 Jahre, die mediane Dauer der Opioidtherapie 3 Jahre.

Die Intervention bestand in der Anwendung von Cannabis in einer medianen Dosis von 1,45g pro Tag, verabreicht über verschiedene Applikationsformen, wie Rauchen, Vaporisation, Tinkturen, essbare Produkte oder Kapseln, wobei Mehrfachanwendungen möglich waren.

Primäre Endpunkte waren die vollständige Beendigung der Opioidtherapie sowie die Veränderung der täglichen Morphinäquivalente im Beobachtungszeitraum. Zu Studienbeginn lag die mediane Opioiddosis bei 21mg MME/Tag. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 6,4 Jahren hatten 50,8% der Patientinnen und Patienten den Opioidkonsum vollständig beendet. Von den verbleibenden 47,2% die die Opioidtherapie fortsetzten, reduzierten 31% ihre Dosis, 10% hielten ihre Dosis konstant und 59% steigerten den Konsum. Die mediane Cannabismenge war bei den Personen, die den Opioidkonsum vollständig beendeten, mit 1,4g höher als bei Personen, die den Opioidkonsum nicht einstellen konnten (0,64g pro Tag). (87)

6.5 Studie 5

„Comparing Sublingual and Inhaled Cannabis Therapies for Low Back Pain: An Observational Open-Label Study“ von Robinson et al. (2022) (81)

In dieser offenen Beobachtungsstudie aus Israel wurden 24 erwachsene Personen mit chronischem Kreuzschmerz eingeschlossen. Die Kohorte bestand zu 29% aus Frauen, das Durchschnittsalter betrug 46,1 Jahre. Alle eingeschlossenen Personen wiesen in der Bildgebung eine spezifische Ursache des Kreuzschmerzes, beispielsweise eine Spinalkanalstenose oder einen Bandscheibenvorfall auf.

Das Studienprotokoll umfasste eine einmonatige Auswaschphase (WO1), gefolgt von einer zehnmonatigen Behandlungsphase mit einem CBD-dominanten sublingualen Extrakt (P1). Danach folgte eine weitere Auswaschphase (WO2) und anschließend eine zwölfmonatige Therapiephase mit THC-dominanten Cannabisblüten (P2). Während der gesamten Studiendauer war die Einnahme von

Notfallmedikationen, darunter Tramadol, Oxycodon und Acetaminophen in festgelegten Höchstdosen, zulässig.

Die Messzeitpunkte lagen am Ende der ersten Auswaschphase sowie nach 3, 6, 11, 12, 18 und 24 Monaten. Erfasst wurden die Schmerzintensität anhand der visuellen Analogskala, die funktionelle Einschränkung mittels Oswestry Disability Index (ODI) sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität über den SF-12-Score. Zu Studienbeginn betrug der VAS-Wert im Mittel $83,3 \pm 15,4$ nach 24 Monaten $39,1 \pm 18,5$. Während der CBD-dominanten Phase (P1) wurden keine signifikanten Veränderungen festgestellt, signifikante Reduktionen der Schmerzintensität traten während der Inhalationsphase (P2) auf, insbesondere zwischen den Messzeitpunkten Monat 12 und 18 sowie Monat 12 und 24. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet. (81)

6.6 Studie 6

„Efficacy of Dronabinol as an Adjuvant Treatment for Chronic Pain Patients on Opioid Therapy“ von Narang et al. (2008) (88)

Narang et al. führten eine zweiphasige Untersuchung zur Wirksamkeit von Dronabinol als adjuvante Therapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht-malignen chronischen Schmerzen unter stabiler Opioidtherapie durch. Einschlusskriterien umfassten eine Schmerzstärke von mindestens Vier sowie eine Opioidtherapie über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten. Die Studie schloss 30 Teilnehmende ein, von denen 66,7% an chronischen Kreuzschmerzen litten. Die Schmerztypen wurden als neuropathisch, nozizeptiv, gemischt oder nicht-klassifiziert kategorisiert.

Phase I war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie, in der die Teilnehmenden an drei separaten Tagen Einzeldosen von Placebo, 10mg Dronabinol oder 20mg Dronabinol erhielten. Die Beobachtungsdauer pro Applikation betrug acht Stunden. Primärer Endpunkt war die vollständige Schmerzlinderung, gemessen als Total Pain Relief Score (TOTPAR, Skala 0-10). Zusätzlich wurden Behandlungszufriedenheit, Stimmung, Nebenwirkungen sowie Serumspiegel von THC erfasst.

Im Vergleich zu Placebo führte die Gabe von 10mg und 20mg Dronabinol zu einer signifikanten Schmerzlinderung. Die Behandlungszufriedenheit war unter Dronabinol signifikant höher als unter Placebo, trotz des Auftretens von Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und Schläfrigkeit.

Phase II war eine vierwöchige, offene Titrationsstudie, in der die Teilnehmenden zusätzlich zu ihrer Opioidtherapie täglich 5mg bis 60mg Dronabinol erhielten. Die Dosierung wurde individuell angepasst und dokumentiert. Die Schmerzintensität und die Schmerzlinderung wurden täglich auf einer Skala von 0-10 bewertet. Nach zwei Wochen zeigte sich eine signifikante Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität im Vergleich zur Baseline. Im Brief Pain Inventory wurde eine signifikante Reduktion der Beeinträchtigung des Schmerzes auf den Schlaf berichtet. Die Werte des RAND-36 zeigten bis zum Ende der Studie signifikante Verbesserungen in den Bereichen Energie/Müdigkeit, Schmerz und soziale Funktionsfähigkeit. Die MOS-Schlafskala zeigte in Phasen I und II eine signifikante Abnahme von Schlafstörungen und Schlafproblemen und Verbesserung der Schlafadäquanz. Beim HADS wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. (88)

6.7 Studie 7

„The CANBACK trial: a randomised, controlled clinical trial of oral cannabidiol for people presenting to the emergency department with acute low back pain“ Bebee et al. (2021) (84)

Bebee et al. führten in Australien die CANBACK-Studie, eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie, durch, die die Wirksamkeit von CBD bei akuten Kreuzschmerzen untersuchte. Eingeschlossen wurden 100 cannabisnaive Patientinnen und Patienten, die sich mit akuten Kreuzschmerzen in einer Notfallambulanz vorstellten. Die Kohorte bestand zu 44% aus Frauen, das Durchschnittsalter lag bei 47 Jahren.

Die Teilnehmenden wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder 400mg CBD oral oder ein Placebo.

Die primären Endpunkte umfassten die Schmerzintensität, gemessen mittels verbaler numerischer Ratingskala (0-10). Sekundäre Endpunkte waren die Dauer des Krankenhausaufenthalts, der Bedarf an zusätzlicher Medikation sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Zum Zeitpunkt der Baseline betrug die mittlere Schmerzintensität in der CBD-Gruppe 7,5 in der Placebo-Gruppe 7,2. Zwei Stunden nach Verabreichung lag der NRS-Wert bei 6,2 in der CBD-Gruppe, 5,8 in der Placebo-Gruppe. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die häufigste berichtete Nebenwirkung war Sedierung. (84)

6.8 Studie 8

„Full-spectrum extract from Cannabis sativa DKJ127 for chronic low back pain: a phase 3 randomized placebo-controlled trial“ Karst et al. 2025 (85)

Karst et al. führten eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie durch, um die Wirksamkeit und Sicherheit eines standardisierten Full-Spectrum-Cannabisextrakts (VER-01 aus Cannabis sativa DKJ127) als Therapie bei chronischen Kreuzschmerzen zu untersuchen.

Insgesamt wurden 820 Erwachsene eingeschlossen und randomisiert (VER-01 n = 394, Placebo n = 426). Das mittlere Alter betrug 52 Jahre, 56,6% der Teilnehmenden waren weiblich. Etwa 22% zeigten einen neuropathischen Schmerzanteil (PainDETECT > 18). Einschlusskriterium war eine Schmerzintensität ≥ 4 Punkte auf der NRS (0-10). Patientinnen und Patienten mit spezifischen Ursachen des Kreuzschmerzes, schweren psychiatrischen Erkrankungen oder kürzlichem Cannabiskonsum wurden ausgeschlossen.

Die Studie wurde in vier Phasen gegliedert. Phase A (12 Wochen) umfasste die doppelblinde, placebokontrollierte Einnahme von VER-01 nach einer dreiwöchigen Titrationsphase. Phase B und C waren offene Verlängerungen über insgesamt weitere 12 Monate. Phase D war ein randomisiertes doppelblindes Absetzdesign über 6 Monate mit dem Endpunkt „Zeit bis Therapieversagen“. Rescue-Medikation (Ibuprofen und Paracetamol) war begrenzt erlaubt.

Primärer Endpunkt in Phase A war die Veränderung der Schmerzintensität (NRS) bis Woche 15 (3 Wochen Titration und 12 Wochen Einnahme). Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem neuropathische Schmerzsymptome (NPSI), Responderraten ($\geq 30\%$ und $\geq 50\%$ Schmerzreduktion), Gebrauch von Rescue-Medikation, Schlafqualität, funktionelle Beeinträchtigung (RMDQ), Lebensqualität (SF-36) und die Gesamteinschätzung der Teilnehmenden (PGIC).

In Phase A verringerte sich die mittlere NRS-Schmerzintensität unter VER-01 um -1,9 Punkte, unter Placebo um -1,4 Punkte (MD -0,6; 95% KI -0,9 bis -0,3; $p < 0,001$). Der Effekt war in allen Behandlungswochen konsistent und ausgeprägter in der Teilgruppe mit neuropathischem Schmerzanteil (MD -1,5; 95% KI -2,2 bis -0,9; $p < 0,001$).

Der NPSI-Score sank unter VER-01 um -14,4 vs. -7,2 Punkte unter Placebo (MD -7,3; 95% KI -13,2 bis -1,3; $p = 0,017$). Der Anteil mit $\geq 30\%$ Schmerzreduktion betrug 54,1% unter VER-01 bzw. 39,5% unter Placebo. Daraus ergab sich eine Number Needed to Treat for Benefit von 6,8. Für $\geq 50\%$ Schmerzreduktion ergaben sich für VER-01 Werte von 32,2% vs. 22,8% für Placebo ($p = 0,010$). Unter VER-01 war der Gebrauch von Rescue-Medikation etwa halbiert (10,5 vs. 18,3 Tabletten; $p < 0,001$). Auch Schlafqualität, Funktion (RMDQ), Lebensqualität (SF-36) und PGIC verbesserten sich signifikant stärker unter VER-01.

In Phase B sanken die Schmerzen weiter auf -3,0 NRS-Punkte gegenüber dem Ausgangswert, während in Phase C die Effekte über 6 Monate, ohne Anzeichen für Dosissteigerung oder Wirkungsverlust aufrechterhalten wurden.

In Phase D (Absetzdesign) wurde der primäre Endpunkt nicht signifikant erreicht (HR 0,75; 95% KI 0,44 bis 1,27; $p = 0,288$). Allerdings zeigte sich eine stärkere Schmerzverschlechterung nach Absetzen bei Placebo gegenüber fortgesetztem VER-01 (MD 0,5; $p = 0,034$).

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) traten bei 83,3% unter VER-01 vs. 67,3% unter Placebo auf ($p < 0,001$). In über 10% der Fälle handelte es sich unter anderem um Schwindel, Müdigkeit, Übelkeit oder Mundtrockenheit. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war mild bis moderat und nahmen im Verlauf ab. Abbrüche auf Grund von Nebenwirkungen waren häufiger unter VER-01 (17,3% vs. 3,5%). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) traten vergleichbar

häufig auf (6,2% vs. 6,8%). Hinweise auf Missbrauch, Abhängigkeit oder Entzug fanden sich nicht.

6.9 Studie 9

„VER-01 Shows Enhanced Gastrointestinal Tolerability, Superior Pain Relief, and Improved Sleep Quality Compared to Opioids in Treating Chronic Low Back Pain: A Randomized Phase 3 Clinical Trial“ Meissner et al. (86)

Meissner et al. führten eine multizentrische, randomisiert-kontrollierte-Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und gastrointestinalen Verträglichkeit von VER-01, einem standardisierten Vollspektrumextrakt aus *Cannabis sativa* DKJ127 L., im Vergleich zu einer Opioidtherapie bei chronischem unspezifischem Kreuzschmerz durch. Die Studie wurde an 41 europäischen Ambulanzen und Kliniken durchgeführt.

Eingeschlossen wurden volljährige Teilnehmende mit chronischem Kreuzschmerz mit oder ohne neuropathische Schmerzkomponente, bei denen keine behandelbare somatische Ursache identifiziert werden konnte. Das Vorliegen einer neuropathischen Komponente (32%) wurde mithilfe des painDETECT-Fragebogens (Cut-off > 18 Punkte) bestimmt. 41,7% litten an starken Schmerzen (NRS \geq 7). Die Teilnehmenden mussten eine Indikation für eine medikamentöse Schmerztherapie aufweisen, bei der eine optimierte, nicht-opioide Analgesie unzureichend wirksam oder kontraindiziert war. Nicht-medikamentöse Therapien durften fortgeführt werden, sofern sie mindestens zwei Wochen vor Studieneinschluss stabil angewendet wurden.

Insgesamt wurden 384 Personen randomisiert (61,1% weiblich; mittleres Alter 55 Jahre) und gleichmäßig auf die Behandlungsgruppen VER-01 (n = 192) und Opioide (n = 192) verteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente. In der Opioidgruppe konnten die Teilnehmenden aus einer Auswahl handelsüblicher oraler oder transdermaler Präparate individuell angepasst werden.

Nach einer zweiwöchigen Run-in-Phase zur Stabilisierung der Schmerzintensität folgten eine dreiwöchige Titrationsphase und eine sechsmonatige

Behandlungsperiode, gefolgt von einer zweiwöchigen Auswaschphase. Während der Behandlung waren Dosisanpassungen oder Präparatwechsel in der Opioidgruppe erlaubt, sofern sie zur Optimierung von Wirksamkeit oder Verträglichkeit notwendig waren.

Der primäre Endpunkt war das relative Risiko (RR) für das Auftreten einer opioidinduzierten Obstipation (OIC) nach 27 Wochen Behandlung. Sekundäre Endpunkte umfassten Veränderungen der Schmerzintensität und der Schlafqualität, jeweils gemessen mit der numerischen Ratingskala (NRS, 0-10), sowie patientenberichtete Outcomes (z.B. Anteile der Teilnehmenden mit $\geq 30\%$ bzw. $\geq 50\%$ Verbesserung, Funktions- und Lebensqualitätparameter, u.a. mittels u.a. RMDQ und SF-12).

Teilnehmende der VER-01-Gruppe wiesen eine vierfach geringere Wahrscheinlichkeit für Obstipation auf als jene der Opioidgruppe (RR 0,25; 95%-KI 0,09 bis 0,69; $p = 0,007$) und benötigten signifikant weniger Laxantien (RR 0,34; 95%-KI 0,18 bis 0,65; $p < 0,001$).

In der Längsschnittanalyse über sechs Monate zeigte sich eine signifikant stärkere Schmerzreduktion unter VER-01 gegenüber Opioiden. Die durchschnittliche Schmerzreduktion betrug -2,50 NRS-Punkte unter VER-01 versus -2,16 unter Opioiden (mittlere Differenz (MD) = 0,34; 95%-KI 0,00 bis 0,67; $p = 0,048$).

Auch die Schlafqualität verbesserte sich unter VER-01 deutlich (2,52 vs. 2,07 Punkte; MD = 0,45; 95%-KI 0,11 bis 0,79; $p = 0,009$). In Subgruppen mit schwerer Schmerzsymptomatik (NRS ≥ 7) oder einer neuropathischen Schmerzkomponente zeigten sich noch größere Effekte (MD = 0,58; 95%-KI 0,01 bis 1,15 für Schmerzreduktion und MD = 0,66; 95%-KI 0,05 bis 1,27 für Schlafverbesserung).

Die Rescue-Medikation war auf Ibuprofen (max. 2400 mg/Tag, bis 3 Tage pro Woche) oder alternativ Paracetamol (max. 4000 mg/Tag) begrenzt.

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) traten bei 73% der Teilnehmenden unter VER-01 und bei 73,7% in der Opioidgruppe auf. In der VER-01-Gruppe handelte es sich überwiegend um Ereignisse wie Kopfschmerzen, Schwindel, Nasopharyngitis oder Mundtrockenheit. In der Opioidgruppe standen hingegen Obstipation, Kopfschmerzen und Übelkeit im Vordergrund.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in beiden Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit auf (VER-01: 4,8% vs. Opioide: 4,3%).

6.10 Übersichtstabellen der untersuchten Studien

Die Studienmerkmale der eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 3 dargestellt. Da keine zeitlichen Einschränkungen vorgenommen wurden, reicht das Publikationsjahr der Artikel von 2008 bis 2025. Die aktuellste Studie wurde am 30. September 2025 veröffentlicht.

Vier Studien stammen aus den USA (44,4%), zwei aus Israel (22,2%), eine aus Australien (11,1%) und zwei aus Deutschland (koordiniert mit Österreich), welche multizentrisch und europaweit durchgeführt wurden (22,2%). Insgesamt umfassten die eingeschlossenen Studien 2.030 Probandinnen und Probanden.

Alle schmerzbezogenen Outcomes sind in Tabelle 4 aufgeführt. Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse zu Veränderungen des Opioidkonsums sowie zu unerwünschten Ereignissen und zu weiteren in den eingeschlossenen Studien berichteten Outcome-Maßen.

Tabelle 3: Merkmale der eingeschlossenen Studien (80–88)

#	Autor/-in, Jahr	Land	Studiendesign	N	Alter	Weiblich %	Population	Vergleichs- / Kontrollgruppe	Intervention
1	Melendez et al., 2024	USA	Naturalistische Beobachtungsstudie	249	46*	56,6	Chron. Kreuzschmerz, Schmerzintensität ≥ 4 , nicht cannabisnaiv	Nein	Cannabiskonsum ad-libitum (THC-dominant n=36, CBD-dominant n=96, THC+CBD n=117)
2	Greis et al., 2022	USA	Retrospektive Kohortenstudie	186	64*	53,2	Chron. nicht-maligne muskuloskelettale Kreuzschmerzen, aktiver Opioidkonsum, keine invasive/ chirurgische Therapie geplant	Ja (historische Kohorte)	Einnahme von THC und/oder CBD in unterschiedlicher Applikationsart (oral, sublingual, topisch, vaporisiert).
3	Haroutounian et al., 2016	Israel	Prospektive Kohortenstudie	176	51*	38,0	Chron. therapierefraktäre muskuloskelettale Schmerzen, 18,9% radikuläre Kreuzschmerzen	Nein	Cannabis 20g/Monat. Applikation: p.o. oder p.i.
4	Takakuwa et al., 2020	USA	Retrospektive Kohortenstudie	61	50*	38,0	Chronische Kreuzschmerzen, aktiver Opioidkonsum	Ja (2 Vergleichsgruppen: chronische Opioidkonsumenten und intermittierende (kurzzeitig und selten))	1-jährige Zertifizierung für alle Formen der Konsumation (p.o., p.i.)
5	Robinson et al., 2022	Israel	Offene Beobachtungsstudie	24	46*	29,2	Chronischer Kreuzschmerz mit spezifischer Ursache	Ja (intraindividuellem Vergleich)	P1: CBD-dominant s.l. (10 Monate) P2: THC-dominant p.i. (12 Monate)

#	Autor/-in, Jahr	Land	Studiendesign	N	Alter	Weiblich %	Population	Vergleichs- / Kontrollgruppe	Intervention
6	Narang et al., 2008	USA	Phase I: randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert (Crossover) Phase II: offene Titrationsphase	30	44†	53,3	Chronische nicht-maligner Schmerz, stabile Opioidtherapie, davon 66,7% Kreuzschmerzen	Phase I: Ja (Crossover-Design) Phase II: Nein	Dronabinol (Δ^9 -THC) Einzeldosen 10mg und 20mg (Phase I), offene Titration (5-60 mg/d) über 4 Wochen (Phase II)
7	Bebbee et al., 2021	Australien	Randomisierte kontrollierte Studie	100	47†	44,0	Akute Kreuzschmerzen, Cannabisnaivität	Ja (randomisierte, placebo-kontrollierte Gruppe)	Randomisierte Gabe 400mg CBD p.o oder Placebo (1:1)
8	Karst et al., 2025	Deutschland & Österreich	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie	820	52*	56,6	Chronischer unspezifischer Kreuzschmerz, 22,0% neuropathische Komponente (painDETECT > 18)	Ja (randomisierte, placebo-kontrollierte Gruppe)	Vollspektrum-Cannabisextrakt (VER-01) p.o., titriert bis max. 13 DE/Tag (20,8mg THC + 1,0mg CBD)
9	Meissner et al., 2025	Multizentrisch in Europa	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie	384	55*	61,6	Chronischer unspezifischer Kreuzschmerz, 32% neuropath. Komponente (painDETECT > 18)	Ja (Standard-Opioidtherapie)	Vollspektrum-Cannabisextrakt (VER-01) p.o., titriert bis max. 13 DE/Tag (20,8mg THC + 1,0mg CBD)

* Mittelwert, † Median, DE = Dosisseinheiten (80–88)

Tabelle 4: Schmerzbezogene Outcomes der eingeschlossenen Studien (80–88)

Studie	Messzeitpunkte	Bewertungstool	Pre-Intervention	Post-Intervention
1	0, Woche 2 und akute Konsumation (Pre-use,	Schmerzintens. Short Form 3a (Akute Intensität, Skala 0-10)	n.a.	Signifikante Schmerzreduktion

Studie	Messzeitpunkte	Bewertungstool	Pre-Intervention	Post-Intervention
	1h Post-use, 2h Post-use)	Schmerzintensität und -interferenz über 2 Wochen	n.a.	(p < 0,001); höhere THC-Dosis → stärkere Wirkung (p = 0,03) Reduktion aller Gruppen; höhere Einnahmefrequenz v.a. CBD → weniger Schmerz (p = 0,07)
2	0, 3, 6, 9 Monate nach Zertifizierung für medizinische Cannabinoide	Rückenschmerz (VAS 0-100) Rückenschmerzintensität (VAS 0-10) Rückenschmerzfrequenz (VAS 0-10) Ausstrahl. Schmerz rechtes Bein (VAS 0-100) Ausstrahl. Schmerz linkes Bein (VAS 0-100) Beinschmerzintensität (VAS 0-10) Beinschmerzfrequenz (0-10)	73,1 7,5 7,8 36,1 32,7 5,3 5,0	58,1 ; 53,2 ; 51,9 je (p < 0,01) 6,0 ; 5,8 ; 5,7 je (p < 0,01) 6,4 ; 6,2 ; 5,6 je (p < 0,01) 33,5 ; 27,5 ; 28,9 (nicht signifikant) 31,4 ; 24,4 ; 20,3 (p < 0,05) 4,6 ; 4,1 ; 3,6 (p < 0,01) 4,7 ; 4,2 ; 3,1 (p < 0,01)
3	0, 6 Monate	S-TOPS (Kurzform Schmerzbehandlungs-Fragebogen) Brief Pain Inventory (BPI) Schmerzbeeinträchtigung Schmerzstärke	83,3 (95% KI 79,2-87,5) 8,14 (95% KI 7,28-8,43) 7,50 (95% KI 6,75-7,75)	75,0 (95% KI 70,8-79,2) (p < 0,001) 6,71 (95% KI 6,14-7,14) (p < 0,001) 6,25 (95% KI 5,75-6,75) (p < 0,001)
4	Bis zu 11 Jahre	n.a.	n.a.	n.a.
5	0, Ende Monat 1, 3, 6, 11, 12, 18 und 24	VAS (0 – 100)	83,3 ± 15,4	Monat 24: 39,1 ± 18,5. Signifikant zwischen Monat 12-18 und 12-24.
6	Akut: stündlich über 8h nach 3-maliger	Phase I Total Pain Relief 8 h (TOTPAR, 0=keine, 10=max.)	n.a.	TOTPAR Placebo: 31,1 10mg Dronabinol: 39,7 (p < 0,05)

Studie	Messzeitpunkte	Bewertungstool	Pre-Intervention	Post-Intervention
	Einmalgabe, sowie über 4 Wochen in Phase II	Sum of Pain Intensity Differences (SPID) Evoked Pain Differences (ESPID) Schmerzbelastung (Summe) Phase II Durchschn. Schmerzintensität (NRS 0-10) BPI (Schlafbeeinträchtigung)	n.a. n.a. n.a. n.a. n.a.	20mg Dronabinol: 41,7 (p < 0,01) SPID Placebo: -6,4 10mg Dronabinol: -17,4 (p < 0,01) 20mg Dronabinol: -19,7 (p < 0,01) ESPID Placebo: -9,6 10mg Dronabinol: -18,7 (p < 0,05) 20mg Dronabinol: -18,1 (p < 0,05) Placebo: 17,2 10mg Dronabinol: 13,2 (p < 0,01) 20mg Dronabinol: 11,6 (p < 0,01) Signifikante Schmerzreduktion zwischen Baseline vs. Woche 2 (p < 0,01); zwischen Woche 1-3 und Woche 2-5 (je p < 0,05) -1,48 Punkte (p < 0,05)
7	0, 30, 60, 90, 120 Min. nach Applikation, Entlassung	NRS (0-10)	CBD 7,1 ± 2,5 Placebo 7,4 ± 2,1	2h CBD 6,2 (95% KI 5,5 - 6,9) 2h Placebo 5,8 (95% KI 5,1 - 6,6)
8	Baseline, wöchentlich während 12-wöchiger Behandlungsphase (Phase A), Phase B (3 Wochen Titration + 6 Monate Behandlung), Phase C (6 Monate Behandlung, 2 Wochen Wash-Out) oder Phase D (4 Wochen Behandlung, 2 Wochen Wash-Out)	Phase A NRS (0-10) NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) bei PainDETECT > 18 ≥ 30% Schmerzreduktion	VER-01: 6,1 ± 1,2 Placebo: 6,0 ± 1,2 VER-01: 47,1 ± 17,2 Placebo: 48,7 ± 16,4 n.a.	VER-01 -1,9 (SE 0,2) Placebo -1,4 (SE 0,2) Δ = -0,6 (95% KI -0,9 bis -0,3; p < 0,001) VER-01: -14,4 (SE 3,3) Placebo: -7,2 (SE 2,8) Δ = -7,3 (95% KI -13,2 bis -1,3; p = 0,017) VER-01: 54,1% Placebo: 39,5% NNTB: 6,8 (95% KI 4,42 bis 15,05; p < 0,001)

Studie	Messzeitpunkte	Bewertungstool	Pre-Intervention	Post-Intervention
		<p>≥ 50% Schmerzreduktion</p> <p>Phase D Zeit bis Therapieversagen zwischen VER-01 und Placebo Schmerz nach Absetzen (Δ NRS)</p>	<p>n.a.</p> <p>n.a.</p> <p>n.a.</p>	<p>VER-01: 32,2% Placebo: 22,8% p = 0,010</p> <p>HR = 0,75 (95% KI = 0,44 bis 1,27; p = 0,288) Signifikanter Anstieg von Placebo im Vergleich zu VER-01</p>
9	0, Woche 2, Woche 5, alle 4 Wochen während 6-monatiger Behandlungsphase und follow-up-Besuch	NRS (0-10)	<p>VER-01: 6,6 ± 1,3 Opioide: 6,6 ± 1,4</p>	<p>VER-01: 4,1 Opioide: 4,44 Δ = 0.34; 95% CI 0.00–0.67; p = 0.048) Reduktion ausgeprägt bei Pat. mit starken Schmerzen und neuropathischer Schmerzkomponente.</p>

n.a. = nicht verfügbar / nicht anwendbar, NRS = numerische Ratingskala, VAS = Visuelle Analogskala, BPI = Brief Pain Inventory, \pm = Standardabweichung, NNTB = Number Needed to Treat for Benefit, HR = hazard ratio (80–88)

Tabelle 5: Ergebnisse zu Opioidkonsum, unerwünschte Ereignisse und weitere berichtete Outcomes (80–88)

Studie	Bewertungstool Opioidgebrauch und weitere Outcomes	Pre-Intervention	Post-Intervention	Unerwünschte Ereignisse
1	<p>POMS: neg. Stimmung</p> <p>POMS: pos. Stimmung</p> <p>Subjektives Rauschempfinden: 3-item Cannabis intoxikation scale und</p>	n.a.	<p>Höhere THC-Dosen, größere Spannung (p = 0,001) CBD-Gruppe Sign. Red. d. Spannung (p = 0,01).</p> <p>Niedrigere THC-Dosen führen zu stärkerer Euphorie-Abnahme (p = 0,03). Keine sign. Korr. Zw. CBD und pos. Stimmung.</p> <p>Gefühl der Intox. durch höhere Dosen THC (p < 0,001)</p>	Keine ernsthaften dokumentiert.

Studie	Bewertungstool Opioidgebrauch und weitere Outcomes	Pre-Intervention	Post-Intervention	Unerwünschte Ereignisse
	ARCI-M (subj. Wirkung psychoaktiver Subst)		Zunahme der Intoxikation THC: +7,21 P. (p < 0,001) THC+CBD: +7,12 Punkte (p < 0,001) CBD: +1,74 Punkte (p < 0,001) THC: +3,49 Punkte (p < 0,001) THC+CBD: +4,23 Punkte (p < 0,001) CBD: +1,28 (p < 0,001)	
2	Änderungen der Morphinäquivalente – MME/Tag (6 Monate Prä- MC & 6 Monate Post-MC) ODI (3; 6; 9 Monate)	> 15 (n=52): 44,9 < 15 (n=134): 3,5 47,2	33,9 (p < 0,01) 13,5% Einnahmestopp 2,1 (p < 0,01) 48% konnte Einnahme stoppen 39,5 ; 38,1 ; 39,4 alle (p < 0,01)	Nur Daten von 38,2% d. Personen. Davon 43,7% Intoxikationsgefühl; davon 11,3% Interferenz mit täglichen Aktivitäten.
3	Tägliche MO-Dosis Schlafproblemindex	Opioide tgl. (n = 73): 60mg (95% KI 45 – 90) n.a.	32 Patient*innen (44% Reduktion) Abbruch Opioidtherapie 45mg (95% KI 30 – 90), nicht signifikant Signifikante Besserung (p < 0,001)	Behandlungsabbruch (n=11): Sedierung, Nervosität, Schweregefühl; erhöhte Leberwerte; stationäre Aufnahme bei Verwirrtheit
4	Änderung MME/Tag Zeitdauer bis zum vollständigen stoppen d. Opioid-Einnahme	Durchschn. Dauer Opioid-Einnahme: 3 Jahre (Bereich 0,1– 20) MME/Tag (Median) 21 (Bereich 1,1-500)	32 (52,5%) konnten Einnahme innerhalb durchschn. Dauer von 6,4 Jahren stoppen (0,4-15,7) -9,0 Mediane Reduktion von MME/Tag (p = 0,004)	Keine Angabe
5	ODI Mental Component Score (MCS)	59,8 ± 13,8 36,5 ± 11,4	Monat 24: 36,9 ± 19 (signifikant für Monate 12-18 und 12-24) Monat 24: 49 ± 9,2 (ganze Studiendauer hinweg signifikant)	Keine ernsthaften; nur Übelkeit, Schwindel und Ermüdung in der P1- Phase; Halsschmerzen

Studie	Bewertungstool Opioidgebrauch und weitere Outcomes	Pre-Intervention	Post-Intervention	Unerwünschte Ereignisse
	Physical Component Score (PCS)	n.a.	An mehreren Zeitpunkten signifikante Besserung	in P2-Phase; Schläfrigkeit in beiden Phasen
6	Phase I Angst (SPID)	n.a.	Plc. -5,2 ; 10mg Dronabinol -7,8 ; 20mg Dronabinol -1,5	Zwei dokumentiert; erhöhte Angst.
	Depression (SPID)	n.a.	Plc. -2,0 ; 10mg Dronabinol -6,2 ; 20mg Dronabinol -4,0	
	Reizbarkeit (SPID)	n.a.	Plc. -2,2 ; 10mg Dronabinol -10,7 ; 20mg Dronabinol -6,5	
	Gesamtzufriedenheit (0-10)	n.a.	Plc. 3,9 ; 10mg und 20mg Dronab. 5,9 (p < 0,05)	
	Phase II RAND-36 (Energie; Schmerzen; Soziale Funktion)	n.a.	Verbesserung (p < 0,05 ; p < 0,01 ; p < 0,01)	
MOS-Schlafskala	n.a.	Abnahme Schlafstörungen in Phase I und II (p < 0,01)		
HADS	n.a.	Keine signifikanten Unterschiede		
7	Mediane Dauer Krankenhausaufenthalt	n.a.	CBD: 9,0 Stunden (IQR, 7,4 – 12 Stunden) Placebo: 8,5 Stunden (IQR, 6,5 – 21 Stunden)	Sedierung häufig (beide Gruppen).
	Notfallmedikation (Oxycodon), 4 h vor / nach Prüfpräparat	n.a.	Beide Gruppen erhielten ähnlich große Dosis an Oxycodon, da Prüfpräparat keine ausreichende Schmerzlinderung bot.	
8	PGIC (Patient Global Impression of Change)	n.a.	VER-01: 64% klinische Besserung (p < 0,001) Placebo: 44% klinische Besserung (p < 0,001)	Phase A – TEAEs VER-01: 83,3%; davon über 10% u.a. Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Placebo: 67,3%
	RMDQ (Roland-Morris Disability Questionnaire)	11,6	VER-01 -3,1 (4,0) Placebo: -2,0 (4,1) $\Delta = 0,7$ NRS-Punkte (95% KI -1,0 bis -0,3; p < 0,001)	

Studie	Bewertungstool Opioidgebrauch und weitere Outcomes	Pre-Intervention	Post-Intervention	Unerwünschte Ereignisse
	SF-36 (Körperlich)	n.a.	VER-01: +5,9 Punkte Placebo: +3,7 Punkte NNTB: 4,6 (95% KI 3,43 bis 6,99; p < 0,001)	p < 0,001
	SF-36 (Quality of Life)	n.a.	VER-01: +46,1% Placebo: +31,2% (p < 0,001)	SAEs: VER-01: 6,2% Placebo: 6,8%; p = 0,699.
	Schlafqualität (NRS, 0-10)	5,8	VER-0: -2,2 Placebo: -1,5 (95% KI -1,0 bis -0,3; p < 0,001)	
	Rescue-Medikation (Ibuprofen in g)	n.a.	VER-01: 8,4 ± 11,4 Placebo: 14,6 ± 43,1 p < 0,001	
9	Risiko für Obstipation	n.a.	RR = 0.25; 95%-KI 0,09–0,69; p = 0.007	
	Einnahme v. Abführmitteln	n.a.	RR = 0,34; 95%-KI 0,18–0,65; p < 0.001 Mediane Einnahmedauer 6 Tage (VER-01) vs. 21 Tage (Opioide)	VER-01: 73%, davon bei über 10% u.a. Kopfschmerzen, Schwindel, Nasopharyngitis, Mundtrockenheit.
	Schmerzbeeinträchtigung des Schlafs		VER-01: 2,52 Punkte Opioide: 2,07 Punkte MD 0,45; 95% CI 0,11–0,79; p = 0.009 Vor allem bei Pat. mit starken Schmerzen: MD 0,66; 95% CI 0,05–1,27	Opioide: 73,7%; Opioid- Gruppe: u.a. Obstipation, Kopfschmerzen, Übelkeit.
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität			SAEs: VER-01: 4,8% Opioide: 4,3%
	EQ-5D-5L	VER-01: 0,69 Opioide: 0,66	Woche 27 VER-01: 0,84 Woche 27 Opioide: 0,83	
SF-12 (PCS)	VER-01: 33,03 Opioide: 31,87	Woche 27 VER-01: 42,24 Woche 27 Opioide: 41,33		

Studie	Bewertungstool Opioidgebrauch und weitere Outcomes	Pre-Intervention	Post-Intervention	Unerwünschte Ereignisse
	SF-12 (MCS) RMDQ	VER-01: 53,01 Opioide: 52,24 n.a.	Woche 27 VER-01: 52,99 Woche 27 Opioide: 52,67 VER-01: 69,9% Opioide: 56,0% RR = 1,24; 95%-KI 1,04-1,48	

n.a. = nicht verfügbar / nicht anwendbar, POMS = Profile of Mood States, ARCI-M = Addiction Research Center Inventory-Marijuana, MME = Morphin Milligramm Äquivalent, MC = medizinische Cannabinoide, ODI = Oswestry Disability Index, IQR = Interquartilsabstand, BPI = Brief Pain Inventory, SPID = Sum of Pain Intensity Differences, MOS-Sleep Scale = Medical Outcomes Study Sleep Scale, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, RR = relatives Risiko (80–88)

6.11 Risk of Bias-Bewertung

Die Bewertung des Verzerrungsrisikos erfolgte getrennt für nicht randomisierte (ROBINS-I) und randomisierte Studien (RoB 2). Abbildung 4 zeigt die zusammenfassende Darstellung und Abbildung 5 die grafische Übersicht der ROBINS-I-Bewertungen (Studien 1-5). Analog dazu geben Abbildung 6 und Abbildung 7 die Bewertungen der randomisierten Studien nach RoB 2 (Studien 6-9) wieder.

Bei der ROBINS-I-Bewertung fällt die Studie von Haroutounian et al. (Studie 3) auf, die in drei Domänen ein niedriges Verzerrungsrisiko aufwies. Dies ist insbesondere auf die klar definierte Intervention, die strukturierte Nachbeobachtung sowie das Erreichen aller vorab festgelegten Endpunkte zurückzuführen.

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Study 1	⊗	-	-	⊗	-	⊗	-	⊗
	Study 2	⊗	-	-	-	-	-	-	⊗
	Study 3	⊗	-	+	-	+	-	+	⊗
	Study 4	⊗	-	-	⊗	⊗	-	-	⊗
	Study 5	⊗	-	-	⊗	-	⊗	-	⊗

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ Serious
- Moderate
+ Low

Abbildung 4: Zusammenfassung der Bias-Risikobewertungen nach ROBINS-I für Studien 1 bis 5

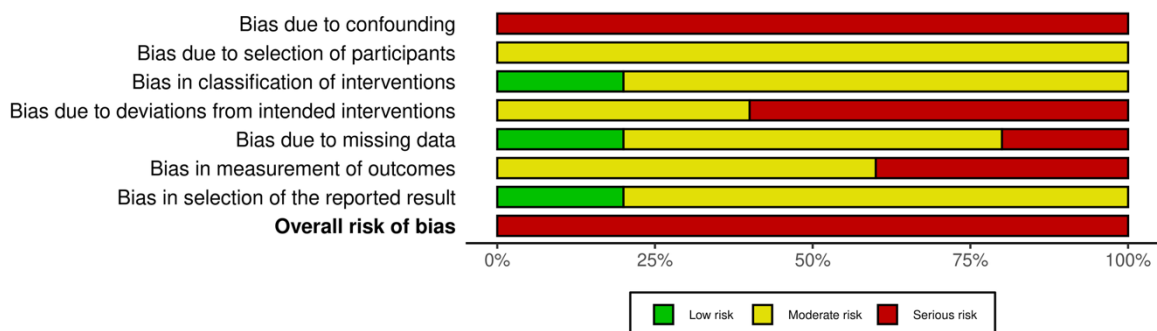


Abbildung 5: Übersicht über das Verzerrungsrisiko nach ROBINS-I für Studien 1 bis 5

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Study 6	+	+	-	+	-	-
	Study 7	-	+	-	-	+	-
	Study 8 (Phase A)	+	+	-	-	+	-
	Study 8 (Phase D)	+	+	+	+	+	+
	Study 9	-	-	-	-	-	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Abbildung 7: Zusammenfassung der Bias-Risikobewertungen nach RoB 2 für Studien 6 bis 9

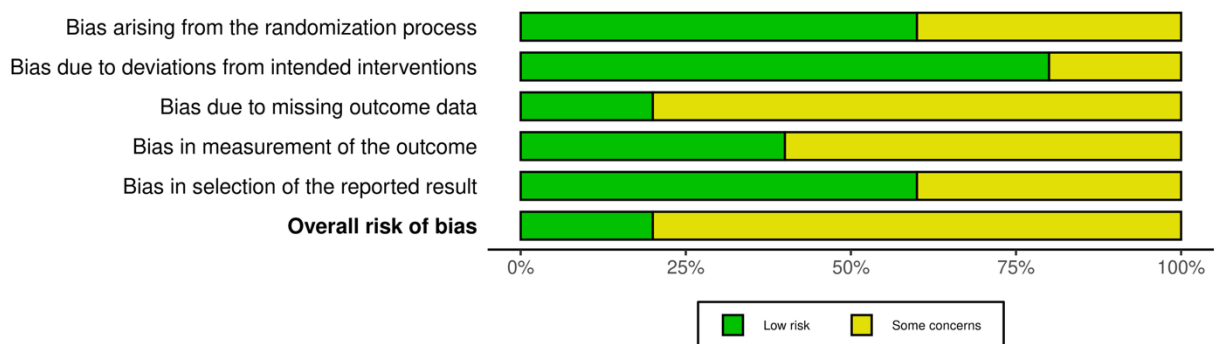


Abbildung 6: Übersicht über das Verzerrungsrisiko nach RoB 2 für Studien 6 bis 9

Die Aussagekraft der eingeschlossenen Evidenz ist durch das erhebliche Verzerrungsrisiko der nicht randomisierten Studien eingeschränkt, insbesondere auf Grund des hohen Risikos für Confounding. Methodische Schwächen dieser Studien ergeben sich vor allem aus der fehlenden Randomisierung, subjektiver Outcome-Erfassung und fehlender Verblindung.

In Studie 8 wurden zwei verschiedene RCT-Designs jeweils separat bewertet, entsprechend der Empfehlung der Cochrane Collaboration, jede randomisierte Vergleichssituation einzeln zu beurteilen. Phase A umfasste die randomisierte doppelblinde Einnahme von VER-01, während Phase D die randomisierte doppelblinde Absetzphase darstellte. Im Vergleich zu den Studien 1 bis 5 weisen die randomisierten Studien insgesamt ein geringeres Verzerrungspotenzial auf. Der überwiegende Anteil der bewerteten Domänen wurde hier mit „Low Risk“ eingestuft.

6.12 Visualisierung der Veränderung der Schmerzintensität

Zur visuellen Darstellung der Ergebnisse wurden zwei Forest-Plots erstellt, die die Within-Arm-Veränderung der Kreuzschmerz-Intensität auf einer Punkteskala von 0 bis 10 mit 95%-Konfidenzintervallen darstellen. Da keine formale Metaanalyse durchgeführt wurde, wird entsprechend kein gepooltes Gesamtergebnis berichtet. Die Darstellungen dienen ausschließlich der Beschreibung der Einzelstudien.

Abbildung 8 zeigt die akuten Effekte (bis 2h) der eingeschlossenen Arme. Hier zeigen sich eine geringe bis moderate Reduktionen der Schmerzintensität ($\Delta \approx -0,7$ bis $-1,6$). Melendez et al. (2024) zeigten eine größere Abnahme unter THC als unter CBD (ohne Placebo-Vergleich), während Bebee et al. (2021) berichten, dass die Abnahme im Placebo-Arm stärker ausfällt als unter CBD. In keinem Fall schließt das 95%-KI die Nulllinie ein, was auf statistisch signifikante Schmerzreduktionen hinweist. Allerdings sind die Intervalle teils breit und die Vergleichbarkeit zwischen den Substanzen eingeschränkt.

In Abbildung 9 werden die langfristigen Effekte (3-24 Monate) dargestellt. Insgesamt zeigen sich moderate Schmerzreduktionen ($\Delta \approx -1,3$ bis $-4,4$). Beispielsweise betrug die Abnahme bei Greis et al. (2022) nach drei Monaten etwa $-1,5$, bei Haroutounian et al. (2016) $-1,25$ nach sechs Monaten und bei Karst et al. (2025) $-1,9$ im Verum-Arm. Robinson et al. 2022 berichten mit $-4,4$ nach 24 Monaten von der stärksten Abnahme, welche vermutlich auf die THC-reiche inhalative Phase zurückzuführen ist. Die 95%-Konfidenzintervalle schließen die Nulllinie nicht mit ein, was auf signifikante Effekte hinweist.

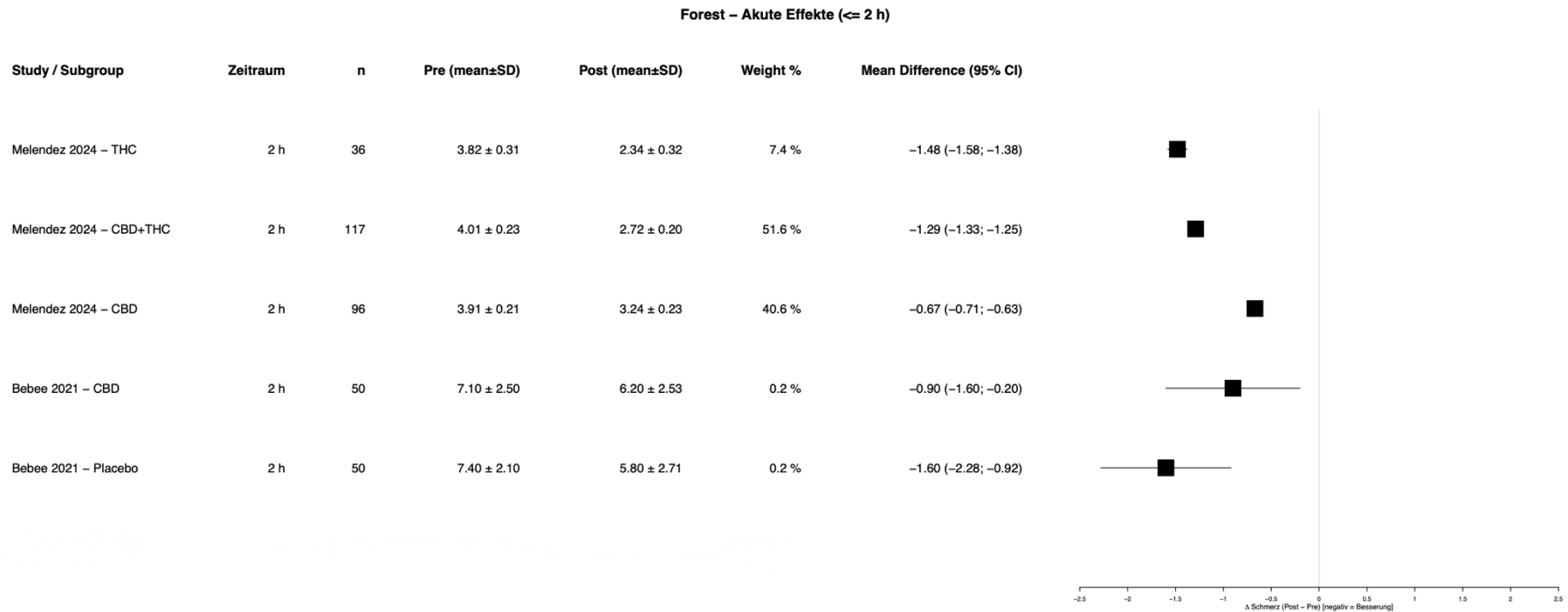


Abbildung 8: Akute Effekte (≤ 2 h). Forest-Plot der Within-Arm-Veränderung der Schmerzintensität (0-10; Δ = Post – Pre). Viereck = Effektschätzer (Post-Pre), horizontale Linie = 95%-Konfidenzintervall; keine gepoolte Schätzung. Negative Werte bedeuten Besserung. Eingeschlossen: Melendez 2024 (THC, CBD+THC, CBD; 0-2h) (80) und Bebee 2021 (CBD vs. Placebo; 0-2h) (84). Details zur Datentransformation siehe Methoden.

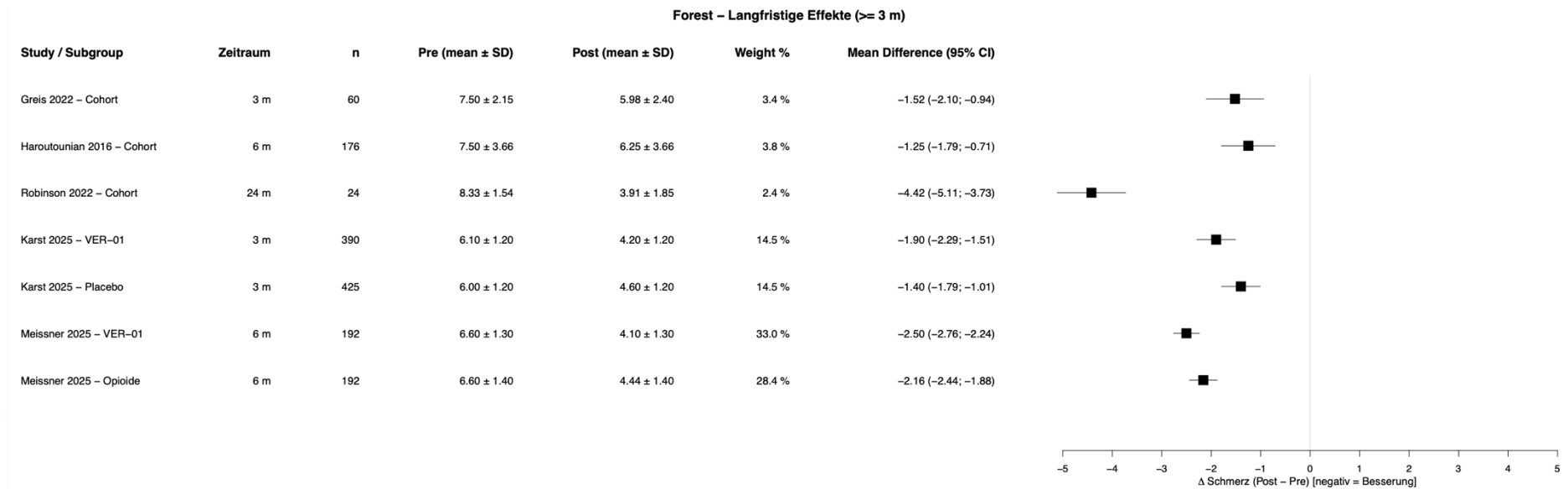


Abbildung 9: Langfristige Effekte (3–24 Monate): Within-Arm-Veränderung der Schmerzintensität (0–10; Δ = Post – Pre). Viereck = Effektschätzer, horizontale Linie = 95%-KI, vertikale Linie = Δ = 0; negative Werte bedeuten Besserung. Keine gepoolte Schätzung. Eingeschlossen: Greis 2022 (0-3 Monate) (82), Haroutounian 2016 (0-6 Monate) (83), Robinson 2022 (0-24 Monate) (81), Karst 2025 (VER-01 als Verum vs. Placebo; 0-3 Monate) (85) und Meissner 2025 (VER-01 vs. Opioid; 0-6 Monate) (86). Details zur Datentransformation siehe Methoden.

D. Diskussion

Analgetische Wirksamkeit

Die eingeschlossenen Studien deuten darauf hin, dass insbesondere THC-haltige Präparate eine signifikante Schmerzreduktion bewirken können. THC zeigte wiederholt stärkere analgetische Effekte, sowohl in akuten (80,88) als auch in langfristigen Settings. (81,83,85,86) Mehrere Studien belegen außerdem eine klare Dosisabhängigkeit der Analgesie. (80,88) Ebenso kann die Kombination mehrerer Applikationsarten synergistische Effekte entfalten. (82) Für CBD allein ließ sich dagegen kein konsistenter analgetischer Effekt nachweisen. (80,81,84) Ebenso fehlen Hinweise auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. (84) Während THC somit primär analgetisch wirkt, könnte CBD eher unterstützend zur Reduktion psychischer Belastung beitragen. Die analgetische Wirkung THC-haltiger Präparate wird durch die kürzlich publizierten Phase-III-Studien zu VER-01 (85,86) weiter untermauert, in denen eine signifikante, wenn auch moderate Schmerzreduktion gegenüber Placebo sowie Opioiden nachgewiesen wurde. Besonders ausgeprägt war dieser Effekt bei Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente. Das Präparat VER-01 ist insofern bemerkenswert, als es sich um ein Vollspektrum-Cannabisextrakt handelt, das im Vergleich zu den meisten bisherigen Präparaten eine bessere Vergleichbarkeit ermöglicht und zugleich den potenziellen Entourage-Effekt berücksichtigt. (85,86)

Opioidsparender Nutzen

Von zentraler Bedeutung ist außerdem der opioidsparende Effekt von Cannabis. Mehrere Studien zeigen, dass der Opioidbedarf durch die Einnahme medizinischer Cannabinoide signifikant gesenkt werden konnte. In Einzelfällen konnte die Opioidtherapie sogar beendet werden. (82,83,87) In randomisierten Studien mit Dronabinol ließ sich unter Opioidtherapie eine zusätzliche Analgesie erreichen. (88) Vor allem Patientinnen und Patienten mit geringem Opioidkonsum scheinen dabei besonders von einer Einnahme medizinischer Cannabinoide zu profitieren. Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Verabreichungswege könnte diesen Effekt

wiederum verstärken. (82) Mit der aktuellen Arbeit von Meissner et al. (86) liegt erstmals eine Vergleichsstudie zwischen einem cannabisbasierten Arzneimittel (VER-01) und einer Opioidtherapie vor. Diese offene, multizentrische Phase-III-Studie zeigte eine überlegene gastrointestinale Verträglichkeit und eine vergleichbare bis bessere Analgesie. Während über sechs Monate hinweg ein stabiler Dosierungsbedarf von VER-01 beobachtet wurde, zeigte sich eine Dosisescalation von durchschnittlich 18% (in Morphinäquivalenten) in der Opioidgruppe. (86)

Auswirkungen auf Funktionalität und Lebensqualität

Neben der Schmerzintensität berichten mehrere Studien auch von positiven Effekten auf die Funktionalität sowie Lebensqualität. So verbesserten sich der Oswestry Disability Index sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität im SF-12 nach einer inhalativen THC-Therapie (81). Auch Schmerzinterferenz und funktionelle Einschränkungen gingen zurück (83,85). Sowohl in der placebokontrollierten Studie von Karst et al. (85) als auch im direkten Vergleich mit Opioiden nach Meissner et al. (86) zeigten sich signifikante Verbesserungen der Schlaf- und Lebensqualität sowie der körperlichen Funktion. Mit Karst et al. konnten somit die bisherigen Ergebnisse in einer großen Kohorte über einen Zeitraum von bis zu 18 Monaten bestätigt werden. CBD könnte eine stabilisierende Rolle auf das psychische Wohlbefinden ausüben, indem es Angst und Anspannung reduziert, während THC teils anxiogene Effekte hervorrief. (80)

Sicherheit und Verträglichkeit

Insgesamt konnte eine zufriedenstellende Verträglichkeit von Cannabinoiden beobachtet werden. Am häufigsten traten Sedierung, Mundtrockenheit und ein subjektives Intoxikationsgefühl auf. (82,84,88) In Einzelfällen wurden schwere unerwünschte Ereignisse beschrieben. Dazu gehörten ein akuter Verwirrheitszustand und eine vorübergehende Erhöhung der Lebertransaminasen. (83) Auffällig ist, dass CBD-haltige Präparate die geringste Rate an Intoxikationssymptomen verursachten. (80) In der Studie von Karst et al. wurde trotz

relevanter THC-Exposition kein Intoxikationsgefühl berichtet. Auffällig war jedoch eine Abbruchrate von rund 17% im Verum-Arm, während schwerwiegende Ereignisse zwischen den Gruppen vergleichbar waren. Auch in der Studie von Meissner et al. (86) traten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) mit ähnlicher Häufigkeit in beiden Gruppen auf (VER-01: 73% vs. Opioide: 73,7%), wobei die Nebenwirkungen unter VER-01 überwiegend mild bis moderat waren und sich in erster Linie auf Schwindel, Kopfschmerzen oder Mundtrockenheit beschränkten. Hinweise auf Abhängigkeit, Missbrauch oder Toleranzentwicklung wurden nicht beobachtet. (85,86)

Qualität der Evidenzlage

Die Interpretation der Ergebnisse wird auf Grund erheblicher methodischer Limitationen eingeschränkt. Die Studien unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der Indikation (akut vs. chronisch), der Applikationsform (oral, sublingual, inhalativ oder in Form von Dronabinol bzw. VER-01 als standardisierte Präparate), der Dosierung (von Einzeldosen im Milligrammbereich bis hin zu 20 Gramm Cannabis pro Monat) und der Beobachtungsdauer (einmalige Akutgabe bis über sechs Jahre). Zudem waren viele Untersuchungen offen, nicht randomisiert oder retrospektiv, wodurch ein erhöhtes Bias-Risiko entsteht. Die teils naturnahe Beobachtung des Cannabiskonsums erzeugte zwar externe Validität, allerdings könnten die Produkte verschiedene Nebencannabinoide enthalten, die in der Interpretation der Daten nicht berücksichtigt wurden. Teilweise fehlten Angaben zur Schmerzätiologie oder die Kohorten waren nicht geschlechterbalanciert. Die Erfassung unerwünschter Wirkungen war unvollständig, wie etwa bei Takakuwa et al. (82). Ein weiterer Punkt ist, dass manche Auswertungen des Opioidbedarfs auf Verschreibungsdaten basierten und somit den tatsächlichen Konsum nicht sicher widerspiegeln. (82) Hinsichtlich des opioidsparenden Effekts ist zudem zu berücksichtigen, dass externe Einflussfaktoren unabhängig vom Cannabiseinsatz bestehen können.

Einige dieser Limitationen konnten durch die Studie von Karst et al. reduziert werden. Neben der Arbeit von Bebee et al. zeichnete sie sich durch ein randomisiert

placebokontrolliertes Studiendesign aus. Außerdem wurden die Studien von Karst et al. und Meissner et al. multizentrisch durchgeführt und zeichneten sich durch eine große Stichprobe, längere Studiendauer und die Verwendung eines homogenen, standardisierten Präparats aus. Die Studie von Meissner et al. erweitert diese Evidenz, indem sie einen direkten Vergleich mit einer etablierten Opioidtherapie unter praxisnahen Bedingungen liefert. Einschränkungen bestehen jedoch im fehlenden Verblindungsdesign sowie der hohen Abbruchrate, die vor allem in der Opioidgruppe auftrat. Sensitivitätsanalysen bestätigten jedoch, dass diese Drop-Outs die Hauptergebnisse nicht wesentlich verzerren.

Einordnung der Evidenz und klinische Relevanz

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass insbesondere THC-haltige Cannabispräparate bei chronischem Kreuzschmerz eine relevante Analgesie erzielen und den Opioidbedarf deutlich reduzieren können. CBD zeigt hingegen keine überzeugende analgetische Wirkung, könnte aber auf Grund seiner anxiolytischen Effekte eine unterstützende Rolle einnehmen. Mit der Arbeit von Karst et al. liegt nun erstmals Evidenz aus einer hochwertigen Phase-III-Studie vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit eines standardisierten Cannabis-Extrakts bestätigt. Die darauf aufbauende Studie von Meissner et al. konnte diesen Effekt im direkten Vergleich zu Opioiden bestätigen und um wesentliche sicherheits- und praxisrelevante Aspekte erweitern. Gleichzeitig muss jedoch die relativ hohe Nebenwirkungsrate berücksichtigt und die moderate analgetische Effektstärke kritisch eingeordnet werden. Künftig sind weitere Studien mit direktem Vergleich zu etablierten Schmerzmedikamenten und längerer Nachbeobachtung notwendig, um Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil von Cannabinoiden in der Schmerztherapie evidenzbasiert einzuordnen. (89)

Cannabinoiden können somit in ausgewählten Fällen als additive Therapieoption in Betracht gezogen werden, sollten jedoch auf Grund der begrenzten Evidenz spätlinig und unter engmaschigem Monitoring eingesetzt werden.

Mit der Veröffentlichung der Studie von Karst et al. wurde wertvolle Evidenz geschaffen. Ein Blick in die Datenbank clinicaltrials.gov zeigt, dass weitere

vielversprechende Studien registriert sind, die sich mit diesen Fragestellungen sowie neuen Medikamenten befassen. Da bisher noch keine Ergebnisse vorliegen, konnten sie nicht in diese Arbeit eingeschlossen werden. (90–93)

7 Limitationen

7.1 Limitationen der eigenen Arbeit

Die vorliegende systematische Literaturrecherche weist einige formale und methodische Limitationen auf. Obwohl die Suchstrategie darauf abzielte, möglichst umfassend relevante Arbeiten zu identifizieren, kann nicht ausgeschlossen werden, dass trotz sorgfältiger Durchführung relevante Studien übersehen wurden. Zudem war die Suche auf drei Datenbanken begrenzt.

Der Auswahlprozess sowie die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgten durch eine einzelne Person. Idealerweise sollten gemäß PRISMA-Richtlinien zwei unabhängige Reviewerinnen bzw. Reviewer die Literatúrauswahl durchführen, um subjektive Verzerrungen zu minimieren.

Darüber hinaus besteht ein Sprachbias, da ausschließlich englisch- und deutschsprachige Publikationen berücksichtigt wurden. Dadurch wurde potenziell relevante Literatur möglicherweise nicht eingeschlossen.

Zudem wurde im Vorfeld kein Studienprotokoll registriert, wodurch ein Risiko für Outcome-Switching und eingeschränkte Nachvollziehbarkeit besteht. Aus Ressourcengründen wurde kein Kontakt zu Autorinnen und Autoren der Primärstudien aufgenommen, sodass unvollständige Daten nicht ergänzt werden konnten.

Auf Grund der Heterogenität der Primärstudien war schließlich nur eine narrative Synthese mit grafischer Visualisierung möglich. Eine Metaanalyse konnte nicht durchgeführt werden, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränkt und den Interpretationsspielraum vergrößert.

7.2 Limitationen der eingeschlossenen Studien

Die Gesamtzahl der verfügbaren Arbeiten war gering. Die geeigneten Primärstudien wiesen teils erhebliche methodische Schwächen auf. Zwischen den Populationen, den Interventionen und den Endpunkten der untersuchten Studien fanden sich zum Teil große Unterschiede. In vielen Studien waren die Stichprobengrößen klein oder es fehlten Kontrollgruppen. Oft fehlte eine Standardisierung der eingesetzten Präparate hinsichtlich Dosis, Applikationsform und Zusammensetzung. In einigen Arbeiten wurde der Einfluss begleitender Medikation nicht kontrolliert, was die Interpretation der Ergebnisse zusätzlich erschwert. Teilweise wurde außerdem keine Drop-Out-Rate berichtet und die Nachbeobachtungszeiträume waren sehr kurz, weshalb nur eingeschränkt Aussagen über mögliche Langzeiteffekte getroffen werden können.

Die Outcome-Messungen waren überwiegend subjektiv (z.B. Schmerzintensität), wodurch eine potenzielle Verzerrung durch Selbstangaben besteht. Für den Großteil der Studien lagen keine öffentlich zugänglichen Studienprotokolle vor, was die Beurteilung der internen Validität einschränkt.

Ein weiterer limitierender Faktor war die große Heterogenität der eingesetzten Messinstrumente und Endpunkte, wodurch ein direkter Vergleich nur eingeschränkt möglich war. Dies führte dazu, dass nicht alle Studien in die grafische Ergebnisdarstellung einbezogen werden konnten.

7.3 Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Um methodische Schwächen zu minimieren, wurde die Erstellung und Auswertung der Arbeit eng an der PRISMA-Checkliste orientiert, um Transparenz und Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten. Trotz der genannten Einschränkungen bietet die Arbeit eine fundierte Einschätzung der derzeitigen Evidenzlage.

E. Conclusio

Diese systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass der Einsatz medizinischer Cannabinoide bei Kreuzschmerz sowohl akut als auch längerfristig eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität bewirken kann. Es konnte zudem eine eindeutige Reduktion des Opioidverbrauchs sowie eine Verbesserung funktionaler Parameter, Schlafqualität und gesundheitsbezogener Lebensqualität beobachtet werden. Es ergibt sich somit ein klares, wenn auch wissenschaftlich nur begrenzt belastbares Ergebnis.

Die Aussagekraft dieser Arbeit ist durch die Qualität der eingeschlossenen Studien limitiert. In Anlehnung an das bekannte Prinzip „*rubbish in, rubbish out*“ hängt die Qualität der Schlussfolgerungen unmittelbar von der Brauchbarkeit der zugrunde liegenden Daten ab. An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass die kürzlich publizierte Studie von Karst et al. methodisch als Vorbild für zukünftige Forschung dienen kann. Künftige Forschungsschwerpunkte sollten die Ermittlung der niedrigsten wirksamen Dosis, den direkten Vergleich mit etablierter Schmerzmedikation – über die neue Studie von Meissner et al. hinaus - sowie die Untersuchung der Langzeitwirksamkeit umfassen.

Insgesamt deuten die bisherigen Ergebnisse darauf hin, dass medizinische Cannabinoide eine vielversprechende ergänzende Therapieoption bei Kreuzschmerzen darstellen könnten. Es besteht jedoch weiterhin erheblicher Forschungsbedarf, um den klinischen Einsatz klar definieren zu können.

Administrative Angaben

Diese systematische Übersichtsarbeit wurde in keinem Register eingetragen und es wurde kein formelles Protokoll erstellt. Es gab keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenskonflikte, der an dieser Arbeit beteiligten Personen. Die für die Analyse verwendeten Daten und Materialien (z. B. Extraktionstabellen, Analysedateien) sind nicht öffentlich zugänglich, jedoch sind alle wesentlichen Informationen in der Arbeit enthalten. Veröffentlichungen im Zusammenhang mit dieser Arbeit sind bislang nicht erfolgt.

F. Literaturverzeichnis

1. H B, B C, V V, R C, D G. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain* (London, England) [Internet]. Mai 2006 [zitiert 29. Juli 2025];10(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ke033e.han.medunigraz.at/16095934/>
2. Ballantyne, J. Evaluation of chronic pain in adults [Internet]. 2025 [zitiert 29. Juli 2025]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-chronic-pain-in-adults>
3. Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK), Bundesverband Selbstständiger Physiotherapeuten (IFK), Deutsche Gesellschaft Für Allgemeinmedizin Und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft Für Anästhesiologie Und Intensivmedizin(DGAI), Deutsche Gesellschaft Für Arbeitsmedizin Und Umweltmedizin (DGAUM), u. a. Nationale VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage [Internet]. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017 [zitiert 4. Januar 2024]. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/kreuzschmerz/kreuzschmerz-2auf-vers1-lang.pdf>
4. Häuser W, Welsch P, Klose P, Radbruch L, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain : A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Schmerz*. Oktober 2019;33(5):424–36.
5. S A, J AP, S V, M O, H A, T L, u. a. The pharmacokinetics, efficacy, and safety of a novel selective-dose cannabis inhaler in patients with chronic pain: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *European journal of pain* (London, England) [Internet]. September 2020 [zitiert 19. September 2025];24(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53t0cb8.han.medunigraz.at/32445190/>
6. Dm Z, J E, G G, A G, J G, G V, u. a. A randomized trial of medical cannabis in patients with stage IV cancers to assess feasibility, dose requirements, impact

on pain and opioid use, safety, and overall patient satisfaction. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer [Internet]. Dezember 2021 [zitiert 19. September 2025];29(12). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b53t0cb8.han.medunigraz.at/34085149/>

7. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, u. a. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol.* 5. Dezember 2018;227:300–15.
8. Schilling S, Melzer R, McCabe PF. Cannabis sativa. *Current Biology.* 6. Januar 2020;30(1):R8–9.
9. Russo EB, Jiang HE, Li X, Sutton A, Carboni A, del Bianco F, u. a. Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. *J Exp Bot.* November 2008;59(15):4171–82.
10. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Health and Medicine Division, Board on Population Health and Public Health Practice, Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017 [zitiert 4. Juni 2025]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK423845/>
11. Hindocha C, Freeman TP, Ferris JA, Lynskey MT, Winstock AR. No Smoke without Tobacco: A Global Overview of Cannabis and Tobacco Routes of Administration and Their Association with Intention to Quit. *Front Psychiatry.* 2016;7:104.
12. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci.* 2016;7:19.
13. United Nations Office on Drugs and Crime. *World Wildlife Crime Report 2024: Trafficking in Protected Species.* Erscheinungsort nicht ermittelbar: United Nations; 2024. 1 S.
14. Abel EL. *Marihuana: The First Twelve Thousand Years.* New York, NY: Springer; 1980. 1 S.

15. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci*. September 2020;22(3):223–8.
16. Ryz NR, Remillard DJ, Russo EB. Cannabis Roots: A Traditional Therapy with Future Potential for Treating Inflammation and Pain. *Cannabis and Cannabinoid Research*. Dezember 2017;2(1):210–6.
17. Suchtmittelgesetz. RIS - Suchtmittelgesetz - Bundesrecht konsolidiert, Fassung vom 04.06.2025 [Internet]. 1997 [zitiert 4. Juni 2025]. Verfügbar unter: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011040>
18. McPartland JM. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2018;3(1):203–12.
19. É L, As M, D T. Genomics-based taxonomy to clarify cannabis classification. *Genome* [Internet]. 8. Januar 2023 [zitiert 3. Juni 2025];66(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5kt1a29.han.medunigraz.at/37163765/>
20. Piomelli D, Russo EB. The Cannabis sativa Versus Cannabis indica Debate: An Interview with Ethan Russo, MD. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):44–6.
21. Jin D, Dai K, Xie Z, Chen J. Secondary Metabolites Profiled in Cannabis Inflorescences, Leaves, Stem Barks, and Roots for Medicinal Purposes. *Sci Rep*. 24. Februar 2020;10(1):3309.
22. Mathesius U. Flavonoid Functions in Plants and Their Interactions with Other Organisms. *Plants (Basel)*. 3. April 2018;7(2):30.
23. Gonçalves J, Rosado T, Soares S, Simão AY, Caramelo D, Luís Â, u. a. Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination. *Medicines (Basel)*. 23. Februar 2019;6(1):31.
24. Sampson PB. Phytocannabinoid Pharmacology: Medicinal Properties of Cannabis sativa Constituents Aside from the „Big Two“. *J Nat Prod*. 22. Januar 2021;84(1):142–60.

25. World Health Organization. Delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) – Critical Review Report [Internet]. Genf: World Health Organization; 2019. Verfügbar unter: <https://ecddrepository.org/en/delta-9-tetrahydrocannabinol>
26. van Bakel H, Stout JM, Cote AG, Tallon CM, Sharpe AG, Hughes TR, u. a. The draft genome and transcriptome of *Cannabis sativa*. *Genome Biol.* 20. Oktober 2011;12(10):R102.
27. Freeman TP, Craft S, Wilson J, Stylianou S, ElSohly M, Di Forti M, u. a. Changes in delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) concentrations in cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Addiction.* Mai 2021;116(5):1000–10.
28. Yamamuro T, Segawa H, Kuwayama K, Tsujikawa K, Kanamori T, Iwata YT. Rapid identification of drug-type and fiber-type cannabis by allele specific duplex PCR. *Forensic Sci Int.* Januar 2021;318:110634.
29. Schneider M, Hoch E, Simon R, Pfeiffer-Gerschel T, Kraus L, Häuser W, u. a. Cannabis, Cannabinoide und das Endocannabinoidsystem. In: Hoch E, Friemel CM, Schneider M, Herausgeber. *Cannabis: Potenzial und Risiko: Eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019 [zitiert 21. Mai 2025]. S. 1–36. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-662-57291-7_1
30. Odieka AE, Obuzor GU, Oyedeji OO, Gondwe M, Hosu YS, Oyedeji AO. The Medicinal Natural Products of *Cannabis sativa* Linn.: A Review. *Molecules.* 4. März 2022;27(5):1689.
31. Pijlman FTA, Rigter SM, Hoek J, Goldschmidt HMJ, Niesink RJM. Strong increase in total delta-THC in cannabis preparations sold in Dutch coffee shops. *Addict Biol.* Juni 2005;10(2):171–80.
32. Zagzoog A, Mohamed KA, Kim HJJ, Kim ED, Frank CS, Black T, u. a. In vitro and in vivo pharmacological activity of minor cannabinoids isolated from *Cannabis sativa*. *Sci Rep.* 23. November 2020;10(1):20405.
33. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol.* August 2011;163(7):1344–64.

34. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *Int J Mol Sci*. 31. August 2021;22(17):9472.
35. LaVigne JE, Hecksel R, Keresztes A, Streicher JM. Cannabis sativa terpenes are cannabimimetic and selectively enhance cannabinoid activity. *Sci Rep*. 15. April 2021;11(1):8232.
36. RIS - Suchtgiftverordnung - Bundesrecht konsolidiert, Fassung vom 01.07.2025 [Internet]. [zitiert 1. Juli 2025]. Verfügbar unter: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011053>
37. AGES. Hanf unter der Lupe [Internet]. 2025 [zitiert 28. Juli 2025]. Verfügbar unter: <https://www.ages.at/mensch/ernaehrung-lebensmittel/lebensmittelinformationen/hanf>
38. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 13. März 2018;19(3):833.
39. Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry*. 1. April 2016;79(7):516–25.
40. Howlett AC, Abood ME. CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. *Adv Pharmacol*. 2017;80:169–206.
41. Console-Bram L, Marcu J, Abood ME. Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2. Juli 2012;38(1):4–15.
42. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. Juni 2021;6(6):607–15.
43. Boyaji S, Merkow J, Elman RNM, Kaye AD, Yong RJ, Urman RD. The Role of Cannabidiol (CBD) in Chronic Pain Management: An Assessment of Current Evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 24. Januar 2020;24(2):4.
44. Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F. Cannabinoids in Pain Management and Palliative Medicine. *Dtsch Arztebl Int*. September 2017;114(38):627–34.

45. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. *Prog Chem Org Nat Prod.* 2017;103:103–31.
46. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327–60.
47. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* November 2018;84(11):2477–82.
48. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med.* März 2018;49:12–9.
49. Heuberger JAAC, Guan Z, Oyetayo OO, Klumpers L, Morrison PD, Beumer TL, u. a. Population pharmacokinetic model of THC integrates oral, intravenous, and pulmonary dosing and characterizes short- and long-term pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* Februar 2015;54(2):209–19.
50. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry.* Februar 2001;178:101–6.
51. Grof CPL. Cannabis, from plant to pill. *Br J Clin Pharmacol.* November 2018;84(11):2463–7.
52. Ladha KS, Ajrawat P, Yang Y, Clarke H. Understanding the Medical Chemistry of the Cannabis Plant is Critical to Guiding Real World Clinical Evidence. *Molecules.* 4. September 2020;25(18):4042.
53. Monthony AS, Page SR, Hesami M, Jones AMP. The Past, Present and Future of Cannabis sativa Tissue Culture. *Plants (Basel).* 19. Januar 2021;10(1):185.
54. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ.* 4. April 2019;365:l1141.
55. GW Pharma Ltd. Sativex Spray zur Anwendung in der Mundhöhle [Internet]. London: GW Pharma Ltd.; 2023. Verfügbar unter: <https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/faces/aspreregister.jspx>
56. Meda Pharma GmbH. Canemes – Fachinformation [Internet]. Wien; 2021. Verfügbar unter: <https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/faces/aspreregister.jspx>

57. European Medicines Agency. Epidyolex 100 mg/ml – Fachinformation (SmPC) [Internet]. Amsterdam: EMA; 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf
58. THC Pharm GmbH. Dronabinol 2,5 mg/ml Tropfen – magistrale Zubereitung. Fachinformation. [Internet]. Frankfurt am Main: THC Pharm GmbH; 2024. Verfügbar unter: <https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/faces/aspreregister.jspx>
59. Kp H. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. JAMA [Internet]. Juni 2015 [zitiert 16. Juli 2025];313(24). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5hj00a3.han.medunigraz.at/26103031/>
60. Iffland K, Grotenhermen F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. Cannabis Cannabinoid Res. 2017;2(1):139–54.
61. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Arzneyspezialitätenregister [Internet]. 2025 [zitiert 28. Juli 2025]. Verfügbar unter: <https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/faces/aspreregister.jspx;jsessionid=ZbGD7k7dRBVbwhv8px-RSLQo4kVQM6XSxnn5SDdcBJ08NjqG-aM5!-48738728>
62. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK), Herausgeber. Österreichische Gesundheitsbefragung 2019: Hauptergebnisse des Austrian Health Interview Survey (ATHIS) und methodische Dokumentation. 2020;
63. Andreas Sandner-Kiesling, Andreas Schöpfer. [A chronic pain patient: modern diagnosis and concept of therapy]. Psychiatria Danubina [Internet]. September 2010 [zitiert 22. Mai 2025];22(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5kt0c5d.han.medunigraz.at/20856193/>
64. Brandes R, Lang F, Schmidt RF, Herausgeber. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. 32. Auflage. Berlin: Springer; 2020. 1057 S. (Lehrbuch).
65. Specht-Tomann M, Sandner-Kiesling A. Schmerz: Wie können wir damit umgehen? Düsseldorf: Patmos-Verlag der Schwabenverlag AG; 2005. 230 S.

66. Gallacchi G, Pilger B. Schmerzkompendium: Schmerzen verstehen und behandeln. 2. neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2005. 1 S.
67. Trepel M, Dalkowski K. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 7th ed. Philadelphia: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG; 2017. 1 S.
68. Bushnell M, Čeko M, Low L. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature reviews Neuroscience*. 30. Mai 2013;14.
69. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *PAIN*. März 2011;152(3):S2.
70. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron*. 5. August 2015;87(3):474–91.
71. Jaksch W, Likar R, Folkes E, Machold K, Herbst F, Pils K, u. a. Qualitätssicherung der schmerzmedizinischen Versorgung in Österreich. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 1. November 2017;167(15):349–58.
72. Rometsch C, Martin A, Junne F, Cosci F. Chronic pain in European adult populations: a systematic review of prevalence and associated clinical features. *Pain*. April 2025;166(4):719–31.
73. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer: Anatomie des Menschen ; Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19. Aufl. s.l.: Walter de Gruyter GmbH Co.KG; 2012. 210308 S. (De Gruyter Studium).
74. E K, M C, R B, Gf G, Ja M, Asc R, u. a. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain* [Internet]. Juli 2016 [zitiert 29. Juli 2025];157(7). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1p6d23wke0389.han.medunigraz.at/26835783/>
75. Am Esch JS, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C, u. a., Herausgeber. Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie [Internet]. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011 [zitiert 31. Juli 2025]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-001-2158>
76. MAPI Research Trust. Faces Pain Scale – Revised (FPS-R) [Internet]. 2025. Verfügbar unter: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/faces-pain-scale-revised-version>

77. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. August 2001;93(2):173–83.
78. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, u. a. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29. März 2021;n71.
79. Higgins JPT; Li T; Deeks JJ. Choosing effect measures and computing estimates of effect. In: Higgins JPT; Thomas J; Chandler J; Cumpston M; Li T; Page MJ; Welch VA, Herausgeber. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 6.1. London: Cochrane; 2020. Verfügbar unter: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-06>
80. Sn M, M OT, Jk L, G G, C S, Ke H, u. a. Edible cannabis for chronic low back pain: associations with pain, mood, and intoxication. *Frontiers in pharmacology* [Internet]. 24. September 2024 [zitiert 15. Juli 2025];15. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5hj0009.han.medunigraz.at/39380911/>
81. D R, S R, M Y. Comparing Sublingual and Inhaled Cannabis Therapies for Low Back Pain: An Observational Open-Label Study. *Rambam Maimonides medical journal* [Internet]. 27. Oktober 2022 [zitiert 15. Juli 2025];13(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5hj0009.han.medunigraz.at/36394500/>
82. A G, B R, Ar WP, C L, A R, Am I. Medical Cannabis Use Reduces Opioid Prescriptions in Patients With Chronic Back Pain. *Cureus* [Internet]. 20. Januar 2022 [zitiert 18. Juli 2025];14(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5y400ee.han.medunigraz.at/35223236/>
83. Haroutounian S, Ratz Y, Ginosar Y, Furmanov K, Saifi F, Meidan R, u. a. The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality-of-Life Outcomes in Chronic Pain: A Prospective Open-label Study. *Clin J Pain*. Dezember 2016;32(12):1036–43.
84. Bebee B, Taylor DM, Bourke E, Pollack K, Foster L, Ching M, u. a. The CANBACK trial: a randomised, controlled clinical trial of oral cannabidiol for people

presenting to the emergency department with acute low back pain. *Med J Aust.* Mai 2021;214(8):370–5.

85. M K, W M, S S, J K, V S, W H. Full-spectrum extract from *Cannabis sativa* DKJ127 for chronic low back pain: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Nature medicine* [Internet]. 29. September 2025 [zitiert 1. Oktober 2025]; Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5a0051c.han.medunigraz.at/41023483/>

86. Meissner W, Argoff C, Sator S, Schoder V, Karst M. VER-01 Shows Enhanced Gastrointestinal Tolerability, Superior Pain Relief, and Improved Sleep Quality Compared to Opioids in Treating Chronic Low Back Pain: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *Pain Ther.* 30. September 2025;

87. Takakuwa KM, Hergenrather JY, Shofer FS, Schears RM. The Impact of Medical Cannabis on Intermittent and Chronic Opioid Users with Back Pain: How Cannabis Diminished Prescription Opioid Usage. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020;5(3):263–70.

88. Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS, u. a. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain.* März 2008;9(3):254–64.

89. Finsterer J. Assessing a potential therapeutic effect of cannabidiol for lower back pain, requires appropriately designed studies. *Ann Agric Environ Med.* 27. Juni 2024;31(2):159.

90. Dose-Response Characterization of VER-01 in the Treatment of Patients With Chronic Non-specific Low Back Pain [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2025 Aug. (ClinicalTrials.gov). Report No.:

NCT06475001. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06475001>

91. Dronabinol as an Adjunct for Reducing Pain [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2024 Juni. (ClinicalTrials.gov). Report No.:

NCT06454669. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06454669>

92. Efficacy and Safety of VER-01 in the Treatment of Patients With Chronic Low Back Pain [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2025 Juli. (ClinicalTrials.gov). Report No.: NCT06956014. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06956014>

93. Long Term Efficacy and Tolerability of AP707 in Patients With Chronic Back Pain [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2024 Jan. (ClinicalTrials.gov). Report No.: NCT06071962. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06071962>

Sprachliche Optimierung mit ChatGPT (GPT-5, OpenAI), generiert am 18. September 2025 über <https://chat.openai.com>.