Helfen Cannabis und Methadon gegen Schmerzen? Auch bei Krebs?

Gerhard Schüßler

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

Cannabis [...] *zählt zu den ältesten Kulturpflanzen der Welt und wird schon seit Jahrtausenden als Arzneimittel eingesetzt. Die älteste Erwähnung datiert auf das Jahr 2737 vor Christus. In einem chinesischen Buch über Ackerbau und Heilpflanzen wird von seiner heilenden Wirkung bei Krankheiten wie Verstopfung, Gicht, Malaria oder Rheuma aber auch Frauenbeschwerden berichtet.*

https://gesund.co.at/cannabis-als-medizin-26621

GESUNDHEIT.GV.AT
Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs

Die Hanfpflanze (Cannabis sativa) wurde von der Herbal Medicinal Products Platform Austria (HMPPA) – einem Expertennetzwerk der Universitäten Graz, Innsbruck und Wien – zur Arzneipflanze 2018 in Österreich gekürt. Ein Hauptgrund für diese Wahl ist die Vielfalt an medizinisch interessanten Inhaltsstoffen wie v.a. Tetrahydrocannabiol (THC) und Cannabidiol (CBD).

Cannabis zählt zu den ältesten Nutz- und Zierpflanzen der Welt. Faserreiche Sorten werden zur Herstellung von Dämmstoffen und Textilien in der Landwirtschaft kultiviert. Hingegen genießen THC-reiche Hanfsorten gemeinhin einen einschlägigen Ruf als illegales Rauschmittel (z.B. Haschisch, Marihuana).

https://www.gesundheit.gv.at/aktuelles/cannabis

Zwei Hauptinhaltsstoffe

Cannabis besitzt einen hohen Gehalt an den beiden Cannabinoiden ***Tetrahydrocannabiol (THC)*** *und* ***Cannabidiol (CBD).*** *„Diese entfalten ihre Wirkung im sogenannten* ***Endocannabinoid-System****. Dabei handelt es sich um ein körpereigenes Regulationssystem, das u.a. eine wichtige Rolle im Zentralnervensystem und im Immunsystem spielt“*

https://www.gesundheit.gv.at/aktuelles/cannabis

THC *besitzt u.a. berauschende, antispastische, brechreizmindernde (antiemetische), schmerzlindernde und appetitanregende Eigenschaften.* [...] *THC ist in Österreich seit 2004 unter der Wirkstoffbezeichnung* *<u>Dronabinol</u>* *rezeptpflichtig erhältlich.* [...] *Als Einsatzgebiete gelten v.a. Tumorschmerzbehandlung und Symptomkontrolle in der Palliativmedizin, Chemotherapie-assoziierte Übelkeit sowie Magersucht bei Tumor- und AIDS-Patienten, schmerzhafte Spastik bei Multipler Sklerose sowie chronische neuropathische Schmerzen.*

CBD *besitzt keine berauschenden oder suchterzeugenden Effekte, sondern ist v.a. antientzündlich, antiepileptisch und antipsychotisch sowie schmerzlindernd wirksam.*

https://www.gesundheit.gv.at/aktuelles/cannabis

CAM – CANNABIS ALS MEDIZIN

Argumente & Initiativen für eine arzneiliche Verwendung der Hanfpflanze und der Cannabinoide

Derzeit sind in Österreich die Gewinnung, Herstellung, Einfuhr, Ausfuhr, Verteilung, Verwendung sowie der Besitz und Handel generell verboten. Dies gilt auch für die eigenmächtige Behandlung von Beschwerden mit Cannabisprodukten.

Was jedoch erlaubt ist, ist die medizinische Behandlung mit synthetisch und natürlich hergestellten Cannabinoiden. Diese Cannabinoide sind streng rezeptpflichtig (Suchtmittelrezept) und können nur von einem Arzt zur Behandlung verschrieben werden.

http://www.cannabismedizin.at/rechtslage/

Es gibt in Österreich zurzeit erst wenige offizielle genehmigte Cannabis Präparate

In vielen Teilen des menschlichen Körpers gibt es ein System von Endocannabinoiden, die an Cannabinoid-Rezeptoren binden.

CBD ist nicht psychoaktiv und legal in Österreich. (Cannabisblüten). Dronabinol halbsynthetisch oder natürlich hergestelltes Tetrahydrocannabinol, genauer delta-9-THC (Kapseln, Öl)

Nabilone, Canames (synthetisches THC)

Sativex (Spray)

Genehmigung/Kostenübernahme in Österreich

Dronabinol, Nabilone, Canames und Sativex kann jeder Arzt privat verschreiben, die Kostenübernahme wird in den meisten Fällen abgelehnt.

Cannabis Medical Club
WIENER NEUSTADT

http://www.cannabissocialclub.at/Dronabinol-in-Oesterreich/

Thema MEDIZINISCHES CANNABIS

Die wichtigsten Änderungen

Kirsten Müller-Vahl, Franjo Grotenhermen

VERSCHREIBUNG:

„eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung im Einzelfall nicht zur Verfügung steht“ oder wenn diese Leistung „im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes der oder des Versicherten nicht zur Anwendung kommen kann“. Dies bedeutet, dass eine Behandlung mit Cannabis auch dann eingeleitet werden kann, wenn theoretisch noch weitere, bisher nicht eingesetzte (zugelassene) Behandlungen zur Verfügung stehen und der Patient noch nicht „austherapiert“ ist.

Müller-Vahl, K. et al. (2017): Medizinisches Cannabis: die wichtigsten Änderungen. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (8)** A 352-356

Die wichtigsten Änderungen

Kirsten Müller-Vahl, Franjo Grotenhermen

Welche Einnahmearten sind möglich?

Grundsätzlich kann Cannabis inhaliert oder oral aufgenommen werden. Eine Inhalation ist durch Rauchen und Verdampfen (mittels Vaporisator) möglich.

TABELLE 2

Charakteristika der Pharmakokinetik von Tetrahydrocannabinol in Abhängigkeit von der Einnahme

Parameter	Inhalation: Rauchen Verdampfen mittels Vaporisator	Orale Einnahme
Wirkeintritt	innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten	nach 30–90 Minuten
Maximale Wirkung	nach etwa 20 Minuten	nach 2–4 Stunden
Dauer der Wirkung	circa 2–3 Stunden	circa 4–8 Stunden

Müller-Vahl, K. et al. (2017): Medizinisches Cannabis: die wichtigsten Änderungen. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (8)** A 352-356

KASTEN

Cannabishaltige Arzneimittel und deren Verfügbarkeit in Deutschland

- **medizinisches Cannabis (sogenannter Medizinalhanf)***
  - Aktuell sind 14 Sorten von Cannabisblüten rezeptierbar, deren THC-Konzentrationen zwischen 1 und 22 % und CBD-Konzentrationen zwischen 0,05 und 9 % liegen. Dosierungsangaben für einzelne Indikationen fehlen.
  - Die im Gesetz festgelegte Verschreibungshöchstmenge liegt bei 100 g Cannabis in Form von Blüten unabhängig vom THC-Gehalt pro 30 Tage.
- **Arzneimittel mit Extrakten aus der Cannabispflanze**
  - Ein THC/CBD-haltiges Mundspray ist als Fertigarzneimittel seit 2011 zugelassen für die Indikation mittelschwere und schwere Spastik bei multipler Sklerose, die nicht angemessen auf eine andere antispastische Therapie angesprochen hat, und klinisch erhebliche Verbesserung bei einem Therapieversuch. Dosierung: 1 Stoß 2,7 mg THC/2,5 mg CBD; maximal 12 Sprühstöße/Tag.
  - THC-haltige Kapseln und Öl sind arzneimittelrechtlich nicht zugelassen. Sie können als Rezepturarzneimittel in Form von Tropfen, Kapseln und Inhalationslösung im Rahmen eines individuellen Heilversuchs verschrieben und von Apotheken hergestellt werden. Spezifische Indikationen sind nicht genannt. Die empfohlenen Tagesdosen liegen zwischen 5 und 30 mg.
- **synthetisch hergestellte Cannabisanaloga**
  - Synthetisches THC-Analogon (Nabilon) ist als Fertigarzneimittel seit Dezember 2016 in Deutschland bei der Indikation Übelkeit und Erbrechen bei Patienten unter Chemotherapie zugelassen, wenn andere Medikamente nicht entsprechend wirken. Die empfohlene Dosierung liegt bei 2–4 mg/Tag.

---

* Cannabis (lateinisch: Hanf) ist ein Sammelbegriff für Stoffe aus der weiblichen Hanfpflanze der Gattung Cannabis sativa. Cannabinoide sind ein Sammelbegriff für Substanzen aus dem Harz der Hanfpflanze. Die weibliche Hanfpflanze enthält mehr als 100 Phytocannabinoide. Am besten charakterisiert sind das psychotrope Tetrahydrocannabinol (THC) und das überwiegend antiinflammatorisch wirksame Cannabidiol (CBD).

Häuser, W. et al. (2017): Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (38)** 627 ff

Die wichtigsten Änderungen

Kirsten Müller-Vahl, Franjo Grotenhermen

Wie genau wird Cannabis verschrieben?

Die Verschreibungshöchstmenge für Cannabis beträgt 100 000 mg (100 g) in 30 Tagen.

TABELLE 1

Derzeit verschreibungsfähige Sorten von Cannabisblüten

Sorte	Gehalt THC*	Gehalt CBD*
Bedrocan	ca. 22 %	bis zu 1 %
Bedrobinol	ca. 13,5 %	bis zu 1 %
Bedica granuliert	ca. 14 %	bis zu 1 %
Bediol granuliert	ca. 6,3 %	ca. 8 %
Bedrolite granuliert	bis zu 1 %	ca. 9 %
Princeton (MCTK007)	ca. 16,5 %	bis zu 0,05 %
Houndstooth (MCTK001)	ca. 13,5 %	bis zu 0,05 %
Penelope (MCTK002)	ca. 6,7 %	bis zu 10,2 %
Argyle (MCTK005)	ca. 5,4 %	ca. 7 %
Pedanios 22/1	ca. 22 %	bis zu 1 %
Pedanios 18/1	ca. 18 %	bis zu 1 %
Pedanios 16/1	ca. 16 %	bis zu 1 %
Pedanios 14/1	ca. 14 %	bis zu 1 %
Pedanios 8/8	ca. 8 %	ca. 8 %

Müller-Vahl, K. et al. (2017): Medizinisches Cannabis: die wichtigsten Änderungen. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (8)** A 352-356

Die wichtigsten Änderungen

Kirsten Müller-Vahl, Franjo Grotenhermen

Kann eine Abhängigkeit eintreten?

Bisher wurde kein Fall einer Cannabisabhängigkeit infolge einer ärztlich überwachten Therapie publiziert, wenn eine Behandlung mit Cannabis oder einem Cannabis-basierten Medikament aus medizinischer Indikation erfolgte und keine der oben genannten Kontraindikationen bestand.

Besonders bei abrupter Beendigung einer Therapie können gering bis mäßig ausgeprägte Entzugssymptome auftreten.

Müller-Vahl, K. et al. (2017): Medizinisches Cannabis: die wichtigsten Änderungen. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (8)** A 352-356

Die wichtigsten Änderungen

Kirsten Müller-Vahl, Franjo Grotenhermen

Welche Nebenwirkungen können eintreten?

Akute Nebenwirkungen betreffen vor allem die Psyche und Psychomotorik (Euphorie, Angst, Müdigkeit, reduzierte psychomotorische Leistungsfähigkeit) sowie Herz und Kreislauf (Tachykardie, Blutdruckabfall, Schwindel, Synkope). Bei regelmäßiger Einnahme tritt meist eine Gewöhnung ein, sodass Cannabis-basierte Medikamente allgemein als gut verträglich gelten.

Welche Kontraindikationen bestehen?

Cannabis sollte bei Bestehen einer schweren Persönlichkeitsstörung, Psychose und schweren Herz- Kreislauf-Erkrankungen sowie Schwangeren und stillenden Müttern nicht verordnet werden. Wegen fehlender Daten sollte die Behandlung Von Kindern und Jugendlichen (vor der Pubertät) sehr sorgfältig abgewogen werden. Besonders bei älteren Patienten können stärkere zentralnervöse und kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftreten.

Müller-Vahl, K. et al. (2017): Medizinisches Cannabis: die wichtigsten Änderungen. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (8)** A 352-356

EDITORIAL

Medical Marijuana Is the Cart Before the Horse?

JAMA June 23/30, 2015 Volume 313, Number 24

Deepak Cyril D'Souza, MBBS, MD; Mohini Ranganathan, MD

There is some evidence to support the use of marijuana for nausea and vomiting related to chemotherapy, specific pain syndromes, and spasticity from multiple sclerosis. However, for most other indications [...] *the evidence supporting its use is of poor quality.*

First, for most qualifying conditions, approval has relied on low-quality scientific evidence, anecdotal reports, individual testimonials, legislative initiatives, and public opinion.

[...] *some individual cannabinoids are already commercially available in the form of dronabinol and nabilone.*

Cyril D'Souza, D; Ranganathan, M. (2015). Medical Marijuana: Is the Cart Before the Horse?. *Journal of the American Medical Association* **313 (24), 2431-2432**

EDITORIAL

Medical Marijuana Is the Cart Before the Horse?

JAMA June 23/30, 2015 Volume 313, Number 24

Deepak Cyril D'Souza, MBBS, MD; Mohini Ranganathan, MD

[...] *while the acute adverse effects of marijuana are quite well known, the effects of repeated exposure, as would occur with medical marijuana, need further study. Approximately 1 in 10 adult users of marijuana develops addiction, and this number is even higher among adolescents.*

A distinct withdrawal syndrome is also well recognized.

There is also a small but definite risk of psychotic disorder associated with marijuana use, [...]

There are claims that medical marijuana may allow patients to lower their opioid analgesic doses. However, the existing evidence does not support this contention.

Cyril D'Souza, D; Ranganathan, M. (2015). Medical Marijuana: Is the Cart Before the Horse?. *Journal of the American Medical Association* **313 (24), 2431-2432**

EDITORIAL

Medical Marijuana Is the Cart Before the Horse?

JAMA June 23/30, 2015 Volume 313, Number 24

Deepak Cyril D'Souza, MBBS, MD; Mohini Ranganathan, MD

[...] *emerging evidence suggests that the endocannabinoid system is critical in brain development and maturational processes, especially during adolescence and early adulthood. The endocannabinoid system is involved in axon elongation, neurogenesis, neural maturation and specification, glia formation, neuronal migration, and synaptic pruning. Furthermore, the endocannabinoid system evolves during adolescence.*

[...] *adolescent exposure to cannabinoids has been linked to long-lasting alterations in the endocannabinoid system, as well as other neurotransmitter systems.*

brain development continues until age 25 years

Cyril D'Souza, D; Ranganathan, M. (2015). Medical Marijuana: Is the Cart Before the Horse?. *Journal of the American Medical Association* **313 (24), 2431-2432**

ORIGINALARBEIT

Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin

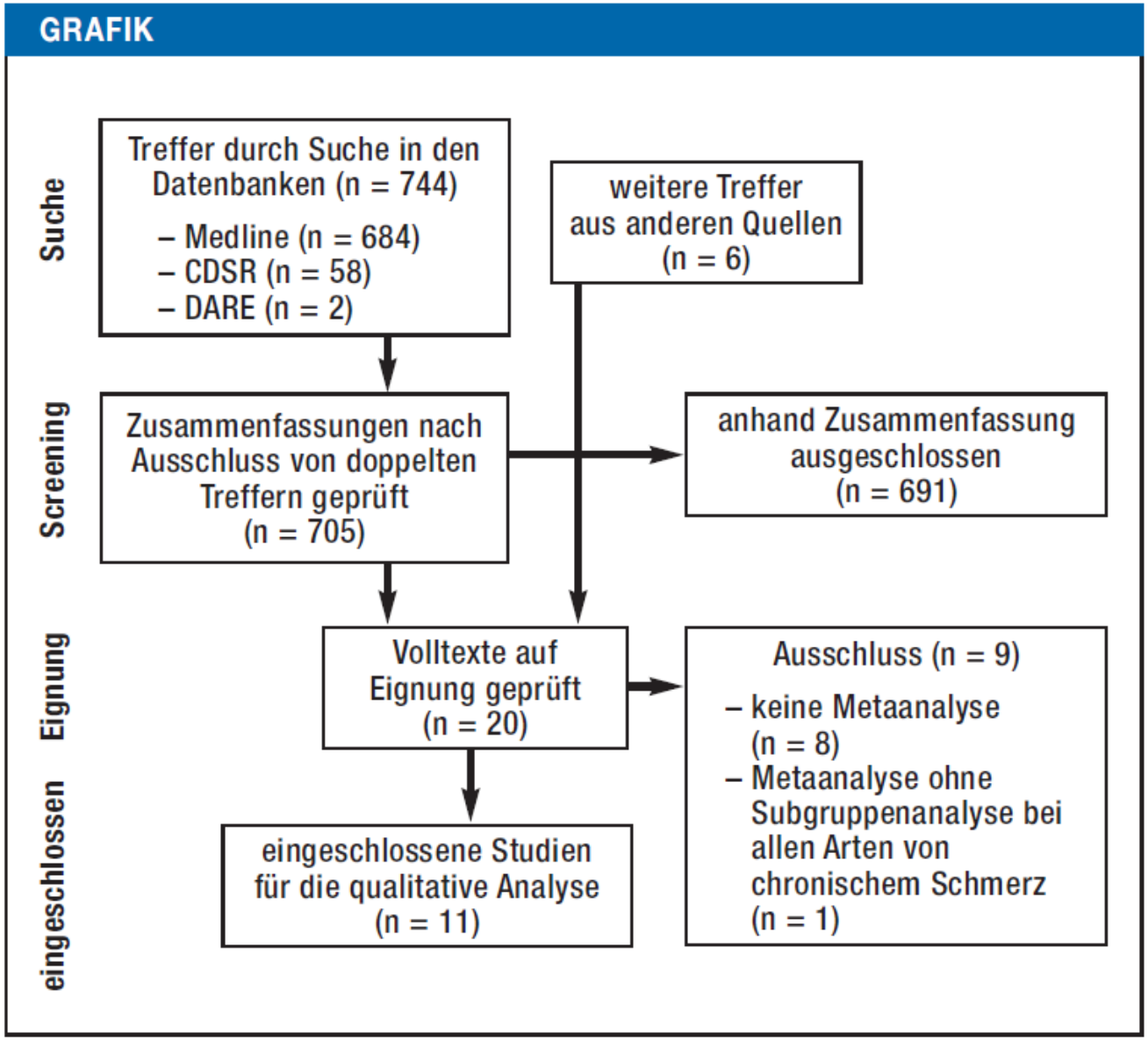
Eine Übersicht systematischer Reviews und prospektiver Beobachtungsstudien

Winfried Häuser, Mary-Ann Fitzcharles, Lukas Radbruch, Frank Petzke

Seit 10. März 2017 dürfen Ärzte Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen und bei fehlenden Therapiealternativen Cannabinoide zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnen – als getrocknete Blüten (sogenannter Medizinalhanf oder medizinisches Cannabis), standardisierte Extrakte (Rezepturarzneimittel Dronabinol, Fertigarzneimittel THC/CBD-Spray) oder synthetisch hergestellte Cannabis-Analoga (Fertigarzneimittel Nabilon)

chronische […] *Schmerzen, Spastik bei multipler Sklerose sowie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen als „etablierte“ Indikationen für Cannabis-basierte Medikamente gelten*

Häuser, W. et al. (2017): Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (38)** 627 ff



Ergebnisse der Literatursuche

CDSR, Cochrane Database of Systematic Reviews;
DARE, Database of Abstracts of Reviews of Effects

Häuser, W. et al. (2017): Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (38)** 627 ff

ORIGINALARBEIT

Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin

Eine Übersicht systematischer Reviews und prospektiver Beobachtungsstudien

Winfried Häuser, Mary-Ann Fitzcharles, Lukas Radbruch, Frank Petzke

Tumorbedingte Schmerzen

2 SR (19, 21) analysierten dieselben 2 RCT mit 307 Patienten und einer Studiendauer von 2 beziehungsweise 3 Wochen (eTabelle 4). In beiden quantitativen Analysen lag das ***Signifikanzniveau des Vergleichs Cannabinoid mit Placebo für eine mindestens 30-%ige Schmerzreduktion knapp über der Schwelle von p ≤ 0,05.*** *Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cannabinoiden und Placebo in Verträglichkeit und Sicherheit. 1 SR schlussfolgerte, dass aufgrund* ***der spärlichen Daten keine Empfehlung für den bevorzugten Einsatz von Cannabinoiden bei Tumorschmerzen gegeben werden könne****.*

Häuser, W. et al. (2017): Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (38)** 627 ff

ORIGINALARBEIT

Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin

Eine Übersicht systematischer Reviews und prospektiver Beobachtungsstudien

Winfried Häuser, Mary-Ann Fitzcharles, Lukas Radbruch, Frank Petzke

TABELLE 1

Charakteristika der randomisierten kontrollierten Studien mit Cannabinoiden, die in die systematischen Übersichten eingeschlossen wurden

Erstautor Jahr (Literaturstelle)	medizinische Indikation (Zahl der Studien)	Zahl der Studien/Patienten	Dauer der randomisierten doppelblinden Phase (Minimum, Maximum)	verwendete Cannabinoide (Zahl der Studien)	methodische Qualität der eingeschlossenen Studien
Mücke 2016 (19)*	Tumor (5) HIV/AIDS (3)	5/758 3/102	2, 11 Wochen 3, 12 Wochen	Dronabinol oral (2) THC/CBD-Spray (3) Dronabinol oral (2) THC-haltige Zigaretten (1)	RoB: 3 Studien mit mäßiger und 5 Studien mit hohem Verzerrungsrisiko
Petzke 2016 (20)*	chronische neuropathische Schmerzen	15/1 619	2, 14 Wochen	Dronabinol oral (1) Nabilon oral (2) Medizinalhanf (Joint) (2) THC/CBD-Spray (10)	RoB: 2 Studien mit niedrigem und 13 Studien mit mäßigem Verzerrungsrisiko
Whiting 2015 (21)	Tumorschmerz	2/307	2, 3 Wochen	THC/CBD Spray (2)	RoB: 1 Studie mit hohem und 1 Studie mit unklarem Verzerrungsrisiko

Häuser, W. et al. (2017): Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (38)** 627 ff

ORIGINALARBEIT

Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin

Eine Übersicht systematischer Reviews und prospektiver Beobachtungsstudien

Winfried Häuser, Mary-Ann Fitzcharles, Lukas Radbruch, Frank Petzke

Appetit, Gewicht und Übelkeit/Erbrechen bei fortgeschrittenen Erkrankungen
2 SR analysierten insgesamt 6 RCT mit 350 Patienten mit HIV/AIDS und einer Studiendauer von 3–12 Wochen. Alle Studien wurden vor der Einführung einer hochaktiven retroviralen Therapie durchgeführt. 1 SR **fand eine klinisch relevante Appetitsteigerung und Gewichtszunahme**. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Cannabinoiden und Placebo in Verträglichkeit und Sicherheit (19). Beide SR schlussfolgerten, dass es **keine ausreichende Evidenz für den Einsatz von Cannabinoiden zur symptomatischen Therapie von Appetitverlust, Übelkeit und** Gewichtsabnahme bei HIV/AIDS gebe (19, 24). 1 SR analysierte 3 RCT mit **441 Tumorpatienten. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Placebo in der Zunahme von Appetit**, **Gewicht und Kalorienzufuhr festgestellt**. Die Autoren folgerten, dass es keine ausreichende Evidenz für den Einsatz von Cannabinoiden zur symptomatischen Therapie von Appetitverlust und Gewichtsabnahme bei Krebserkrankungen gebe.

Häuser, W. et al. (2017): Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (38)** 627 ff

TABELLE 2

Ergebnisse von systematischen Übersichtsarbeiten von randomierten kontrollierten Studien mit Cannabinoiden bei chronischen neuropathischen Schmerzen

Erstautor Jahr Literaturstelle	Datenbanken Zeitraum der Literatursuche	Wirksamkeit [95-%-KI] Zahl der Studien/Patienten (bei quantitativer Datensynthese)	Verträglichkeit und Sicherheit [95-%-KI] Zahl der Studien/Patienten (bei quantitativer Datensynthese)	Schlussfolgerungen der Autoren
Andreae, 2015 (17)	Cochrane CENTRAL, PubMed, Embase and AMED, keine Angabe des Datums, Handsuche in den Abstracts der Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2011, der International AIDS Conference und des World Congress of Pain 2010	OR (mindestens 30 % Schmerzreduktion): 3,2 [1,59; 7,24] NNTH: 5,6 [3,4; 13,7] 5/509	keine quantitative Datensynthese	Inhaliertes Cannabis scheint zu einer kurzfristigen Reduktion von neuropathischen Schmerzen für 1 von 5–6 behandelten Patienten zu führen.
Petzke, 2016 (20)*[1]	PubMed, Cochrane CENTRAL und clinicaltrials.gov bis November 2015	alle Cannabinoide gepoolt: SMD: −0,10 [−0,20; −0,00]; 13/1565 Subgruppenanalyse: THC/CBD-Spray: SMD: −0,09 [−0,20; 0,03]; 9/1433 Medizinalhanf: SMD: −0,19 [−0,68; 0,31]; 1/84*[2] alle Cannabinoide gepoolt: RD, mindestens 30 % Schmerzreduktion: 0,10 [0,03; 0,16]; NNTB: 10 [6; 33]; 9/1346 Subgruppenanalyse: THC/CBD-Spray: RD: 0,08 [0,02; 0,15]; NNTB: 12 [6; 50]; 9/1 289 Medizinalhanf: RD: 0,29 [0,05; 0,52]; NNTB: 4 [2; 20]; 1/56*[2]	alle Cannabinoide gepoolt: RD (Abbruch wegen Nebenwirkungen): 0,04 [0,01; 0,07]; NNTH: 25 [16; 100]; 11/1 572 alle Cannabinoide gepoolt: RD (zentralnervöse Nebenwirkungen): 0,38 [0,18; 0,58]; NNTH: 3 [2, 6]; 9/1 304 alle Cannabinoide gepoolt: RD (psychiatrische Störungen): 0,11 [0,06; 0,16]; NNTH: 9 [6; 17]; 9 /1 304 keine statistisch signifikante Differenz zwischen allen Cannabinoiden gepoolt und Placebo in der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen	Eine kurz- und mittelfristige Behandlung kann bei ausgewählten Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen nach Versagen von Erst- und Zweitlinientherapien erwogen werden.

Häuser, W. et al. (2017): Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (38)** 627 ff

KERNAUSSAGEN

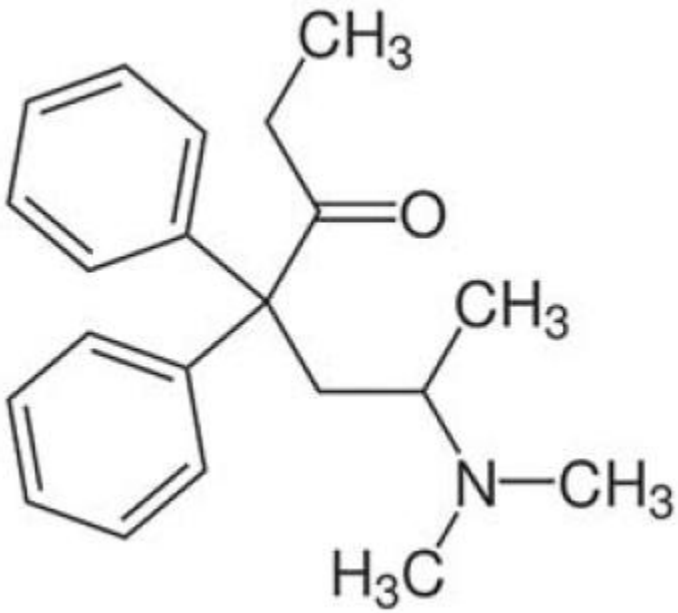
- Es liegt eine eingeschränkte Evidenz für Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol-Spray bei chronischen neuropathischen Schmerzen vor.
- Nach den Qualitätskriterien einer evidenzbasierten Medizin liegt keine ausreichende Evidenz für Cannabinoide vor bei: Appetitverlust bei Krebserkrankungen und HIV/AIDS, Fibromyalgiesyndrom, Morbus Crohn, muskuloskelettalen Schmerzen, rheumatoider Arthritis, chronischer Pankreatitis und Tumorschmerz.
- Der Einsatz von Cannabinoiden in der Schmerz- und Palliativmedizin ist mit Ausnahme von chronischen neuropathischen Schmerzen als individueller Heilversuch anzusehen.
- Bei der Verwendung von Cannabinoiden in der Schmerz- und Palliativmedizin sind relevante zentralnervöse (zum Beispiel Benommenheit) und psychiatrische Nebenwirkungen (zum Beispiel Verwirrtheit, Psychose) möglich.
- Bei der Zulassung der Verschreibungsfähigkeit von Medizinalhanf in Deutschland wurden die Standards der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Zulassung von Arzneimitteln in der Schmerzmedizin (mindestens 2 ausreichend gepowerte kontrollierte Studien mit einer Dauer von mindestens 12 Wochen) nicht berücksichtigt.

Häuser, W. et al. (2017): Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (38)** 627 ff

JEIN-ABER……..wie steht`s mit Methadon?

METHADON BEI SCHMERZEN

Wirksame Rezeptur ohne Zulassung



Methadon ist ein Racemat, das aus zwei chiralen Isomeren besteht:
D- und L-Methadon sind somit Spiegelbilder und wirken unterschiedlich.
Ein anderes Racemat, das jedoch auf tragische Weise bekannt wurde, ist Thalidomid (Contergan).

Gießelmann, K. (2017). Methadon bei Schmerzen: Wirksame Rezeptur ohne Zulassung |. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (39)** *A-1754 / B-1490 / C-1460*

Methadon *wurde erstmals Ende der 1930er-Jahre in Deutschland hergestellt. Das Racemat wird seit den 1960er-Jahren vor allem in den USA als Substitutionsmittel bei Opiatabhängigkeit eingesetzt, in den letzten Jahren vermehrt auch als Schmerzmittel.*

Methadon als Drogenersatz

Die Wirkung von Methadon ist verwandt mit jener der Drogen Heroin und Morphin. Gemeinsam ist diesen Substanzen nicht nur die stark schmerzstillende Wirkung . Die mit dem Sammelbegriff Opioide bezeichneten Substanzen wirken auch berauschend.

Der Name „Opioide“ kommt vom Wort „Opium“, der Bezeichnung für den getrockneten Milchsaft der Schlafmohnkapsel. Heroin ist chemisch verändertes Morphin.

Die Wirkung von Methadon hält viel länger an als die anderer Opioide und verhindert zudem bei Heroinsüchtigen das Verlangen nach ihrer Droge. Zudem schwächt es das durch Heroin verursachte Wohlgefühl ab. Daher eignet es sich sehr gut für die Drogenersatztherapie.

HINTERGRUND

Methadon gegen Schmerzen

Zum Stellenwert von DL-Methadon und Levomethadon in der Palliativmedizin

Am häufigsten genutzt wird Morphin, allerdings eher, weil es lange bekannt ist, wegen guter Verfügbarkeit in vielen Ländern und der geringen Kosten als wegen einer tatsächlich vorhandenen Überlegenheit.

Neben den oralen Darreichungen diverser Opioide in retardierter und nicht retardierter Form sind Fentanyl und Buprenorphin als transdermale Systeme (TTS) eine wichtige Alternative in der Basistherapie.

Auch Methadon zur Schmerztherapie bei Krebspatienten ist auf der WHO-Liste der essenziellen Medikamente. Dies wird mit dem von Morphin abweichenden Wirkprofil und den geringeren Kosten von Methadon begründet. Wesentliche Unterschiede sind der langsamere Wirkungseintritt und die längere Wirkdauer des Methadons, kein „high“ auftritt und Fehlgebrauch somit seltener ist.

METHADON BEI SCHMERZEN

Wirksame Rezeptur ohne Zulassung

Methadon kommt als Fertigarzneimittel oder als nicht zulassungspflichtige Rezeptur zum Einsatz. Ob bei der Indikation Schmerz für die Rezeptur ein Antrag bei der Kasse – ähnlich wie beim Off-Label-Use – zwingend notwendig ist, ist unklar.

TABELLE

On- und Off-Label-Use Methadon

	Zugelassen für ...	Off-label bei ...	Anwendungsgebiet laut DAC/NRF
D,L-Methadonhydrochlorid (Racemat)			
Fertigarzneimittel als Lösung (Beispiel: Methaliq®)	Opiat-Substitution	Schmerztherapie	–
Rezepturvorschrift als Lösung (NRF 29.1.)	–	–	Opiat-Substitution
Rezepturhinweis als Tropfen bzw. Lösung (NRF-Vorschrift für 2018 geplant)	–	–	Schmerztherapie*
L-Methadonhydrochlorid			
Fertigarzneimittel (L-Polamidon® Injektion und Tropfen)	Schmerztherapie	Opiat-Substitution	–
Fertigarzneimittel (Beispiel: L-Polamidon® Tablette und Lösung)	Opiat-Substitution	Schmerztherapie	–
Rezepturvorschrift als Lösung (NRF 29.4.; Fertigarzneimittel als Bestandteil)	–	–	Opiat-Substitution

*noch nicht standardisiert

Gießelmann, K. (2017). Methadon bei Schmerzen: Wirksame Rezeptur ohne Zulassung |. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (39)** *A-1754 / B-1490 / C-1460*

HINTERGRUND

Methadon gegen Schmerzen

Zum Stellenwert von DL-Methadon und Levomethadon in der Palliativmedizin

*In der europäischen Leitlinie der EAPC (European Association for Palliative Care) wird Methadon vor allem **als Option bei Opioid-Wechsel** genannt, meist aber erst, nachdem ein Wechsel innerhalb der gängigen Opioide nicht zufriedenstellend war.*

Insgesamt fehlen jedoch belastbare kontrollierte Studien, zum Wechsel auf Methadon gibt es nur Daten von rund 680 Patienten aus unkontrollierten Studien.

Die Frage, ob man Schmerzen bei Krebspatienten mit dem Racemat Methadon (DL-Methadon) behandeln sollte, sorgt für heftige Diskussionen.

Auch die Meinungen in der Palliativmedizin gehen weit auseinander. Für Verunsicherung sorgt zudem, dass die Deutsche ***S3-Leitlinie Palliativmedizin*** *für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung nur eine Empfehlung für Levomethadon gibt. Denn während weltweit das Racemat DL-Methadon in der Schmerztherapie eingesetzt wird und es in anderen Ländern entsprechende Fertigarzneimittel gibt, ist in Deutschland nur Levomethadon (L-Polamidon®) als Fertigarzneimittel zur Schmerztherapie zugelassen.*

HINTERGRUND

Methadon gegen Schmerzen

Zum Stellenwert von DL-Methadon und Levomethadon in der Palliativmedizin

Im aktuellen Cochrane-Review zur Schmerztherapie bei Krebspatienten wird der ***Stellenwert des Methadons bei Unverträglichkeit von anderen Opioiden*** *unterstrichen. Da aber die Dosisfindung und mögliche Nebenwirkungen wie die QT-Zeit-Verlängerung nicht unerheblich sind, sollte die Verordnung ausschließlich* ***durch erfahrene Schmerz-therapeuten*** *erfolgen.*

Als Stufe-III-Opioide der ersten Wahl werden für die orale Anwendung Morphin, Oxycodon und Hydromorphon, die gleiche klinische Effekte erzielen, als offene Empfehlung genannt („können eingesetzt werden“).

HINTERGRUND

Methadon gegen Schmerzen

Zum Stellenwert von DL-Methadon und Levomethadon in der Palliativmedizin

Nach wie vor ist Methadon in der Schmerztherapie also nicht Mittel der ersten Wahl, kann aber bei erforderlichem Opioid-Wechsel und in bestimmten Konstellationen, wie Verdacht auf Schmerzmittelmissbrauch oder bei neuropathischer Schmerzkomponente, eine gute Alternative sein.

Beim Wechsel auf Methadon werden in der Literatur verschiedene Strategien beschrieben:

- *Bei der „Stop-and-go"-Vorgehensweise wird das Ausgangsopioid sofort komplett abgesetzt und mit der errechneten Methadon-Dosis begonnen.*
- *Beim „switch over three days" wird über drei Tage jeweils ein Drittel der Ausgangsdosis abgesetzt und durch die entsprechende Menge Methadon ersetzt.*

NEBENWIRKUNGEN

Wird die Einnahme von Methadon nicht durch einen Arzt oder eine Ärztin überwacht, kann es unter Umständen zu einer Überdosierung und damit zu einer tödlichen Atemlähmung kommen. Doch auch bei ärztlich überwachter Anwendung in der Klinik treten häufig Benommenheit bis hin zu geistiger Verwirrtheit auf, sowie Verstopfung, Juckreiz und gerade zu Beginn der Behandlung auch Übelkeit und Erbrechen. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind ein verringertes sexuelles Interesse, Schwierigkeiten beim Wasserlassen sowie Muskelkrämpfe. In seltenen Fällen kann Methadon zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen. Zudem verursacht Methadon eine starke körperliche Abhängigkeit […]

Methadon-das Wundermittel

„*Methadon hat einen schlechten Ruf, doch in der Palliativmedizin nutze ich es seit Jahren, weil es das einzige Opioid ist, das sehr einfach zu handhaben ist, in wässriger Lösung binnen 5 Minuten wirkt, sehr wenige Nebenwirkungen aufweist und bis zuletzt funktioniert, ohne dass intravenöse Umstellungen oder andere Maßnahmen erforderlich sind*“, sagte Dr. Hans-Jörg Hilscher beim Deutschen Schmerz- und Palliativtag in Frankfurt am Main (2017). Der Palliativmediziner leitet seit 18 Jahren das Hospiz Mutter Teresa in Iserlohn und sämtliche Patienten dort erhalten nach seinen Angaben Methadon als Schmerzmittel. Über die Jahre hat er Erfahrungen mit ungefähr 5.000 Patienten sammeln können.

Kneifel, G. (2016). Methadon: Ein verkanntes Analgetikum … | *Medscape* – 15. März 2016 |. *http://deutsch.medscape.com/artikelansicht/4904685*

Die Methadon-Therapie habe – z.B. in Kombination mit Chemotherapeutika über eine Wirkungsverstärkung – auch günstige Effekte auf die Tumorprogredienz.

Die richtige Dosis macht's

Methadon ist ein Racemat aus den beiden Enantiomeren Levomethadon und Dextromethadon, die unterschiedliche Wirkprinzipien haben. Hilscher gibt das Gemisch – eine in fast allen Apotheken erhältliche Rezeptur – in einer Dosierung ab 20 mg, der 3-fachen Äquivalenzdosis von Morphin, und dann ansteigend bis auf das 30-Fache der Morphin-Äquivalenzdosis. Als Vorlage für die Dosierung dient ihm eine Arbeit australischer Palliativmediziner aus dem Jahr 2000.

Kneifel, G. (2016). Methadon: Ein verkanntes Analgetikum … | *Medscape* – 15. März 2016 |. *http://deutsch.medscape.com/artikelansicht/4904685*

Friesen und Hilscher sind mittlerweile (über-) aktiv geworden und treten regelmäßig im deutschen Fernsehen auf, wo sie um Spenden bitten. Rund 1,5 Millionen Euro wären notwendig, um eine evidenzbasierte Studie zu finanzieren, und somit auch wissenschaftlich fundiert ihre Erfolge nachzuweisen. Denn solange keine Beweise auf dem Tisch liegen, so lange werden Ärzte von einer Behandlung mit D,L-Methadon abraten.

Methadon: Wirkung gegen Krebs nicht belegt

Methadon scheint zumindest in Laborexperimenten die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass Krebszellen absterben. Ob das nicht nur im Reagenzglas, sondern auch im Körper von Krebspatienten und -patientinnen funktioniert, ist jedoch unklar. Häufig wirkt eine Arznei im menschlichen Körper mit seinem komplexen Stoffwechsel ganz anders als zuvor im Labor.

Einige positiv klingende Einzelfälle: Eine deutsche Forschungsgruppe hat eine Fallserie an 27 Patientinnen und Patienten veröffentlicht, die an einem Hirntumor erkrankt waren. Um den Krebs neben ihrer Standardbehandlung wie Chemotherapie oder Bestrahlung zu bekämpfen, bekamen sie zusätzlich Methadon. Bei 22 der so Behandelten hat sich der Hirntumor innerhalb von sechs Monaten zumindest nicht weiter verschlimmert.

[…] *Fachgesellschaften, wie die Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Österreichische Schmerzgesellschaft und viele mehr sehen die Anwendung von Methadon in der Tumortherapie mehr als kritisch und raten von ihr ab, bis wissenschaftliche Beweise vorliegen.*

Krebstherapie: Methadon […] | *Oberösterreichische Nachrichten*, 12. Juli 2017. | http://www.nachrichten.at/nachrichten/gesundheit/Krebstherapie-Methadon-weckt-falsche-Hoffnungen;art114,2618506

Wenn nötig in der Schmerztherapie

Nein zu Methadon in der Krebstherapie

Doz Dr. Holger Rumpold, Primar der Internen am LKH Feldkirch. Am LKH Feldkirch werde Methadon im Rahmen der Krebsbehandlung nicht verabreicht. „Dies ist eine Vorgabe von mir“

Nein zu Methadon in der Krebstherapie. | ORF Vorarlberg, 17.06.2017 | http://vorarlberg.orf.at/news/stories/2849558/

Cannabis Methadon

Man kann die Erkenntnisse
der Medizin auf eine knappe
Formel bringen: Wasser,
mäßig genossen,
ist unschädlich.

Mark Twain

TABELLE 2

Ergebnisse von systematischen Übersichtsarbeiten von randomierten kontrollierten Studien mit Cannabinoiden bei chronischen neuropathischen Schmerzen

Erstautor Jahr Literaturstelle	Datenbanken Zeitraum der Literatursuche	Wirksamkeit [95-%-KI] Zahl der Studien/Patienten (bei quantitativer Datensynthese)	Verträglichkeit und Sicherheit [95-%-KI] Zahl der Studien/Patienten (bei quantitativer Datensynthese)	Schlussfolgerungen der Autoren
Andreae, 2015 (17)	Cochrane CENTRAL, PubMed, Embase and AMED, keine Angabe des Datums, Handsuche in den Abstracts der Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2011, der International AIDS Conference und des World Congress of Pain 2010	OR (mindestens 30 % Schmerzreduktion): 3,2 [1,59; 7,24] NNTH: 5,6 [3,4; 13,7] 5/509	keine quantitative Datensynthese	Inhaliertes Cannabis scheint zu einer kurzfristigen Reduktion von neuropathischen Schmerzen für 1 von 5–6 behandelten Patienten zu führen.
Jawahar, 2013 (18)	CINAHL, PubMed, CPCI-S, clinicaltrials.gov bis Dezember 2012	SMD: 0,08 [0,74; 0,89] 3/565	keine quantitative Datensynthese	Die relativ kleine Zahl von Studien mit Multiple-Sklerose-Patienten mit chronischen Schmerzen macht spezifische Behandlungsempfehlungen unmöglich.
Petzke, 2016 (20)*[1]	PubMed, Cochrane CENTRAL und clinicaltrials.gov bis November 2015	alle Cannabinoide gepoolt: SMD: −0,10 [−0,20; −0,00]; 13/1565 Subgruppenanalyse: THC/CBD-Spray: SMD: −0,09 [−0,20; 0,03]; 9/1433 Medizinalhanf: SMD: −0,19 [−0,68; 0,31]; 1/84*[2] alle Cannabinoide gepoolt: RD, mindestens 30 % Schmerzreduktion: 0,10 [0,03; 0,16]; NNTB: 10 [6; 33]; 9/1346 Subgruppenanalyse: THC/CBD-Spray: RD: 0,08 [0,02; 0,15]; NNTB: 12 [6; 50];	alle Cannabinoide gepoolt: RD (Abbruch wegen Nebenwirkungen): 0,04 [0,01; 0,07]; NNTH: 25 [16; 100]; 11/1 572 alle Cannabinoide gepoolt: RD (zentralnervöse Nebenwirkungen): 0,38 [0,18; 0,58]; NNTH: 3 [2, 6]; 9/1 304 alle Cannabinoide gepoolt: RD (psychiatrische Störungen): 0,11 [0,06; 0,16]; NNTH: 9 [6; 17]; 9 /1 304 keine statistisch signifikante Differenz zwischen allen Cannabi-	Eine kurz- und mittelfristige Behandlung kann bei ausgewählten Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen nach Versagen von Erst- und Zweitlinientherapien erwogen werden.

Häuser, W. et al. (2017): Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin. *Deutsches Ärzteblatt* **114 (38)** 627 ff