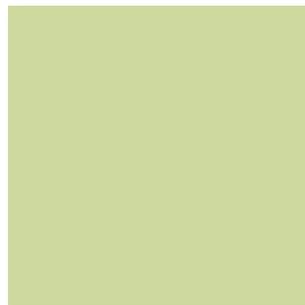
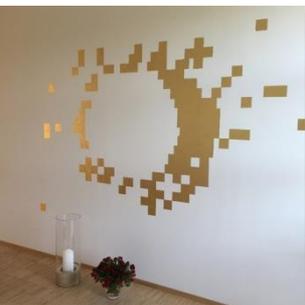
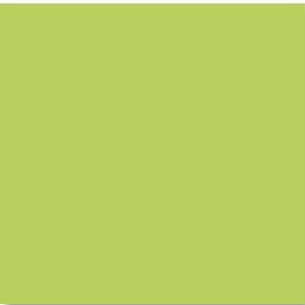


Drogen Gegen Krebs? Methadon und Cannabis in der Palliativmedizin

Prof. Dr. Claudia Bausewein



L-METHADON

EINSATZ IN DER PALLIATIVMEDIZIN

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN



L-Methadon: Einsatz in der Palliativmedizin

- Starke Schmerzen
 - Besonders, wenn andere starke Schmerzmittel nicht helfen
 - Bei Nervenschmerzen
- Husten
- Stellenwert bei Tumorschmerztherapie ist **unbestritten**



**Methadon ≠
Drogensubstitution
„Heroinersatz“**

**L-Methadon
Schmerzmittel**



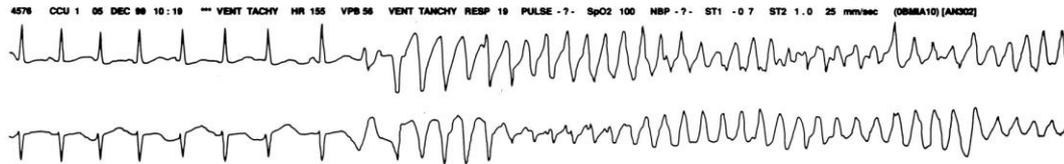
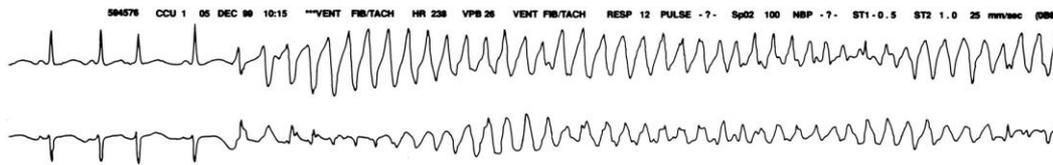
L-Methadon: Einsatz in der Palliativmedizin

- Sammelt sich im Fettgewebe an, volle Wirkung erst nach ca. 1 Woche
- HWZ: 7-130 Stunden (patientenindividuelle Variabilität)
- Komplizierte Dosierung
- Umrechnung von anderen starken Schmerzmitteln kompliziert
- Einsatz braucht viel Erfahrung

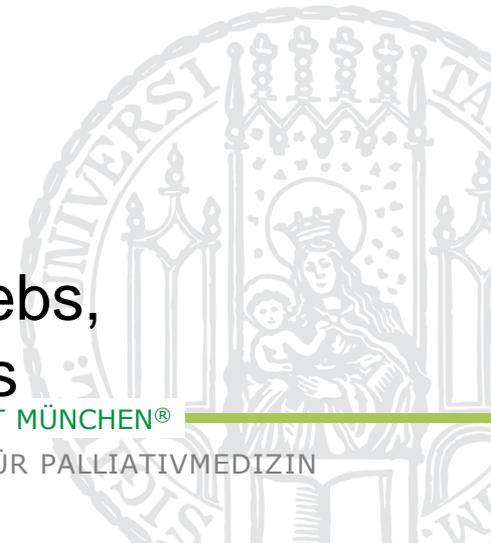


L-Methadon - Nebenwirkungen

- Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen
- Herzrhythmusstörungen (QT-Zeit Verlängerung; möglicherweise tödlich)



- Serotonin-Syndrom
- Bei Überdosierung: Dämpfung des Atemantriebs, mangelnde Sauerstoffversorgung des Körpers



L-Methadon - Nebenwirkungen

- Potentiell tödlich (komplexe Pharmakodynamik)¹
- höchster “fatal toxicity index“² (20x höher wie Fentanyl, 8x höher wie Morphin)
- Bisher mehrere schwerwiegende Komplikationen und Todesfälle in Deutschland bekannt

¹ Chhabra S, Bull J. Methadone. Am J Hosp Palliat Care 2008;25(2):146–50.

² Ojanperä I, Kriikku P, Vuori E. Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. Int J Leg Med 2016:1–8.



Beispiel: folgenreiche Nebenwirkung

- Patientin mit Glioblastom
- Fühlt sich müde, daher am Mittag etwas hin gelegt
- Ehemann findet sie ca. 3 Stunden später, leicht blau angelaufen und mit Schnappatmung
- → mit Notarzt auf Intensivstation → Leberversagen führend
- beatmet für 10 Tage, dann wieder aufgewacht
- Medikamente vor Aufnahme:
 - Temozolomid (Temodal®)
 - Levetiracetam (Keppra®)
 - Methadon



Beispiel: folgenreiche Nebenwirkung

- Temozolomid (Temodal®)
 - NW: Leberschäden, einschließlich letalem Leberversagen
- Methadon
 - Abbau v.a. über die Leber, bei Leberschaden Gefahr der Nebenwirkungen und Überdosierungen



L-Methadon - Medikamenteninteraktionen

Table 2
Methadone drug interactions with medications commonly used in critically ill patients

Interaction due to effect on methadone metabolism		Interaction due to additive side effects	
<u>Cytochrome P450 Inhibitors:¹</u>	<u>Cytochrome P450 Inducers:²</u>	<u>QT Prolongation:</u>	<u>Serotonin Syndrome:</u>
<i>Azole Antifungals</i>	Rifampin	<i>Azole Antifungals</i>	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>
Fluconazole	<i>Anticonvulsants</i>	Fluconazole	Citalopram
Voriconazole	Phenytoin	Voriconazole	Fluoxetine
<i>Protease Inhibitors</i>	Carbamazepine	Itraconazole	Paroxetine
<i>Fluoroquinolones</i>	<i>Barbiturates</i>	<i>Fluoroquinolones</i>	Sertraline
Ciprofloxacin	Phenobarbital (with chronic use)	Ciprofloxacin	<i>Monoamine Oxidase Inhibitors</i>
<i>Macrolides</i>	St. John's Wort	Levofloxacin	<i>SNRIs</i>
Erythromycin		<i>Macrolide Antibiotics</i>	Duloxetine
<i>Calcium Channel Blockers</i>		Azithromycin	Venlafaxine
Diltiazem		Erythromycin	<i>Tricyclic Antidepressants</i>
Verapamil		<i>Atypical Antipsychotics</i>	Desipramine
<i>SSRIs</i>		Haloperidol	Amitriptyline
Fluoxetine		Quetiapine	<i>Other</i>
Paroxetine		Risperidone	Linezolid
Sertraline		Olanzapine	

SSRIs, Serotonin Reuptake Inhibitors; SNRIs, Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors.

- ¹ Concurrent use may result in increased concentrations of methadone and development of adverse effects such as respiratory depression; consider starting at lower initial doses.
- ² Concurrent use may result in decreased concentrations of methadone resulting in inadequate analgesic effect or withdrawal symptoms in patients on chronic methadone therapy.



L-Methadon – Einsatz in der Palliativmedizin

- Sicheres Setting der Palliativmedizin
- Langsame Dosissteigerung im stationären Bereich
- Frühzeitiges Erkennen und Entgegenwirken bei zu hohen Dosierungen
- Ambulant: Supervision durch SAPV-Teams



Stellungnahmen / Reaktionen

22|06|17

Stellungnahme zur Tumorthherapie mit Methadon

Gemeinsame Stellungnahme der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, des Universitätsklinikums Ulm und des Comprehensive Cancer Center Ulm zur Tumorthherapie mit Methadon vom 23.08.2016

Durch einen Beitrag des Bayerischen Rundfunks in der Tagesschau24 wurde der Eindruck erweckt, dass eine Behandlung mit Methadon bei Patienten mit Tumoren (insbesondere Glioblastome und Leukämien) die Wirkung von Chemotherapien verstärkt und zu einer fast vollständigen Zerstörung der Tumoren führen kann. Dieses Therapiekonzept habe sich insbesondere bei Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung bewährt und es seien insgesamt 80 Patienten erfolgreich behandelt worden.

Hierzu möchten wir Folgendes feststellen:

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse, die von der Arbeitsgruppe der Molekularbiologin Frau Dr. Friesen am Institut für Rechtsmedizin der Universität Ulm erhoben wurden, beziehen sich ausschließlich auf vorklinische Experimente entweder mit Zellkulturen oder tierexperimentellen Studien.

Diese Daten lassen sich nicht automatisch auf die Situation beim Patienten übertragen. Es gibt zahlreiche interessante wissenschaftliche Konzepte zur Verstärkung der Wirkung von Chemotherapie oder zur Resensitivierung von Tumoren gegenüber chemotherapeutischen Protokollen. Viele dieser Konzepte zeigen leider beim Einsatz am Patienten nicht den gewünschten Effekt.

Um die Wirksamkeit einer solchen Konzeptes, wie des Einsatzes von Methadon zur Therapie von Tumoren, zu beurteilen, ist es daher unbedingt notwendig, prospektive, kontrollierte, randomisierte Studien bei Patienten durchzuführen.

PRESSEMITTEILUNG

**Pro und Contra Methadon als Krebsmedikament:
Ohne weitere klinische Studien ist der Einsatz
bei Patienten nicht vertretbar**

Berlin, 5. Oktober 2017 – Im April dieses Jahres wurde erstmals in der ARD über den möglichen Einsatz von Methadon als Krebsmedikament berichtet. Dieser Bericht und nachfolgende Beiträge in unterschiedlichen Medien haben zu hohen Erwartungen bei Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen und ihren Angehörigen geführt. Im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie fand die Debatte „Methadon als Tumortherapeutikum? Pro und Contra“ mit über 1.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern statt.

Dr. rer. nat. Claudia Friesen vom Universitätsklinikum Ulm vertrat die Pro-Position und stellte ihre Forschungsergebnisse von In-Vitro-Versuchen vor, in deren Rahmen sie durch die Gabe von Methadon eine Wirkverstärkung des antitumoralen Effektes

Zum Ende der Debatte wurde abgestimmt: Ist Methadon zur Wirkverstärkung einer Chemotherapie geeignet? Nahezu einstimmig votierten die über 1.000 Teilnehmer mit Nein. Beim derzeitigen Wissensstand ist ein Einsatz von Methadon als Krebsmedikament nicht gerechtfertigt.

Derzeitige Situation 10/17

Patienteninformation des äzq

- Bislang kein Nutzen für Methadon in der Krebsbehandlung belegt: Experten raten einstimmig ab
- Verdacht aus dem Labor reicht für den Einsatz beim Menschen nicht aus
- Von 5.000 – 10.000 vielversprechenden Stoffen (Labor) nur 1 beim Menschen wirksam
- Mündliche Erzählungen über Fallberichte sind keine gute Forschungsquelle vgl. ausreichend gepowerte RCT



Derzeitige Situation 10/17

Patienteninformation des äzq



- Bisherige Veröffentlichungen:
 - 1 Studie (27 Patienten): Verträglichkeit Chemotherapie + Methadon
NICHT: Wirksamkeit der Therapie
 - 2 Studien (klein, unzureichend): Rotation von Schmerzpatienten auf Methadon
KEINE Antitumor-Wirkung beobachtet
- SICHER: Methadon kann Schäden verursachen (+ Auswirkungen Ko-Medikation)
- Hinweise: Methadon kann möglicherweise Sterblichkeit erhöhen

DERZEIT: keine ausreichende Belege für **Nutzen**, aber Belege für **Schäden**



CANNABINOIDE

EINSATZ IN DER PALLIATIVMEDIZIN

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN



Cannabishaltige Arzneimittel und deren Verfügbarkeit in Deutschland

- Medizinisches Cannabis (sogenannter Medizinalhanf)*
 - Aktuell 14 Sorten von Cannabisblüten rezeptierbar, THC-Konzentrationen zwischen 1 und 22 %, CBD-Konzentrationen zwischen 0,05 und 9 %. Dosierungsangaben für einzelne Indikationen fehlen.
 - Im Gesetz festgelegte Verschreibungshöchstmenge: 100 g Cannabis in Form von Blüten unabhängig vom THC-Gehalt pro 30 Tage
 - BfArM: Cannabisagentur verantwortlich für Regulierung
 - Lieferung derzeit aus den Niederlanden und Kanada, Pflanzen aus deutschem Anbau frühestens in 2-3 Jahren
 - Inhalation durch Rauchen oder Verdampfen (mittels Vaporisator)
 - Rauchen eher schädlich wegen potenziell schädigenden verbrannten Pflanzenmaterialien

Cannabishaltige Arzneimittel und deren Verfügbarkeit in Deutschland

- Arzneimittel mit Extrakten aus der Cannabispflanze
 - THC/CBD-haltiges Mundspray als Fertigarzneimittel seit 2011 zugelassen (Sativex[®] (Nabiximols) für 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 arzneimittelrechtlich nicht zugelassen. Als Rezepturarzneimittel in Form von Tropfen, Kapseln und Inhalationslösung im Rahmen eines individuellen Heilversuchs verschrieben und von Apotheken hergestellt. Spezifische Indikationen nicht genannt. Die empfohlenen Tagesdosen liegen zwischen 5 und 30 mg.

Cannabishaltige Arzneimittel und deren Verfügbarkeit in Deutschland

- 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.
 - Canemes® (Nabilon)
 - Empfohlene Dosierung 2–4 mg/Tag



Cannabinoide – Einsatz in der Palliativmedizin

- Spastik (Multipler Sklerose)
- Appetitlosigkeit (Anorexie bei HIV/Aids)
- Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapie induziert)
- Neuropathische Schmerzen (gute Evidenz)
- Andere Symptome: Harnblasendysfunktion bei MS, Tics (Tourette-Syndrom), Dyskinesien bei M. Parkinson
- **Einsatz:** konventionelle Behandlungen keine ausreichende Symptomlinderung

Indikationen für den Einsatz von Cannabinoiden

Erkrankung	AkdÄ 2015	Whiting et al. 2015	National Academies of Sciences 2017
Spastiken	Positive Wirkung	Gute Evidenz	Gute Evidenz
Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapie)	Positive Wirkung	Geringe Evidenz	Gute Evidenz
Chronische Schmerzen	Positive Wirkung	Gute Evidenz	Gute Evidenz
Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust bei HIV- AIDS	Mögliche Wirkung	Geringe Evidenz	Mäßig/Wenig Evidenz
Schizophrenie	Mögliche Wirkung		
Morbus Parkinson	Mögliche Wirkung		
Tourette-Syndrom	Mögliche Wirkung	Geringe Evidenz	Mäßig/Wenig Evidenz
Epilepsie	Mögliche Wirkung		
Kopfschmerzen	Mögliche Wirkung		
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Mögliche Wirkung		
Schlafstörungen		Geringe Evidenz	Mäßig/Wenig Evidenz

<http://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20160114.pdf>

Whiting PF et al. (2015): Cannabinoids for Medical Use - A Systematic Review and Meta-analysis. In: JAMA 2015;313(24):2456-2473. doi:10.1001/jama.2015.6358

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017): The health effects of cannabis and cannabinoids:

<https://www.nap.edu/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>

Cannabinoide - Nebenwirkungen

- Müdigkeit und Schwindel (>1/10)
- Tachykardie, orthostatische Hypotension
- Muskelrelaxation
- Appetitsteigerung
- Beeinträchtigung Gedächtnis, psychomotorische und kognitive Leistungsfähigkeit, Zeitwahrnehmung (v.a. kurzfristig)
- Psychische Effekte (Wohlbefinden, Euphorie – Dysphorie, Angst, Panik)
- Mundtrockenheit
- Toleranzentwicklung gegenüber unerwünschte Wirkungen

- KI Psychose: Risiko Schizophrenie (bei Vulnerabilität)
- Hepatitis C: Beschleunigung Leberzirrhose?
- Schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Erhöhtes Herzinfarkttrisiko?

Wer hat Anspruch auf Versorgung?

- § 31 Abs. 6 SGB V (Auszug)

Versicherte mit einer schwerwiegenden Erkrankung haben Anspruch auf Versorgung mit Cannabis in Form von getrockneten Blüten oder Extrakten in standardisierter Qualität und auf Versorgung mit Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Dronabinol oder Nabilon, wenn

- 1. Eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende **Leistung***
 - a) nicht zur Verfügung steht*
 - b) im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung der behandelnden Vertragsärztin oder des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes der oder des Versicherten nicht zur Anwendung kommen kann,*
- 2. Eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht.*

- schwerwiegend, wenn **lebensbedrohlich** oder **Lebensqualität** auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt (vgl. § 34 Abs. 1 SGB V und § 35 Abs. 2 SGB V)



Cannabinoide - Verordnung

- Kostenübernahme mit Krankenkasse vor Verschreibung klären
- Entscheidung in 3-5 Wochen
- Verschreibung im Rahmen der SAPV Genehmigungsfrist 3 Tage
- Höchstmenge 100 g in 30 Tagen
- Cannabisblüten werden in Dosen á 5 oder 10 g abgegeben



Cannabinoide

Dosierung von Cannabinoiden

- Einschleichende Dosierung
- Beginn mit 1–2 × 2,5 mg Dronabinol, 1 × 1 mg Nabilon oder 1 Sprühstoß Cannabisextrakt täglich
- Alle 1 bis 2 Tage um eine Einheit (2,5 mg Dronabinol, 0,5 mg Nabilon, 1 Sprühstoß Cannabisextrakt) steigern bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung oder dem Eintritt von Nebenwirkungen
- Beim Auftreten von Nebenwirkungen um eine Einheit reduzieren.
- Die zugelassene maximale Tageshöchstdosis für den Cannabisextrakt Nabiximols beträgt 12 Sprühstöße/Tag.
- Therapeutische Dosierungen von Dronabinol liegen – je nach Indikation und individuellem Ansprechen und Verträglichkeit – üblicherweise zwischen 5 und 30 mg/Tag.
- Übliche Tagesdosen für Nabilon liegen bei 1–4 mg, im Allgemeinen beträgt die Dosis nicht mehr als 6 mg.



Cannabinoide – Stellungnahme DGP

- Beitrag zur **Symptomlinderung**
- Einsatz als Mittel der 2. Wahl nicht zu Ungunsten **etablierter Therapien**
- Verharmloste Anwendung „natürliche Therapie“ nicht immer zutreffend
 - Neben- und Wechselwirkungsrisiko
- Inhalation (Rauchen / Vaporisieren von Cannabisblüten)
 - Stark schwankende Wirkstoffspiegel
 - KEIN Vergleich mit modernen Inhalativa (definierte Fertigarzneimittel)
 - Aus heutiger Sicht: obsoletere Anwendung
- Rückschritt Arzneimitteltherapiesicherheit
- Verwendung von Fertigarzneimittel mit stand. Wirkstoffgehalt und def. DOS
- Verwendung von definierten Reinsubstanzen vs. Extrakten



Zusammenfassung

■ L-Methadon

- Unbestritten in der Tumorschmerztherapie
- Erfahrung in der Verordnung notwendig
- Überwachung bei Einnahmebeginn
- Kein ungefährliches Medikament (schwere Nebenwirkungen und Todesfälle beschrieben)
- Kein ausreichender Nachweis für Wirkung gegen Tumoren

■ Cannabinoide

- 2. Wahl bei Muskelspastiken, Übelkeit und Erbrechen
- Besser als Fertigarzneimittel, Rauchen eher schädlich

