



# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabellenverzeichnis.....   | 4  |
| Abbildungsverzeichnis.....                                       | 4  |
| Abkürzungsverzeichnis.....                                       | 5  |
| Zusammenfassung.....   | 7  |
| Abstract.....  | 8  |
| 1. Einleitung.....   | 9  |
| 2. Muskuloskeletale Schmerzen.....                               | 10 |
| 2.1. Rheumatoid Arthritis.....                                   | 10 |
| 2.1.1. Klassifikation und Epidemiologie.....                     | 10 |
| 2.1.2. Pathophysiologie und Symptomatik.....                     | 11 |
| 2.1.3. Diagnostik.....   | 12 |
| 2.1.4. Therapie.....   | 14 |
| 2.2. Fibromyalgie.....   | 15 |
| 2.2.1. Klassifikation und Epidemiologie.....                     | 15 |
| 2.2.2. Pathophysiologie und Symptomatik.....                     | 16 |
| 2.2.3. Diagnostik.....   | 16 |
| 2.2.4. Therapie.....   | 17 |
| 3. Gastrointestinale Schmerzen.....                              | 19 |
| 3.1. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.....                | 19 |
| 3.1.1. Klassifikation und Epidemiologie.....                     | 19 |
| 3.1.2. Pathophysiologie und Symptomatik.....                     | 19 |
| 3.1.3. Diagnostik.....   | 20 |
| 3.1.4. Therapie.....   | 21 |
| 4. Cannabis.....   | 22 |
| 4.1. Cannabiswirkstoffe und Pharmakologie der Cannabinoiden..... | 23 |

|   |    |
|---|----|
| 4.2. Das Therapeutische Potenzial von Cannabis.....                           | 24 |
| 4.3. Verwendung von Cannabis in Nahrungsmitteln .....                         | 26 |
| 4.4. Risiken, Nebenwirkungen und rechtliche Aspekte in Deutschland .....      | 26 |
| 5. Problemstellung und Zielsetzung .....                                      | 27 |
| 6. Methodik .....   | 28 |
| 6.1. Recherchestrategien .....  | 28 |
| 6.2. Selektion der Studien .....  | 31 |
| 7. Ergebnisse .....   | 35 |
| 7.1. Ergebnisse der Studien im Bereich der muskuloskelettalen Schmerzen.....  | 35 |
| 7.2. Ergebnisse der Studien im Bereich der gastrointestinalen Schmerzen ..... | 41 |
| 8. Diskussion.....  | 47 |
| 8.1. Methodendiskussion.....  | 48 |
| 8.2. Ergebnisdiskussion.....  | 49 |
| 9. Fazit.....   | 52 |
| Literaturverzeichnis.....   | 54 |
| Anhang .....  | 60 |
| Eidesstattliche Erklärung.....  | 63 |

## Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Die Klassifikationskriterien für RA nach den Richtlinien des ACR/ EULAR von 2010, eigene Darstellung nach (Aletaha et al., 2010) ..... | 13 |
| Tabelle 2: Suchbegriffe der systematischen Literaturrecherche, eigene Darstellung .....   | 30 |
| Tabelle 3: Kombination der Suchbegriffe bei PubMed und Anzahl der Ergebnisse.....   | 30 |
| Tabelle 4: Kombination der Suchbegriffe bei Cochrane und die und Anzahl der Ergebnisse.....   | 31 |
| Tabelle 5: Kombination der Suchbegriffe bei ScienceDirekt und die und Anzahl der Ergebnisse.....  | 31 |
| Tabelle 6 Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche .....   | 32 |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Darstellung der Tender Points am Körper (Wolfe et al., 1990, S. 169).....  | 17 |
| Abbildung 2: Signalwege und Auswirkungen der Cannabinoide (Legare et al., 2022, S. 132).....  | 25 |
| Abbildung 3: Flow Diagramm über die systematische Literaturrecherche.....   | 34 |
| Abbildung 4: Änderung in VAS-Score Nabilon vs Placebo (Skrabek et al., 2008, S. 169).....   | 38 |
| Abbildung 5: Änderung in FIQ-Score Nabilon vs Placebo (Skrabek et al., 2008, S. 169).....   | 38 |
| Abbildung 6: Die Plasmakonzentrationen von THC, seinem Metaboliten 11-Hydroxy-THC (11-OH-THC) und CBD nach der Inhalation von drei Cannabissorten, Bedrocan (A), Bediol (B) und Bedrolite (C) (van de Donk et al., 2019)..... | 40 |

# Abkürzungsverzeichnis

**5-ASA:** 5-Aminosalicylsäure

**ACR:** American College of Rheumatology

**BSG:** Blutsenkungsgeschwindigkeit

**CAI:** Colitis Activity Index

**CB1:** Cannabinoid-Rezeptor 1

**CB2:** Cannabinoid-Rezeptor 2

**CBD:** Cannabidiol

**CBM:** Cannabisbasiertes Medikament

**CDAI:** Crohn´s Disease Activity Index

**CED:** Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

**CRP:** C-reactives Protein

**CU:** Colitis Ulcerosa

**DAS-28:** Disease Activity Score-28

**DMARDs:** Disease Modifying Antirheumatic Drugs

**ECS:** Endocannabinoidsystem

**EULAR:** European League Against Rheumatism

**FDA:** Food and Drug Administration

**FIQ:** Fibromyalgia Impact Questionnaire

**FM:** Fibromyalgie

**GPR:** G-Protein-gekoppelten Rezeptor

**IBDQ:** Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

**MC:** Morbus Crohn

**MRT:** Magnetresonanztomografie

**NRS:** Numerical Rating Scale

**NSAR:** nicht steroidale Antirheumatika

**RA:** Rheumatoid Arthritis

**RF:** Rheumafaktoren

**SF-(MFQ):** Short-Form (McGill Pain Questionnaire)

**SGIC:** Subject Global Impression of Change

**THC:** Tetrahydrocannabinol

**TNF- $\alpha$ :** Tumor-Nekrose-Faktor Alpha

**TRPV1:** transiente Rezeptor-Potential-Kationenkanal der Unterfamilie V

**VAS:** Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)

## Zusammenfassung

Diese vorliegende Arbeit untersucht den aktuellen Forschungsstand zur Wirkung von Cannabis auf muskuloskeletale und gastrointestinale Schmerzen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), Fibromyalgie (FM) und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Muskuloskeletale Schmerzen sind ein zentrales Symptom von RA und FM. RA ist eine chronische entzündliche Autoimmunerkrankung, die hauptsächlich die Gelenke betrifft und zu schmerzhaften Entzündungen, Steifheit, Gelenkschäden und Funktionseinschränkungen führen kann. FM ist durch weit verbreitete muskuloskeletale Schmerzen in Verbindung mit Schlafstörungen, Müdigkeit und anderen Symptomen gekennzeichnet. Gastrointestinale Schmerzen sind oft mit CED verbunden. Sie sind durch chronische Entzündungen im Verdauungstrakt gekennzeichnet. Zur Behandlung stehen derzeit verschiedene Medikamente zur Verfügung, die jedoch häufig Nebenwirkungen haben oder nur begrenzt wirksam sind. Eine systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Pubmed, Cochrane und ScienceDirect durchgeführt. Hierbei wurden vordefinierte Suchbegriffe und Suchbegriffkombinationen unter Berücksichtigung festgelegter Einschluss- und Ausschlusskriterien verwendet. Es wurden 9 randomisierte kontrollierte Studien ausgewertet. Trotz einiger Limitationen der Forschungsstudien lieferte die Auswertung einen Überblick über die potenziellen therapeutischen Wirkungen von Cannabis auf diese Schmerzarten. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass THC-reiche Cannabispräparate sowie CBD-reiche Extrakte positive Auswirkungen auf die Schmerzlinderung und Krankheitsaktivität haben können, ohne eine Veränderung der Entzündungsparameter zu bewirken. Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche und Schwindel wurden festgestellt, wobei die Dosierung und die Verabreichungsmethode die Häufigkeit der Nebenwirkungen beeinflussten. Langfristige Effekte und das Potenzial für Abhängigkeit wurden ebenfalls diskutiert. Insgesamt liefert diese Übersicht wichtige Einsichten in die potenziellen therapeutischen Anwendungen von Cannabis bei muskuloskeletalen und gastrointestinale Schmerzen. Weitere Forschung ist erforderlich, um langfristige Sicherheit und Wirksamkeit zu verstehen.

## Abstract

This thesis examines the current research status regarding the efficacy of cannabis on musculoskeletal and gastrointestinal pain in patients with rheumatoid arthritis (RA), fibromyalgia (FM), and chronic inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease and ulcerative colitis. Musculoskeletal pain is a central symptom of RA and FM. RA is a chronic inflammatory autoimmune disease mainly affecting the joints, leading to painful inflammation, stiffness, joint damage, and functional impairment. FM is characterized by widespread musculoskeletal pain associated with sleep disturbances, fatigue, and other symptoms. Gastrointestinal pain is often associated with inflammatory bowel diseases. They are characterized by chronic inflammation in the digestive tract. Several drugs are currently available for treatment. However, they often have side effects or limited efficacy. A systematic literature search was conducted in the databases PubMed, Cochrane, and ScienceDirect, using predefined search terms and combinations, considering predetermined inclusion and exclusion criteria. Nine randomized controlled trials were evaluated. Despite some limitations of the research studies, the analysis provided an overview of the potential therapeutic effects of cannabis on these types of pain. The results suggest that THC-rich cannabis preparations, as well as CBD-rich extracts, may have beneficial effects on pain relief and disease activity without altering inflammatory parameters. Side effects such as headache, impaired concentration and dizziness were observed. The dose and method of administration influenced the incidence of side effects. Long-term effects and the potential for dependence were also discussed. Overall, this review provides important insights into the potential therapeutic use of cannabis for musculoskeletal and gastrointestinal pain. Further research is needed to understand long-term safety and efficacy.



# 1. Einleitung

Chronische Schmerzen können den Lebens- und Berufsalltag der Betroffenen erheblich beeinträchtigen (Rogan & Taeymans, 2019). Sie werden von verschiedenen Schmerzsystemen reguliert, darunter nozizeptiv und zentral. Nozizeptiver Schmerz entsteht durch Gewebeschädigung. Immunzellen, die in das betroffene Gewebe eindringen, setzen Mediatoren frei, die Schmerzsignale auslösen. Diese Signale werden von C- und A $\gamma$ -Nervenfasern zum Gehirn transportiert. Zentralisierter Schmerz entsteht durch eine Verstärkung peripherer Signale aufgrund einer Störung des zentralen Nervensystems (Hill et al., 2017, S. 97 & 98).

In dieser Arbeit werden muskuloskelettale Schmerzen im Zusammenhang mit Rheumatoider Arthritis (RA) und Fibromyalgie (FM) sowie gastrointestinale Schmerzen im Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), einschließlich Morbus Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU) thematisch behandelt. Chronischer muskuloskelettaler Schmerz bezeichnet anhaltende oder wiederkehrende Schmerzen in Muskeln, Knochen, Gelenken oder umliegenden Weichteilen (Rogan & Taeymans, 2019, S. 1). Diese Schmerzen können durch verschiedene Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems verursacht werden (Zink & Albrecht, 2016). Gastrointestinale Schmerzen können bei CED auftreten. CED ist durch wiederkehrende oder anhaltende Entzündungsprozesse in verschiedenen Abschnitten des Magen-Darm-Trakts gekennzeichnet (Zhang & Li, 2014, S. 91).

An RA leiden in Deutschland etwa 550.000 Menschen, an FM etwa 1,5 Millionen und an CED etwa 684.300. (Hoffmann et al., 2020, S. 22; Zink & Albrecht, 2016, S. 352). Chronische muskuloskelettale und gastrointestinale Schmerzen stellen eine Herausforderung für die Behandlung dar. Nur einen kleinen Anteil der Betroffenen erfährt einen klinisch relevanten Nutzen aus medikamentösen Interventionen und sie können schwere Nebenwirkungen verursachen. Daher ist es notwendig, neue medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zu erforschen. Unter den vielversprechenden Optionen steht die Verwendung von Cannabis als potenzielle Therapieoption im Mittelpunkt der Forschung (Fitzcharles et al., 2016, S. 1; Naftali et al., 2021b, S. 2; Radu & Bungau, 2021, S. 15).

Cannabis hat eine lange Geschichte als pflanzliches Heilmittel und wurde in verschiedenen Kulturen für medizinische Zwecke genutzt. (Crocq, 2020, S. 223 & 224). Das Endocannabinoidsystem (ECS) ist weit im menschlichen Körper verbreitet und hat einen Einfluss auf die Schmerzempfindung (Turgeman & Bar-Sela, 2017). Aufgrund der Wechselwirkung von Cannabis mit dem ECS, kann es in der Therapie bei chronischen Schmerzen berücksichtigt werden (Fitzcharles et al., 2016). Die Cannabispflanze weist einen hohen Nährstoffgehalt auf, besitzt entzündungshemmende, antioxidative und schmerzlindernde

Eigenschaften. Allerdings wurden eine Reihe akuter und chronischer Gesundheitsprobleme im Zusammenhang mit Cannabiskonsum festgestellt, darunter kognitive und motorische Beeinträchtigungen, psychische Störungen sowie ein erhöhtes Suchtrisiko (Karila et al., o. J.).

Es ist für Ökotrophologen wichtig, eine ganzheitliche Perspektive einzunehmen und diese vielfältigen Aspekte der Cannabistherapie zu vertiefen, um mögliche Implikationen für die Beratung und Begleitung von Patienten zu beleuchten.

Im Rahmen der vorliegenden Bachelorarbeit wird der aktuelle Wissensstand zur Wirksamkeit der Schmerztherapie mit Cannabis bei RA, FM, MC und CU mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche dargestellt. Im ersten Teil werden die theoretischen Hintergründe der Erkrankungen und des Cannabis erläutert. Anschließend werden die Methodik und die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche dargestellt. Im Anschluss wird eine Diskussion der Ergebnisse und eine methodische Diskussion durchgeführt, um eine Beantwortung der Forschungsfrage und einen Ausblick für die weitere Forschung zu ermöglichen.

## 2. Muskuloskelettale Schmerzen

### 2.1. Rheumatoid Arthritis

#### 2.1.1. Klassifikation und Epidemiologie

Die RA ist eine chronische systemische Autoimmunerkrankung, die hauptsächlich die Gelenke betrifft. RA führt zu einer symmetrischen Entzündung der Gelenke, was bedeutet, dass typischerweise gleiche Gelenke auf beiden Seiten des Körpers betroffen sind. Die chronische Entzündung kann zu Schäden an Knorpel und Knochen in den Gelenken führen, was langfristig zu Deformationen und Funktionsbeeinträchtigungen führen kann, gewöhnlich begleitet von extraartikulären Symptomen. Bei der RA schreitet die Krankheit in der Regel schubweise voran (Lin et al., 2020, S. 1).

Die genaue Ursache von RA ist noch nicht vollständig verstanden, und die Entwicklung der Krankheit ist wahrscheinlich das Ergebnis einer Kombination von genetischen, Umwelt- und Lebensstilfaktoren. Zu den begünstigenden Einflüssen für die Entstehung der Erkrankung zählen Rauchen, Adipositas, UV-Licht-Exposition, Sexualhormone, Medikamente, Parodontitis sowie Infektionen. Wahrscheinlich

entwickelt sich die RA durch ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren über mehrere Jahre (Lin et al., 2020, S. 2).

Die RA hat eine geschätzte weltweite Prävalenz von ungefähr 0,46%. In urbanen Bevölkerungen wurde die höchste durchschnittliche Prävalenz beobachtet, während in ländlichen Bevölkerungen die niedrigste durchschnittliche Prävalenz auftrat (Almutairi et al., 2021, S. 869 & 877). Frauen sind etwa zwei- bis dreimal häufiger als Männer von RA betroffen. Diese weibliche Prävalenz könnte mit den unterschiedlichen Sexualhormonen, ihrem Einfluss auf das Immunsystem und möglicherweise auch mit Epigenetik oder dem Mikrobiom zusammenhängen (Otón & Carmona, 2019).

### 2.1.2. Pathophysiologie und Symptomatik

In der RA äußert sich die autoimmune Gewebeerstörung in Form von Synovitis. Die Synovitis bezeichnet Entzündung der inneren Schicht der Gelenkkapsel, der Membrana synovialis. Diese Membran, auch als Gelenkinnenhaut bekannt, bedeckt die Innenflächen von Gelenkkapseln, Sehnenscheiden und Gelenk-Schleimbeuteln. Bei einer RA werden die Gelenke fälschlicherweise durch die Immunabwehr des eigenen Körpers angegriffen (Lin et al., 2020, S. 3).

Dendritische Zellen spielen eine Schlüsselrolle bei der Präsentation von Antigenen für T-Zellen und tragen somit zur Aktivierung des Immunsystems bei. Außerdem können Dendritische Zellen Entzündungsmediatoren wie Zytokine freisetzen, die die Entzündungsreaktion im Gelenk verstärken. (Lin et al., 2020, S. 4).

T-Zellen aktivieren andere Immunzellen und setzen entzündungsfördernde Substanzen frei. Diese Entzündung führt zur Ansammlung von Immunzellen, insbesondere T-Zellen und Makrophagen, in der Synovialmembran. Makrophagen tragen zur Entzündung und zur Freisetzung von Enzymen bei, die Knorpel und Knochen abbauen (Lin et al., 2020, S. 4 & 5).

Die Synovialmakrophagen, B-Zellen, NK-Zellen und T-Zellen produzieren entzündungsfördernde Zytokine wie den Tumor-Nekrose-Faktor Alpha (TNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  kann sowohl Knorpelabbau als auch Knochenresorption verursachen. Eine weitere bedeutende Rolle von TNF- $\alpha$  in der Pathogenese der RA besteht darin, die Produktion anderer entzündlicher Zytokine wie die Interleukine IL-1 und IL-6 zu stimulieren (Lin et al., 2020, S. 5–6).

Eine fehlerhafte Aktivierung von autoreaktiven B-Zellen führt zur Produktion von Antikörpern, die körpereigene Strukturen angreifen. Insbesondere gehören der Rheumafaktor (RF) und die Antikörper gegen zitruillierte Proteine zu diesen Antikörpern. Diese Antikörper bilden Immunkomplexe, und sowohl

die Immunkomplexe als auch die Antikörper selbst tragen zur Entstehung und Progression von Entzündungen und Gewebeschäden bei (Lin et al., 2020, S. 6 & 7).

Die kontinuierliche Entzündung führt zur Bildung neuer Blutgefäße in der Gelenkhaut (Neovaskularisation). Diese neu gebildeten Blutgefäße fördern die anhaltende Entzündung und versorgen gleichzeitig das entzündete Gewebe mit Nährstoffen (Lin et al., 2020, S. 7).

In den frühen Stadien der RA sind die Symptome anfangs unspezifisch und umfassen Müdigkeit, grippeähnliche Beschwerden, Schwellungen und reißenden Schmerzen in den Gelenken sowie Morgensteifigkeit (Lin et al., 2020, S. 1 & 2; Wasserman, 2011, S. 2).

In fortgeschrittenen Stadien werden die Symptome der RA komplexer und zeigen ernsthafte systemische Manifestationen. Dazu gehören Pleuraergüsse, Lungenknoten und interstitielle Lungenerkrankungen, Lymphome, Vaskulitis in kleinen oder mittelgroßen Arterien, Keratokonjunktivitis, Arteriosklerose, hämatologische Abnormalitäten (wie Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie oder Thrombozytose), Gelenkfehlstellungen, eingeschränkte Beweglichkeit, Knochenerosion, Knorpelzerstörung und rheumatische Knoten. Insgesamt führen diese systemischen Manifestationen zu einer erhöhten Sterblichkeitsrate (Lin et al., 2020, S. 2).

### 2.1.3. Diagnostik

Frühzeitige Diagnose und eine angemessene Behandlung sind wichtig, um Gelenkschäden zu minimieren und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern (Lin et al., 2020).

Zu Beginn erfolgt eine gründliche Anamnese, bei der die gesundheitliche und familiäre Vorgeschichte des Patienten besprochen wird. Anschließend führt der Arzt eine körperliche Untersuchung durch, um geschwollene und schmerzhafte Gelenke zu identifizieren. Das Vorhandensein von Gelenkschwellung, -schmerzen und Morgensteifigkeit kann auf eine RA hinweisen. Der Arzt untersucht verschiedene Blutwerte, darunter Entzündungsmarker und spezielle Antikörper wie RF und Antikörper gegen citrullinierte Peptide, um weitere Hinweise auf das Vorliegen einer RA zu erhalten (Lin et al., 2020).

Als klinische Biomarker werden C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) routinemäßig zur Bestimmung des allgemeinen Entzündungszustands bei RA-Patienten verwendet. Daher hat sich CRP als nützlicher Marker bei der Diagnose von RA sowie bei der Überwachung des Krankheitsverlaufs und der Prognose von Gelenkschäden erwiesen. Bei Bedarf können bildgebende Verfahren wie Sonographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt werden, um Frühzeichen von Entzündungen und Gelenkveränderungen zu erkennen (Lin et al., 2020).

Die American College of Rheumatology (ACR) und die European League Against Rheumatism (EULAR) haben gemeinsam die 2010 Klassifikationskriterien für RA entwickelt. Diese Kriterien dienen als Orientierung für eine frühzeitige klinische Diagnose einer RA (Aletaha et al., 2010, S. 1581). Die 2010 ACR/EULAR-Kriterien berücksichtigen alle zuvor besprochenen diagnostischen Parameter, einschließlich Gelenkbeteiligung, Abweichungen in CRP und BSG, Vorhandensein von für RA spezifischen Autoantikörpern, wie RF und ACPA sowie die Gesamtdauer der Symptome (Aletaha et al., 2010, S. 1583 & 1584).

Die ACR/EULAR-Kriterien von 2010 erzeugen mit den 4 Hauptkriterien einen Punktwert zwischen 0 und 10. Diese Punktbewertung basiert auf der Erfüllung bestimmter Bedingungen in Bezug auf Gelenkbefall, serologische Marker, Akutphase-Parameter und Dauer der Symptome. Die Hauptkriterien (A-D) werden für jeden Patienten anhand von Symptomen und Laborbefunden bewertet, und die Summe wird dokumentiert (siehe Tabelle 1). Die Diagnose einer RA kann bei einer Punktzahl von  $\geq 6$  Punkten gestellt werden, nachdem andere Ursachen für Synovitis (wie systemischer Lupus erythematoses, Psoriasis-Arthritis und Gicht) ausgeschlossen wurden (Aletaha et al., 2010, S. 1581).

**Tabelle 1: Die Klassifikationskriterien für RA nach den Richtlinien des ACR/ EULAR von 2010, eigene Darstellung nach (Aletaha et al., 2010)**

| Kriterien              |  | Punktzahl |
|------------------------|--|-----------|
| A: Gelenkbefall        | 1 großes Gelenk (Schulter, Ellbogen, Hüften, Knie, Sprunggelenk) | 0         |
|                        | 2–10 große Gelenke   | 1         |
|                        | 1–3 kleine Gelenke   | 2         |
|                        | 4–10 kleine Gelenke  | 3         |
|                        | > 10 Gelenke, davon mindestens ein kleines Gelenk                | 5         |
| B: Serologische Marker | RF und ACPA negativ  | 0         |
|                        | RF oder ACPA niedrig positiv                                     | 2         |
|                        | RF oder ACPA hoch positiv  | 3         |
| C: Akutphase-Parameter | BSG und CRP normal   | 0         |
|                        | BSG oder CRP erhöht  | 1         |
| D: Dauer der Symptome  | < 6 Wochen   | 0         |
|                        | $\geq 6$ Wochen  | 1         |

#### 2.1.4. Therapie

Die Therapie der RA zielt darauf ab, Entzündungen zu reduzieren, Schmerzen und Schwellungen zu lindern, Gelenkschäden zu verhindern und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Die Behandlung der RA ist oft umfassend und kann nichtpharmakologische sowie pharmakologische Therapien umfassen (Wasserman, 2011, S. 1248).

Die medikamentöse Behandlung kann in drei Hauptgruppen unterteilt werden. Dazu gehören krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs= disease modifying antirheumatic drugs), nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) und Glukokortikoide (Deighton et al., 2009, S. 3–5). Die Auswahl der Medikamente und die Art der Kombination hängen von der Krankheitsaktivität, den spezifischen Symptomen und der Reaktion des Patienten auf die Behandlung ab (Fraenkel et al., 2021, S. 3–8).

Es gibt biologische DMARDs, synthetische DMARDs und zielgerichtete synthetische DMARDs (Fraenkel et al., 2021, S. 3). Es wird empfohlen, DMARDs so früh wie möglich nach der Diagnosestellung einzusetzen, da sie eine gewisse Anlaufzeit haben, um Gelenk- oder Organschäden zu vermeiden (Deighton et al., 2009, S. 4–5; Radu & Bungau, 2021, S. 15). Die symptomatische Behandlung von RA besteht hauptsächlich aus NSAR und Glukokortikoiden. NSAR können schnell Schmerzen und Entzündungen reduzieren. Allerdings beeinflussen sie nicht den zugrunde liegenden Krankheitsprozess und können langfristig nicht den Gelenkschaden bei RA verhindern. Glukokortikoide haben entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkungen, dürfen jedoch nur kurzfristig eingesetzt werden, da sie bei langfristiger Anwendung starke Nebenwirkungen verursachen können (Deighton et al., 2009, S. 4–5; Radu & Bungau, 2021, S. 15).

Die Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie sollte regelmäßig kontrolliert werden. Das „Treat-to-Target“-Konzept wird empfohlen, wobei das Therapieziel das Erreichen einer Remission oder einer verringerten Krankheitsaktivität ist (Fraenkel et al., 2021, S. 8). In fortgeschrittenen Fällen von RA, insbesondere wenn schwere Gelenkschäden vorliegen, kann eine Operation in Betracht gezogen werden. Chirurgische Eingriffe können dazu dienen, Gelenkschäden zu korrigieren, die Mobilität zu verbessern und Schmerzen zu lindern (Deighton et al., 2009, S. 6).

Nichtpharmakologische Ansätze können eine wichtige Rolle in der ganzheitlichen Behandlung von RA spielen. Allerdings gibt es begrenzte Evidenz, die die Komplementär- oder Alternativtherapie unterstützt. Körperliche Übungen wie Tai-Chi oder Yoga, sowie Akupunktur und Thermotherapie, können positive Auswirkungen auf RA haben. Diese körperlichen Aktivitäten können dazu beitragen, die Muskelkraft zu verbessern, die Flexibilität zu erhöhen und die Gelenkbeweglichkeit zu fördern (Wasserman, 2011, S. 1250).

Es wird empfohlen, den Konsum entzündungsfördernder Lebensmittel wie rotes Fleisch, Milchprodukte, Kaffee oder raffinierter Zucker einzuschränken. Andererseits können Lebensmittel mit entzündungshemmenden Eigenschaften wie schwarzer Tee, natives Olivenöl, Obst, Gemüse und fettreiche Fische zur Senkung des CRP-Wertes beitragen und sollen vermehrt in die Ernährung integriert werden. Dies kann das Risiko für RA und die Krankheitsaktivität der RA verringern (Gioia et al., 2020, S. 2, 3, 4 & 13).

Für Patienten mit RA wird die mediterrane Ernährung empfohlen. Dabei wird auf ein ausgewogenes Verhältnis von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren, Flavonoiden und Vitaminen geachtet. Sie basiert auf Gemüse, unraffiniertem Getreide, Obst, Hülsenfrüchten, Fisch und natives Olivenöl. Die Diät beinhaltet eine moderate Aufnahme von Eiern, Geflügel und Milchprodukten sowie ein begrenzter Verzehr von raffiniertem Zucker und rotem Fleisch (Gioia et al., 2020, S. 3).

Bei vielen Patienten mit Autoimmunerkrankungen, einschließlich RA, wurde ein Vitamin-D-Mangel beobachtet. Die Hauptquellen für Vitamin D sind Nahrungsmittel und Sonneneinstrahlung (Gioia et al., 2020, S. 8). Die Körperzusammensetzung kann das Risiko der Entwicklung von RA beeinflussen. Ein erhöhter Body-Mass-Index und ein größerer Taillenumfang sind Risikofaktoren für RA. Adipositas ist mit verschiedenen Gesundheitsproblemen sowie systemischen Entzündungen verbunden. Es wird empfohlen, Gewichts- und Kalorienmanagement zu berücksichtigen (Gioia et al., 2020, S. 5).

## 2.2. Fibromyalgie

### 2.2.1. Klassifikation und Epidemiologie

FM wird durch weit verbreitete chronische Muskelskelettschmerzen gekennzeichnet und wird mit Morgensteifigkeit des Bewegungsapparats, kognitiven Beeinträchtigungen, Darmbeschwerden Erschöpfung, Schlafstörungen und Depression assoziiert. FM wird als Syndrom bezeichnet, da es sich um einen Symptomkomplex handelt, der keine ursächlich erklärenden organische Schädigungen oder biochemische Störungen aufweist (Siracusa et al., 2021, S. 1).

Die Prävalenz von FM in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,2 und 6,6%. FM tritt häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Bei Frauen liegt die Prävalenz bei 2,4 und 6,8 %. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die neuen Kriterien des ACR von 2010 noch nicht weit verbreitet war und die die genaue Prävalenz von FM je nach den verwendeten Diagnosekriterien variieren können (Marques et al., 2017, S. 356).

### 2.2.2. Pathophysiologie und Symptomatik

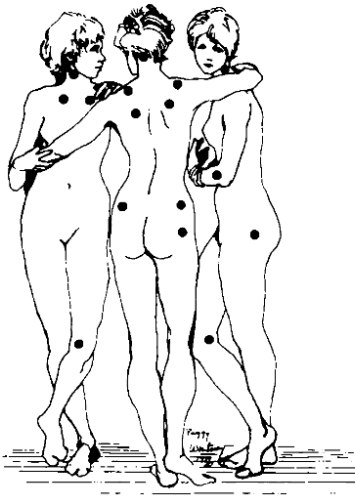
Die genaue Pathogenese der FM ist noch nicht vollständig erforscht, aber es besteht ein wachsendes Interesse am Forschungsgebiet. Bei FM wird oft eine erhöhte Wahrnehmung von Schmerzen sowie anderen sensorischen Reizen beobachtet. Die veränderte zentrale Schmerzverarbeitung kann mit psychischen Faktoren assoziiert werden (Siracusa et al., 2021, S. 1 & 2).

Bei FM wurde eine Störung des Neurotransmissionssystems beobachtet. Neben den Veränderungen im Neurotransmitterhaushalt, insbesondere erhöhte Werte von erregenden Neurotransmittern wie Glutamat und Substanz P sowie verringerte Werte von hemmenden Neurotransmittern wie Serotonin und Noradrenalin, können auch periphere Anomalien eine Rolle spielen. Diese Veränderungen können dazu führen, dass sogar geringfügige oder nicht schmerzhaft Reize als schmerzhaft empfunden werden (Allodynie), oder dass normale Schmerzen verstärkt wahrgenommen werden (Hyperalgesie). Dies kann zur zentralen Sensibilisierung führen. Es gibt andere Faktoren, die die Pathophysiologie von FM beeinflussen können, darunter neuroendokrine Faktoren, genetische Veranlagung, oxidativer Stress sowie Umwelt- und psychosoziale Veränderungen (Siracusa et al., 2021, S. 2).

### 2.2.3. Diagnostik

Es gibt noch keine spezifischen Labortests oder bildgebenden Verfahren, um FM zu diagnostizieren. Die klinische Diagnose von FM beruht oft auf der Anamnese eines typischen Symptomkomplexes (Siracusa et al., 2021, S. 13). Die Diagnose erfolgte anhand der ACR-Kriterien von 1990. Diese Kriterien umfassen weit verbreitete Schmerzen ("Widespread Pain") über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten sowie nachweisbare Schmerzen an mindestens 11 von 18 definierten Druckschmerzpunkte (Tender Points). Diese "Tender Points" werden durch Palpation mit einem Druck von etwa 4 kg identifiziert. In der Abbildung 1 sind die Stellen der Tender Points am Körper dargestellt (Wolfe et al., 1990, S. 171).





**Abbildung 1: Darstellung der Tender Points am Körper (Wolfe et al., 1990, S. 169)**

Die ACR-Kriterien von 1990 wurden im Jahr 2010 modifiziert. Die neuen Kriterien bieten eine umfangreichere Sichtweise, die über Tender Points hinausgeht und die vielfältigen Symptome von FM besser berücksichtigt. Die neuen Kriterien fokussieren auf einen Schmerzindex (Widespread Pain Index) in 19 Körperregionen anstelle von Tender Points. Sie ermöglichen auch eine Bewertung der Schwere der Begleitsymptome bei FM durch eine Symptomschwereskala (Symptom severity scale). Diese Skala berücksichtigt drei Hauptsymptome, nämlich Erschöpfung, nicht erholsames Aufwachen und kognitive Symptome, sowie somatische Symptome (Wolfe et al., 2010, S. 600, 601 & 607).

#### 2.2.4. Therapie

Bisher konnten klinische Studien keine spezifische Therapie zur Behandlung von FM festlegen. Daher zielen die aktuellen medikamentösen Behandlungen für FM-Patienten hauptsächlich darauf ab, bestimmte Symptome zu lindern, jedoch hat dies bisher nur eine geringe Erfolgsquote gezeigt. Nur wenige Medikamente wurden in den Vereinigten Staaten von der Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung von FM zugelassen, während von der Europäischen Arzneimittel-Agentur kein Medikament für diese Indikation zugelassen wurde. Diese Einschränkungen in der klinischen Praxis haben einige zu der Hypothese geführt, dass eine Kombination verschiedener Analgetika, die über unterschiedliche Mechanismen wirken, im Vergleich zur Monotherapie bessere Ergebnisse liefern könnte. Die Auswahl der Medikamente sollte darauf abzielen, die vorherrschenden Symptome des Einzelnen zu behandeln oder in Kombination die Symptome der FM zu lindern. Allerdings hat die FDA für FM nur drei spezifische Medikamente angegeben: zwei selektive Serotonin- und Noradrenalin-

Wiederaufnahmememmer, Duloxetin und Milnacipran, sowie ein Antikonvulsivum, Pregabalin (Maffei, 2020, S. 5 & 6).

Eine multidimensionale Therapie kombiniert die medikamentöse Therapie mit physikalischer Therapie oder kognitiver Verhaltenstherapie sowie natürlichen Heilmitteln. Ein interdisziplinärer therapeutischer Ansatz könnte die Lebensqualität verbessern und Schmerzen sowie andere mit FM verbundene Symptome reduzieren. Allerdings kann die Teilnahme an alternativen Therapien aufgrund von Schmerzen, Erschöpfung, Schlafstörungen und kognitiven Dysfunktionen beeinträchtigt sein. Bei diesen Patienten sollte möglicherweise zuerst eine medikamentöse Therapie vor der physikalischen Therapie eingeleitet werden. Alternative Therapien zur Behandlung von FM können aus Akupunktur, Elektrostimulation, vibroakustischer und rhythmischer sensorischer Stimulation, thermischen Therapien, hyperbarer Behandlung, Lasertherapie und Phototherapie, Bewegung und Massage, Probiotika sowie der Verwendung von Pflanzenextrakten und natürlichen Produkten bestehen (Maffei, 2020, S. 1 & 11–17).

Als Teil der multidimensionalen Therapie FM stellt Die Ernährung für Patienten ein vielversprechendes Instrument dar. Bei Fm-Patienten treten häufig Übergewicht und Adipositas auf und sie sind mit der Schwere der FM verbunden. Daher wird Gewichtskontrolle mit Verbesserung der Krankheitssymptome verbunden (Rossi et al., 2015, S. 117).

Die Ernährungskonzepte, die reich an pflanzlichen Lebensmitteln, Antioxidantien oder Ballaststoffen sind, können eine positive Wirkung auf chronische Schmerzen, psychische Gesundheit, Schlaf und gastrointestinale Symptome haben. Beispielsweise kalorienarme, vegetarische und, glutenfreie mediterrane Ernährung. Da Nährstoffmängel bei FM-Patienten identifiziert wurde, könnte eine ausgewogene Ernährung eine entscheidende Rolle bei der Bewältigung von FM spielen. Im Rahmen der Therapie sollte eine individuelle Ernährungsbildung ein Teil des Behandlungsplans sein, um ein gesundes bzw. gezielt angepasstes Ernährungsverhalten zu fördern (Pagliai et al., 2020, S. 1).

## 3. Gastrointestinale Schmerzen

### 3.1. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

#### 3.1.1. Klassifikation und Epidemiologie

CED sind eine belastende Störung mit ernsthaften Auswirkungen auf die Betroffenen. Die beiden Haupttypen CED sind die CU und der MC. Diese beiden Krankheiten weisen viele Ähnlichkeiten auf und führen zu Verdauungsstörungen sowie Entzündungen im Verdauungssystem, oft begleitet von wiederkehrenden Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Durchfall und rektalen Blutungen. Sie beeinträchtigen die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität der Patienten. Die genaue Ursache von CED ist bisher unklar. Es wird jedoch angenommen, dass eine Kombination genetischer, immunologischer und Umweltfaktoren sowie Ernährungsgewohnheiten eine Rolle spielen kann. Die Entzündung wird durch die Interaktion des Immunsystems mit dem Mikrobiom unterhalten (Seyedian et al., 2019, S. 113–115).

Beide Krankheiten können bei Jugendlichen und Erwachsenen auftreten und betreffen Männer und Frauen gleichermaßen. Etwa 25% der Patienten mit CED sind jünger als 20 Jahre (Seyedian et al., 2019, S. 114). Die Inzidenz und Prävalenz der CED steigen weltweit weiter an, und derzeit leiden etwa 0,2% der europäischen Bevölkerung daran. Insgesamt sind schätzungsweise 1,3 Millionen Menschen in Europa von CED betroffen. (Zhao et al., 2021, S. 1).

#### 3.1.2. Pathophysiologie und Symptomatik

Die Pathophysiologie von CED ist komplex und nicht vollständig verstanden. Eine der zentralen Komponenten bei CED ist eine übermäßige Immunreaktion gegen die körpereigene Darmflora. Diese abnormale Immunantwort betrifft sowohl die angeborenen als auch die adaptiven Immunantworten. Eine komplexe Störung der Darmbarriere und eine Fehlregulation des Immunsystems in der Darmschleimhaut kann zu Entzündungen führen. Bei CED spielen verschiedene Immunzellen, darunter T-Zellen, Makrophagen und Neutrophile, eine wichtige Rolle in der Entzündungsreaktion. Diese Zellen setzen Entzündungsmediatoren frei, wie Zytokine, Interleukine und TNF- $\alpha$ , die die Entzündung verstärken und das Gewebe schädigen können (Saez et al., 2023, S. 2–5)

Trotz der Ähnlichkeit der Symptome von CU und MC gibt es jedoch mehrere Unterschiede. MC ist durch eine diskontinuierliche, segmental auftretende Entzündung gekennzeichnet, die alle Schichten der Darmwand betreffen kann. Der gesamte Gastrointestinaltrakt von oral bis anal kann betroffen sein, während CU hauptsächlich den Dickdarm betrifft und sich auf die Darmschleimhaut beschränkt. Die CU beginnt in der Regel im Rektum und breitet sich von dort kontinuierlich in Richtung des aufsteigenden Colons aus (Seyedian et al., 2019, S. 113 & 114).

Die typischen Symptome von CU sind blutige Diarrhöen und abdominelle Schmerzen. Die typischen Symptome von MC sind (meist) unblutige Diarrhöen, abdominelle Schmerzen und Gewichtsverlust. Im Verlauf von MC können auch Komplikationen wie Stenosen, Fisteln, Abszesse und Konglomerattumoren auftreten. Manchmal beeinträchtigt eine CED auch andere Körperteile wie Gelenke, Augen, Leber, und Haut. Eine CED erhöht außerdem das Krebsrisiko in den betroffenen Darmbereichen. Bei Kindern wurden ebenfalls Probleme wie Wachstumsstörung berichtet (Seyedian et al., 2019, S. 113, 114 & 117).

Bei Patienten mit CED treten Mangelernährung und Malabsorption häufig auf. Mehrere Faktoren können zu einer verminderten Aufnahme von Nährstoffen beitragen. Chronische Darmentzündungen und Darmoperationen können den Darmtransit beschleunigen. Ein schneller Magen-Darm-Transit begrenzt die Kontaktzeit der Darminhalte mit der Schleimhautoberfläche, was zu Malabsorption führen kann. Symptome wie Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfall und abdominale Schmerzen bei CED-Patienten können dazu führen, dass die orale Nahrungsaufnahme reduziert wird. Die Störung der Darmflora kann zu einem übermäßigen Wachstum von Bakterien führen, was die Verdauung und Aufnahme von Nährstoffen beeinträchtigen kann (Balestrieri et al., 2020, S. 1 & 2).

### 3.1.3. Diagnostik

Bei Verdacht auf eine CED wie auch für das Monitoring des Krankheitsverlaufs ist eine Kombination aus klinischer Bewertung, bildgebenden Verfahren und Laboruntersuchungen unabdingbar. Obwohl es keine spezifischen Tests für die Diagnose von MC oder CU gibt, werden einige körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen sowie endoskopische und radiologische Untersuchungen zur Diagnose eingesetzt. Auf der ersten Linie stehen eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung, um die aktuellen Beschwerden zu erfassen. Anschließend wird festgelegt, welche spezifischen Laboruntersuchungen erforderlich sind (Ochsenkühn et al., 2019, S. 53).

Sowohl für die Erstdiagnose als auch für das Monitoring des Krankheitsverlaufs werden in der Regel

verschiedene Parameter analysiert, darunter ein großes Blutbild, Entzündungsmarker CRP und BSG, Elektrolyte, Nierenfunktionswerte und Leberenzyme. Außerdem sollten die Calprotectinkonzentration im Stuhl bestimmt und eine mikrobiologische Analyse der Stuhlprobe durchgeführt werden. Die Calprotectinkonzentration im Stuhl ist mit der Entzündungsaktivität assoziiert und kann als Zeichen für eine Entzündung der Darmschleimhaut berücksichtigt werden (Ochsenkühn et al., 2019, S. 53).

Die Endoskopie spielt eine entscheidende Rolle bei der Diagnose und Verlaufskontrolle von CED. Sie liefert detaillierte Informationen über den Zustand des Darms und ermöglicht eine präzise Einschätzung der Art und Schwere von Entzündungen sowie möglicher struktureller Gewebeschädigungen. Aufgrund dieser Informationen können Entzündungen bestätigt und der spezifische Typ der CED identifiziert werden. Möglicherweise können bildgebende Verfahren wie MRT Computertomographie oder Darmsonographie genutzt werden, um Entzündungen, Fisteln oder Abszesse im Verdauungstrakt zu beurteilen (Ochsenkühn et al., 2019, S. 53).

Aufgrund von berichteten Vitamin- und Mineralmangelzuständen bei CED-Patienten wird empfohlen, in regelmäßigen Abständen die Serumspiegel von Eisen, Vitamin B12 und Vitamin D zu bestimmen (Ochsenkühn et al., 2019, S. 53; Seyedian et al., 2019, S. 113).

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und Verlaufsbeobachtung wurden verschiedene Scores entwickelt. Der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) wird für MC und der Colitis Activity Index (CAI) für CU verwendet. Diese Scores ermöglichen eine standardisierte und objektive Bewertung von Krankheitssymptomen und -verlauf bei CED-Patienten, was zu einer effektiveren Überwachung und Behandlung führen kann (Ochsenkühn et al., 2019, S. 53).

### 3.1.4. Therapie

Die Therapie von CED ist vielfältig und hängt von verschiedenen Faktoren ab, darunter der Art der Erkrankung, dem Schweregrad der Symptome, dem Ausmaß der Entzündung, der betroffenen Abschnitte des Verdauungstraktes und der individuellen Reaktion des Patienten auf bestimmte Behandlungsansätze. Die Behandlung kann auch eine Kombination verschiedener Ansätze umfassen, um eine bestmögliche Kontrolle der Symptome und eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen (Seyedian et al., 2019, S. 118).

CED werden in den meisten Fällen durch medikamentöse Therapie behandelt, häufig unter Einsatz mehrerer Medikamente gleichzeitig (Kombinationstherapie). In schwereren Fällen kann eine Operation in Betracht gezogen werden. Das Hauptziel bei CED besteht darin, die Entzündungen zu kontrollieren

und die Symptome zu lindern. Hierbei werden entzündungshemmende Medikamente oder Medikamente, die die Aktivität des Immunsystems verändern oder beschränken, eingesetzt. Bei Bedarf können beispielsweise Corticosteroide, 5-Aminosalicylsäure (5-ASA), Antibiotika und Immunsuppressiva verabreicht werden (Seyedian et al., 2019, S. 118).

Die Therapieziele umfassen Remission erreichen und aufrechterhalten, Steigerung der Lebensqualität, Prävention von Komplikationen, Minimierung von Nebenwirkungen der Therapie, Förderung von angemessener Ernährung und Vermeidung oder Reduzierung von chirurgischen Eingriffen (Seyedian et al., 2019, S. 118).

Die Prävalenz von Mangelernährung bei Patienten mit CED liegt zwischen 20% und 85%. Mangelernährung kann sowohl bei CU als auch bei MC auftreten. Allerdings sind MC-Patienten häufiger betroffen als CU-Patienten. Dies könnte daran liegen, dass MC jeden Teil des Magen-Darm-Trakts beeinträchtigen kann, insbesondere den Dünndarm. Mangelernährung beeinträchtigt die Lebensqualität und ist mit einer ungünstigeren klinischen Prognose assoziiert. Bei CED-Patienten liegt ein Mangel an Eisen, Calcium, Selen, Zink, Magnesium sowie wasserlösliche Vitamine, insbesondere B12 und Folsäure, und fettlösliche Vitamine wie A, D und K häufig vor (Balestrieri et al., 2020, S. 1–3).

Bisher gibt es keine spezifische Diät, die generell für CED-Patienten mit aktiver Erkrankung empfohlen werden kann, um Remission zu fördern. Allerdings könnten die Ernährungsgewohnheiten von Patienten mit CED eine bedeutende Rolle in Bezug auf die Krankheitsaktivität spielen (Balestrieri et al., 2020, S. 1–3). Es wurde festgestellt, dass bestimmte Lebensmittel und Lebensmittelgruppen die Symptome verschlimmern können. Dazu gehören Alkohol, Kaffee, Softdrinks, scharfe Lebensmittel, Bohnen, fettreiche Lebensmittel, Nüsse, Samen, unraffiniertes Obst und Gemüse, rotes Fleisch und Milchprodukte. Daher ist es ratsam, diese Lebensmittel während Schüben zu meiden, um potenzielle Beschwerden zu reduzieren. Eine ausgewogene und angemessene Ernährung wird bei CED besonders während eines Schubs empfohlen, um eine Mangelernährung zu verhindern und die Gesundheit zu unterstützen (Seyedian et al., 2019, S. 115 & 120).

## 4. Cannabis

Cannabis ist eine Pflanzengattung aus der Familie der Cannabaceae. *Cannabis sativa* L. wird häufig als Hanf bezeichnet. Der Begriff "Cannabis" ist eine allgemeine Bezeichnung, die sich auf alle Pflanzen bezieht, die zur Gattung Cannabis gehören. Der Begriff „Hanf“ wird oft für verschiedene industrielle Zwecke genutzt, während der Begriff "Cannabis" oft im Kontext der Verwendung für medizinische oder

Freizeitwecke (Farinon et al., 2020, S. 1–3).

Die Cannabispflanze hat viele Arten, aber die drei wichtigsten Arten sind *C. sativa*, *C. indica* und *C. ruderalis*, die sich hauptsächlich in ihrer genetischen Zusammensetzung und den darin enthaltenen Cannabinoiden unterscheiden. Es gibt auch Hybriden, die Merkmale von allen Arten kombinieren (Kumar et al., 2021, S. 6011). Cannabis enthält mehr als 500 Stoffe. Die bedeutendsten davon sind die Cannabinoide, die Terpene und die Flavonoide. Es gibt etwa 100 verschiedene Cannabinoide, von denen Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) die bekanntesten sind. Die natürlichen Cannabinoide in der Cannabispflanze werden als Phytocannabinoide bezeichnet (Chayasirisobhon, 2020, S. 1).

Bei den synthetischen Cannabinoiden handelt es sich um chemische Verbindungen, die im Labor hergestellt werden und strukturell den Phytocannabinoiden ähneln. Dazu gehören Dronabinol und Nabilon, die synthetischen Formen von THC sind (Legare et al., 2022, S. 134).

Cannabis wurde vor Tausenden von Jahren in verschiedenen Kulturen, einschließlich China, Ägypten und Griechenland, für vielfältige Zwecke genutzt. Historische Aufzeichnungen zeigen, dass es in der Medizin verwendet wurde, um Schmerzen zu lindern, Übelkeit und Angstzustände zu reduzieren, den Appetit zu steigern, den Schlaf zu verbessern, Muskeln zu entspannen und ein Gefühl der Euphorie hervorzurufen. Zudem wurden Öle aus den Samen gewonnen und Seile oder Stoffe aus den Fasern hergestellt (Crocq, 2020, S. 223 & 224).

#### 4.1. Cannabiswirkstoffe und Pharmakologie der Cannabinoiden

Das ECS ist ein körpereigenes System, das eine Rolle bei der Regulation verschiedener physiologischer Prozesse spielt. Das ECS besteht aus drei Hauptkomponenten: Endocannabinoide, Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2 sowie Enzyme (Kumar et al., 2021, S. 6023)

CB1-Rezeptoren befinden sich hauptsächlich im zentralen Nervensystem, insbesondere im Gehirn, im Hippocampus, im Cerebellum, in den Basalganglien, im Cortex und im Rückenmark. CB2-Rezeptoren befinden sich vorwiegend im peripheren Gewebe, in hämatopoetischen Stammzellen, Gliazellen und im Immunsystem (Chayasirisobhon, 2020, S. 1 & 2). Das ECS ist im gesamten Darm weit verbreitet (Kumar et al., 2021, S. 6023).

CB1- und CB2-Rezeptoren werden durch THC aktiviert. THC hat eine höhere Affinität zu den CB1-Rezeptoren als zu den CB2-Rezeptoren. Die Aktivierung der CB1-Rezeptoren, die vorwiegend im Zentralnervensystem verbreitet sind, führt zu den typischen psychoaktiven Wirkungen von Cannabis.

Die Aktivierung der CB2-Rezeptoren, die hauptsächlich in verschiedenen Immunzellen exprimiert werden, ist nicht direkt mit den charakteristischen psychoaktiven Effekten verbunden.

CBD interagiert mit verschiedenen anderen Rezeptoren, wie den CB2-Rezeptoren, Serotonin-1A-Rezeptoren, Opioidrezeptoren und verschiedenen ligandengesteuerten Ionenkanälen und wirkt auch als negativer allosterischer Modulator an den CB1-Rezeptoren. CBD kann die Wirkungen von THC am CB1-Rezeptor sogar modulieren, was dazu beitragen kann, einige der unerwünschten psychoaktiven Effekte von THC zu mildern (Pacher et al., 2020, S. 638, 645, 646 & 647). Die Interaktion zwischen CBD und THC ist komplex und kann von verschiedenen Faktoren abhängen, einschließlich der Dosierung und des Verhältnisses von CBD zu THC (Bilbao & Spanagel, 2022, S. 1; Pacher et al., 2020, S. 638, 645, 646 & 647).

Der Stoffwechsel von Cannabis wird durch die Art des Konsums beeinflusst. Nach der oralen Aufnahme von CBD und THC werden sie absorbiert und gelangen in die Leber. In der Leber wird CBD durch Enzyme zu Metaboliten wie 7-OH-CBD und 7-COOH-CBD hydroxyliert, während THC zu Metaboliten wie 11-OH-THC oder 11-COOH-THC metabolisiert wird. Dabei entsteht der psychoaktive Metabolit 11-OH-THC. Der verbleibende Teil von THC, CBD und ihren Metaboliten wird in den Blutkreislauf freigesetzt. Beim Einatmen gelangen THC, CBD und ihre Metaboliten rasch über die Lunge in den Blutkreislauf und erreichen so das Gehirn und andere Organe. Die Bioverfügbarkeit von oral aufgenommenem THC und CBD ist wesentlich niedriger als die von inhaliertem THC und CBD (Chayasirisobhon, 2020).

THC und CBD sind beide lipophil und werden schnell von Fettgeweben aufgenommen, wo sie sich ansammeln. Aus diesen Fettgeweben werden sie langsam wieder in den Blutkreislauf abgegeben. Die Ausscheidung von Cannabis erfolgt hauptsächlich über den Kot und in geringerem Maße über den Urin (Chayasirisobhon, 2020).

## 4.2. Das Therapeutische Potenzial von Cannabis

CB1-Rezeptoren modulieren die Freisetzung von Neurotransmittern im Gehirn und Rückenmark, während CB2-Rezeptoren neuroimmunologische Interaktionen regulieren und entzündliche Hyperalgesie hemmen. Die Endocannabinoide Anandamid und 2-Arachidonylglycerol werden von geschädigtem Gewebe produziert, um Sensibilisierungs- und Entzündungsreaktionen durch Aktivierung von CB-Rezeptoren zu unterdrücken (Hill et al., 2017, S. 99 & 100).

Unabhängig vom Typ des Cannabinoids (Phytocannabinoid, Endocannabinoid oder synthetisch)



interagieren diese Verbindungen hauptsächlich mit G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPR) wie den CB1- und CB2-Rezeptor sowie mit dem GPR55 oder dem transienten Rezeptor-Potential-Kationenkanal der Unterfamilie V (TRPV1) (siehe Abbildung 2). Diese Interaktionen können physiologische Auswirkungen auf Schmerz, Appetit, Stimmung und viele weitere Effekte hervorrufen (Legare et al., 2022, S. 132).

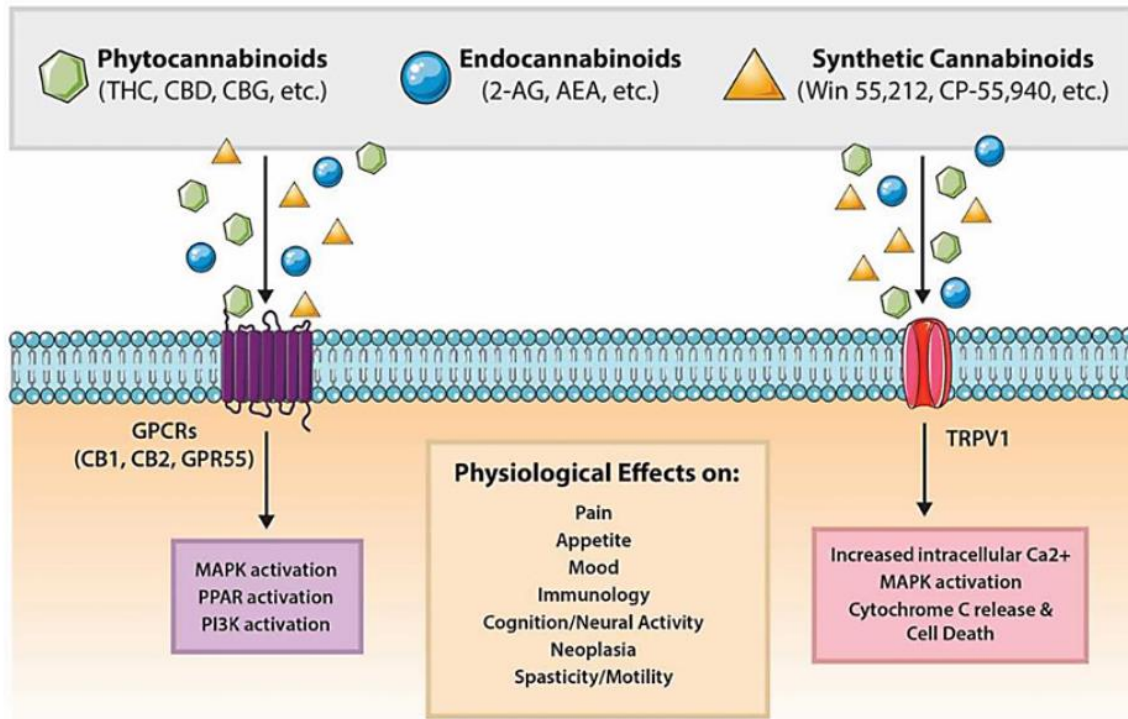


Abbildung 2: Signalwege und Auswirkungen der Cannabinoide (Legare et al., 2022, S. 132)

Cannabis beeinflusst eine Vielzahl von gastrointestinalen Prozessen aufgrund seiner Wirkungen auf das ECS. Das ECS reguliert die Immunantwort, die gastrointestinale Motilität, Magenschmerzen und Entzündungen im Darm, um die Homöostase aufrechtzuerhalten (Kumar et al., 2021, S. 6023).

Cannabis hat zudem appetitstimulierende und antiemetische Wirkungen, was insbesondere bei Patienten mit CED wichtig ist, um Gewicht zu halten oder zuzunehmen. Cannabinoide, vor allem CBD, zeigen entzündungshemmende und neuroprotektive Eigenschaften, die bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen von Nutzen sein können. Cannabis kann auch entspannende Eigenschaften haben, die zu einem besseren Schlaf beitragen und bei Spastiken sowie schmerzhaften Muskel- und Blasenkrämpfen helfen können (Legare et al., 2022, S. 133–140).

### 4.3. Verwendung von Cannabis in Nahrungsmitteln

Die Cannabispflanze hat einen hohen Nährstoffgehalt. Deshalb werden alle Teile der Pflanze, einschließlich Stängel, Samen, Wurzeln und Blüten, seit langem als Nahrungsmittel verwendet (Iftikhar et al., 2021, S. 2). Cannabis wird als Hauptzutat für eine Vielzahl von Lebensmitteln entwickelt. Dazu gehören Backwaren, Süßwaren, Getränke, Milchprodukte, Obst, Gemüse und Fleisch. Hanfsamen sind reich an Eiweiß, Fett, mehrfach ungesättigten Fettsäuren, unlöslichen Ballaststoffen, Kohlenhydraten und einem günstigen Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren. Aus den Samen wird durch Kaltpressung ein hochwertiges Öl gewonnen. Die Samen können auch in einer Vielzahl anderer Produkte enthalten sein, z. B. in aromatisiertem Joghurt, Hanfmehl, Backwaren, Hanfmilch, Eiweißsamenvpulver und Aromasaucen sowie in Energieriegeln, Pralinen und Schokolade (Iftikhar et al., 2021, S. 1, 2 & 11).

### 4.4. Risiken, Nebenwirkungen und rechtliche Aspekte in Deutschland

Cannabiskonsum ist mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert, die je nach Person, Dosierung, Cannabinoid-Zusammensetzung und anderen Faktoren variieren können. Der THC-Gehalt in Cannabis hat direkte Auswirkungen auf die auftretenden Nebenwirkungen. Bei sehr niedrigen Konzentrationen anderer Cannabinoide wie CBD und höheren Konzentrationen von THC können kurzfristige Auswirkungen wie Gedächtnis- und kognitive Defizite und Psychosen auftreten. Der langfristige Gebrauch von THC ist mit einem erhöhten Suchtrisiko, kognitiven Beeinträchtigungen, Entzugserscheinungen, Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen, veränderter Gehirnentwicklung bei frühem Gebrauch in der Adoleszenz und einem erhöhten Risiko für chronische psychotische Störungen, einschließlich Schizophrenie, verbunden (Legare et al., 2022, S. 140 & 141).

Akuter Cannabiskonsum kann die motorische Koordination beeinträchtigen und die Reaktionszeit verlangsamen. Diese Effekte können die Fahrfähigkeit beeinträchtigen und das Risiko für Verkehrsunfälle erhöhen (Karila et al., o. J.).

Es gibt Studien, die darauf hinweisen, dass THC und CBD den Stoffwechsel verschiedener Medikamente beeinflussen können, was erhebliche Folgen und Nebenwirkungen haben kann (Chayasirisobhon, 2020).

Seit dem 10. März 2017 dürfen Ärzte in Deutschland Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen und fehlenden Therapiealternativen Cannabis verschreiben. Patienten haben dann die Möglichkeit, Cannabis als getrocknete Blüten oder Extrakte in standardisierter pharmazeutischer Qualität auf ärztliche Verschreibung zu erhalten (Kiefer et al., 2019).

## 5. Problemstellung und Zielsetzung

Chronische Schmerzen verursachen nicht nur dauerhafte körperliche Beschwerden, sondern beeinträchtigen auch das tägliche Leben durch depressive Stimmung, Ängste, Schlafstörungen und Konzentrationsprobleme. Diese Belastungen führen zu hohen Kosten im Gesundheitssystem, da sie stationäre Rehabilitationsmaßnahmen, Frühberentung, Arbeitsunfähigkeit und Einschränkung bei der Haushaltstätigkeit verursachen können (Aster & Sommer, 2019, S. 220 & 222; Merkesdal et al., 2006, S. 527–529).

Die durchschnittlichen jährlichen Leistungsausgaben für Patienten betragen 4.331 € bei FM und 2.477,72 € bei CED sowie zwischen 1500 und 10.000 € bei RA. Diese setzen sich zusammen aus Arzneimittelkosten, Kosten für stationäre Behandlungen und Aufwendungen für ambulante Untersuchungen sowie andere Kosten. Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung stiegen die Kosten an (Behandlung und Krankheitskosten des Fibromyalgiesyndroms in Deutschland, 2024; Schnorbach & Kruis, 2021, S. 1).

Chronische Schmerzen im Zusammenhang mit Erkrankungen wie RA, FM, etc. stellen eine Herausforderung für die Behandlung dar. Nur eine Minderheit der Patienten erfährt eine vollständige Schmerzlinderung. Daher besteht Bedarf an der Erforschung neuer Behandlungsmöglichkeiten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Die Nutzung des ECS könnte therapeutische Wirkungen bei Erkrankungen mit Schmerzen und Entzündungen bieten (Fitzcharles et al., 2016, S. 1).

Es ist häufig zu beobachten, dass bei der Behandlung von chronischen Schmerzen im Zusammenhang mit Erkrankungen wie z.B. FM eine Überversorgung mit invasiven Behandlungen stattfindet. Zur Schmerzlinderung und Kontrolle der Symptome werden oft Arzneimittel wie Glucocorticoide, NSAR und Opioide verschrieben, die schwere Nebenwirkungen haben und nicht langfristig eingesetzt werden können. Zu den langfristigen Nebenwirkungen von Glucocorticoiden gehören Gewichtszunahme, Wasseransammlung, Diabetes und Knochenverdünnung. NSAR erhöhen das Risiko für Magen-Darm-Probleme wie Magenblutungen und Geschwüre sowie Herzinfarkte und Nierenversagen (Häuser et al., 2015, S. 5; Radu & Bungau, 2021, S. 15).

Auf der anderen Seite kann Cannabis als eine komplementäre oder alternative Option in der Schmerztherapie und ein Teil der multimodalen Therapie eingesetzt werden. Im Vergleich zu den oben genannten Arzneimitteln weist es weniger Nebenwirkungen auf und kann viele therapeutische Anwendungsmöglichkeiten bieten (Fitzcharles et al., 2016; Legare et al., 2022).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beantwortung folgender Fragestellungen durch eine systematische Literaturrecherche: **Welche Auswirkungen hat Cannabis auf chronische muskuloskelettale und gastrointestinale Schmerzen im Zusammenhang mit RA, FM und/oder CED?**

Dabei werden zur Beantwortung der Fragestellung folgende Unterpunkte berücksichtigt:

1. Einfluss von Cannabis auf muskuloskelettale Schmerzen im Zusammenhang mit RA und FM sowie Bewertung der Nebenwirkungen von Cannabis bei den Patienten.
2. Einfluss von Cannabis auf gastrointestinale Schmerzen bei CED und Untersuchung der Nebenwirkungen von Cannabis bei den Patienten.

## 6. Methodik

Die gewählte Methodik der systematischen Literaturrecherche ermöglicht eine strukturierte und umfassende Suche in der verfügbaren Literatur, um eine solide Grundlage für das Verständnis der Thematik zu verschaffen, und somit mögliche Lücken im aktuellen Forschungswissen identifizieren zu können. Dies kann als Ausgangspunkt für weitere vertiefende Forschung dienen und zur Klärung bestehende oder Entwicklung neuer Fragestellungen beitragen (Blümle et al., 2019, S. 283).

Die systematische Literaturrecherche fand im Zeitraum von Juli 2023 bis Januar 2024 statt und erfolgte über folgende Datenbanken: PubMed, Cochrane-Datenbank und ScienceDirect. Dabei wurden Ein- und Ausschlusskriterien verwendet, um zu bestimmen, welche Studien für die Arbeit relevant sind.

### 6.1. Recherchestrategien

Die Qualität der Recherchestrategie hängt maßgeblich von der Qualität der formulierten Fragestellung ab. Im Rahmen der Literaturrecherche wurde das PICO-Schema angewendet. PICO steht für Population (Teilnehmer- bzw. Patientenpopulation), Intervention, Comparison (Kontrollintervention) und Outcome (Zielkriterien) (Blümle et al., 2019, S. 282).

- **Population:** Patienten mit chronischen muskuloskelettalen und gastrointestinalen Schmerzen, im Zusammenhang mit FM, RA, MC und/oder CU
- **Intervention:** Therapie der Symptome mit Cannabis sowie Einfluss von verschiedenen Dosierungen von Cannabis.

- **Comparison:** Placebo
- **Outcome:** Messung der Schmerzlinderung, Krankheitsaktivität, Verbesserung der Symptomatik, Veränderungen in Entzündungsparametern, Nebenwirkungen der Behandlung

Durch eine Grobrecherche wurde ein erster Überblick über den aktuellen Stand der Wissenschaft gewonnen. Mithilfe dieser Recherche und unter Anwendung des PICO-Schemas konnten relevante Suchbegriffe aus der Fragestellung identifiziert werden, darunter Cannabis, Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol, Fibromyalgie, Rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa. Diese Suchbegriffe wurden in Kombination angewendet, um möglichst viele relevante Ergebnisse zu erzielen. Der Einsatz der Operatoren "AND" und "OR" half dabei, die Suchbegriffe zu kombinieren und die Suche zu verfeinern. Der Operator "OR" (ODER) wird zwischen zwei Suchbegriffen gesetzt, um Ergebnisse anzuzeigen, die entweder den einen oder den anderen Begriff enthalten. Wenn jedoch "AND" (UND) zwischen zwei Suchbegriffen steht, werden nur Ergebnisse angezeigt, die beide Begriffe enthalten.

Die Suchbegriffe Cannabis sowie die beiden am meisten erforschten Cannabinoide, Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol einschließlich ihrer Abkürzungen CBD und THC, wurden mit dem Operator OR eingesetzt.

- Cannabis OR Cannabidiol OR CBD OR Tetrahydrocannabinol OR THC

Die in dieser Arbeit behandelten Erkrankungen (FM, RA, MC und CU) wurden jeweils mit der oben genannten Kombination von Suchbegriffen durch den Operator "AND" verknüpft. Dadurch werden alle Ergebnisse angezeigt, die sowohl Cannabis oder eines der Cannabinoide als auch die spezifische Erkrankung enthalten. (siehe Tabelle 1-4).

- Cannabis **OR** Cannabidiol **OR** CBD **OR** Tetrahydrocannabinol **OR** THC **AND** Rheumatoid Arthritis

Um Duplikate zu reduzieren, wurde eine weitere Suche durchgeführt, bei der Cannabis, Cannabidiol CBD, Tetrahydrocannabinol und THC in Kombination mit allen erwähnten Erkrankungen in Klammern und den Operatoren OR verwendet wurden. Auf diese Weise wurde nach allen Ergebnissen gesucht, die entweder Cannabis oder eines der Cannabinoide sowie eine der genannten Erkrankungen enthalten (siehe Tabelle 2-5).

- Cannabis **OR** Cannabidiol **OR** CBD **OR** Tetrahydrocannabinol **OR** THC **AND** (Rheumatoid Arthritis **OR** Fibromyalgia **OR** Chronic inflammatory bowel disease **OR** Ulcerative Colitis **OR** Crohn's Disease)

Die oben genannten Suchstränge wurden in den Datenbanken Pubmed, Cochrane und ScienceDirect

angewendet. Dabei kamen in jeder Datenbank unterschiedliche Filter zum Einsatz. Einige Filter wurden verwendet, um hochwertige wissenschaftliche Arbeiten zu identifizieren, während andere dazu dienten, weniger relevante Arbeiten auszufiltern.

In PubMed wurden die Filter "Randomized Controlled Trial", "Meta-Analysis" und "Systematic Review" verwendet, in Cochrane wurde der Filter "Cochrane Reviews" angewendet, und in ScienceDirect wurden die Filter "Research Article" und "Review Article" verwendet.

In den nachfolgenden Tabellen 2 bis 5 sind die verwendeten Suchbegriffe sowie die Suchbegriff-Kombinationen für jede Datenbank dargestellt. Die angegebene Anzahl der Treffer stellt die Anzahl der Ergebnisse für den jeweiligen Suchbegriff unter Anwendung der oben beschriebenen Filter dar.

**Tabelle 2: Suchbegriffe der systematischen Literaturrecherche, eigene Darstellung**

| # | Suchbegriff   |
|---|---|
| 1 | (Cannabis <b>OR</b> Cannabidiol <b>OR</b> CBD <b>OR</b> Tetrahydrocannabinol <b>OR</b> THC) |
| 2 | Fibromyalgia  |
| 3 | Rheumatoid Arthritis  |
| 4 | Inflammatory bowel disease  |
| 5 | Ulcerative colitis  |
| 6 | Crohn's disease   |

**Tabelle 3: Kombination der Suchbegriffe bei PubMed und Anzahl der Ergebnisse**

| #  | Treffer |
|--|---------|
| 1 UND 2  | 6       |
| 1 UND 3  | 3       |
| 1 UND 4  | 13      |
| 1 UND 5  | 6       |
| 1 UND 6  | 4       |
| 1 <b>AND</b> (2 <b>OR</b> 3 <b>OR</b> 4 <b>OR</b> 5 <b>OR</b> 6) | 22      |

**Tabelle 4: Kombination der Suchbegriffe bei Cochrane und die und Anzahl der Ergebnisse**

| #                             | Treffer |
|-------------------------------|---------|
| 1 UND 2                       | 6       |
| 1 UND 3                       | 3       |
| 1 UND 4                       | 13      |
| 1 UND 5                       | 6       |
| 1 UND 6                       | 4       |
| 1 AND (2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6) | 22      |

**Tabelle 5: Kombination der Suchbegriffe bei ScienceDirekt und die und Anzahl der Ergebnisse**

| #                             | Treffer |
|-------------------------------|---------|
| 1 UND 2                       | 10      |
| 1 UND 3                       | 13      |
| 1 UND 4                       | 24      |
| 1 UND 5                       | 4       |
| 1 UND 6                       | 6       |
| 1 AND (2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6) | 47      |

## 6.2. Selektion der Studien

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Diese dienen als Hilfsmittel, um den thematischen Rahmen der Arbeit nicht zu überschreiten. Mithilfe des PICO-Schemas konnten die Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt werden. Außerdem wurde die Literaturrecherche auf Deutsch und Englisch beschränkt. In Tabelle 6 sind die einzelnen Ein- und Ausschlusskriterien dieser Arbeit übersichtlich dargestellt.

**Tabelle 6 Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche**

| # | Kriterien       | Einschlusskriterien  | Ausschlusskriterien   |
|---|-----------------|--|---|
| 1 | Population      | Erwachsene Patienten mit chronischen muskuloskelettalen oder gastrointestinale Schmerzen aufgrund von RA, FM oder CED              | - Gesunde Menschen<br>- Patienten unter 18 Jahren,<br>- Patienten mit chronischen Schmerzen aufgrund anderer, für diese Arbeit nicht relevanter Erkrankungen<br>- Tiere                             |
| 2 | Intervention    | Therapie mit Cannabis oder Cannabinoiden in standardisierten Formen  | Andere Schmerztherapien ohne Cannabis   |
| 3 | Vergleich       | Placebo-Kontrollgruppen, verschiedene Dosierungen von Cannabis   | Studien, die andere Schmerztherapien als Vergleich verwenden  |
| 4 | Outcome         | Reduktion der Schmerzen der Symptome, der Krankheitsaktivität, der Krankheitsbeeinträchtigung Remission und/oder klinische Antwort | Primäres Outcome Schlafqualität   |
| 5 | Publikationsart | Randomisierte kontrollierte Studien  | - Graue Literatur, einschließlich Abschlussarbeiten oder Vorabveröffentlichungen von Fachartikeln<br>- Literatur, die nicht den wissenschaftlichen Anforderungen entspricht<br>- Übersichtsarbeiten |
| 6 | Sprache         | Englisch und Deutsch   | Alle anderen Sprachen   |

Durch die Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, Cochrane und ScienceDirect mit den oben genannten Suchsträngen wurden insgesamt 119 Ergebnisse gefunden. Bei der Durchführung der Recherche mit den genannten Suchbegriffen sowie der Filtersetzung erschienen 50 Suchergebnisse auf PubMed, 22 Suchergebnisse auf Cochrane und 47 Suchergebnisse auf ScienceDirect. Nach einer ersten Überprüfung der Ergebnisse von den drei Datenbanken wurden 10 Duplikate identifiziert und entfernt.



Zunächst wurden die Titel der gefundenen Studien grob auf ihre Relevanz für die Forschungsfrage überprüft. Anhand der relevanten Titel werden die Abstracts der Studien näher betrachtet. Dabei wird geprüft, ob die Studien die Einschlusskriterien erfüllen. (siehe Tabelle 6). Nach der Anwendung von Ein- und-Ausschlusskriterien wurden 100 Ergebnisse ausgeschlossen. Die Studien, die nach dem Abstract-Screening noch relevant erschienen, wurden im Volltext überprüft.

In der vorliegenden Arbeit wurden 9 Primärstudien eingeschlossen. Randomisierte kontrollierte Studien gelten als Goldstandard in der klinischen Forschung (Blümle et al., 2019, S. 281), daher wurden nur Randomisierte kontrollierte Studien aus der Literaturrecherche ausgewertet und eingeschlossen. Einzelheiten dieser Primärstudien sind in Tabelle 7 zusammengefasst, diese befindet sich im Anhang.

In der folgenden Abbildung 3 sind die systematische Literaturrecherche und die Auswahl der Studien in einem Flussdiagramm dargestellt.

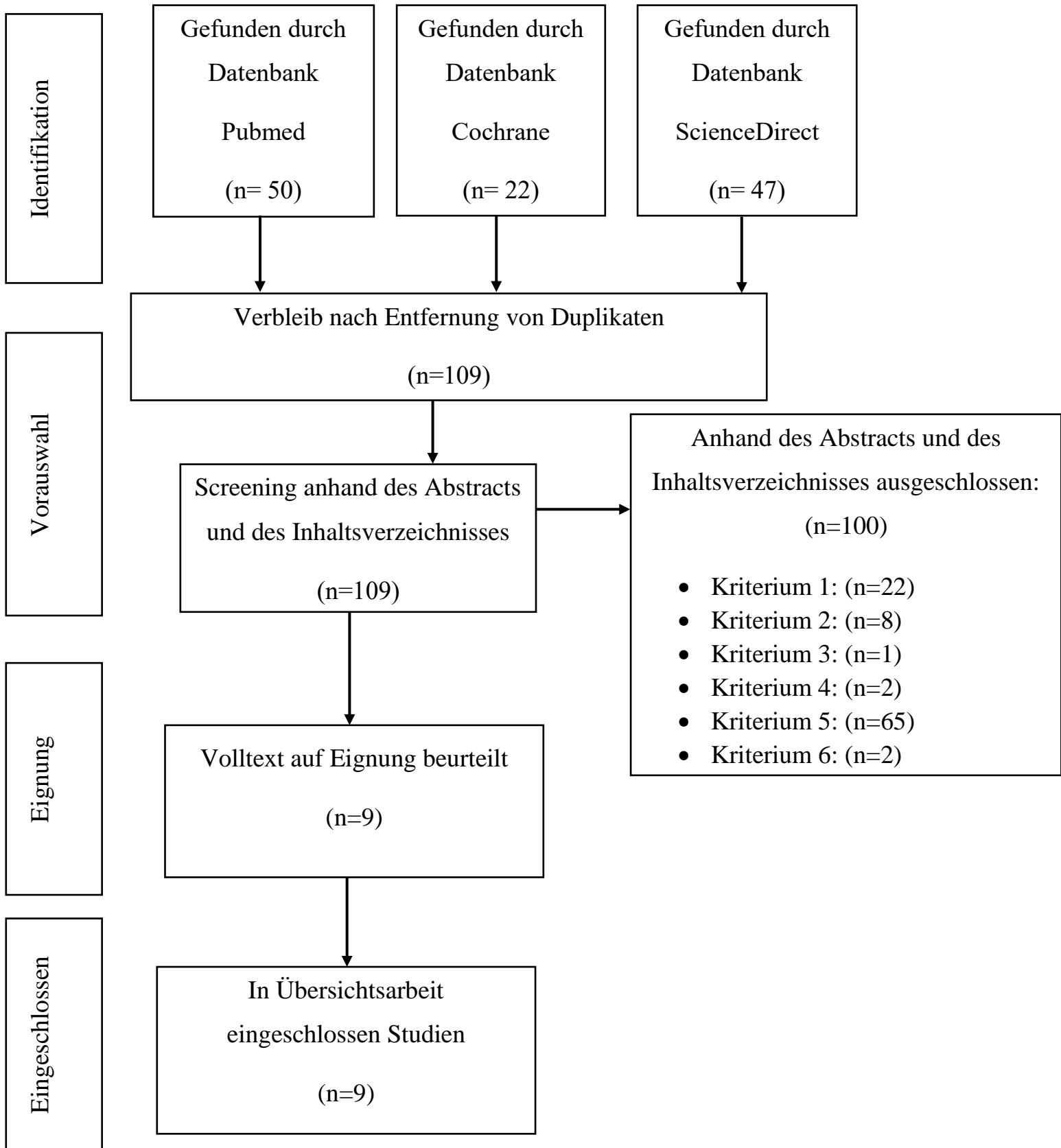


Abbildung 3: Flow Diagramm über die systematische Literaturrecherche

## 7. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der untersuchten Studien dargestellt, geordnet nach der Forschungsfrage und dem Erstellungsdatum. Als erstes werden die Studien im Bereich der muskuloskelettalen Schmerzen im Zusammenhang mit RA und FM dargestellt. Dann werden Ergebnisse der Studien die im Bereich der gastrointestinalen Schmerzen im Zusammenhang mit MC und CU dargestellt. Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 7 (siehe Anhang) dargestellt.

### 7.1. Ergebnisse der Studien im Bereich der muskuloskelettalen Schmerzen

**Blake et al. (2006):** Im Rahmen einer randomisierten, doppelverblindeten, Placebo-kontrollierten Studie mit parallelen Gruppen wurde die die Wirksamkeit von Sativex, einem Cannabisbasierten Medikament (CBM), zur Behandlung von Schmerzen bei RA untersucht. Sativex besteht aus einer Mischung ganzer Pflanzenextrakte, die ungefähr gleiche Mengen an THC und CBD liefern (Blake et al., 2006).

Die Studie wurde über einen Zeitraum von 5 Wochen durchgeführt und umfasste 58 Patienten, die in zwei Gruppen randomisiert wurden: 31 erhielten das CBM und 27 erhielten ein Placebo. Die Behandlung erfolgte durch oromukosales Spray mit einer täglichen Dosis von 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD pro Anwendung am Abend, und die Bewertungen erfolgten am folgenden Morgen. Die Anfangsdosis betrug eine Anwendung, die alle 2 Tage je nach individuellem Ansprechen um eine Anwendung erhöht wurde, bis maximal sechs Anwendungen erreicht wurden. Diese optimale Dosis wurde dann für weitere 3 Wochen beibehalten. Am Ende der Behandlung wurde eine durchschnittliche Tagesdosis von 5,4 Anwendungen erreicht (Blake et al., 2006).

Teilnehmer wurden eingeschlossen, wenn sie mit konventionellen Medikamenten nicht ausreichend behandelt werden konnten. NSAR und Prednison mussten seit einem Monat stabilisiert sein, DMARDs seit drei Monaten vor der Einschreibung und während der gesamten Studie konstant gehalten werden. (Blake et al., 2006).

Die primären Outcome-Maße umfassten die Bewertung von Schmerzen bei Bewegung auf einer numerischen Bewertungsskala (NRS). Die sekundären Outcome-Maße umfassten Schmerzen in Ruhe, Schlafqualität und Morgensteifheit auf der NRS, den Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) sowie die Krankheitsaktivität durch den Disease Activity Score 28 (DAS-28) (Blake et al., 2006).

Die CBM-Gruppe zeigte im Vergleich zur Placebogruppe statistisch signifikante Verbesserungen bei morgendlichen Schmerzen bei Bewegungen ( $p = 0,044$ ), morgendlichen Schmerzen bei Ruhezustand ( $p = 0,018$ ), Schlafqualität ( $p = 0,027$ ), Krankheitsaktivität (DAS-28) ( $p = 0,002$ ) und SF-MPF bei derzeitigen Schmerzen ( $P = 0,016$ ). In der CBM-Gruppe traten überwiegend leichte bis mäßige Nebenwirkungen auf, während in der Placebogruppe mehr schwere Nebenwirkungen auftraten. Es gab keine Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen in der CBM-Gruppe im Vergleich zu drei Abbrüchen (11%) in der Placebogruppe. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der Behandlungsgruppe Gruppe waren Schwindel (8/31), Mundtrockenheit (4/31), Kopfschmerzen (3/31) und Übelkeit (2/31) (Blake et al., 2006).

CBM führte bei Patienten mit RA zu signifikanten Verbesserungen der Schmerzwerte, der Schlafqualität und der DAS28-Werte und wurden gut vertragen. Es wurde eine signifikante analgetische Wirkung beobachtet, begleitet von einer deutlichen Unterdrückung der Krankheitsaktivität. Die Reduktion von Bewegungsschmerzen, deutet auf eine periphere analgetische Wirkung hin, während die Linderung von Ruheschmerzen möglicherweise auf einen zentraleren Effekt hinweist. Es wurde keine signifikante Wirkung auf die Morgensteifigkeit festgestellt (Blake et al., 2006).

Eine Limitation dieser Studie besteht darin, dass die Autoren die schweren Nebenwirkungen nicht definiert haben, weshalb nicht klar ist, warum Teilnehmer in der Placebogruppe die Studie abgebrochen haben.

**Skrabek et al. (2008):** Im Rahmen einer randomisierten, doppelverblindeten, Placebo-kontrollierten Studie mit parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit von Nabilon bei der Behandlung von Schmerzen und der Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit FM untersucht. Patienten mit FM im Alter zwischen 18 und 70 Jahren wurden eingeschlossen. 18 Patienten wurden randomisiert der Behandlungsgruppe und 15 Patienten der Placebogruppe zugeteilt (Skrabek et al., 2008). Die Studie umfasste eine vierwöchige Behandlungsperiode, gefolgt von einer vierwöchigen Auswaschphase zur Neubewertung der Ergebnismessungen.

Es wurden vier unterschiedliche Dosen Nabilon getestet. Die Anfangsdosis betrug 0,5 mg Nabilon oral vor dem Schlafengehen und wurde jede Woche um 0,5 mg erhöht, bis eine Dosis von 1 mg zweimal täglich erreicht wurde (Skrabek et al., 2008).

Die Wirksamkeit und Sicherheit wurden nach 2, 4 und 8 Wochen bewertet. Die primären Ergebnismessungen umfassten die visuelle Analogskala (VAS) für Schmerzen. Die Sekundären Ergebnismessungen umfassten den Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) sowie die Anzahl der Tenderpunkte und ihre Schmerzschwelle. Der FIQ bewertete die körperliche Funktion, den

Arbeitsstatus, Depressionen, Angstzustände, Schlaf, Schmerzen, Steifheit, Müdigkeit und Wohlbefinden bei FM-Patienten. Ein höherer FIQ-Wert deutet auf eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität durch FM hin. Die Teilnehmer wurden auf die Anzahl der schmerzhaften Tenderpoints untersucht. Es wurde Druck manuell ausgeübt und die Teilnehmer sollten angeben, wann der Druck als schmerzhaft empfunden wurde (Skrabek et al., 2008).

Nach 2 Wochen Behandlung mit einer Dosierung von 0,5 mg Nabilon zweimal täglich wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Outcome-Maße festgestellt. Nach 4 Wochen Behandlung mit einer Dosierung von 1 mg Nabilon zweimal täglich zeigten sich jedoch statistisch signifikante Verbesserungen in den VAS (-1,43,  $p < 0,05$ ) und FIQ (-10,76,  $p < 0,01$ ) in der Nabilon-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe (siehe Abbildungen 4 und 5). Bei der Anzahl der Tenderpunkte und ihre Schmerzschwelle wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Nach einer 4-wöchigen Auswaschphase (insgesamt 8 Wochen ab Studienbeginn) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die untersuchten Parameter festgestellt (Skrabek et al., 2008).

Nebenwirkungen traten in der Nabilon-Gruppe im Vergleich zu Placebogruppe sowohl nach 2 als auch nach 4 Wochen Behandlung häufiger auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der Nabilon-Gruppe waren Schläfrigkeit (7/15), Mundtrockenheit (5/15), Schwindel (4/15) und Ataxie (3/15). In der Nabilon-Gruppe wurden insgesamt 5 Studienabbrüche berichtet. Drei dieser Abbrüche erfolgten aufgrund von Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit, Verwirrtheit und Kopfschmerzen, die beiden anderen ohne relevanten Grund (Skrabek et al., 2008).

Die Studie kam zu dem Schluss, dass Nabilon eine vorteilhafte und gut verträgliche Behandlungsoption für FM-Patienten sein könnte, mit signifikanten Verbesserungen bei der Schmerzlinderung und der funktionellen Verbesserung. Es wurden jedoch keine dauerhaften Vorteile nach der vierwöchigen Auswaschperiode beobachtet. Die berichteten Nebenwirkungen von Nabilon waren im Allgemeinen mild, und Nabilon schien keine nachteiligen Wechselwirkungen mit den Begleitmedikamenten, wie Antidepressiva, Muskelrelaxantien, nichtsteroidale Entzündungshemmer und Opioide zu haben (Skrabek et al., 2008).

Eine Limitation dieser Studie besteht darin, dass die Veränderungen der Anzahl der Tenderpunkte und ihrer Schmerzschwelle in den beiden Gruppen nicht ausführlich in den berichteten Ergebnissen erfasst wurden.

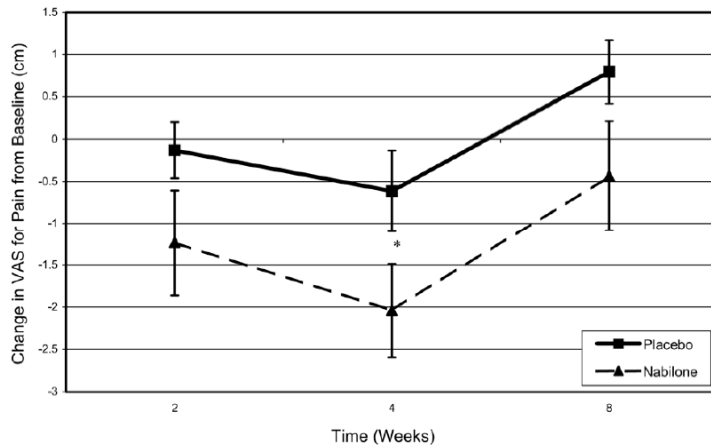


Abbildung 4: Änderung in VAS-Score Nabilon vs Placebo (Skrabek et al., 2008, S. 169)

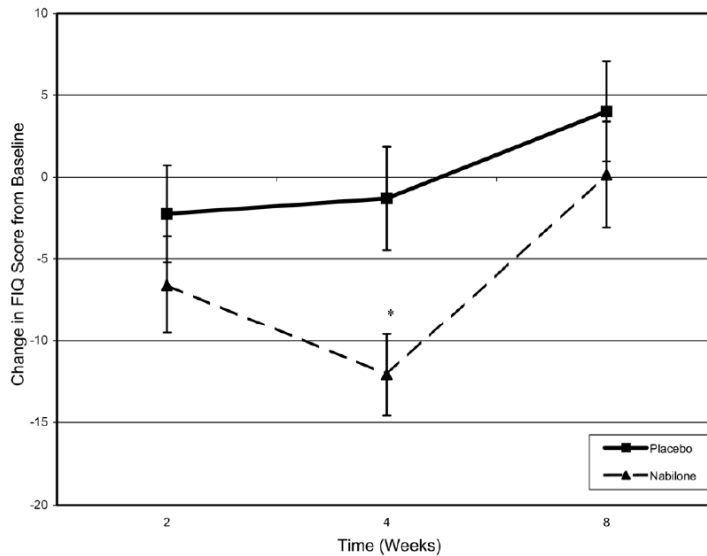


Abbildung 5: Änderung in FIQ-Score Nabilon vs Placebo (Skrabek et al., 2008, S. 169)

**Van de Donk et al. (2019):** Im Rahmen einer Studie mit einem randomisierten, Placebo-kontrollierten, 4-Wege-Crossover Studiendesign wurde die analgetische Wirkung von inhaliertem Cannabis in pharmazeutischer Qualität bei 20 Patientinnen mit chronischen Schmerzen im Zusammenhang mit FM untersucht. Vier verschiedene Sorten pharmazeutischen Cannabis wurden untersucht:

1. Bedrocan: Enthält 22% THC und weniger als 1% CBD
2. Bediol: Enthält 6,3% THC und 8% CBD
3. Bedrolite: Enthält 9% CBD und weniger als 1% THC
4. Placebo: Bedrocan ohne Cannabinoide aber mit angepasstem Terpenoidprofil

Die Verabreichungsdosen variierten entsprechend der Zusammensetzung der Cannabisprodukte. Für Bedrocan wurden 100 mg verwendet, die 22,4 mg THC enthielten. Bei Bediol wurden 200 mg verabreicht, die 13,4 mg THC und 17,8 mg CBD enthielten. Bei Bedrolite wurden ebenfalls 200 mg verabreicht, die 18,4 mg CBD enthielten. Alle drei Sorten wurden als Dampf zum Einatmen verabreicht. Das Placebo wurde aus der Cannabis-Sorte Bedrocan gewonnen, wobei die Cannabinoide selektiv entfernt und das Feuchtigkeits- und Terpinoidprofil angepasst wurden (van de Donk et al., 2019).

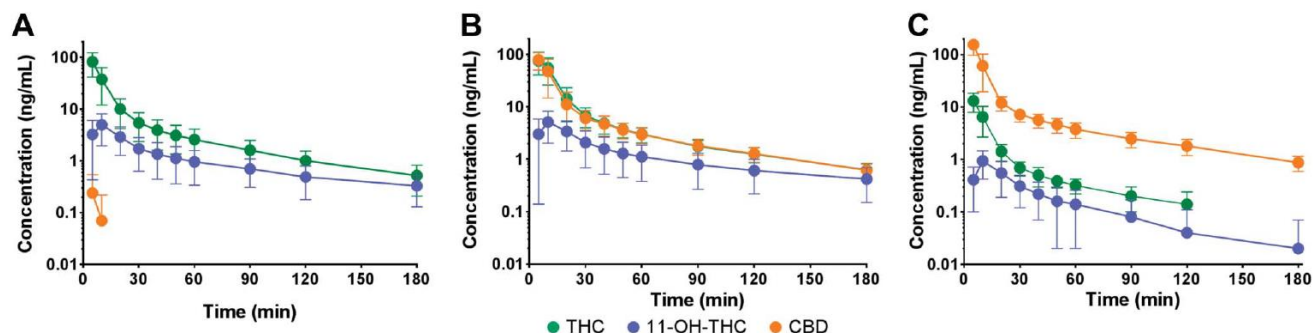
Alle vier Sorten Cannabis wurden mit dem Volcano Medic Vaporizer bei 210 °C verdampft, und der entstehende Dampf wurde aus einem undurchsichtigen Ballon inhaliert. Bei jedem Besuch erhielten die Patientinnen eine von vier möglichen Cannabisbehandlungen in zufälliger Reihenfolge. Alle Patientinnen haben alle 4 Substanzen ausprobiert. Dazu gehörte auch das Placebo. Der Abstand zwischen den Besuchen betrug mindestens zwei Wochen. Die Outcomes dieser Studie umfassten die Linderung des experimentellen Druckschmerzes, der mit einem Druckalgometer gemessen wurde. Zusätzlich wurde die Linderung des elektrischen Schmerzes mittels eines Stimulators für elektrische Ströme bewertet, und der spontane Schmerz wurde auf einer VAS eingeschätzt. Diese Outcome-Maße wurden nach der Behandlung zu verschiedenen festgelegten Zeitpunkten gemessen, beginnend bei 0 Minuten bis zu 182 Minuten nach der Verabreichung der Behandlung. Zwei Fragebögen, der Bowdle-Fragebogen und der Bond-Lader-Fragebogen, wurden ausgefüllt, um die Auswirkungen der medikamentösen Behandlung auf die psychischen und psychoaktiven Wirkungen von Cannabis zu bewerten (van de Donk et al., 2019).

Keine der Behandlungen zeigte eine stärkere Wirkung als Placebo auf spontane Schmerzwerte oder elektrische Schmerzreaktionen. Im Vergleich zu Placebo wurde bei Bediol (hoher Gehalt an THC und CBD) eine signifikant höhere Anzahl an Patientinnen beobachtet, die eine Abnahme des spontanen Schmerzes um 30% erfahren haben. Bei Patienten, die mit Bedrocan und Bediol (hoher Gehalt an THC) behandelt wurden, wurde eine signifikant höhere Druckschmerzschwelle ( $p = 0,006$ ) festgestellt. Die Ergebnisse der Fragebögen von Bowdle und Bond-Lader zeigten signifikante Unterschiede bei Bedrocan und Bediol, insbesondere bei den Werten "High", "externe Wahrnehmung" und "Wachsamkeit". Dies deutet auf begrenzte psychoseähnliche Effekte nach der Behandlung mit Bedrocan und Bediol hin. Bei Bedrolite wurde keine analgetische Wirkung in Modelle für spontanen oder ausgelösten Schmerz beobachtet. Durch die Inhalation von CBD wurde die THC-Konzentration im Plasma erhöht aber die THC-induzierte analgetische Wirkung von THC verringert

In Abbildung 6 ist die Wirkung von Bediol schwächer als erwartet, obwohl es einen stabilen THC-Gehalt aufweist. Dies könnte darauf hindeuten, dass CBD (orange Punkte) in Kombination mit THC (grüne Punkte) eine antagonistische Wirkung auf die Druckschmerzreaktion hat. Im Gegensatz dazu zeigt Bedrolite, dass die Verabreichung von CBD ohne signifikanten THC-Gehalt eine leichte

Schmerzlinderung bewirkt, die nicht vom THC-Gehalt abhängt (van de Donk et al., 2019).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in den Behandlungsgruppen wegen Inhalation von Cannabis waren Husten, Halsschmerzen und schlechter Geschmack. Die anderen häufig berichteten Nebenwirkungen in den Behandlungsgruppen waren Schwindel und Übelkeit. Zwischen den aktiven Therapien wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen beobachtet ( $P=0,05$ ) (van de Donk et al., 2019).



**Abbildung 6:** Die Plasmakonzentrationen von THC, seinem Metaboliten 11-Hydroxy-THC (11-OH-THC) und CBD nach der Inhalation von drei Cannabissorten, Bedrocan (A), Bediol (B) und Bedrolite (C) (van de Donk et al., 2019)

**Chaves et al. (2020):** Eine randomisierte, doppelverblindete, Placebo-kontrollierte Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit von THC-reichem Cannabisöl auf die Symptomatik und Lebensqualität bei FM-Patienten zu untersuchen. In dieser Studie wurden 17 FM-Patientinnen rekrutiert, davon wurden 8 der Behandlungsgruppe und 9 der Placebogruppe randomisiert zugeteilt (Chaves et al., 2020).

Die Teilnehmer beider Gruppen wurden an der Baseline und alle 10 Tage über einen Zeitraum von 8 Wochen untersucht. Bei jedem Besuch füllten die Patienten den FIQ aus. Dosiserhöhungen wurden mit maximal einem Tropfen zu jedem Bewertungszeitpunkt eingehalten. Die mittlere Dosis bei der Bewertung nach der Intervention waren 3,6 Tropfen Cannabisöl (4,4 mg THC und 0,08 mg CBD) in der Cannabisgruppe und 4,3 Tropfen Olivenöl in der Placebogruppe. Vor der Intervention gab es keine signifikanten Unterschiede im FIQ-Score zwischen beiden Gruppen (Chaves et al., 2020).

In der Cannabisgruppe nach 8 Wochen wurde eine Signifikante Verbesserung der Krankheitsbeeinträchtigung FIQ-Score von 75,5 auf 30,5 Punkte ( $p=0,005$ ) und Verringerung der Werte „Wohlfühlen“ ( $p = 0,002$ ), „Arbeitsfähigkeit“ ( $p = 0,001$ ) und „Schmerz“ ( $p = 0,006$ ) im Vergleich zur Placebogruppe ( $p = 0,005$ ) festgestellt. In dieser Studie wurde eine extreme signifikante Verringerung des FIQ ( $P<0,001$ ) mit Cannabisöl beobachtet (Chaves et al., 2020).

Die berichteten Nebenwirkungen in der Cannabisgruppe waren Schläfrigkeit (87,5%), Schwindel (25%)



und Mundtrockenheit (25%). Eine Patientin in der Placebogruppe hat Schläfrigkeit (11%) berichtet. Während der Studie traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf (Chaves et al., 2020).

Eine Limitation dieser Studie besteht darin, dass keine definierten primären und sekundären Outcome-Maße festgelegt wurden, sondern lediglich die zu untersuchenden Parameter. Der FIQ wurde als Haupt-Outcome verwendet, ein validierter Selbsttest, bei dem die Patienten ihre Symptome selbst einschätzen. Dies könnte die Ergebnisse verfälschen, da die Antworten subjektiv sind und von individuellen Wahrnehmungen und Interpretationen abhängen können.

## 7.2. Ergebnisse der Studien im Bereich der gastrointestinalen Schmerzen

**Naftali et al. (2013):** In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurde untersucht, ob Cannabis bei Patienten mit MC eine Remission auslösen kann. In dieser Studie wurden 21 Patienten mit aktivem MC und einer Krankheitsaktivität, gemessen anhand des CDAI, zwischen 200 und 450 Punkten aufgenommen. 11 Patienten wurden der Behandlungsgruppe und 10 der Placebogruppe zugewiesen. Die Teilnehmer waren mindestens 21 Jahre alt und hatten mindestens eine erfolglose medizinische Behandlung der Erkrankung. Es wurden Patienten eingeschlossen, bei denen mindestens eine Form der medikamentösen Behandlung der Erkrankung fehlgeschlagen war. Außerdem mussten sie seit mindestens einem Monat vor der Einschreibung eine stabile Kortikosteroiddosis und seit mindestens drei Monaten vor der Einschreibung eine stabile Thiopurindosis erhalten haben. Vor Beginn der Studie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, außer in Bezug auf das Alter. Die Placebogruppe war signifikant jünger als die Behandlungsgruppe (Naftali et al., 2013).

Die Patienten wurden in den Wochen 0, 2, 8 und 10 untersucht. Die Untersuchungen umfassten eine ärztliche Befragung, eine körperliche Untersuchung, eine Beurteilung der Krankheitsaktivität (CAI) und Blutuntersuchungen (großes Blutbild, Leber- und Nierenfunktion und CRP). Außerdem wurden Lebensqualitätsfragebögen (SF-36) und Fragebögen zu Nebenwirkungen in den Wochen 0 und 8 ausgefüllt (Naftali et al., 2013).

Die Cannabisgruppe wurde mit Cannabis-Zigaretten behandelt, die 0,5 g Cannabis mit einem THC-Gehalt von 115 mg enthielten. Die Placebogruppe erhielt Zigaretten mit Cannabispflanzen ohne THC. Die Behandlung erfolgte in beiden Gruppen zweimal täglich über einen Zeitraum von 8 Wochen (Naftali et al., 2013).

Die klinischen Remissionsraten nach acht Wochen waren in der Cannabisgruppe höher als in der Placebogruppe. In der Cannabisgruppe 5 Patienten (45%) und ein Patient (10%) in der Placebogruppe

haben klinische Remission erreicht. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Naftali et al., 2013).

In der Cannabisgruppe wurde ein besseres klinisches Ansprechen beobachtet als in der Placebogruppe, mit einer signifikanten Reduktion des CDAI um mehr als 100 Punkte bei 90% (10/11) der Patienten. In der Placebogruppe wurde nur bei 40% (4/10) der Patienten eine Reduktion des CDAI beobachtet und bei 30% (3/10) der Patienten wurde sogar eine Erhöhung des CDAI festgestellt. In der Studiengruppe wurde eine durchschnittliche Reduktion des CDAI von  $177 \pm 80$  im Vergleich zu  $66 \pm 98$  in der Placebogruppe ( $p = 0,005$ ) beobachtet. Eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach dem SF-36 wurde in der Cannabisgruppe nach 8 Wochen Behandlung beobachtet ( $p = 0,05$ ). Es wurde kein signifikanter Unterschied im CRP-Wert zwischen beiden Gruppen festgestellt. Darüber hinaus wurde laut den Autoren auch bei den anderen Blutuntersuchungen kein signifikanter Unterschied beobachtet (Naftali et al., 2013).

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Studien- und der Placebogruppe in Bezug auf Nebenwirkungen festgestellt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Schläfrigkeit, Übelkeit, Konzentrationsverlust, Gedächtnisverlust, Verwirrung und Schwindel (Naftali et al., 2013).

In dieser Studie führte Cannabis bei 45 % der Patienten zu einer klinischen Remission. Die beobachtete Verbesserung war ausschließlich symptomatisch, und es gab keinen objektiven Hinweis auf eine Verringerung der Entzündungsaktivität (Naftali et al., 2013).

In der Studie wurden keine genauen Werte zu den Ergebnissen der Blutuntersuchungen der Leber- und Nierenfunktion sowie des gesamten Blutbildes angegeben. Es wurden lediglich der Hämoglobinspiegel, der Hämatokrit, die Anzahl der weißen Blutkörperchen und das CRP angegeben. Dies stellt eine Limitation der Studie dar, da diese Werte eine wichtige Rolle spielen könnten.

**Naftali et al. (2017):** Die Wirksamkeit von oralen CBD bei Patienten mit aktivem MC wurde in einer randomisierten, doppelverblindeten, Placebo-kontrollierten Studie von Naftali et al. (2017) untersucht. In dieser Studie wurden Teilnehmer eingeschlossen, die an aktivem MC mit einem CDAI-Score zwischen 200 und 450 Punkte litten und zuvor erfolglos mit Steroiden, Thiopurinen oder TNF- $\alpha$ -Antagonisten behandelt wurden. Die Behandlungsgruppe erhielt Olivenöl mit extrahiertem CBD in einer Konzentration von 5% (5 mg/ml), während die Placebogruppe reines Olivenöl ohne Cannabinoide erhielt. 11 Patienten wurden randomisiert der Behandlungsgruppe zugeteilt. Sie erhielten zweimal täglich 2 ml Olivenöl mit CBD sublingual. Dies entspricht einer Tagesdosis von 20 mg CBD. 10 Patienten erhielten zweimal täglich 2 ml Placebo-Öl sublingual. Die Behandlung wurde über einen Zeitraum von 8 Wochen durchgeführt. Es folgte eine zweiwöchige Nachbeobachtung (Naftali et al.,

2017).

Die Patienten wurden zu den Zeitpunkten 0, 2, 8 und 10 Wochen mittels CDAI, medizinischem Interview und körperlicher Untersuchung untersucht. Ein Fragebogen zur Lebensqualität wurde zu den Zeitpunkten 0 und 8 Wochen ausgefüllt. Zur Erfassung der Nebenwirkungen wurde ein Fragebogen verwendet. Dieser beinhaltete eine Skala von 1 bis 7, wobei 1 für keine Symptome und 7 für sehr starke Symptome stand (Naftali et al., 2017).

Am Ende der Studie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf CDAI, CRP-Wert, Nebenwirkungen und Lebensqualität festgestellt sowie wurden keine Entzugserscheinungen berichtet. Diese Studie konnte keine positive Wirkung von niedrig dosiertem CBD auf Morbus Crohn nachweisen (Naftali et al., 2017).

**Naftali et al. (2021a):** Diese Studie untersuchte die Wirkung von CBD-reichem Cannabisöl zur Induktion einer Remission bei MC. Es wurde eine randomisierte, doppelverblindete, Placebo-kontrollierte klinische Studie mit Parallelgruppen durchgeführt. In dieser Studie wurden 56 Teilnehmer eingeschlossen, die an leichtem bis mittelschwerem MC mit einem CDAI-Score von  $\geq 200$  litten. Patienten durften ihre vorherige Behandlung fortsetzen, solange sie auf einer stabilen Dosis von 5-ASA für mindestens 4 Wochen, Immunmodulatoren und Biologika für mindestens 3 Monate sowie Kortikosteroide bei einer maximalen Dosis von 20 mg für 8 Wochen waren (Naftali et al., 2021a).

Die Behandlungsgruppe wurde mit 30 Patienten und die Placebogruppe mit 26 Patienten randomisiert zugewiesen. Beide Gruppen wurden nach 0, 2, 8, 10 Wochen mittels medizinischen Interviews und körperlicher Untersuchung untersucht. Für die klinische Bewertung wurden der CDAI-Score, die Anzahl der Stuhlgänge pro Tag, Bauchschmerzen und das allgemeine Wohlbefinden herangezogen. Die Lebensqualität wurde zu Beginn der Studie und am Ende der Intervention mit dem SF-36 erfasst. Die Patienten wurden gebeten, ihre allgemeine Zufriedenheit mit der Behandlung auf einer 7-Punkte-Skala (1 = überhaupt nicht zufrieden bis 7 = sehr zufrieden) anzugeben. Zusätzlich wurde die allgemeine Verbesserung spezifischer Symptome wie Gesundheit, Appetit, Libido und Konzentration auf einer 5-Punkte-Skala (1 = deutliche Verbesserung bis 5 = Verschlechterung) angegeben. Für die Bestimmung der Entzündung wurden Laborblutuntersuchungen (großes Blutbild, Leber- und Nierenfunktion sowie CRP), Stuhl-Calprotectin und endoskopische Parameter verwendet. Vor Beginn und nach 8 Wochen wurde eine Darmspiegelung durchgeführt (Naftali et al., 2021a).

Die Behandlungsgruppe erhielt sublinguales Avidel-Öl mit einer Konzentration von 16 % CBD und 4 % THC, während die Placebogruppe sublinguales Olivenöl mit Chlorophyll erhielt. Jeder Tropfen des Avidel-Öls enthielt 8 mg CBD und 2 mg THC. Die Anfangsdosis betrug 1 Tropfen zweimal täglich

vor den Mahlzeiten und wurde schrittweise erhöht, bis der Patient eine zufriedenstellende Wirkung verspürte oder Nebenwirkungen auftraten. Die maximal zulässige Dosis betrug 20 Tropfen pro Verabreichung, das heißt 40 Tropfen pro Tag, was insgesamt 320 mg CBD und 80 mg THC pro Tag entspricht. Die endgültige Dosis in der Behandlungsgruppe betrug 10 Tropfen pro Verabreichung. Die endgültige durchschnittliche Dosis betrug 80 mg CBD und 20 mg THC (Naftali et al., 2021a).

Nach 8 Wochen wurde eine signifikante Verringerung des CDAI-Scores im Vergleich zur Placebogruppe ( $p = 0,038$ ) berichtet. Dies resultierte aus einer Verbesserung der abdominalen Schmerzen und des Wohlbefindens, jedoch ohne signifikante Änderung in der Anzahl der Stuhlgänge. Außerdem wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Placebogruppe ( $p = 0,004$ ) berichtet. Bei den Laborparametern, einschließlich CRP und fäkales Calprotectin, wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet. In der Behandlungsgruppe glaubten 16 von 20 Patienten und in der Placebogruppe 8 von 20 ( $p = 0,01$ ), dass die Behandlung ihre Gesundheit verbessert hat. Die Patienten in der Studiengruppe berichteten über signifikante Verbesserungen bei Schlaf, Schmerzen, Schwellungen im Bauchraum, Appetit, allgemeinem Wohlbefinden und allgemeiner Zufriedenheit mit der Behandlung. Nach 8 Wochen der Behandlung wurde in der Cannabisgruppe keine Schwierigkeiten beim Absetzen der Anwendung berichtet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der Behandlungsgruppe waren Gedächtnisverlust, Schwindel und Verwirrung, jedoch waren diese nicht statistisch signifikant (Naftali et al., 2021a).

Das primäre Outcome wurde erreicht. Diese Veränderung kann jedoch hauptsächlich auf eine Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens und der Bauchschmerzen zurückgeführt werden, da die Veränderung der Anzahl der Stuhlgänge sowie die Entzündungsparameter und endoskopische Parameter nicht signifikant war. Die Ergebnisse zeigten, dass eine 8-wöchige Behandlung mit CBD-reichem Cannabisölextrakt CDAI auf ein leicht aktives Krankheitsniveau reduzieren und die Lebensqualität verbessern kann (Naftali et al., 2021a).

In der Studie wurden keine genauen Werte zu den Ergebnissen der Blutuntersuchungen der Leber- und Nierenfunktion sowie des gesamten Blutbildes angegeben. Lediglich der Hämoglobinspiegel und das CRP wurden dokumentiert. Dies stellt eine Limitation der Studie dar, da diese Werte eine wichtige Rolle spielen könnten.

**Irving et al. (2018):** Im Rahmen dieser Studie wurde Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von CBD-reichen Pflanzenextrakten bei Patienten mit CU untersucht. Das angewandte Studiendesign war randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert und wurde in Parallelgruppen durchgeführt. Teilnehmer wurden eingeschlossen, die an milde bis moderate CU litten. Die Patienten mussten während

der Studie und mindestens 2 Wochen vor Beginn der Studie mit einer stabilen Dosis von 5-ASA behandelt werden. Vor Beginn der Studie durften für eine gewisse Zeit keine systemischen Steroide, topischen Behandlungen der CU oder immunmodulierenden Medikamente eingenommen werden (Irving et al., 2018).

Randomisiert erhielten 29 Patienten die Behandlung mit Hartgelatine-Kapseln, die 50 mg CBD enthielten, während 31 Patienten in der Placebogruppe Placebo-Kapseln mit ausschließlichen Trägerstoffen bekamen. Diese wurden zweimal täglich oral eingenommen, 30 Minuten vor den Mahlzeiten am Morgen und am Abend. Die Dosierung wurde schrittweise über einen Zeitraum von zwei Wochen gesteigert, bis die Patienten eine maximale Dosis von 250 mg (5 Kapseln) zweimal täglich erreichten. Dies entsprach einer Tagesdosis von 500 mg CBD. Die Patienten wurden dann gebeten, diese Dosis für die verbleibenden 8 Wochen des Behandlungszeitraums beizubehalten (Irving et al., 2018).

Das primäre Outcome der Studie war der Anteil der Patienten, die am Ende der Studie Remission erreicht hatten, definiert als ein Mayo-Score von  $\leq 2$ . Der Mayo-Score wird zur Bewertung der Krankheitsaktivität bei CU verwendet und berücksichtigt verschiedene klinische Parameter, darunter die Häufigkeit von Stuhlgängen, den Blutungsgrad und den Schweregrad der Erkrankung. Ein höherer Score deutet auf eine höhere Krankheitsaktivität hin. Die sekundären Outcomes umfassten Veränderungen im Inflammatory Bowel Disease Questionnaires (IBDQ)-Score, im "Subject Global Impression of Change" (SGIC)-Score, der Schmerzen auf der NRS, Entzündungsmarker (CRP, Plasma-Interleukin und fäkales Calprotectin) sowie im Mayo-Score (Irving et al., 2018).

Nach 10 Wochen hatten 24% der Patienten in der Behandlungsgruppe (7/29 Patienten) und 26% in der Placebogruppe (8/31 Patienten) Remission erreicht. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Am Ende der Studie wurde die Krankheitsaktivität als 'normal' oder 'leicht' bei 77% in der Behandlungsgruppe und bei 52% in der Placebogruppe eingestuft. Der IBDQ-Gesamtscore stieg in beiden Gruppen, mit tendenziell größeren Verbesserungen in der Behandlungsgruppe. Anhand des SGIC-Scores konnte eine signifikante Verbesserung des Wohlbefindens in der behandelten Gruppe festgestellt werden. Laut der Autoren, im Verlauf der Studie wurde in beiden Behandlungsgruppen eine Verbesserung der Stuhlfrequenz und der rektalen Blutungen festgestellt. In der Behandlungsgruppe zeigten (66,7 %) Patienten eine Verbesserung ihres endoskopischen Subscores im Vergleich zu (38,5 %) Patienten in der Placebogruppe ( $P = 0,054$ ).

Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den klinischen Ansprechraten und Entzündungsparameter festgestellt. In beiden Gruppen wurde eine Verringerung des Mayo-Gesamtscores beobachtet, jedoch wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt (Irving et al., 2018).

In der Behandlungsgruppe traten Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von 90% auf, verglichen mit 48% in der Placebogruppe. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der Behandlungsgruppe waren Schwindel, Schläfrigkeit, Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen, Übelkeit, trockener Mund, Erbrechen, Infektionen der unteren Atemwege, Desorientierung und Müdigkeit. Diese sind alle relevant für die CBD-Behandlung. In der Placebogruppe traten hauptsächlich Nebenwirkungen auf, die mit gastrointestinalen Beschwerden in Zusammenhang stehen, die mit der zugrunde liegenden Erkrankung verbunden sind. In der Behandlungsgruppe war die Abbruchrate höher (13/29) als in der Placebogruppe (8/31). Von diesen 13 Patienten brachen 10 aufgrund von Nebenwirkungen ab, während es in der Placebogruppe nur 5 waren. Die Autoren sollten genau angeben, welche Nebenwirkungen zu den Abbrüchen geführt haben (Irving et al., 2018).

Eine bedeutende Einschränkung und Ungenauigkeit in dieser Studie war, dass die Kapseln mit CBD-reichen Pflanzenextrakten nicht hochrein waren und neben CBD auch eine Reihe anderer Verbindungen enthielten, insbesondere bis zu 4,7 % THC. Es ist möglich, dass viele der gemeldeten Nebenwirkungen in der Gruppe der CBD-reichen Pflanzenextrakte auf diesen THC-Gehalt zurückzuführen sind. Trotz der schlechten Verträglichkeit des CBD-reichen Pflanzenextrakts könnten Patienten, die ihn vertragen, potenziell therapeutische Vorteile haben (Irving et al., 2018).

**Naftali et al. (2021b):** In dieser Studie wurde die Wirkung von Cannabis auf die Verbesserung klinischer und entzündlicher Ergebnisse bei Patienten mit CU untersucht. In einer doppelverblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie erhielten Patienten entweder Zigaretten mit 0,5 g getrockneten Cannabisblüten mit 80 mg THC oder Placebo Zigaretten ohne THC für 8 Wochen. Die Zigaretten wurden maschinell hergestellt und enthielten 16% THC (80 mg THC), 0,5% Cannabigerol und 0,1% CBD. Am ersten Tag wurde mit einer halben Zigarette (0,25 g) begonnen und die Tagesdosis wurde schrittweise um 0,25 g gesteigert, bis die maximale tägliche Dosis von 0,5 g zweimal erreicht wurde (Naftali et al., 2021b).

Die Studienpopulation umfasste Patienten im Alter von 20 bis 80 Jahren mit leichter bis mittelschwerer UC, bei denen die Diagnose mindestens drei Monate vor der Einschreibung gestellt wurde. Der Schweregrad der Erkrankung wurde durch den Lichtiger-Scoring-Index von  $\geq 4$  und den Mayo-Endoskopie-Teilscore  $\geq 1$  bestimmt. Die Patienten durften ihre chronischen Medikamente gegen UC fortsetzen, solange sie auf einer stabilen Dosis waren. Steroide waren erlaubt, wenn die Patienten mindestens 8 Wochen vor der Einschreibung auf einer stabilen Dosis waren. Der Cannabisgruppe wurden 17 Patienten und der Placebogruppe 15 Patienten zugewiesen (Naftali et al., 2021b).

Das Protokoll umfasste eine zweiwöchige Screening-Periode zur Beurteilung der Baseline-Symptome,

gefolgt von einer achtwöchigen Behandlungsperiode und einer zweiwöchigen Nachbeobachtungsperiode nach Absetzen der Behandlung. Das primäre Outcome umfasste Verbesserung der Krankheitsaktivität (Lichtiger-Score) und die sekundären Outcomes umfassten Verbesserung des Mayo-Scores, des Stuhlgangs, der Bauchschmerzen der Lebensqualität. Die Entzündungsaktivität wurde durch eine Reihe von Laborblutuntersuchungen (großes Blutbild, Leber- und Nierenfunktion, CRP), fekäles Calprotectin und endoskopische Parameter beurteilt. Darmspiegelungen wurden zu Beginn der Studie (Woche 0) und am Ende der Intervention (Woche 8) durchgeführt (Naftali et al., 2021b).

In der Cannabisgruppe wurde im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante Verbesserung des Lichtiger-Scores ( $p = 0,006$ ), der Stuhlfrequenz ( $p = 0,006$ ), der abdominalen Schmerzen ( $p = 0,04$ ) und der Lebensqualität ( $p = 0,026$ ) festgestellt. Die Behandlungsgruppe berichtete über eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands, des Appetits, der Libido, der Konzentration und der Schmerzen. Bei den Laborparametern der Entzündungen (CRP, fäkales Calprotectin) wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt (Naftali et al., 2021b).

Die berichteten Nebenwirkungen waren mild und führten bei keinem Patienten zum Abbruch der Behandlung. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und keine Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der Cannabisgruppe waren Husten (41%), Schwindel (35%), Verwirrung (29%), Verhaltensänderung (23%) und Schläfrigkeit (11%), jedoch waren diese nicht statistisch signifikant (Naftali et al., 2021b).

Bei 5 Patienten (29 %) wurden Schwierigkeiten bei der Beendigung der Cannabisbehandlung berichtet (Naftali et al., 2021b). Die genauen Schwierigkeiten, die bei diesen Patienten auftraten, wurden in der Studie nicht im Detail untersucht. Es ist jedoch wichtig, solche Entzugssymptome zu untersuchen und darüber zu berichten, insbesondere da Cannabis ein Abhängigkeitsrisiko birgt.

Diese Studie zeigt, dass die Behandlung mit THC-reichem Cannabis bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer UC zu einer klinischen Verbesserung führt. Die klinische Wirkung von Cannabis steht nicht unbedingt im Zusammenhang mit seiner entzündungshemmenden Wirkung. Dennoch deuten die Ergebnisse auf eine mögliche Verringerung der Schleimhautentzündung bei UC-Patienten hin (Naftali et al., 2021b).

## 8. Diskussion

Die angewandte Methodik der vorliegenden Arbeit wird im Folgenden kritisch diskutiert und ihre

Limitationen werden aufgezeigt. Die Ergebnisse in Bezug auf die Forschungsfragen werden interpretiert und mögliche neue Forschungsfragen identifiziert. Die Limitationen der ausgewerteten Studien werden ebenfalls dargestellt.

In der vorliegenden Arbeit soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabis in der Therapie von muskuloskelettalen und gastrointestinalen Schmerzen im Zusammenhang mit RA, FM und CED untersucht werden. Dafür wurden 9 Randomisierte kontrollierte Studien ausgewertet. Diese werden im Folgenden sowohl inhaltlich als auch methodisch diskutiert.

## 8.1. Methodendiskussion

Die Auswertung der Studien ermöglichte einen Überblick über den aktuellen Forschungszustand bezüglich der Wirkung von Cannabis auf muskuloskelettale und gastrointestinale Schmerzen bei Patienten mit RA, FM und/oder CED. Dabei wurden auch die Nebenwirkungen der Cannabisbehandlung berücksichtigt. Das methodische Vorgehen war allerdings mit Einschränkungen verbunden.

Die systematische Literatursuche wurde lediglich in drei Datenbanken durchgeführt: PubMed, Cochrane und ScienceDirect. Dies sind zwar bedeutende Datenbanken, dennoch besteht die Möglichkeit, dass trotz der sorgfältigen Auswahl und Anwendung von relevanten Suchbegriffen und -strategien andere wichtige Studien übersehen wurden.

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden sorgfältig und möglichst klar definiert und festgelegt, wobei der Ausschluss der Studien nicht immer eindeutig erfolgte. Die Entscheidungen basierten zum Teil auf persönlichen Einschätzungen und Kenntnissen, was zu einer möglichen Verzerrung der Anzahl der eingeschlossenen Suchergebnisse führen kann.

Die Recherche erfolgte ausschließlich in den drei Datenbanken auf Englisch, da die Mehrheit der Literaturquellen in dieser Sprache verfügbar ist. Außerdem konnten nur Studien in Englisch oder Deutsch ausgewertet werden. In der vorliegenden Arbeit wurden die Studien allein von der Autorin ausgewählt und ausgewertet, was möglicherweise zu einer Limitation führen könnte, da die Interpretation und Verständlichkeit der Studien durch die individuelle Perspektive der Autorin beeinflusst sein können. Eine unabhängige Überprüfung der Ergebnisse durch einen zweiten Forscher könnte die Validität der Interpretationen verbessern.



## 8.2. Ergebnisdiskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studien ausgewertet, da sie einen hohen Evidenzgrad aufweisen (Blümle et al., 2019, S. 281). In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse von neun Studien diskutiert, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden. Allerdings wiesen auch diese Studien Limitationen auf. Diese Limitationen wurden teilweise in dem Abschnitt Ergebnisse dargestellt. In diesem Abschnitt werden die gemeinsamen Limitationen zwischen allen Studien erörtert.

Die Studien weisen einige Limitationen auf, darunter eine niedrige Stichprobengröße und kurze Studiendauer. Das beeinträchtigt die statistische Präzision der Analyse und könnte zu einer Einschränkung der Repräsentativität der Ergebnisse führen (Kafil et al., 2018b, 2018a). In allen Studien durften die Teilnehmer ihre Behandlung fortsetzen, solange sie eine stabile Dosis für eine festgelegte Zeitspanne einnahmen. Daher lässt sich nicht eindeutig schließen, ob der Nutzen ausschließlich auf die Kombination von Therapien zurückzuführen ist. In den eingeschlossenen Studien wurden Personen mit psychischen Erkrankungen, Drogenmissbrauch oder einem früheren Cannabiskonsum in der Vorgeschichte nicht berücksichtigt. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da diese Faktoren einen Einfluss auf die Sicherheit und das Suchtrisiko von Cannabistherapien haben können. Es ist wichtig, solche Aspekte in zukünftigen Studien zu berücksichtigen. Die Natur des Cannabiskonsums erschwert die Durchführung eines doppelblinden Studiendesigns, was zu einem möglichen Bias führen kann (Kafil et al., 2018b, 2018a). Trotz Bemühungen in nahezu allen Studien waren die meisten Teilnehmer in der Lage zu erkennen, ob sie der Placebogruppe oder der Behandlungsgruppe zugeordnet waren. Trotz der Limitationen der Studien war es möglich, die Forschungsfragen zu beantworten und positive Auswirkungen von Cannabis auf muskuloskelettale und gastrointestinale Schmerzen zu identifizieren.

Die Verabreichungsmethoden in den untersuchten Studien variierten und umfassten orale Einnahme, oromucosale Sprays, Dampfinhalation und Verabreichung über Zigaretten. Darüber hinaus wurden unterschiedliche Dosierungen verwendet, die eine große Bandbreite abdecken.

Von diesen neun Studien befassen sich vier mit muskuloskelettalen Schmerzen. Eine dieser Studien untersuchte die Wirkung von Cannabis auf Schmerzen, Krankheitsaktivität und Lebensqualität bei RA, während die verbleibenden drei Studien die Wirkung von Cannabis auf Schmerzen und die Beeinträchtigung der Lebensfunktionalität durch die Erkrankung bei FM untersuchten. In den Studien im Bereich der muskuloskelettalen Schmerzen wurde hauptsächlich die Schmerzformen sowie die Intensität der Schmerzen untersucht. Neben der aktuellen Schmerzintensität wurden auch oft die Schmerzstärke, die noch tolerierbar war und als zufriedenstellend empfunden wurde, erfasst. Zusätzlich

wurden Alltagsaktivitäten, Schlafqualität, Stimmungen und Belastbarkeit erfasst.

Die Verbesserung des DAS-28-Scores bei RA in Blake et al. (2006) weist auf eine Unterdrückung der Entzündungsaktivität hin, was auf einen potenziellen Einfluss auf das Immunabwehrsystem hinweisen könnte. In Tiermodellen wurde gezeigt, dass die Behandlung mit CBD effektiv das Fortschreiten von Arthritis in einem murinen Kollagen-induzierten Arthritis-Modell blockiert. Ebenso wurde festgestellt, dass die Aktivierung der CB2-Rezeptoren die Synovitis und Gelenkzerstörung bei Mäusen mit kollageninduzierter Arthritis verringert (Almogi-Hazan & Or, 2020, S. 8).

In allen ausgewerteten Studien im Bereich muskuloskelettaler Schmerzen wurde THC in der Behandlung verwendet, sei es in natürlicher Form oder synthetischer Form wie Nabilon. Es wurde bestätigt, dass THC eine analgetische Wirkung aufweist. In der Studie von Van de Donk et al. (2019) war die schmerzlindernde Wirkung ausschließlich auf THC-haltige Cannabissorten beschränkt. Auf der anderen Seite zeigte die Cannabissorte mit einem hohen CBD-Gehalt (Bedrolite) keine Schmerzlinderung. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Studie von Chaves et al. (2020) gefunden, bei der THC-reiche Cannabis-Sorten zu einer Verringerung des FIQ und einer Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens führten. Dies deutet darauf hin, dass THC-reiches Cannabis, unabhängig von der Verabreichungsform (oral oder Inhalation), positive Wirkungen auf Fibromyalgie haben können.

Aus den Ergebnissen der Studien lässt sich ableiten, dass die Behandlung mit Cannabis analgetische Wirkung und positive Auswirkungen auf die Krankheitsaktivität und die Lebensqualität, die Schlafqualität sowie das allgemeine Wohlbefinden bei RA und FM haben kann. Es wurde festgestellt, dass diese Therapieoptionen positive Auswirkungen auf die Druckschmerzschwelle und spontane Schmerzen und die allgemeine Krankheitsbeeinträchtigung bei FM sowie auf die morgendlichen Schmerzen bei Bewegung bei RA haben. Allerdings zeigten sie keine Wirkung auf die Morgensteifigkeit bei RA und die Tenderpunkte und deren Schmerzschwelle bei FM.

In Tiermodellen zeigen Studien, dass CB1- und CB2-Agonisten Entzündungs-induzierte Allodynie umkehren können. Die CB2-Rezeptoren im Rückenmark von Ratten wird unter Entzündungsbedingungen aktiviert, was auf eine Schmerzlinderung hinweist. Zudem können Cannabinoide Schmerzsignale im Rückenmark blockieren, was zu einer Linderung von neuropathischen Schmerzen führen kann. Es wurde auch beobachtet, dass Cannabinoide die C-Faser-vermittelten Potenziale an Neuronen des Rückenmarks von Ratten mit neuropathischen Schmerzen unterdrücken können (Pantoja-Ruiz et al., 2022, S. 144).

Im Bereich der gastrointestinalen Schmerzen wurden insgesamt fünf Studien ausgewertet. Drei dieser Studien befassten sich mit der Erkrankung MC, während die verbleibenden zwei Studien die Erkrankung

UC untersuchten. Die Studien in diesem Bereich haben sich hauptsächlich mit verschiedenen Aspekten der Erkrankung, wie Entzündungen und immunologische Reaktionen, beschäftigt. Als primäre Outcome-Maßnahmen konzentrierten sich die Studien hauptsächlich auf das Erreichen einer Remission und die Verringerung der Krankheitsaktivität sowie auf klinische Antworten und Entzündungsparameter. Schmerzen wurden in diesen Studien eher als sekundärer Outcome betrachtet und standen nicht im Mittelpunkt der Untersuchungen.

Die Studie von Naftali et al. (2013) ergab, dass eine Behandlung mit THC-reichen Cannabiszigaretten bei Patienten mit MC zu einer Verbesserung der Krankheitsaktivität (geringere CDAI-Scores) und der Lebensqualität führte, jedoch ohne Änderungen in Entzündungsparametern wie dem CRP-Wert. Eine ähnliche Tendenz wurde in der Studie von Naftali et al. (2021b) bei Patienten mit CU beobachtet, bei der ebenfalls THC-reiche Zigaretten verwendet wurden. Es gab eine deutliche Verringerung des Lichtiger-Krankheitsaktivitätsindex und eine Verbesserung der wichtigsten CED-bedingten klinischen Symptome, einschließlich Bauchschmerzen und Anzahl der Stuhlgänge pro Tag.

Die Studie von Naftali et al. (2021a) untersuchte die Wirkung von CBD-reichem Cannabisöl bei Patienten mit MC und zeigte eine signifikante Reduktion des CDAI-Scores sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. Die Behandlung mit CBD-reichen Kapseln in Irving et al. (2018) zeigte auch ähnliche positive Auswirkungen auf CU. Wiederum wurden keine signifikanten Veränderungen der Entzündungsparameter festgestellt, was darauf hinweist, dass die klinischen Verbesserungen möglicherweise auf symptomatische Effekte zurückzuführen sind.

In den vier oben genannten Studien wurde THC in den Behandlungen verwendet. Die einzige Studie, in der THC nicht vorhanden war und nur CBD in Olivenöl verwendet wurde, war die von Naftali et al. (2017), und in dieser Studie wurde keine Wirksamkeit der Behandlung festgestellt. Das deutet darauf hin, dass eine niedrige Dosis von CBD allein zwar sicher, aber nicht wirksam ist.

Die unterschiedlichen Wirkungen von CBD und THC auf das ECS könnten die beobachteten Unterschiede in der klinischen Wirkung erklären. CBD interagiert hauptsächlich mit den CB2-Rezeptoren im peripheren Nervensystem und hat entzündungshemmende und schmerzlindernde Eigenschaften, während THC sowohl mit den CB1- als auch den CB2-Rezeptoren interagiert, hauptsächlich im zentralen Nervensystem, was zu seinen psychoaktiven Effekten führt. Die synergistische Wirkung von CBD und THC auf die CB1- und CB2-Rezeptoren im enterischen Nervensystem könnte dazu beitragen, die positiven Auswirkungen auf muskuloskeletale und gastrointestinale Schmerzen zu erklären, ohne dass signifikante Veränderungen in den entzündlichen Biomarkern beobachtet wurden (Naftali et al., 2021b, S. 9).

Eine wichtige Erkenntnis aus diesen Studien ist, dass sowohl THC-reiche Cannabispräparate als auch CBD-reiche Extrakte einen potenziellen therapeutischen Nutzen für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Krankheitsaktivität bei CED haben können.

Basierend auf den Studienempfehlungen ist es ratsam, mit niedrigen Dosen zu beginnen und die Dosis entsprechend den klinischen Symptomen und Nebenwirkungen anzupassen. Dies hilft, mögliche Risiken zu minimieren, insbesondere bei Patienten, die zuvor keine Erfahrung mit Cannabis hatten (Strand et al., 2023, S. 13).

Nebenwirkungen traten häufig auf, waren jedoch überwiegend leicht bis mäßig ausgeprägt, und die Behandlungen wurden im Allgemeinen gut vertragen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in nahezu alle Studien waren Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Verwirrtheit, Konzentrationsschwäche, Übelkeit, Gedächtnisverlust, Verhaltensänderungen und Schläfrigkeit. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen variierte je nach Verabreichungsmethode und Dosierung der Cannabinoide zwischen den Studien. Andere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichungsmethode, wie das Einatmen durch Zigaretten, führten zu Husten, Halsschmerzen und unangenehmem Geschmack im Mund. In einer Studie wurde über Schwierigkeiten beim Absetzen der Cannabisbehandlung berichtet, was ebenfalls in Bezug auf das Abhängigkeitsrisiko berücksichtigt werden muss. Die langfristigen Nebenwirkungen sowie die Dosierung und die verschiedenen Zusammensetzungen der Cannabinoide müssen weiter erforscht werden, um ein besseres Verständnis für die Sicherheit und Wirksamkeit zu erlangen.

Weitere umfangreiche Studien mit größeren Stichprobengrößen, längeren Interventionszeiträumen und einer vielfältigeren Auswahl an Cannabis und Cannabinoiden sind erforderlich, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapieoptionen besser zu verstehen. Zusätzliche Forschung mit einer breiteren Palette untersuchter Parameter kann die analgetische und entzündungshemmende Wirkung von Cannabis besser darstellen, insbesondere im Bereich der gastrointestinalen Schmerzen. Dies könnte dazu beitragen, die analgetische Wirkung von Cannabis spezifischer zu charakterisieren.

## 9. Fazit

Unter der Durchführung einer systematischen Literaturrecherche wurde die Wirksamkeit der Therapie mit Cannabis bei chronischen muskuloskelettalen und gastrointestinalen Schmerzen untersucht. Als Beispiel wurden die Erkrankungen RA, FM, MC, CU berücksichtigt.

Trotz vorliegender Limitationen bezüglich des methodischen Vorgangs sowie der Suchergebnisse

konnten die Forschungsfragen mithilfe der Forschungsstudien beantwortet werden. Zusammenfassend zeigt die Auswertung der vorliegenden Studien einen aktuellen Überblick über die Wirkung von Cannabis auf muskuloskelettale und gastrointestinale Schmerzen bei Patienten mit RA, FM und CED. Die Behandlung mit Cannabis, insbesondere THC-reichen Präparaten, zeigte eine signifikante Verbesserung der Schmerzsymptome sowie der Krankheitsaktivität und Lebensqualität bei RA und FM. Die Untersuchungen deuten darauf hin, dass THC eine analgetische Wirkung haben kann, die möglicherweise auf die Interaktion mit CB-Rezeptoren im zentralen und peripheren Nervensystem zurückzuführen ist. Im Bereich der CED zeigten sowohl THC-reiche als auch CBD-reiche Präparate positive Auswirkungen auf die Krankheitsaktivität und Lebensqualität, jedoch ohne signifikante Veränderungen in den Entzündungsparametern. Die synergistische Wirkung von CBD und THC auf die CB-Rezeptoren im enterischen Nervensystem könnte die beobachteten positiven Effekte auf muskuloskelettale und gastrointestinale Schmerzen erklären. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die Studien einige methodische Einschränkungen aufweisen, darunter eine niedrige Stichprobengröße, kurze Studiendauer und mögliche Verzerrungen aufgrund der Natur des Cannabiskonsums. Darüber hinaus sind weitere Untersuchungen zu den Langzeitwirkungen, optimalen Dosierungen und verschiedenen Zusammensetzungen der Cannabinoide erforderlich, um ein umfassendes Verständnis für die Sicherheit und Wirksamkeit von Cannabistherapien bei muskuloskelettalen und gastrointestinale Schmerzen zu erlangen.

Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass Cannabis eine vielversprechende Option zur Behandlung von Schmerzen bei RA, FM und CED sein könnte, jedoch waren die Cannabisbehandlungen mit Nebenwirkungen verbunden. Weitere gut kontrollierte klinische Studien sollen durchgeführt werden, um die bestmöglichen Therapieansätze zu entwickeln und potenzielle Risiken zu minimieren.

## Literaturverzeichnis

Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., Birnbaum, N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M. W., Hobbs, K., Huizinga, T. W. J., Kavanaugh, A., ... Hawker, G. (2010). 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(9), 1580–1588. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>

Almogi-Hazan, O., & Or, R. (2020). Cannabis, the Endocannabinoid System and Immunity-the Journey from the Bedside to the Bench and Back. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(12), 4448. <https://doi.org/10.3390/ijms21124448>

Almutairi, K., Nossent, J., Preen, D., Keen, H., & Inderjeeth, C. (2021). The global prevalence of rheumatoid arthritis: A meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatology International*, *41*(5), Article 5. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04731-0>

Aster, H.-C., & Sommer, C. (2019). Chronischer Schmerz und Gesellschaft. *Der Schmerz*, *33*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-0375-1>

Balestrieri, P., Ribolsi, M., Guarino, M. P. L., Emerenziani, S., Altomare, A., & Cicala, M. (2020). Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*, *12*(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/nu12020372>

*Behandlung und Krankheitskosten des Fibromyalgiesyndroms in Deutschland*. (2024, Januar 7). [springermedizin.de. https://www.springermedizin.de/behandlung-und-krankheitskosten-des-fibromyalgiesyndroms-in-deut/8562006](https://www.springermedizin.de/behandlung-und-krankheitskosten-des-fibromyalgiesyndroms-in-deut/8562006)

Bilbao, A., & Spanagel, R. (2022). Medical cannabinoids: A pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Medicine*, *20*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02459-1>

Blake, D. R., Robson, P., Ho, M., Jubb, R. W., & McCabe, C. S. (2006). Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, *45*(1), 50–52. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei183>

Blümle, A., Lagrèze, W. A., & Motschall, E. (2019). [Systematic literature search in PubMed: A short introduction]. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, *78*(2), 155–172. <https://doi.org/10.1007/s00393-019->

- Chaves, C., Bittencourt, P. C. T., & Pelegrini, A. (2020). Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 21(10), 2212–2218. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa303>
- Chayasirisobhon, S. (2020). Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. *The Permanente Journal*, 25, 1–3. <https://doi.org/10.7812/TPP/19.200>
- Crocq, M.-A. (2020). History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 22(3), Article 3. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq>
- Deighton, C., O'Mahony, R., Tosh, J., Turner, C., Rudolf, M., & Guideline Development Group. (2009). Management of rheumatoid arthritis: Summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 338, b702. <https://doi.org/10.1136/bmj.b702>
- Farinon, B., Molinari, R., Costantini, L., & Merendino, N. (2020). The seed of industrial hemp (*Cannabis sativa* L.): Nutritional Quality and Potential Functionality for Human Health and Nutrition. *Nutrients*, 12(7), 1935. <https://doi.org/10.3390/nu12071935>
- Fitzcharles, M.-A., Baerwald, C., Ablin, J., & Häuser, W. (2016). Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 30(1), 47–61. <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0084-3>
- Fraenkel, L., Bathon, J. M., England, B. R., St Clair, E. W., Arayssi, T., Carandang, K., Deane, K. D., Genovese, M., Huston, K. K., Kerr, G., Kremer, J., Nakamura, M. C., Russell, L. A., Singh, J. A., Smith, B. J., Sparks, J. A., Venkatachalam, S., Weinblatt, M. E., Al-Gibbawi, M., ... Akl, E. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, 73(7), Article 7. <https://doi.org/10.1002/acr.24596>
- Gioia, C., Lucchino, B., Tarsitano, M. G., Iannuccelli, C., & Di Franco, M. (2020). Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients*, 12(5), 1456. <https://doi.org/10.3390/nu12051456>
- Häuser, W., Neugebauer, E. A. M., & Petzke, F. (2015). [Healthcare services research on pain in Germany: A survey]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 29. <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0033-1>
- Hill, K. P., Palastro, M. D., Johnson, B., & Ditre, J. W. (2017). Cannabis and Pain: A Clinical Review. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2(1), 96–104. <https://doi.org/10.1089/can.2017.0017>

- Hoffmann, J. C., Klump, B., Kroesen, A., & Siegmund, B. (Hrsg.). (2020). *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: In Klinik und Praxis*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-59104-8>
- Iftikhar, A., Zafar, U., Ahmed, W., Shabbir, M. A., Sameen, A., Sahar, A., Bhat, Z. F., Kowalczewski, P. Ł., Jarzębski, M., & Aadil, R. M. (2021). Applications of Cannabis Sativa L. in Food and Its Therapeutic Potential: From a Prohibited Drug to a Nutritional Supplement. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(24), 7699. <https://doi.org/10.3390/molecules26247699>
- Irving, P. M., Iqbal, T., Nwokolo, C., Subramanian, S., Bloom, S., Prasad, N., Hart, A., Murray, C., Lindsay, J. O., Taylor, A., Barron, R., & Wright, S. (2018). A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Pilot Study of Cannabidiol-rich Botanical Extract in the Symptomatic Treatment of Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 24(4), 714–724. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy002>
- Karila, L., Roux, P., Rolland, B., Benyamina, A., Reynaud, M., Aubin, H.-J., & Lancon, C. (o. J.). Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use: A Review. *Current Pharmaceutical Design*, 20(25), 4112–4118.
- Kiefer, A., Eckert-Lill, C., Bussick, D., Hörnig, M., & Reimann, H. (2019). [Cannabis for medical purposes and its prescription]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 62(7), 811–817. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02970-6>
- Kumar, P., Mahato, D. K., Kamle, M., Borah, R., Sharma, B., Pandhi, S., Tripathi, V., Yadav, H. S., Devi, S., Patil, U., Xiao, J., & Mishra, A. K. (2021). Pharmacological properties, therapeutic potential, and legal status of Cannabis sativa L.: An overview. *Phytotherapy Research: PTR*, 35(11), 6010–6029. <https://doi.org/10.1002/ptr.7213>
- Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M., & Vrana, K. E. (2022). Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*, 107(3–4), 131–149. <https://doi.org/10.1159/000521683>
- Lin, Y.-J., Anzaghe, M., & Schülke, S. (2020). Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, 9(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
- Maffei, M. E. (2020). Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), Article 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21217877>



- Marques, A. P., Santo, A. de S. do E., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2017). Prevalence of fibromyalgia: Literature review update. *Revista Brasileira De Reumatologia*, *57*(4), 356–363. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.005>
- Merkesdal, S., Huelsemann, J. L., Mittendorf, T., Zeh, S., Zeidler, H., & Ruof, J. (2006). Produktivitätskosten der rheumatoiden Arthritis in Deutschland: Kostenzusammensetzung und Prädiktion der Hauptkostenkomponenten. *Zeitschrift für Rheumatologie*, *65*(6), Article 6. <https://doi.org/10.1007/s00393-005-0024-1>
- Naftali, T., Bar-Lev Schleider, L., Almog, S., Meiri, D., & Konikoff, F. M. (2021). Oral CBD-rich Cannabis Induces Clinical but Not Endoscopic Response in Patients with Crohn’s Disease, a Randomised Controlled Trial. *Journal of Crohn’s & Colitis*, *15*(11), 1799–1806. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab069>
- Naftali, T., Bar-Lev Schleider, L., Dotan, I., Lansky, E. P., Sklerovsky Benjaminov, F., & Konikoff, F. M. (2013). Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn’s disease: A prospective placebo-controlled study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, *11*(10), 1276-1280.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.034>
- Naftali, T., Bar-Lev Schleider, L., Scklerovsky Benjaminov, F., Konikoff, F. M., Matalon, S. T., & Ringel, Y. (2021). Cannabis is associated with clinical but not endoscopic remission in ulcerative colitis: A randomized controlled trial. *PloS One*, *16*(2), e0246871. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246871>
- Naftali, T., Mechulam, R., Marii, A., Gabay, G., Stein, A., Bronshtain, M., Laish, I., Benjaminov, F., & Konikoff, F. M. (2017). Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn’s Disease, a Randomized Controlled Trial. *Digestive Diseases and Sciences*, *62*(6), 1615–1620. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4540-z>
- Ochsenkühn, T., Szokodi, D., & Tillack, C. (2019). [A short and pragmatic guide through diagnostics and therapies of chronic inflammatory bowel diseases]. *MMW Fortschritte der Medizin*, *161*(Suppl 3), 52–60. <https://doi.org/10.1007/s15006-019-0857-1>
- Otón, T., & Carmona, L. (2019). The epidemiology of established rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *33*(5), Article 5. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101477>
- Pacher, P., Kogan, N. M., & Mechoulam, R. (2020). Beyond THC and Endocannabinoids. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *60*, 637–659. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox->

010818-021441

Pagliai, G., Giangrandi, I., Dinu, M., Sofi, F., & Colombini, B. (2020). Nutritional Interventions in the Management of Fibromyalgia Syndrome. *Nutrients*, *12*(9), Article 9.

<https://doi.org/10.3390/nu12092525>

Pantoja-Ruiz, C., Restrepo-Jimenez, P., Castañeda-Cardona, C., Ferreirós, A., & Rosselli, D. (2022). Cannabis and pain: A scoping review. *Brazilian Journal of Anesthesiology (Elsevier)*, *72*(1), 142–151.

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.06.018>

Radu, A.-F., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, *10*(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>

Rogan, S., & Taeymans, J. (2019). Sport hilft bei chronischen muskuloskelettalen Schmerzen. *Der Schmerzpatient*, *2*(03), 120–125. <https://doi.org/10.1055/a-0888-1940>

Rossi, A., Di Lollo, A. C., Guzzo, M. P., Giacomelli, C., Atzeni, F., Bazzichi, L., & Di Franco, M. (2015). Fibromyalgia and nutrition: What news? *Clinical and Experimental Rheumatology*, *33*(1 Suppl 88), Article 1 Suppl 88.

Saez, A., Herrero-Fernandez, B., Gomez-Bris, R., Sánchez-Martinez, H., & Gonzalez-Granado, J. M. (2023). Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/ijms24021526>

Schnorbach, M.-T., & Kruis, W. (2021). Krankheitskosten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen in Deutschland. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, *59*(11), Article 11. <https://doi.org/10.1055/a-1174-0670>

Seyedian, S. S., Nokhostin, F., & Malamir, M. D. (2019). A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of Medicine and Life*, *12*(2), Article 2. <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0075>

Siracusa, R., Paola, R. D., Cuzzocrea, S., & Impellizzeri, D. (2021). Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(8), 3891. <https://doi.org/10.3390/ijms22083891>

Skrabek, R. Q., Galimova, L., Ethans, K., & Perry, D. (2008). Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *The Journal of Pain*, *9*(2), 164–173. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.09.002>

Turgeman, I., & Bar-Sela, G. (2017). Cannabis Use in Palliative Oncology: A Review of the Evidence

for Popular Indications. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*, 19(2), 85–88.

van de Donk, T., Niesters, M., Kowal, M. A., Olofsen, E., Dahan, A., & van Velzen, M. (2019). An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*, 160(4), 860–869.

<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464>

Wasserman, A. M. (2011). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *American Family Physician*, 84(11), Article 11.

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., Winfield, J. B., & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*, 62(5), Article 5. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>

Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A. G., Farber, S. J., Fiechtner, J. J., Michael Franklin, C., Gatter, R. A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A. S., Masi, A. T., ... Sheon, R. P. (1990). The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 33(2), 160–172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>

Zhang, Y.-Z., & Li, Y.-Y. (2014). Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 20(1), 91–99. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>

Zhao, M., Gönczi, L., Lakatos, P. L., & Burisch, J. (2021). The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *Journal of Crohn's & Colitis*, 15(9), Article 9.

<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab029>

Zink, A., & Albrecht, K. (2016). Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? *Zeitschrift für Rheumatologie*, 75(4), 346–353. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0094-2>

# Anhang

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der Studienergebnisse

| Studie                   | Problem   | Population  | Intervention  | Control  | Outcome (relevant für diese Arbeit)   | Ergebnisse   |
|--------------------------|---|---|---|--|---|--|
| Blake et al., 2006       | Die Wirksamkeit eines cannabisbasierten Medikaments zur Behandlung von Schmerzen bei RA   | Patienten mit RA, die durch Standardmedikamente nicht ausreichend kontrolliert wurde.<br><br>-Durchschnittsalter 62,8 Jahre<br><br>-Vor der Einschreibung auf eine stabile Dosis:<br><br>- NSAR- und Prednisolon-Regime einen Monat<br><br>- DMARDs für drei Monate | n=31<br><br>1 bis 6 Anwendungen eines oromukosalen Sprays mit 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD pro Anwendung<br><br>-Endgültige Tagesdosis: 5,4 Anwendungen<br><br>-Für 5 Wochen   | n=27<br><br>Placebo Spray  | Primäres Outcome:<br><br>-Schmerzen bei Bewegung (NRS)<br><br>Sekundäres Outcome:<br><br>-Krankheitsaktivität (DAS-28)<br><br>-Schmerzen in Ruhezustand<br><br>-Morgensteifigkeit<br><br>-Schlafqualität<br><br>- SF-MPQ<br><br>-Nebenwirkungen | -Signifikante Verbesserung der Morgenschmerzen bei Bewegung und in Ruhe in der CBM-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe<br><br>-Signifikante Verbesserung der Schlafqualität und SF-MPQ-Score bei derzeitigen Schmerzen in der CBM-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe<br><br>-Signifikante analgetische Wirkung in der CBM-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe<br><br>-Signifikante Verringerung der Krankheitsaktivität (DAS-28)<br><br>-In der CBM-Gruppe traten überwiegend leichte bis mäßige Nebenwirkungen auf   |
| Skrabek et al., 2008     | Die Wirksamkeit von Nabilon bei der Behandlung von Schmerzen und der Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit FM             | -Patienten mit FM im Alter zwischen 18 bis 70 Jahren mit Schmerzen trotz oraler Medikamente<br><br>-Keine vorherige Verwendung oraler Cannabinoide zur Schmerzbehandlung<br><br>-Diagnose nach ACR-Kriterien von 1990   | n=15<br><br>-0,5 mg Nabilon oral einmal vor dem Schlafengehen für 1 Woche<br><br>-Nach einer Woche Erhöhung auf 0,5 mg zweimal /Tag<br><br>-Aufdosierung auf die maximale Dosis von 1 mg zweimal täglich.<br><br>-Für 4 Wochen  | n=18<br><br>Placebo  | Primäres Outcome:<br><br>-Schmerzen (VAS)<br><br>Sekundäres Outcome:<br><br>-Anzahl an Tenderpunkte und ihre Schmerzintensität<br><br>-Nebenwirkungen<br><br>- Krankheitsbeeinträchtigung FIQ & VAS   | -Keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Baseline in Bezug auf die Anzahl der Tender Points und deren Schmerzintensität<br><br>-Keine statistisch signifikanten Unterschiede von der Baseline in den Ergebnisparametern in der Nabilon-Gruppe (2 Wochen)<br><br>-Statistisch signifikante Verbesserungen der Krankheitsbeeinträchtigung in der Nabilon-Gruppe in den VAS und FIQ (4 Wochen)<br><br>-keine signifikanten Unterschiede zwischen der Nabilon- und der Placebogruppe (8 Wochen)<br><br>-Nebenwirkungen traten in der mit Nabilon-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe sowohl nach 2 als auch nach 4 Wochen Behandlung häufiger auf  |
| Van de Donk et al., 2019 | Die schmerzlindernde Wirkung von Cannabis in pharmazeutischer Qualität bei Patienten mit chronischen Schmerzen im Zusammenhang mit FM | Weibliche Teilnehmer über 18 Jahre alt, die mit FM nach ACR-Kriterien von 2010 diagnostiziert<br><br>-Schmerz-Score $\geq 5$<br><br>-Widespread Pain Index $\geq 7$<br><br>-Symptomschwereskala $\geq 5$  | n=20<br><br>Dampf zum Einatmen<br><br>- <b>Bedrocan</b> : enthält 22% THC (220 mg/g) und weniger als 1% CBD. 100 mg pro Verabreichung wurden verwendet. Das enthielt 22,4 mg THC und weniger als 1 mg CBD<br><br>- <b>Bediol</b> : enthält 6,3% THC (63 mg /g) und 8% CBD (80 mg/g). 200 mg pro Verabreichung wurden verwendet. Das enthielt 13,4 mg THC und 17,8 mg CBD<br><br>- <b>Bedrolite</b> : enthält 9% CBD (90 mg /g) und weniger als 1% THC. 200 mg pro Verabreichung wurden verwendet. Das enthielt 18,4 mg CBD und weniger als 1 mg THC | n=20<br><br>Placebo<br>Bedrocan<br>Dampf zum Einatmen ohne Cannabinoide aber mit angepasstem Feuchtigkeitsgehalt und Terpenoidprofil | -Linderung von experimentellen Druckschmerzen, elektrischen Schmerzen und spontanen Schmerzen<br><br>-Fragebögen von Bowdle und Bond-Lader  | -Signifikante Erhöhung der Druckschmerzschwelle in der Bedrocan und Bediol (hoher Gehalt an THC) im Vergleich zur Placebo-Gruppe<br><br>-Inhalation von CBD reduziert die analgetische Wirkung von THC<br><br>-Keine der Behandlungen zeigte eine stärkere Wirkung als Placebo auf spontane Schmerzwerte<br><br>-Im Vergleich zu Placebo wurde bei Bediol eine signifikant höhere Anzahl an Patientinnen beobachtet, die eine Abnahme des spontanen Schmerzes um 30% erfahren haben<br><br>-Bei Bedrolite wurde keine analgetische Wirkung in Modelle für spontanen oder ausgelösten Schmerz beobachtet<br><br>-Signifikante Unterschiede der Ergebnisse der Fragebögen von Bowdle und Bond-Lader zeigten bei Bedrocan und Bediol im Vergleich zu Placebo, insbesondere bei den Werten "High", "externe Wahrnehmung" und "Wachsamkeit".<br><br>-Alle drei Behandlungen außer Placebo waren mit mehreren Nebenwirkungen verbunden |
| Chaves et al., 2020      | Die Wirksamkeit von THC-reichem Cannabisöl auf die Symptomatik und Lebensqualität bei FM-   | Weibliche Teilnehmer > 18 Jahre mit mittelschweren bis schweren FM-   | n=8<br><br>THC-reiches Cannabisöl mit einer Konzentration von 24,44mg/ml  | n=9<br><br>Placebo<br>Olivenöl mit   | -Lebensqualität<br><br>-Symptome  | -Signifikante Verringerung der Krankheitsbeeinträchtigung FIQ-Score in der Cannabisgruppe im Vergleich zur Placebogruppe nach 8 Wochen (p=0,005)   |

|                       |  |  |  |  |   |  |
|-----------------------|--|--|--|--|---|--|
|                       | Patienten  | Symptomen (d.h funktionellen Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten) trotz angewandter Therapien und mindestens einer ärztlichen oder pflegerischen Konsultation<br><br>-Diagnose nach ACR-Kriterien von 2010  | THC und 0,51 mg/ml CBD sowie geringe Menge anderer Cannabinoide<br><br>-Anfangsdosis: ein sublinguales Tropfen (1,2 mg THC und 0,02 mg CBD) /Tag<br><br>-Dosiserhöhungen wurden mit maximal einem Tropfen zu jedem Bewertungszeitpunkt<br><br>-Die mittlere Dosis bei der Bewertung nach der Intervention waren 3,6 Tropfen Cannabisöl (4,4 mg THC und 0,08 mg CBD)<br><br>-Für 8 Wochen | essbarem braunem Farbstoff   | -Körperliche Funktionalität<br><br>- Krankheitsbeeinträchtigung FIQ-Score<br><br>- Klinische Wirkungen und Nebenwirkungen   | -Extrem signifikante Verringerung des FIQ (P<0,001) mit Cannabisöl<br><br>-Signifikante Verbesserung der Werte „Wohlfühlen“, „Arbeitsfähigkeit“ und „Schmerz“ in der Cannabisgruppe im Vergleich zu Placebo<br><br>-Kein schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten   |
| Naftali et al., 2013  | Kann Cannabis bei Patienten mit aktivem MC eine Remission auslösen?                                    | -Patienten mit aktivem MC, CDAI_Score zwischen 200 und 450 Punkten<br><br>-Mindestens eine Form der medizinischen Behandlung der Krankheit ist fehlgeschlagen<br><br>Vor der Einschreibung auf eine stabile Dosis:<br><br>- Kortikosteroide für mindestens einen Monat<br><br>- Thiopurine für mindestens drei Monate                    | n=11<br><br>Zigarette enthält 0,5 g Cannabis mit einem THC-Gehalt von 115mg(23% THC) und CBD-Gehalt 2,5 mg (0,5% CBD)<br><br>-Zweimal pro Tag<br><br>-Für 8 Wochen   | n=10<br><br>Placebo Zigarette enthält Cannabis aber ohne THC<br><br>-Zweimal pro Tag | Primäres Outcome:<br><br>- Erreichen einer Remission (CDAI≤ 150)<br><br>-Reduktion CRP um mind. 0,5 mg<br><br>-Verbesserung der Lebensqualität um 50 Punkte auf SF-36<br><br>Sekundäres Outcome:<br><br>- Erreichen einer klinischen Antwort<br><br>- Verbesserung der Lebensqualität | -Signifikante Reduktion der CDAI in der Cannabisgruppe im Vergleich zu Placebogruppe<br><br>-Signifikanter Anstieg der Lebensqualität in der Cannabisgruppe im Vergleich zu Placebogruppe<br><br>-Am Ender der Studie gab es keinen signifikanten Unterschied beim CRP-Wert im Vergleich zu Baseline in beiden Gruppen<br><br>-Keinen signifikanten Unterschied zwischen der Studien- und der Placebogruppe im Zusammenhang mit Nebenwirkungen |
| Naftali et al., 2017  | Die Wirksamkeit von oralen Cannabidiol bei Patienten mit aktivem MC                                    | Patienten >20 Jahre alt mit aktivem MC<br><br>-CDAI_Score zwischen 200 und 450 Punkten<br><br>-Mindestens eine Form der medizinischen Behandlung der Krankheit ist fehlgeschlagen<br><br>Vor der Einschreibung auf eine stabile Dosis:<br><br>-Kortikosteroide für mindestens einen Monat<br><br>- Thiopurine für mindestens drei Monate | n=10<br><br>Dosis: 2 ml sublinguales Olivenöl mit CBD Zweimal /Tag<br><br>- mit einer Konzentration von 5 mg/ml CBD (5% CBD)<br><br>-Für acht Wochen   | n=9<br><br>2 ml Placebo-Öl (Olivenöl) zweimal /Tag<br><br>-Für 8 Wochen              | Primäres Outcome:<br><br>-Reduktion der Krankheitsaktivität (CDAI-Score) um 70 Punkte<br><br>Sekundäres Outcome:<br><br>-Nebenwirkungen<br><br>-Reduktion CRP um mind. 1 mg   | -keiner signifikanter Unterschied zwischen der Studien- und der Placebogruppe in Bezug auf CDAI, CRP-Wert, Nebenwirkungen und Lebensqualität   |
| Naftali et al., 2021a | Die Wirkung von CBD-reichem Cannabisöl zur Induktion einer Remission bei MC                            | Patienten >20 Jahre mit leichtem bis mittelschwerem MC<br><br>-CDAI-Score von ≥200<br><br>Vor der Einschreibung auf eine stabile Dosis:<br><br>- 5-ASAs für mindestens 4 Wochen<br><br>- Immunmodulatoren und Biologika für mindestens 3 Monate<br><br>- Kortikosteroide Erlaubt bei einer maximalen Dosis von 20 mg für 8 Wochen        | n=30<br><br>Avidekel-Öl Dosis: 1 Tropfen zweimal/Tag<br><br>-Aufdosierung bis eine Dosis von Max. 20 Tropfen zweimal/Tag<br><br>-Die endgültige durchschnittliche Dosis betrug 80 mg CBD und 20 mg THC<br><br>Cannabisöl (16% CBD und 4 % THC), jedes Tropfen enthält ca. 8 mg CBD und 2mg THC<br><br>-Für 8 Wochen  | n=26<br><br>Placebo-Öl (Olivenöl und Chlorophyll)<br><br>-Für 8 Wochen               | Primäres Outcome:<br><br>-Reduktion der Krankheitsaktivität (CDAI)<br><br>-Verbesserung der Lebensqualität<br><br>Sekundäres Outcome:<br><br>-Erreichen einer Remission CDAI-Score < 150 Punkte   | -Signifikante klinische Verbesserung der Lebensqualität ohne signifikante Veränderungen der Entzündungsparameter oder endoskopischen Scores<br><br>-Signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität CDAI-Score<br><br>- keiner statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Studien- und der Placebogruppe in Bezug auf Nebenwirkungen  |
| Irving 2018           | Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von CBD-reichen Pflanzenextrakten bei Patienten mit CU | Patienten >18 Jahre alt , die mit einer leichten bis mittelschweren UC diagnostiziert  | n=29<br><br>Hartgelatine kapseln mit einem CBD-Gehalt von 50 mg zweimal/   | n=31<br><br>-Placebo Kapseln   | Primäres Outcome:<br><br>-Anteil an Patienten die klinische Remission   | -Kein Unterschied in klinischen Parametern, Remissionsraten und klinischen Ansprechraten zwischen beiden Gruppen   |

|                        |  |   |  |  |  |  |
|------------------------|--|---|--|--|--|--|
|                        |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Mayo-Scores zwischen 4 und 10 Punkte</li> <li>-Endoskopie-Score <math>\geq 1</math></li> <li>- Auf eine stabile Dosis von 5-ASA für mind. 2 Wochen vor der Einschreibung</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag</li> <li>Maximale Dosis: 5 Kapseln (250 mg CBD) zweimal/ Tag</li> <li>CBD Kapseln (100 mg bis 500 mg/Tag) enthält bis zu 4.7% THC</li> <li>-Für 10 Wochen</li> </ul>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Für 10 Wochen</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>erreicht haben (Reduktion des Mayo-Scores auf <math>\leq 2</math> Punkte)</li> <li>Sekundäres Outcome: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Entzündungsmarker (CRP, Plasma-Interleukin und Calprotectin)</li> <li>-IBDQ-Score</li> <li>-Schmerzen auf NRS</li> <li>-SGIC-Score</li> <li>-Nebenwirkungen</li> </ul> </li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe.</li> <li>-kein Unterschied im Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen zwischen den Teilnehmergruppen</li> <li>-Signifikante Verbesserung des SGIC-Scores in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe</li> </ul>  |
| Naftali, et al., 2021b | Die Wirkung von Cannabis auf die Verbesserung klinischer und entzündlicher Ergebnisse bei Patienten mit CU | <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten im Alter von 20 bis 80 Jahren mit leichter bis mittelschwerer UC, die mindestens drei Monate vor der Aufnahme diagnostiziert wurden.</li> <li>- Lichtiger-Score <math>\geq 4</math></li> <li>-Mayo-Endoskopie-Score <math>\geq 1</math></li> <li>Vor der Einschreibung auf eine stabile Dosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>- einer 5-ASA für mindestens 4</li> <li>-Immunmodulatoren und Biologika mindestens 3 Monate</li> <li>-Steroide für 8 Wochen</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>n= 17</li> <li>-Dosis: Cannabis Zigaretten 0,5g getrockneten Cannabisblüten</li> <li>-500mg Cannabis enthält 80 mg THC Zweimal /Tag (160 mg THC/Tag)</li> <li>-Für 8 Woche</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>n=15</li> <li>-Placebo Zigaretten enthält Cannabis aber ohne THC Zweimal /Tag</li> <li>-Für 8 Wochen</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Primäres Outcome: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Verbesserung der Krankheitsaktivität( Lichtiger-Score)</li> </ul> </li> <li>Sekundäres Outcome: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Verbesserung des Mayo-Scores</li> <li>-Verbesserung des Stuhlgangs, der Bauchschmerzen</li> <li>-Verbesserung der Lebensqualität</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Signifikante Klinische und Lebensqualität Verbesserung</li> <li>-Signifikante Verbesserung des Lichtiger-Scores, abdominalen Schmerzen, Stuhlgangs, Lebensqualität in der Cannabisgruppe im Vergleich zur Placebogruppe</li> <li>-Keine signifikante Veränderungen der Entzündungsparameter oder endoskopischen Scores in der Cannabisgruppe im Vergleich zur Placebogruppe</li> </ul> |

## Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, 08.02.2024