

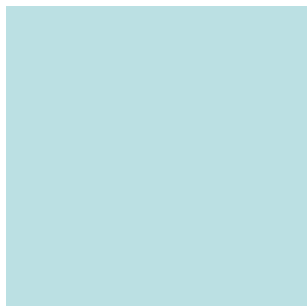
Methadon und Cannabis in der Tumorschmerztherapie

Shahnaz Christina Azad

Interdisziplinäre Schmerzambulanz und Tagesklinik Großhadern

CCC München

10. Patientenforum am 27.11.2017





Definition Schmerz

»Schmerz ist eine unangenehme sensorische und gefühlsmäßige Erfahrung, die mit bereits eingetretenen oder drohenden Verletzungen einhergeht oder als solche empfunden wird.«

IASP (Mersky) 1986

Die Schmerzbahn



Komplexe Verarbeitung der Reize in verschiedenen Arealen im Gehirn

⇒ Schmerz (wo, wie)

⇒ Angst, Verzweiflung

⇒ Puls, Blutdruck, Übelkeit ⇒

Umschaltung vom 1. auf den 2. Nerv

Aufnahme potenziell schädlicher Reize

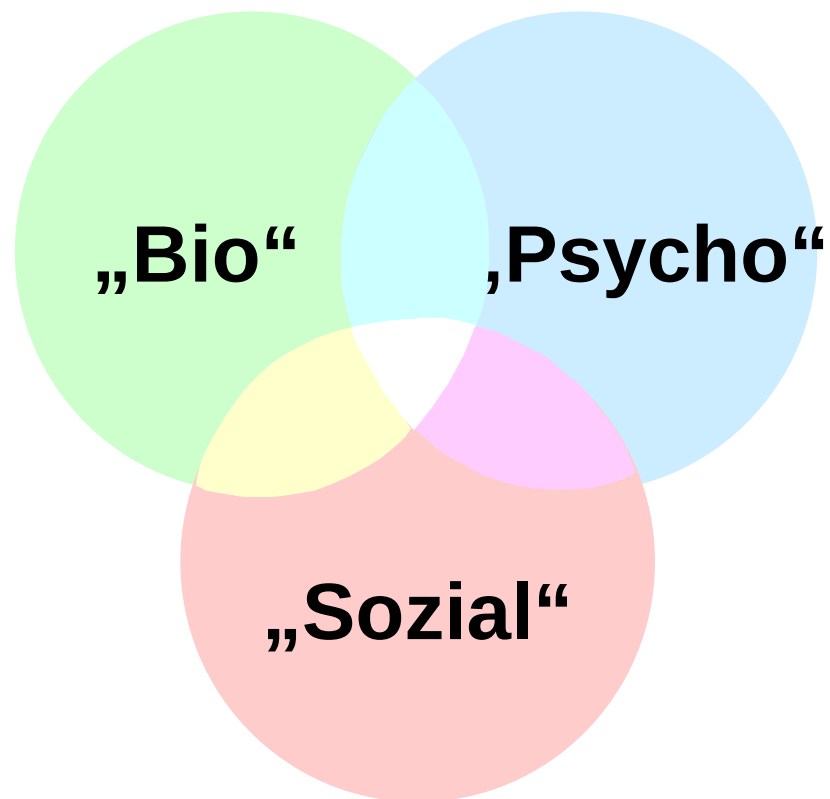
Der Schmerz-Pfad

Aus geschädigten Körperzellen treten Schmerzbotenstoffe aus (blaue Kegel im Kreis oben) und reizen die Empfangsstellen an den Enden empfindlicher Schmerznerven (weiße Punkte). Nervenfasern ① leiten den Schmerzreiz zum Rückenmark ② weiter. Hier können bereits Schutzreflexe wie das Zurückziehen der Hand ausgelöst werden.

Über das Rückenmark erreichen die Signale das Stammhirn und den Thalamus, einen Teil des Zwischenhirns ③.

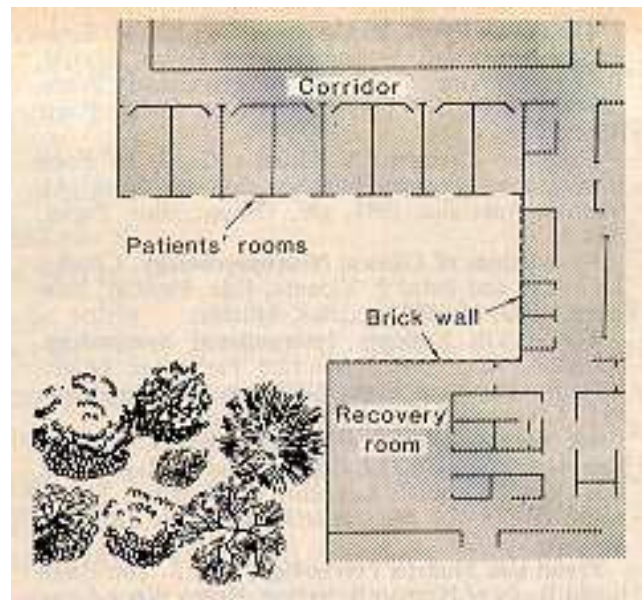
Von hier ab verzweigt sich der Schmerz-Pfad: Die Information erreicht die Großhirnrinde ④, wo der Schmerz bewußtgemacht und einer Körperregion zugeordnet wird. Außerdem gelangen die Schmerzsignale zum limbischen System ⑤, wo sie mit Gefühlen verknüpft und emotional bewertet werden.

„Bio-psycho-soziales“ Modell akuter und chronischer Schmerzen



...der Schmerz wird als ein *psychophysisches* Gesamtereignis aufgefaßt, an dessen Entstehen und Aufrechterhalten neben körperlichen auch verhaltensmäßige, kognitive und affektive Komponenten beteiligt sind.

(Birbaumer 1986)



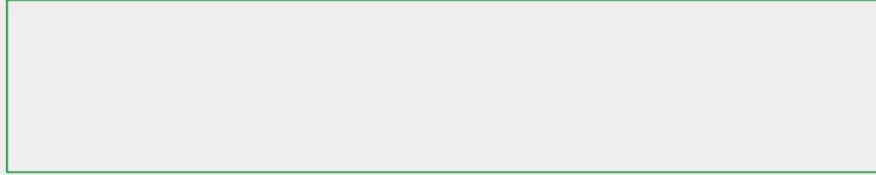
46 Patienten mit Gallenoperation
wall-view group vs. tree-view group

Zielparameter Schmerzmittelverbrauch
Dauer des stat. Aufenthalts
Bewertung durch Schwester

tree-view group weniger Schmerzmittel
kürzerer Aufenthalt (7.9 vs. 8.7)
weniger negative Bemerkungen

Table 1. Comparison of analgesic doses per patient for wall-view and tree-view groups.

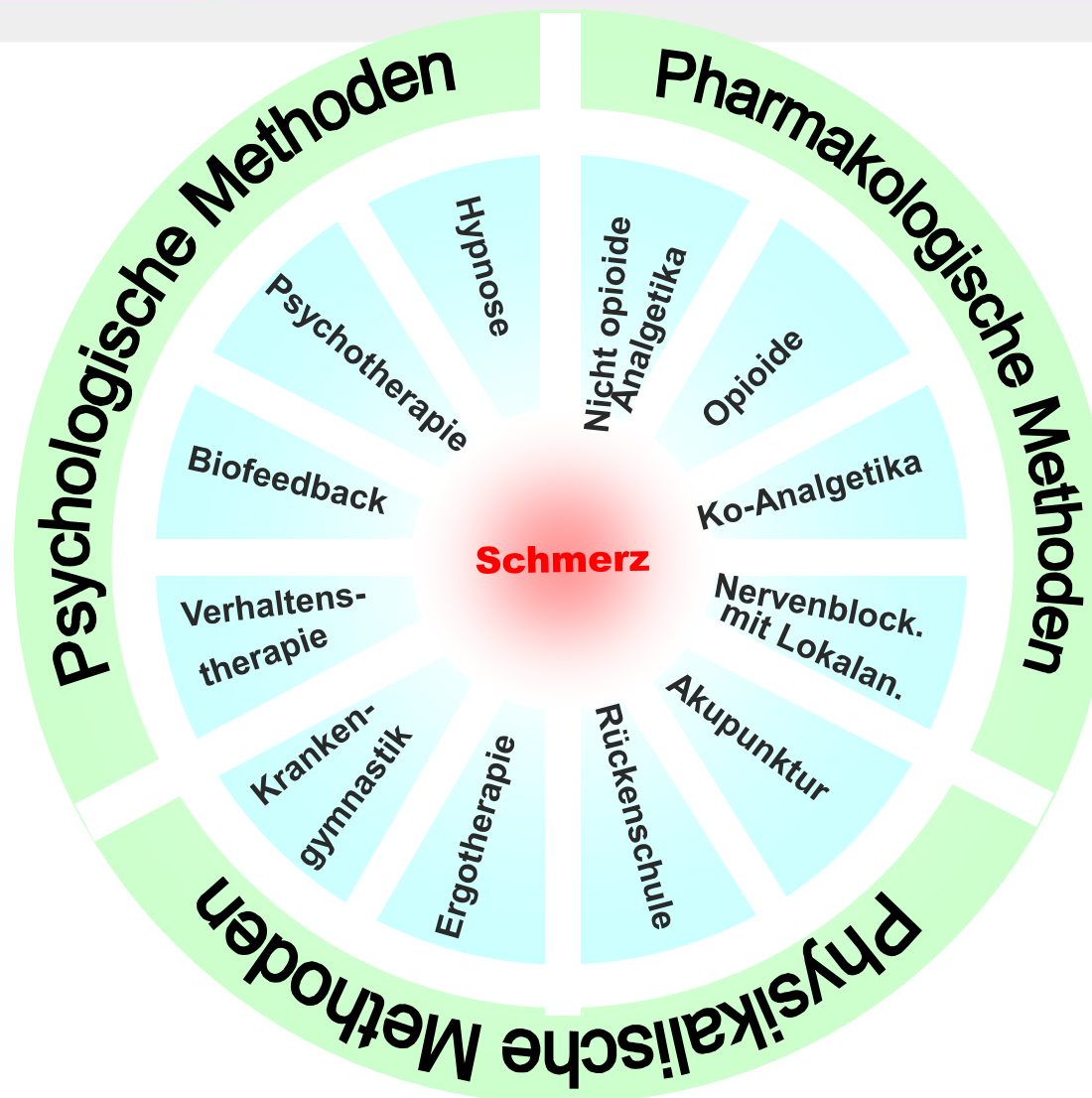
Analgesic strength	Number of doses					
	Days 0-1		Days 2-5		Days 6-7	
	Wall group	Tree group	Wall group	Tree group	Wall group	Tree group
Strong	2.56	2.40	2.48	0.96	0.22	0.17
Moderate	4.00	5.00	3.65	1.74	0.35	0.17
Weak	0.23	0.30	2.57	5.39	0.96	1.09



Schmerzen sind multifaktoriell



multimodale Behandlung





Tumorschmerztherapie



Kausale/palliative Therapieverfahren (Operation, antihormonelle Therapie, Chemotherapie, Radiatio) durch entsprechende Fachrichtung

Systemische Pharmakotherapie

(oral, sublingual, transdermal, rektal, üb. Sonden, parenteral)

Physiotherapie und Hilfsmittel

Psychotherapeutische Verfahren

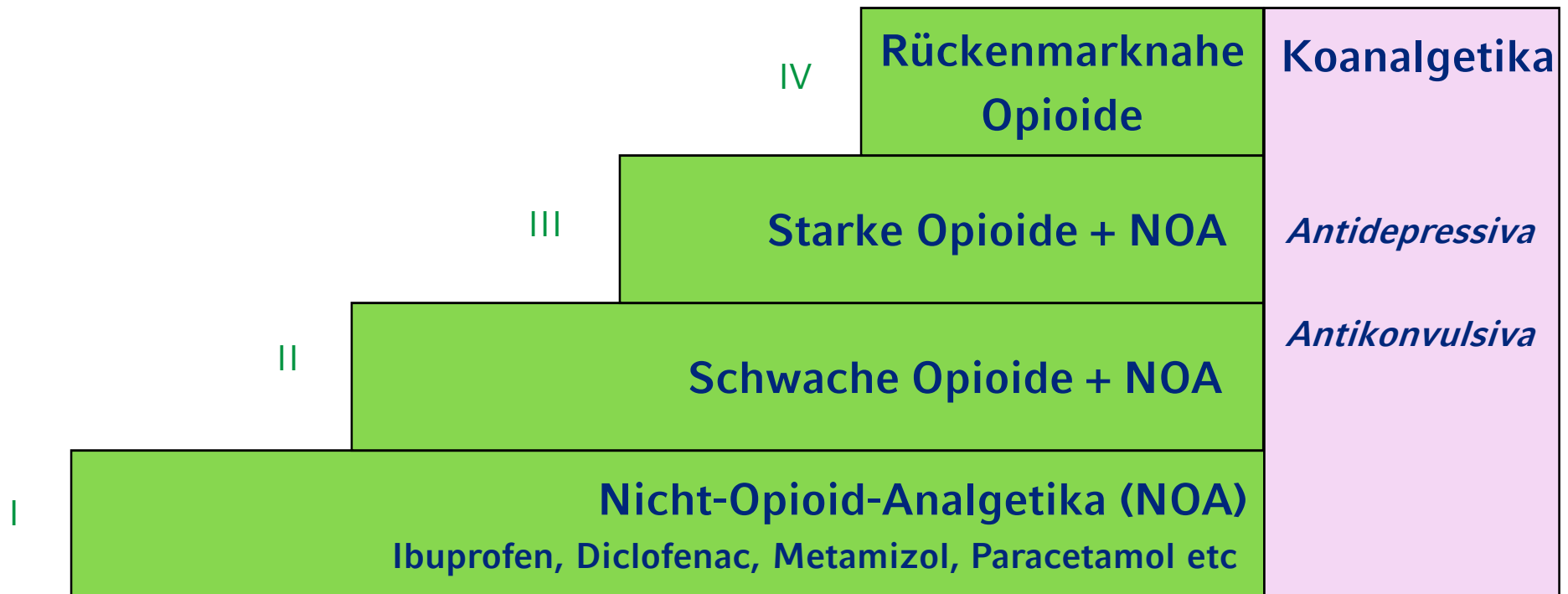
Lokale Pharmakotherapie

Blockadeverfahren

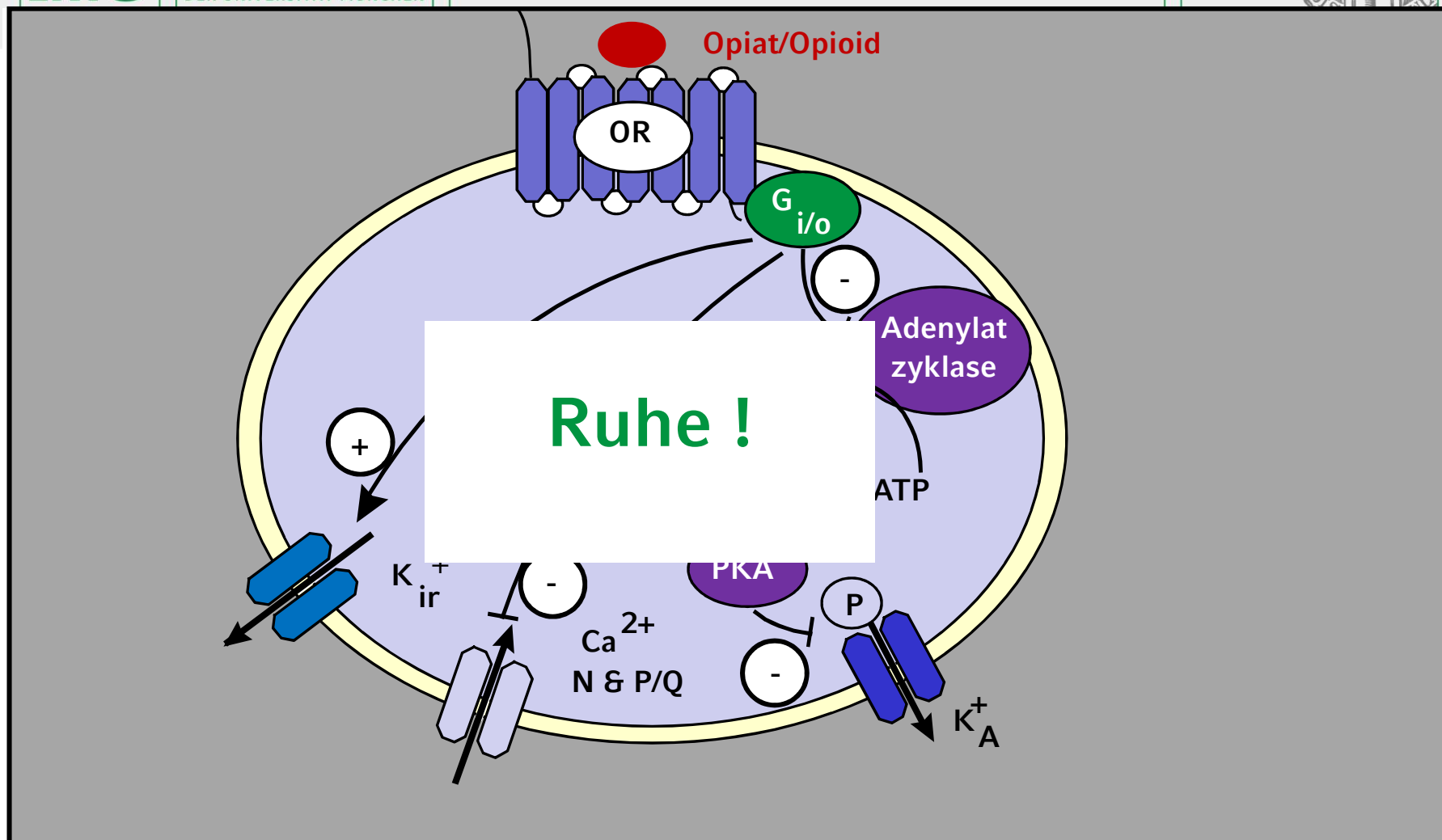
Neuroablative Verfahren



WHO-Stufenschema



Rezeptor	Lokalisation	Wirkung
μ1	Gehirn	Schmerzlinderung
μ2	Gehirn	Schmerzlinderung, Atemdepression, Euphorie, Gewöhnung, Sucht, Erbrechen, Verlangsamung Herzschlag, Hustendämpfung
	Rückenmark	Schmerzlinderung, Verstopfung
μ	Peripher (Gewebe)	Schmerzlinderung, Verstopfung, Juckreiz



ÄQUIANALGETISCHE POTENZ IM VERGLEICH ZU MORPHIN (I.V.)

Tramadol und Tilidin/Naloxon	0.1-0.2
Tapentadol (Palexia)	ca. 0.4
Piritramid (Dipidolor)	0.7-0.8
Morphin (z.B. MST®)	1
Oxycodon (Oxygesic®)	1.5-2
Levomethadon (L-Polamidon®)	ca. 2
Hydromorphon (Palladon)	5-7
Buprenorphin (Temgesic®, Transtec®)	25-30
Fentanyl (Durogesic TTS®)	50-100



Friedrich Wilhelm Sertürner
1783 (Paderborn) -1841
Entdecker des Morphioms



Opioide



Tramadol und Tilidin/Naloxon	0.1-0.2	⇒ schwache Opioide
Tapentadol (Palexia)	ca. 0.4	⇒ Zusatzeffekt, Nervenschmerz
Piritramid (Dipidolor)	0.7-0.8	⇒ nach Operationen, nur i.v.
Morphin (z.B. MST®)	1	⇒ viele Zubereitungsformen
Oxycodon (Oxygesic®)	1.5-2	⇒ starkes Opioid
Levomethadon (L-Polamidon®)	ca. 2	⇒ Zusatzeffekt, Nervenschmerz
Hydromorphon (Palladon)	5-7	⇒ starkes Opioid (Niere)
Buprenorphin (Temgesic®, Transtec®)	25-30	⇒ Pflaster
Fentanyl (Durogesic TTS®)	50-100	⇒ Pflaster



Therapieoptionen bei Nervenschmerzen



LEVOMETHADON L-Polamidon®	
ÄAP (Potenz)	2 (dosisabhängig!)
Wirkmechanismus	μ -Agonist (=Opioid) mit Zusatzwirkung (NMDA Rezeptor)
Bioverfügbarkeit	Ca. 70-90%
Wirkdauer	Lange und variable Halbwertszeit (15-100 h), Kumulationsgefahr an Tag 3-6 <i>⇒ Gefährliche Nebenwirkungen (Müdigkeit, Herz)</i>
Dosierung	2,5-7,5 mg p.o./i.m./s.c.
Spez. Indikation	Ersatzdroge in der Behandlung von Opioidabhängigen Nervenschmerz, starke Gewöhnung auf andere Opioide
Cave	Klinische Erfahrung bei der Anwendung wichtig!!

Methadon = Levomethadon + Dextromethadon

⇒ Schmerzlinderung durch L-Methadon

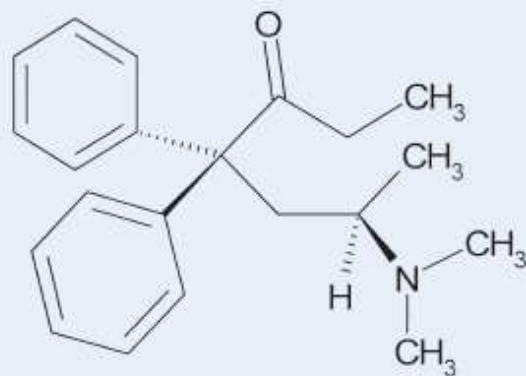
⇒ Nebenwirkungen durch D-Methadon (doppelte Dosis)

⇒ D-Methadon ist zusätzliche Belastung (Interaktionen, Leber)

⇒ L-Methadon z.T. besseres Substitutionsmittel

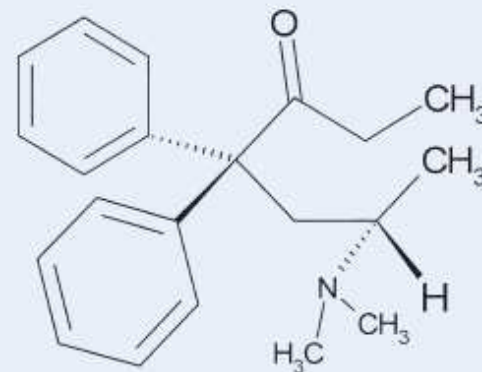
⇒ L-Methadon zugelassen, D-Methadon nicht

⇒ **Keine Anwendung von Methadon in der Schmerztherapie!**



Levomethadon-Hydrochlorid

* HCl



* HCl

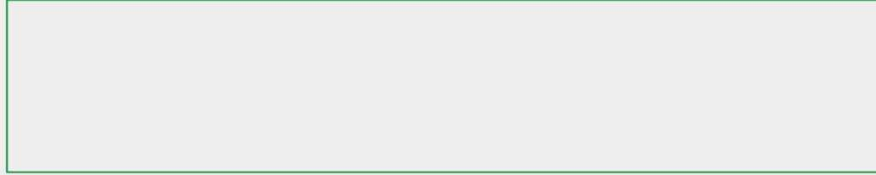
Dextromethadon-Hydrochlorid

Cannabis sativa





1839: O' Shaughnessy: „On the preparations of the Indian hemp, or gunjah“
Transactions of the Medical and Physical Society of Bengal 1838-1840; 421-461



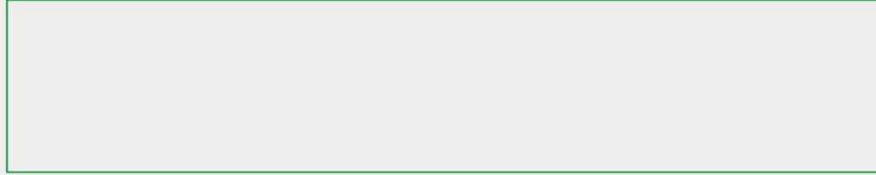
Cannabinoide

Bedeutung in der westlichen Medizin

1854: United States Dispensary:

„Extract of hemp is a powerful narcotic, causing intoxication, ...hallucinations,...drowsiness ...It increases appetite...In morbid states it has been found to produce sleep, to allay spasm,...and to relieve pain...

It may be employed, when opium is contraindicated by its nauseating effects...



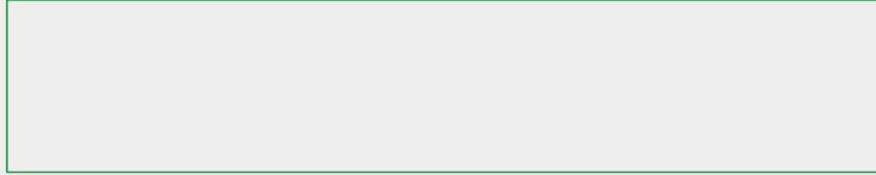
DAS ENDOCANNABINOIDSYSTEM

1984: Schrittweise Entdeckung und Klonierung spezifischer Cannabinoidrezeptoren
in Mensch und Tier

1992 und 1995 Entdeckung von körpereigenen Cannabinoiden:

Anandamid (N-Arachidonoylethanolamin)

2-AG (2-Arachidonoylglycerol)



CANNABINOID-2-REZEPTOR (CB2)

Cannabinoid-2-Rezeptor (CB1)

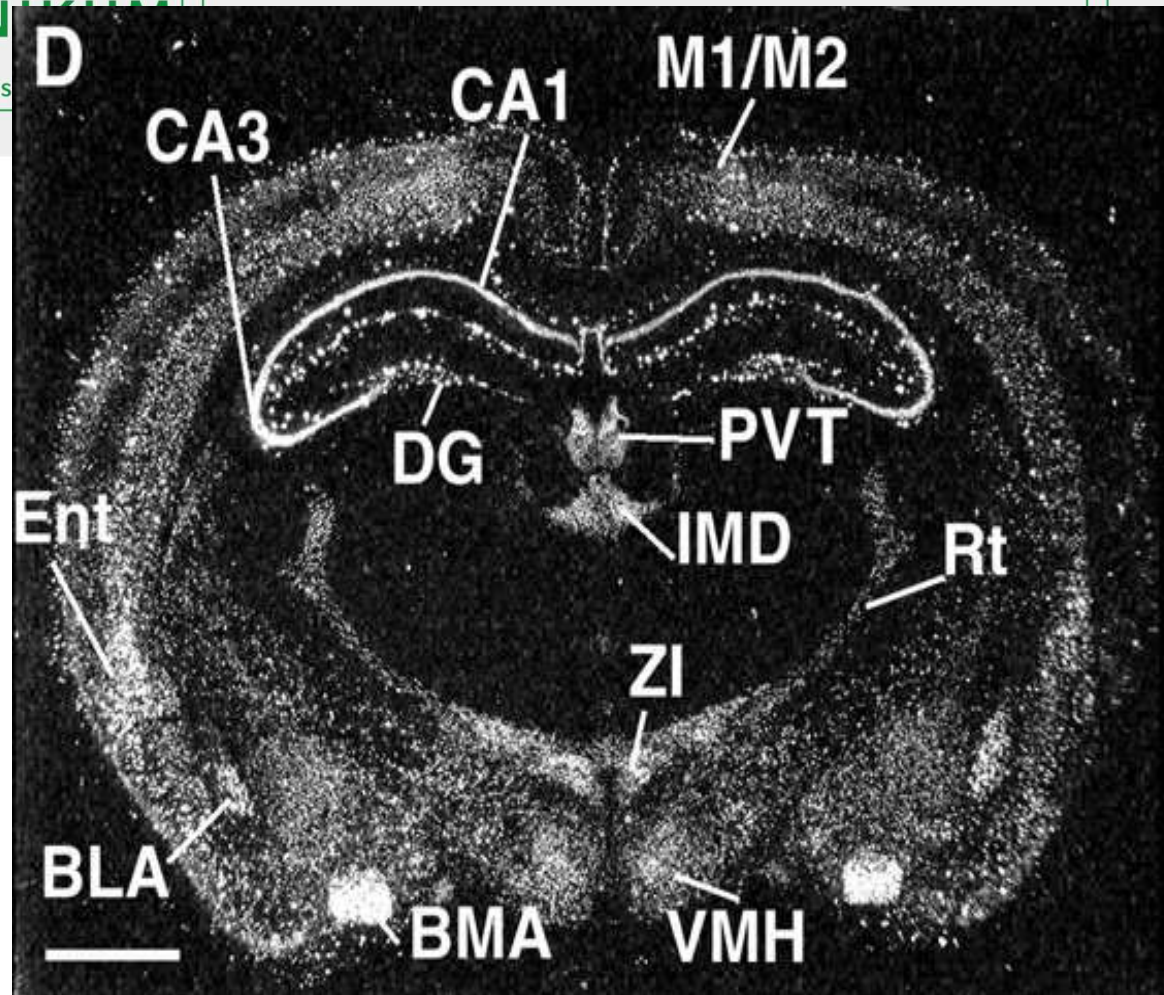
Milz, Tonsillen, B-Zellen, T-Zellen, Monozyten

→ Immunsuppressive Wirkung der CB

Cannabinoid-1-Rezeptor (CB1)

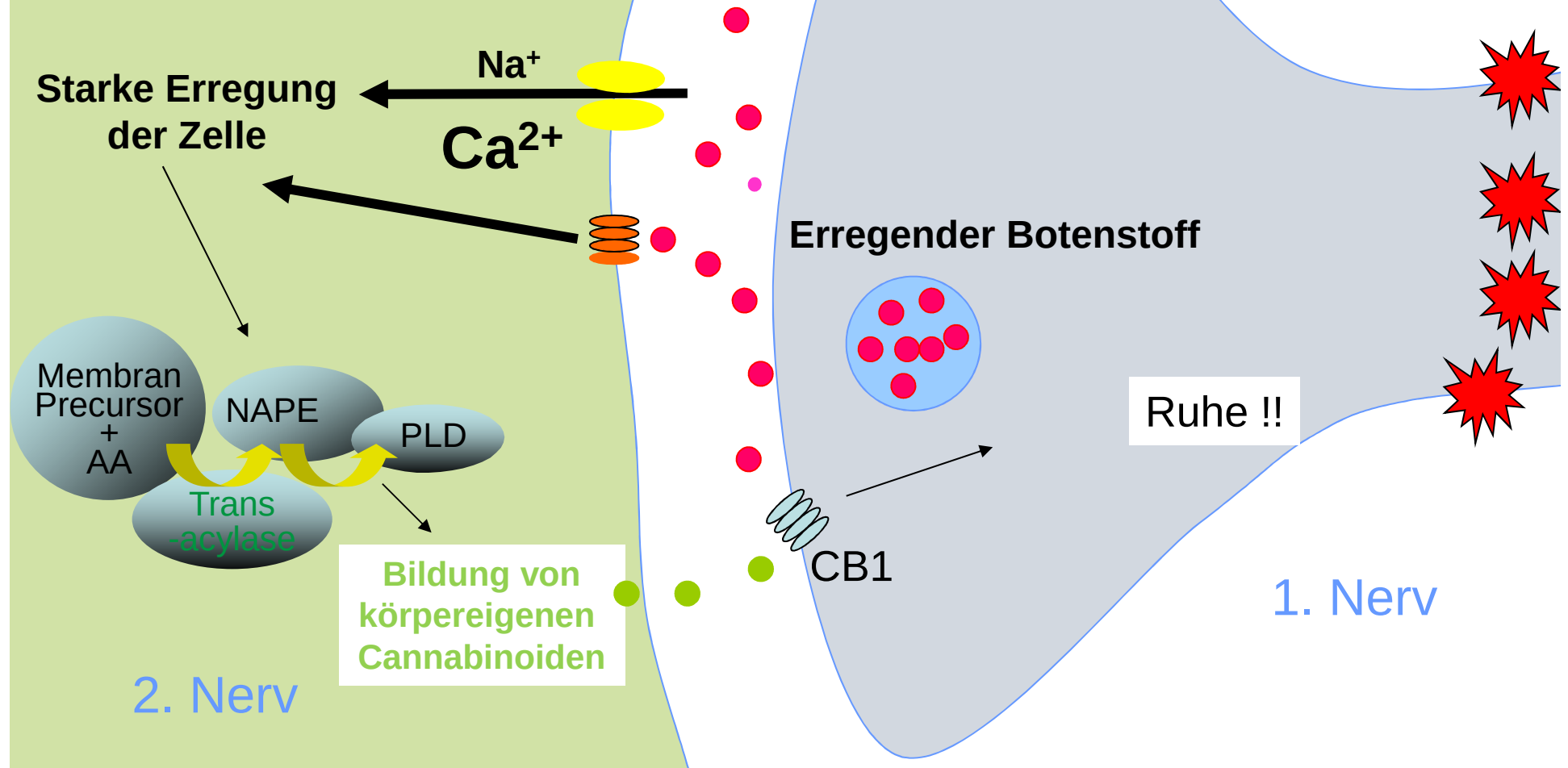
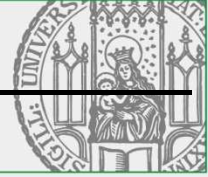
Hohe Dichte im Gehirn, auch im Rückenmark

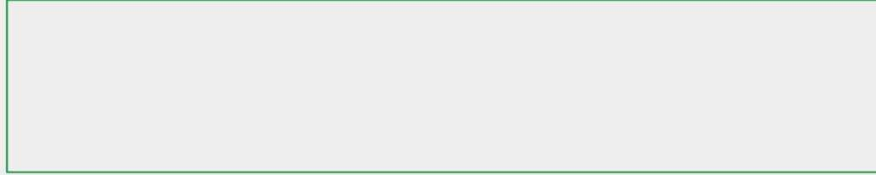
→ Wirkung der CB auf Schmerz, Gedächtnis u.a.



Azad et al. Eur J. Neuroscience 13, 2001

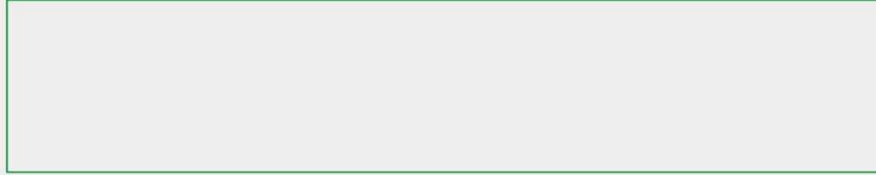
Endocannabinoide





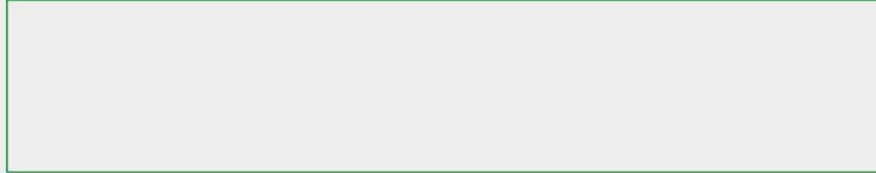
Effekte von Cannabinoiden im Menschen

- Linderung von Übelkeit
- Appetitsteigerung
- Veränderung des Schmerzempfindens
- Linderung von Spastik
- Stimmungsaufhellung, Euphorie
- Immunsuppression
- u.a.



Nebenwirkungen von Cannabinoiden im Menschen

- Schwindel
- Benommenheit
- Steigerung der Sinneswahrnehmung
- Panikattacken
- Psychotische Symptome
- Erhöhung von Herzfrequenz und Blutdruck
- Kreislaufprobleme
- u.a.



Δ^9 - THC

Analgesie bei Tumorschmerz

- Noyes et al., *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:84-9.
- Studiendesign: prospektiv, randomisiert, doppelblind, crossover
- Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden und mäßigem Dauerschmerz (n = 36), mittleres Alter 51 Jahre, mittleres Gewicht 63 kg
- Studienmedikation: THC 10 mg, THC 20 mg, Codein 60 mg, Codein 120 mg, Placebo
- Einnahme ein mal täglich um 8:30

Δ^9 -THC *Analgesie bei Tumorschmerz*

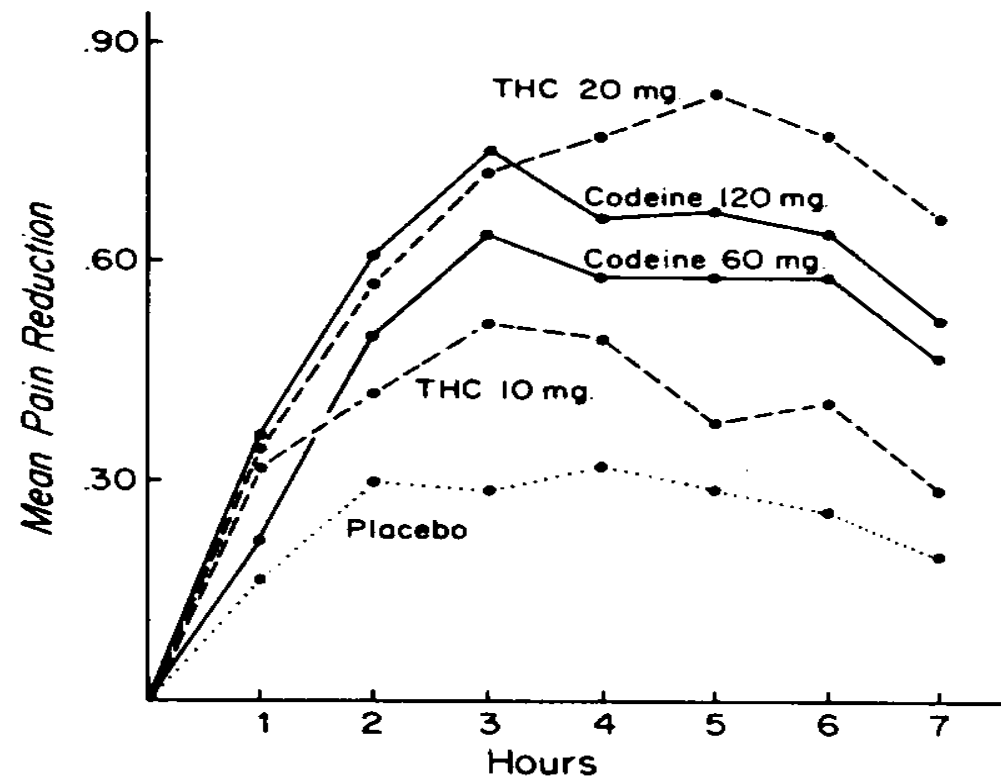


Fig. 1. Mean hourly pain reduction following THC, codeine, and placebo.



Δ^9 - THC gegen Tumorschmerz *Nebenwirkungen*



Nebenwirkung	THC		Codein		Placebo
	10mg	20 mg	60 mg	120 mg	
Sedierung	24	32	16	17	10
Benommenheit	11	18	3	2	6
Ataxie	10	15	4	8	3
Gedächtnisstrg.	2	9	1	1	2
Schwindel	20	33	8	22	12
Sehstörung	14	22	4	8	3



Cannabinoide - *Bedeutung bei MS und Schmerz*

Svendsen et al.: BMJ 2004;329: 253

Studiendesign: prosp., random., doppelblind, kontrolliert, cross-over

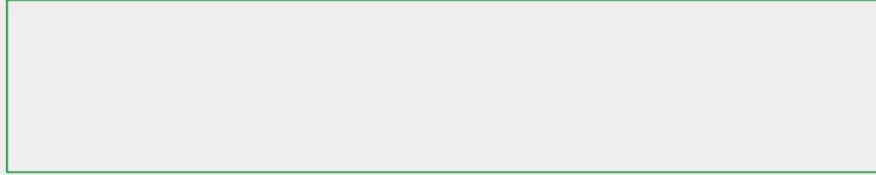
Einschlußkriterien: 24 Patienten mit MS und zentralem Schmerz

**Studienmedikation: THC max. 10 mg (21d), wash-out (21d)
Placebo
oral**

Signifikante Besserung der Schmerzsymptomatik unter THC

Besserung der Lebensqualität (SF-36)

Mehr Nebenwirkungen unter THC (ohne funktionelle Beeinträchtigung)



Cannabinoide - *Bedeutung bei MS und Schmerz*

Zajicek et al.: Lancet 2003;362:1517

Studiendesign: prosp., random., doppelblind, kontrolliert

Einschlußkriterien: 667 Patienten mit MS und Spastik

**Studienmedikation: Marinol (THC, n = 206; max. 25mg/d)
(15 Wochen) Cannabisextrakt (THC+Cannabidiol, n=211)
Placebo (n = 213)**

Parameter: Spastik (Ashworth score; Arzt/Physiotherapeut)

Subjektive Parameter: Schmerz, Spastik



Cannabinoide - *Bedeutung bei MS und Schmerz*

Ergebnis: keine Besserung der objektiv gemessenen Spastik (Ashworth score): $p = 0.4$

**Deutliche Besserung der Spastik (subjektiv):
61% (Extrakt), 60 % (THC), 46 % (Placebo)**

Deutliche Besserung der Schmerzen: $p = 0.003$

Cannabinoids... A Class Of its Own

CONSENSUS STATEMENT

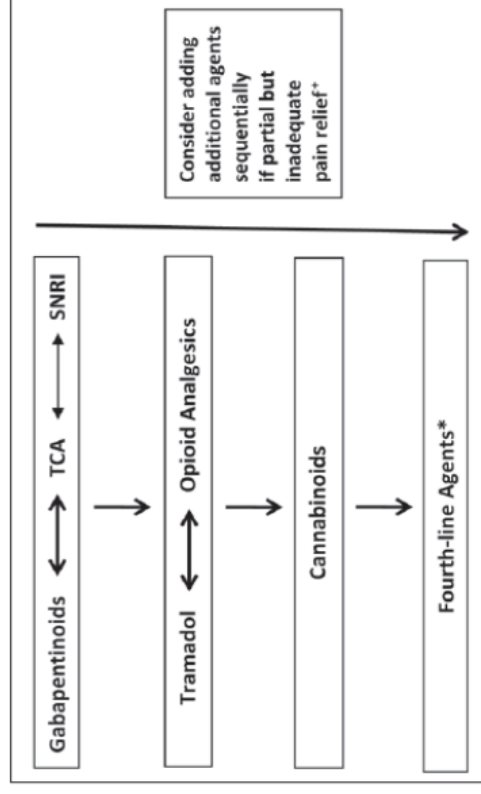
Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society

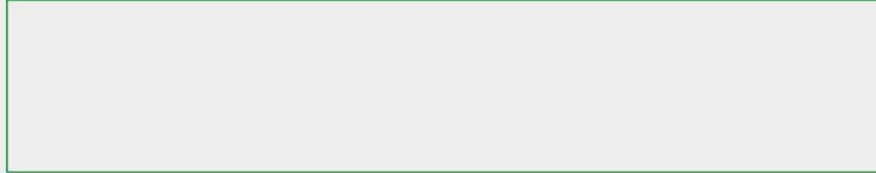
DE Moulin MD, A Boulanger MD, AJ Clark MD, H Clarke MD PhD, T Dao DMD PhD, GA Finley MD, A Furlan MD PhD, I Gilron MD MSc, A Gordon MD, PK Morley-Forster MD, BJ Sessle MDS PhD, P Squire MD, J Stinson RN PhD, P Taenzer PhD, A Velly DDS PhD, MA Ware MD, EL Weinberg MD, OD Williamson MBBS

“The cannabinoids are analgesic agents with increasing evidence of efficacy in central NeP states, with a combined NNT of 3.4”



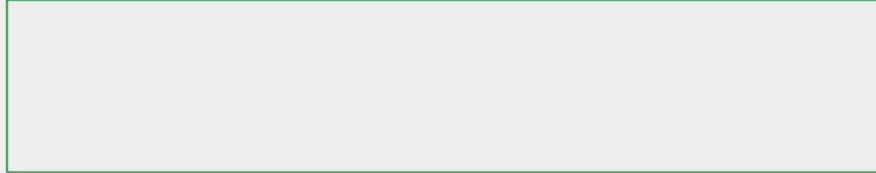
- 2014





Δ^9 - THC : Pharmakokinetik

- | | | |
|---|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• Inhaliert | <ul style="list-style-type: none">• Oral |
| <ul style="list-style-type: none">• Absorption | <ul style="list-style-type: none">• Schnell | <ul style="list-style-type: none">• Langsam, unberechenbar, Lipophilie (fettlöslich!) |
| <ul style="list-style-type: none">• T max | <ul style="list-style-type: none">• Während des Rauchens | <ul style="list-style-type: none">• Peak 1-5 h |
| <ul style="list-style-type: none">• Bioverfügbarkeit | <ul style="list-style-type: none">• 18-50 % | <ul style="list-style-type: none">• 6-20 % |
| <ul style="list-style-type: none">• Besonderheit | <ul style="list-style-type: none">• Erfahrung des Rauchers | <ul style="list-style-type: none">• Magensäure• first-pass-Effekt |



Medizinisches Cannabis

- nicht zugelassen als Medikament
- mehr als 250 Sorten mit sehr unterschiedlichem Gehalt von

THC <1% bis > 25%

Cannabidiol <1% bis >20%

- was und welche Dosis verordne ich überhaupt?
- Verunreinigung?

