

Opioide- Methadon und Cannabis : Therapeutische Möglichkeiten

Sabine Sator-Katzenschlager

Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerzmedizin

AKH/MUW Wien



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT WIEN

Opioids in Non-Cancer Pain Patients

OPIOIDS FOR CHRONIC NONCANCER PAIN TREATMENT

TABLE 1. Starting Doses of Selected Short- and Long-Acting Opioids^a

Drug	Oral administration		Duration of effect (h)	Plasma half-life (h)
	Dose (mg) ^b	Frequency (h)		
Codeine	15-60	3-6	4-6	3
Fentanyl	100-200 µg	6 ^c	0.5-1 (IV), 72 (TD), 2-4 (TM)	3.7
Hydrocodone	2.5-10.0	3-6	4-8	2.5-4.0
Hydromorphone	2-4	3-4	4-5	2-3
Levorphanol	2-4	6-8	6-8	12-16
Methadone	5-10	6-8	4-6	24
Morphine	15-30 (IR)	3-4 (IR)	3-6	2.0-3.5
Oxycodone	10 (CR), 5-10 (IR)	12 (CR), 3-6 (IR)	8-12 (CR), 3-4 (IR)	2.5-3.0
Oxymorphone	10 (IR), 5-10 (ER)	4-6 (IR), 12 (ER)	3-6	7.0-9.5
Propoxyphene	65-100	4	4-6	6-12
Tramadol	50-100 (IR), 100 (ER)	4-6 (IR), 24 (ER)	4-6 (IR), 24 (ER)	5-7

^a CR = controlled-release; ER = extended-release; IR = immediate-release; IV = intravenous; TD = transdermal; TM = transmucosal.

^b Doses are given in milligrams unless otherwise indicated.

^c Not more than 4 doses per day.

Data from references 1, 32, and 34.

In Cancer Pain Patients

Table 1 Extended-release opioids of the WHO levels II and III scale.

Opioids	Dosage form
WHO level II	
Dihydrocodeine ER	Oral
Tramadol ER	Oral
WHO level III	
Buprenorphine ER	Transdermal
Fentanyl ER	Transdermal
Hydromorphone ER	Oral
Morphine ER	Oral
Morphine ER + Naltrexone	Oral
Oxycodone ER	Oral
Oxycodone/naloxone ER	Oral
Oxymorphone ER	Oral
Tapentadol hydrochloride ER	Oral

ER, extended release; WHO, World Health Organization.

Table 2 Characteristics of included studies.

Study and study design	Country and setting	Sample size	Intervention	Outcomes of Interest	
				Efficacy	Safety
Ahmedzai et al. (2012) Double-blind RCT	International (Australia, Czech Republic, France, Germany, Italy, Japan, Korea, Mexico, New Zealand, Norway, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Thailand, United Kingdom, United States)	1295	Oral morphine ER versus oral hydromorphone ER	<ul style="list-style-type: none"> • Pain intensity • Quality of life 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea • Vomiting • Constipation
Hagen and Babul (1997) Double-blind RCT	Canada	1295	Oral morphine ER versus oral hydromorphone ER	<ul style="list-style-type: none"> • Pain intensity 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea • Somnolence
Hanna and Thippawong Double-blind RCT	Thailand	1295	Oral morphine ER versus oral hydromorphone ER	<ul style="list-style-type: none"> • Pain intensity • Functional capacity • Quality of life • Patient-perceived effectiveness • Cognitive performance 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea • Vomiting • Constipation • Somnolence • Dizziness • Fatigue
Hartung et al. (2007) Retrospective cohort study	United States Setting: NR	1295	Oral morphine ER versus oral hydromorphone ER	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuation rates 	<ul style="list-style-type: none"> • ED/ hospital encounter for opioid-related AEs • Opioid poisoning • Overdose symptoms • Hospitalization (ED or hospital admission) for constipation
Mercadante et al. (2008) Non-blinded RCT	Italy, multicenter study Setting: NR	1295	Oral morphine ER versus oral hydromorphone ER	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuation rates 	<ul style="list-style-type: none"> • ED/ hospital encounter for opioid-related AEs • Opioid poisoning • Overdose symptoms • Hospitalization (ED or hospital admission) for constipation
Okamoto et al. (2010) Retrospective cohort study	Japan Setting: hospital information system, Osaka University Hospital	1295	Oral morphine ER versus oral hydromorphone ER	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuation rates 	<ul style="list-style-type: none"> • ED/ hospital encounter for opioid-related AEs • Opioid poisoning • Overdose symptoms • Hospitalization (ED or hospital admission) for constipation
van Seventer et al. (2003) Non-blinded RCT	the Netherlands, multicentre study (26 sites) Setting: NR	1295	Oral morphine ER versus oral hydromorphone ER	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuation rates 	<ul style="list-style-type: none"> • ED/ hospital encounter for opioid-related AEs • Opioid poisoning • Overdose symptoms • Hospitalization (ED or hospital admission) for constipation
Wirz et al. (2008) Prospective cohort study	Germany Setting: ambulatory pain clinic	102	Oral morphine ER versus oral hydromorphone ER	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuation rates 	<ul style="list-style-type: none"> • ED/ hospital encounter for opioid-related AEs • Opioid poisoning • Overdose symptoms • Hospitalization (ED or hospital admission) for constipation
Wirz et al. (2009) Prospective cohort study	Germany Setting: ambulatory pain clinic	186	Oral hydromorphone ER versus transdermal fentanyl ER versus transdermal buprenorphine ER	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuation rates 	<ul style="list-style-type: none"> • ED/ hospital encounter for opioid-related AEs • Opioid poisoning • Overdose symptoms • Hospitalization (ED or hospital admission) for constipation

AEs, adverse events; ED, emergency department; ER, extended release; NR, not reported; RCT, randomized controlled trial.

Methadon

- vollsynthetisch hergestelltes Opioid
- reiner Agonist am μ -Opioid-Rezeptor
- 2005 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in die Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO aufgenommen:
Substitutionsbehandlung

DerStandard.at

Methadon gegen Krebs: Umstrittene Hoffnung

Günther Brandstetter 12. September 2017,

Seit vermeintliche Erfolge gegen Krebs kolportiert werden, verlangen Patienten den Opioid-Ersatz – dabei gibt es bisher keinen fundierten Wirknachweis –

derstandard.at/2000063909709/Methadon-gegen-Krebs-Umstrittene-Hoffnung

Methadone as first line opioid in cancer pain management: a systematic review

Sebastiano Mercadante, Eduardo Bruera, *Journal of Pain and Symptom Management*, 2017

ABSTRACT

Aim: The objective of this review was to assess the existent evidence for the use of methadone as first line therapy in cancer pain management.

Methods: **A systematic literature search on MedLine, Embase databases was carried out from each data base, setting up the date to 30 August 2017** Studies were included if **methadone was a first line drug as a step 3 of WHO analgesic ladder, or at low doses (step 2), if they were conducted in adult patients with cancer pain, if they contained outcomes on pain and opioid-related adverse effects.**

Results: The initial search yielded 219 records. **Ten papers** were considered after the initial screening according to inclusion and exclusion criteria. They included three longitudinal open label studies. **In two studies methadone was initiated at low doses (≤ 10 mg/day).** **These studies suggested that methadone was effective in providing analgesia and well tolerated as first opioid at different starting doses, and in different conditions and settings. Five additional studies were randomized controlled studies with morphine in patients who had received opioids for moderate pain. Methadone, compared with oral morphine, or transdermal fentanyl, either at low (step 2 level) or relatively higher doses (step 3 level), provided similar analgesia with similar adverse effects profile with limited dose escalation in time.**

Conclusion: Available data are not sufficient to draw net conclusion. However, open-label and controlled studies have shown that **methadone may be effective as first line drug in the management of cancer pain, providing analgesia and adverse effect profiles similar to those produced by other opioids.** The finding that methadone doses tend to remain stable suggest that metabolic characteristics and extra-opioid analgesic effects, as its well anti-hyperalgesic properties may be interesting potential advantages. Further studies should provide information regarding the long-term use of methadone or the need to switch from methadone to other opioids when a loss of analgesic response occurs.

Key-words: methadone, cancer pain, opioids, adverse effects, strong opioids, opioids for moderate pain.



Der Schmerz February 2017, Volume 31, Issue 1, pp 2–4 **Einsatz von Methadon zur Unterstützung der onkologischen Therapie?**

Eine Stellungnahme des Arbeitskreises Tumorschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft
Darin wird insbesondere auf das Nebenwirkungsprofil und die differenzierte juristische Lage hingewiesen

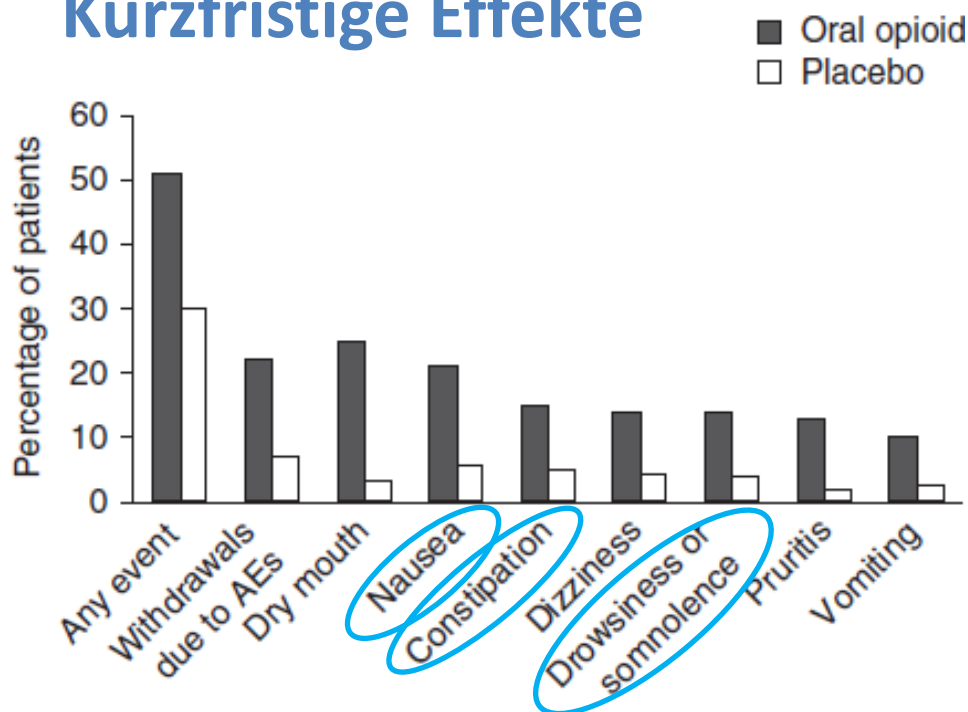
Wiener Medizinische Wochenschrift; Feb 2018 **Methadone as anticancer treatment: hype, hope, or hazard?**

Aus medizinischer und ethischer Sicht ist daher die Anwendung von Methadon als Antitumorthherapie nach Ansicht verschiedener österreichischer (OeGHO, ÖSG, OPG) und deutscher Spezialisten abzulehnen. Die unqualifizierte Verwendung von Methadon durch unerfahrene Ärzte ist gefährlich und muss ebenfalls abgelehnt werden.

...antitumor activity, chemosensitization, tumor theralgesic

Opioidnebenwirkungen

Kurzfristige Effekte



- ↑ Sturzrisiko ➡ ↑ Frakturen
10/100 vs. 3,8/100 person-years

LaBianca *et al.*, Clin Drug Invest 2012

Langzeiteffekte

- Toleranzentwicklung
- OI-Hyperalgesie
- Gewichtszunahme
- Ödeme
- Hormonelle Störungen
 - erektil. Dysfunktion
Deyo *et al.*, Spine 2013; 38:909-915
- Immunsystem ↔
- kognitive Dysfunktion
Schiltenswolf *et al.* Pain Physician 2014; 17:9-19

Renale und Hepatale Wirkung

Table 5. Clinical Outcomes of the Use of Opioids in Patients with Impaired Renal Function³¹

Opioid	T _{1/2}	T _{1/2} Metabolites	Clinical Outcomes of Decreased Renal Function	Recommendation	Evidence Level
Morphine	↑	↑↑	Increased active metabolites M3G and M6G may lead to long-lasting respiratory depression	Dosage ↓	Ia
Oxycodone	↑	↑	Clearly reduced renal clearance of parent compound and metabolites	Dosage ↓	Ib
Hydromorphone	↑	↑↑	Accumulation of metabolites described	Dosage ↓	Ib
Fentanyl TD	↑	↑	Decreased renal clearance in the elderly	Dosage ↓	Ib
Buprenorphine TD	=	=	No clinically relevant changes	Adjust ±	Ia
Methadone	↑	↑	Not extensively evaluated in patients with renal impairment Use with caution	Dosage ↓	IV

T_{1/2}, half life; M3G, morphine-3-glucuronide; M6G, morphine-6-glucuronide.

Table 4. Effect of Reduced Hepatic Function On Pharmacokinetics of Opioids²⁸

Opioid	T _{1/2}	Plasma Concentration of Metabolites	Comment	Recommendations	Evidence Level
Morphine	↑	↓	M6G↓	Dosage ↓	Ib
Oxycodone	↑	↑		Dosage ↓	Ib
Hydromorphone	?	?	No data available	Dosage ↓	IV
Fentanyl TD	↑	?		Dosage ↓	III
Buprenorphine TD	↑	↓	Low activity metabolites	Dosage ↓	Ib
Methadone ²⁹	↑	?	No data available	No dosage change	Ib

T_{1/2}, half life; M6G, morphine-6-β-glucuronide (active metabolite of morphine); ?, unknown; TD, transdermal.

Durchbruchschmerzen

ROO – Rapid Onset Opioids

➤ transmucosales Fentanyl

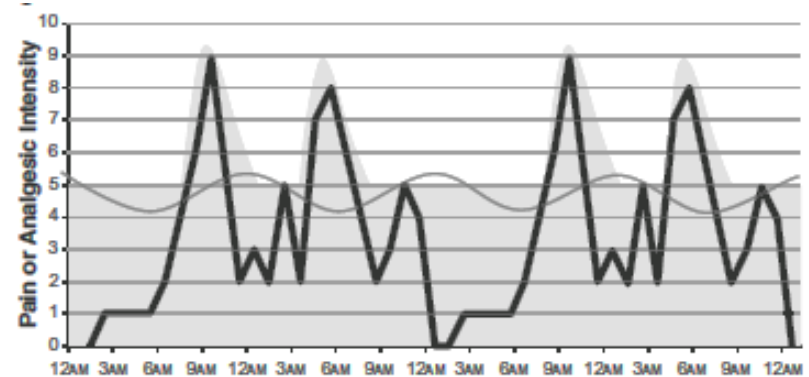
? Korrelation rescue-Dosis: Tagesdosis ?

Characteristics of fentanyl products used for breakthrough pain.

	Analgesic onset	Availability	T max (min)
Actiq®	15-30	50	40
Effentora®	15	65	45
Vellofent®	10-15	70	40
Breakyl®	15	65	60
Instanyl®	5-10	80-90	20
FPNS	5-10	70	20

Values are approximate.

FBSF, fentanyl buccal soluble film; FBT, fentanyl buccal tablet; FPNS, fentanyl pectyn nasal spray; INFS, intranasal fentanyl spray; OTFC, oral transmucosal fentanyl cytrate; SLF, sublingual fentanyl.^{24,57}





2025: HANF, DIE NEUE MONOKULTUR

Handwritten signature

Cannabis ≠ Cannabinoide

- **Cannabis**



- **Pflanze und Pflanzenbestandteile**

(Blüten, Knospen, Blätter) oder
Gesamt-Extrakte :

- ~100 Cannabinoiden
- Terpenen
- Flavonoiden und anderen
Inhaltsstoffen.



- **Cannabinoide**



(Semi-)synthetische oder
pflanzliche, **chemisch definierte,**
reine Einzelsubstanzen. (z.B.
THC/Dronabinol, Nabilon,
Cannabidiol/CBD)



Rezeptierbare Cannabinoide

Dronabinol = Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC):

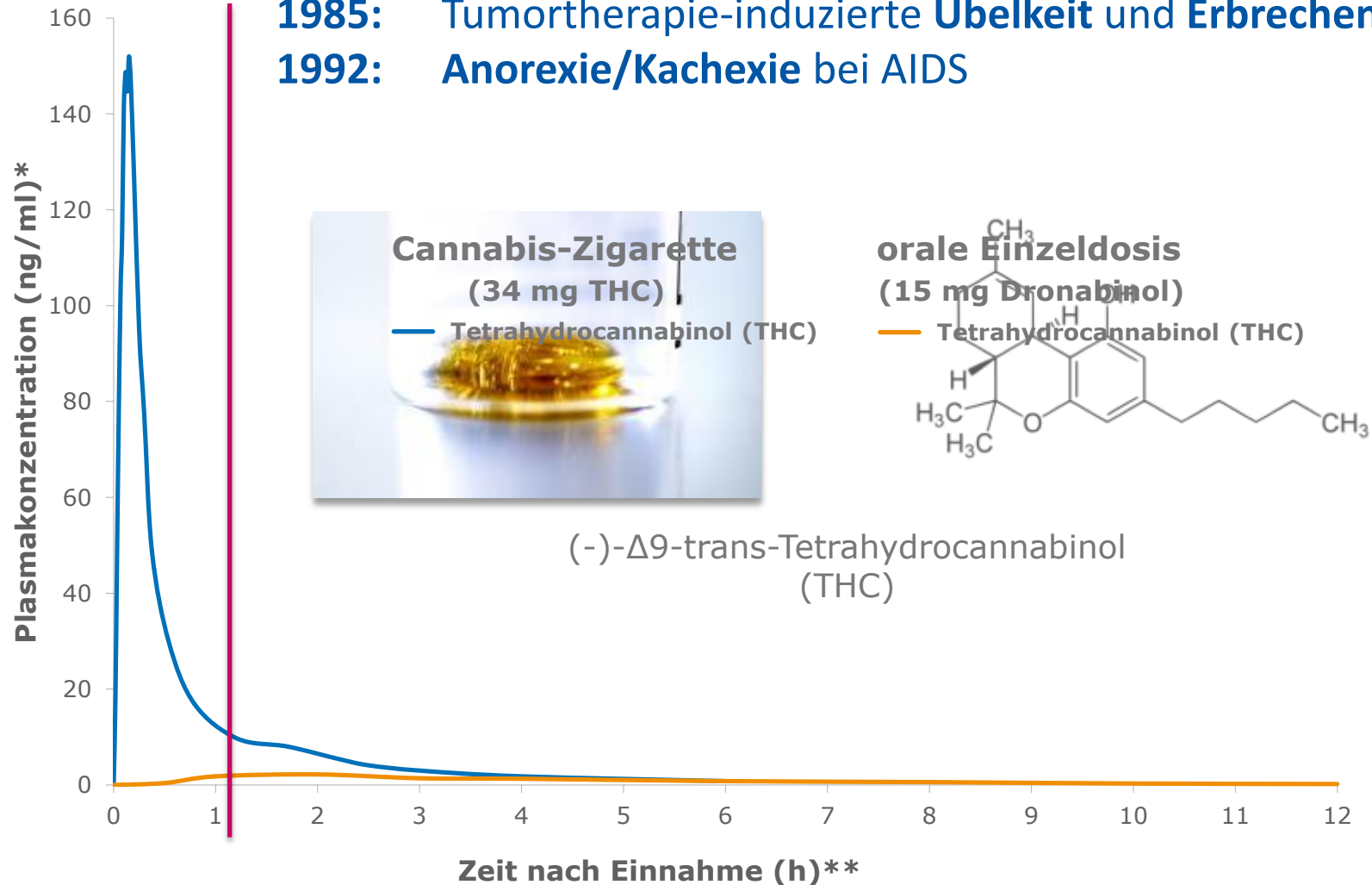
- Synthetisch (Marinol[®]-Kapseln in USA)
 - Pflanzlich als Rezepturarzneimittel vom Apotheker (Tropfen/Kapseln)
 - **Dronabinol + Cannabidiol= Nabiximols (Sativex[®])**: Zugelassen; Sublingualspray (Canada 2005, UK und Spanien 2010, andere EU-Länder 2011) für refraktäre Spastik bei MS
 - **Nabilon (Cesamet[®] in UK, USA, Canemes[®] Europa)**: Synthetisches THC-Analogon, seit 1985 in UK/USA
 - **Cannabidiol (CBD)-haltige Produkte (Hanföl, Tee etc.)**
unterliegen derzeit in Österreich weder Suchtgift- noch Arzneimittelgesetz und gelten als Nahrungsmittel (Internethandel, Hanfshops).
Reine Rezeptursubstanz vom Apotheker als 10%ige Lösung
- Fertigarzneimittel in klinischer Entwicklung (Epidiolex[®]) mit Orphan Drug Designation von FDA und EMA

Dronabinol – der reine Wirkstoff

- Pharmakolog. **wichtigster Inhaltsstoff: Cannabis**
- Erstzulassung (USA): Marinol® (synthetisch)

1985: Tumorthherapie-induzierte **Übelkeit** und **Erbrechen**

1992: **Anorexie/Kachexie** bei AIDS



Mittelwerte von jeweils 6 Probanden **Zeitpunkt Null entspricht erstem Zigarettenzug oder oraler Einnahme

Abb. Grotenhermen F. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 327-60

Cannabis (Medizinalhanf)

Österreich: Suchtmittelgesetz

UN Single Convention 1961:

- Anhang I (Nicht verkehrsfähige Suchtstoffe mit höchstem Abhängigkeitspotential):
LSD, Heroin, ... **Cannabis (alle Pflanzenteile und Zubereitungen aus der Pflanze)**



Österreichische Suchtmittelgesetzgebung: § 27 SMG Unerlaubter Umgang mit Suchtgiften

- Nicht verkehrsfähige Suchtstoffe nach SMG §2 Abs. 1
- Suchtgiftverordnung Anhang I.1.a:
- § 6a SMG Anbau von Pflanzen der Gattung Cannabis zwecks Gewinnung von Suchtgift für die Herstellung von Arzneimitteln

Cannabis (Marihuana)

Blüten- oder Fruchtstände der zur Gattung Cannabis gehörenden Pflanzen, denen das Harz nicht entzogen worden ist

Dronabinol–Wirkungen

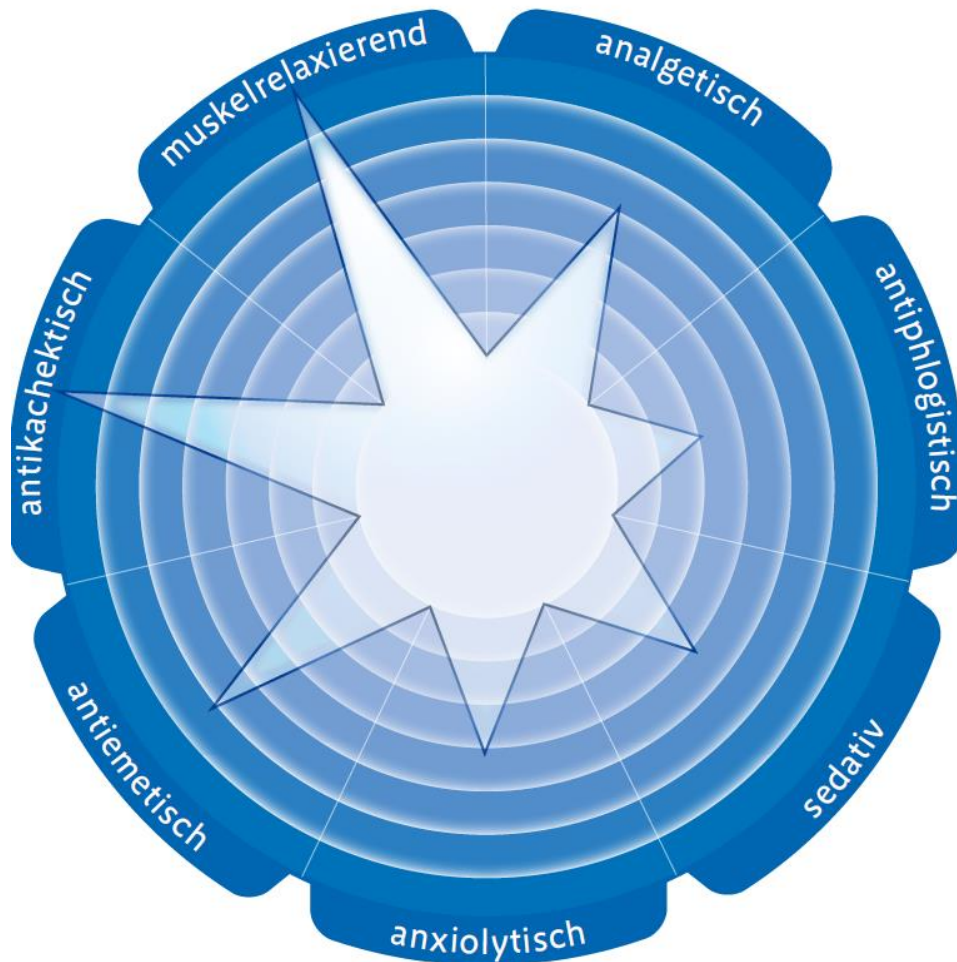


Abb. symbolisiert die relative Ausprägung der wichtigsten pharmakologischen Dronabinol-Wirkungen

Atakan. Ther Adv Psychopharmacol. 2012 Dec;2(6):241-54

Schmerz

Nr 2b|2017 • ISSN 2076-7625

NACHRICHTEN

ZEITSCHRIFT DER ÖSTERREICHISCHEN SCHMERZGESELLSCHAFT



Positionspapier der Österreichischen Schmerzgesellschaft zum klinischen Einsatz von Cannabinoiden in der Schmerzmedizin

- ▶ Tumorschmerztherapie, Palliativmedizin: als Add-on zu Opioiden (Cannabinoiden können niemals die Opiode ersetzen).
- ▶ Multiple-Sklerose-Patienten mit spastikassozierten Schmerzen: als Add-on zu anderen muskelrelaxierenden Medikamenten.
- ▶ Chronische nozizeptive und neuropathische Schmerzen: Nach Ausschöpfung der betreffenden mechanismusorientierten Eskalationstherapieschemata (sowohl medikamentös wie auch invasiv und nichtmedikamentös), und wenn die Schmerzsituation fachlich nachvollziehbar und schlüssig ist, können Cannabinoiden als Zweit-/Drittlinientherapie als Add-on verordnet werden.

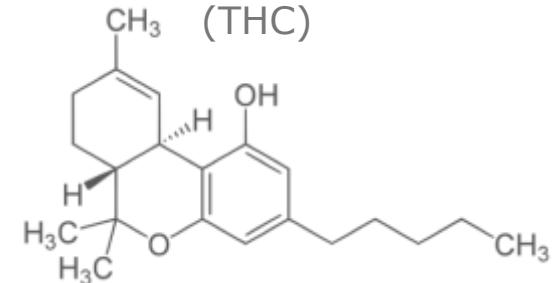
ÖSG Schmerz NACHRICHTEN Nr 2b | 2017

Dronabinol – der reine Wirkstoff

- Dronabinol = internat. Freiname für THC
- Natürliches Cannabinoid der Hanfpflanze
- Pharmakolog. wichtigster Cannabisinhaltsstoff
- Erstzulassung (USA): Marinol® (synthetisch)
1985: Tumortherapie-induzierte **Übelkeit**
und **Erbrechen**
1992: **Anorexie/Kachexie** bei AIDS



(-)- Δ^9 -trans-Tetrahydrocannabinol
(THC)



Kontraindikationen:

- **Allergie**
- **Schwangerschaft, Stillzeit**
Schädigung von Fötus/Säugling nicht ausgeschlossen
- **Psychosen / Psychische Erkrankungen:**
(Anzeichen einer) Schizophrenie, Verstärkung von Panikattacken,
endogener Depression, bipolarer Störung möglich

Relative Kontraindikation:

- **Epilepsie in der Anamnese:** Auslöseschwelle könnte sinken

Verträglichkeit von oralem Dronabinol/THC

1. Wirkung langfristig, gut verträglich und schädigt keine Organe
2. Nebenwirkungen: abhängig von der Einstiegsdosis und teilweise vorübergehend:
 - **Nervensystem:** Schwindel, Verwirrtheit, Bewegungsstörungen, Denk- oder Sprechstörungen, Amnesie, Somnolenz, Tinnitus
 - **Psyche:** Euphorie, Angst/Nervosität, Paranoia, Persönlichkeitsstörungen Halluzination, Depression, Albträume
 - **Herz-Kreislauf-System:** Herzklopfen, Blutdruckänderung, Gefäßerweiterung/Gesichtsrötung
 - **Gastrointestinaltrakt:** Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, fäkale Inkontinenz
 - **(Schleim)haut:** Mundtrockenheit, anfallsartige Rötung
 - **Muskulatur:** Schmerz
 - **Auge:** Sehstörung, Konjunktivitis

Cannabidiol (CBD)–Wirkungen

- antientzündlich
- antikonvulsiv, antiepileptisch
- antipsychotisch, anxiolytisch
- neuroprotektiv
- antipsychotrop
- antioxidativ
- analgetisch



Für Cannabidiol als reiner Mono-Wirkstoff liegen bisher nur wenige systematische Studien und klinische Erfahrungen vor.

Cannabidiol (CBD):

Als Rezepturpräparat vom Apotheker: Reines CBD als magistrale 10%ige Lösung

Cannabidiol (CBD): Indikationen

Potentielle Indikationen (In klinischer Prüfung)

- **Schwere kindliche Epilepsieformen**
(Orphan Drug Designation* der FDA): Mehrere Phase-III-Studien sind erfolgreich abgeschlossen, aber noch nicht ausführlich wissenschaftlich publiziert (Zulassung in den USA in Vorbereitung)
- **Kindliche Schizophrenie**
(Orphan Drug Designation der FDA, Phase-III-Studien laufen)¹⁴
- **Glioblastoma multiforme für CBD**
(Orphan Drug Designation der FDA)¹⁴, Gliom für THC & CBD¹⁴
- **Graft versus Host Disease (GVHD)**¹⁴



Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger 2016/2017: Kostenübernahme von Cannabinoid-Präparaten



Hauptverband der
österreichischen
Sozialversicherungsträger

In Österreich sind derzeit drei Cannabinoid-hältige Präparate zugelassen:

- **Sativex:** Arzneyspezialität, **nicht im Erstattungskodex (EKO)**; nur für Multiple Sklerose zugelassen;
- **Canemes:** Arzneyspezialität, **nicht im EKO**; nur gegen Übelkeit bei Chemotherapie zugelassen;
- **Dronabinol:** Wirkstoff für magistrale Zubereitung, daher kein speziell zugelassenes Anwendungsgebiet, im **Gelben Bereich des EKO**; unterliegt der **chef-(kontroll-)ärztlichen Bewilligungspflicht**.

Bei Dronabinol handelt es sich um ein teilsynthetisch hergestelltes Tetrahydrocannabinol (THC), eine Substanz zur magistralen Zubereitung von Kapseln und Tropfen. Eine Verwendung ist unter anderem bei folgenden Indikationen medizinisch vorstellbar:

- zur **Appetitsteigerung** bzw. zur **Unterdrückung von Übelkeit und Brechreiz** bei Erkrankungen, die zu Gewichtsverlust und Schwäche führen (onkologische Erkrankungen, fortgeschrittene IDS-Erkrankung);
- bei **ausgeprägter Spastik** (z. B. bei Lähmungen, multipler Sklerose);
- zur **Schmerztherapie** (z. B. in der **Palliativmedizin**).



sabine.sator@meduniwien.ac.at

ÜBERWEISUNG AN DR. ALTMAIER?

Univ.-Prof. Dr. Sabine Sator-Katzenschlager