



Klinik für Palliativmedizin  
Universitätsklinikum Bonn

# Aktuelle Therapiestrategien in der Palliativmedizin

# Cannabis

Cannabis:  
Was  
Palliativmediziner  
zu Indikation,  
Evidenz und  
Wirkung wissen  
sollten

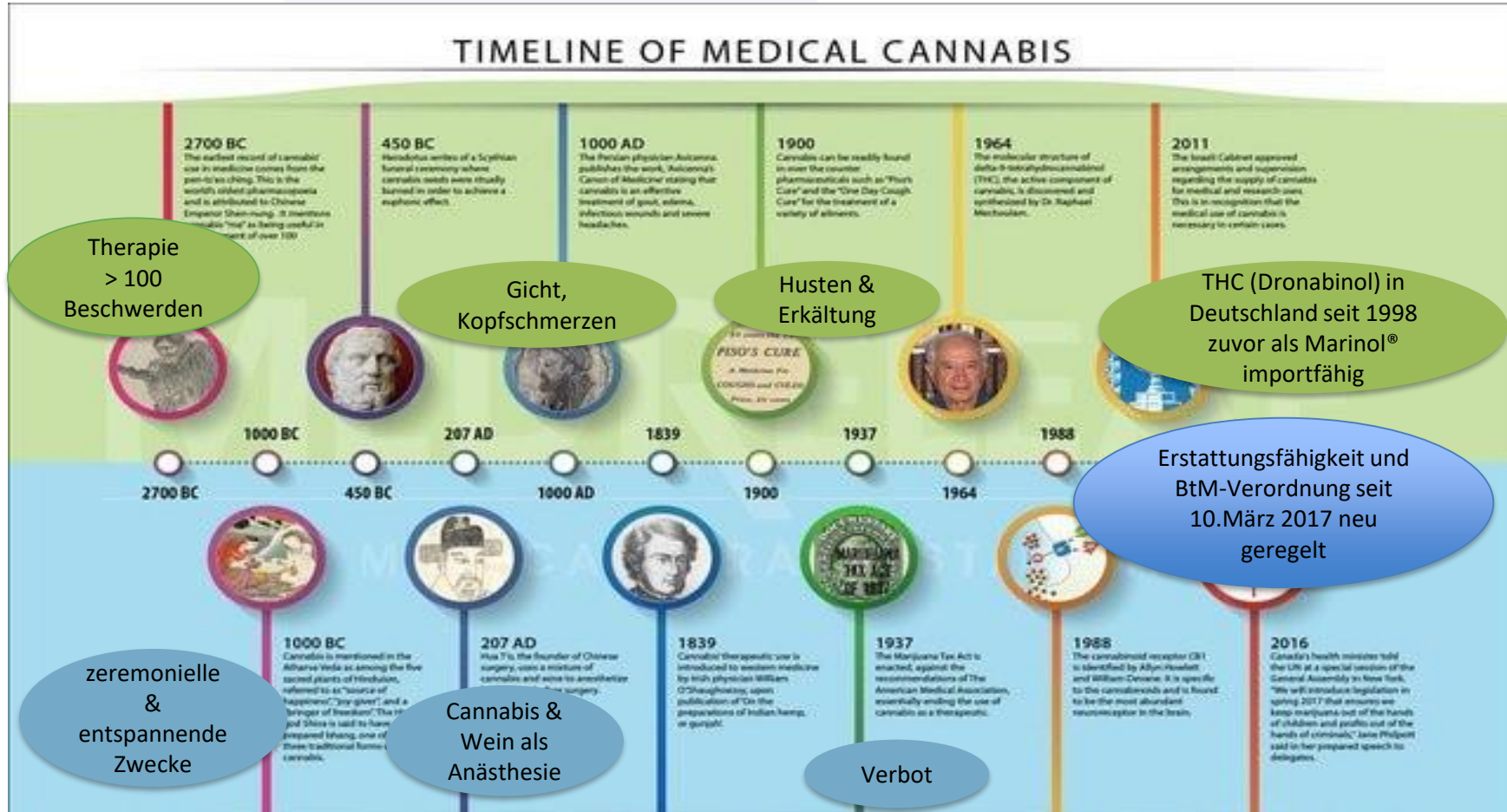
Nicht lange mit PAMORA  
warten

## Opioidinduzierte Obstipation

## Opioide mit 24 h Galenik

Die Bedeutung der  
Qualität der Galenik

# Cannabis - in der Vergangenheit beliebt..

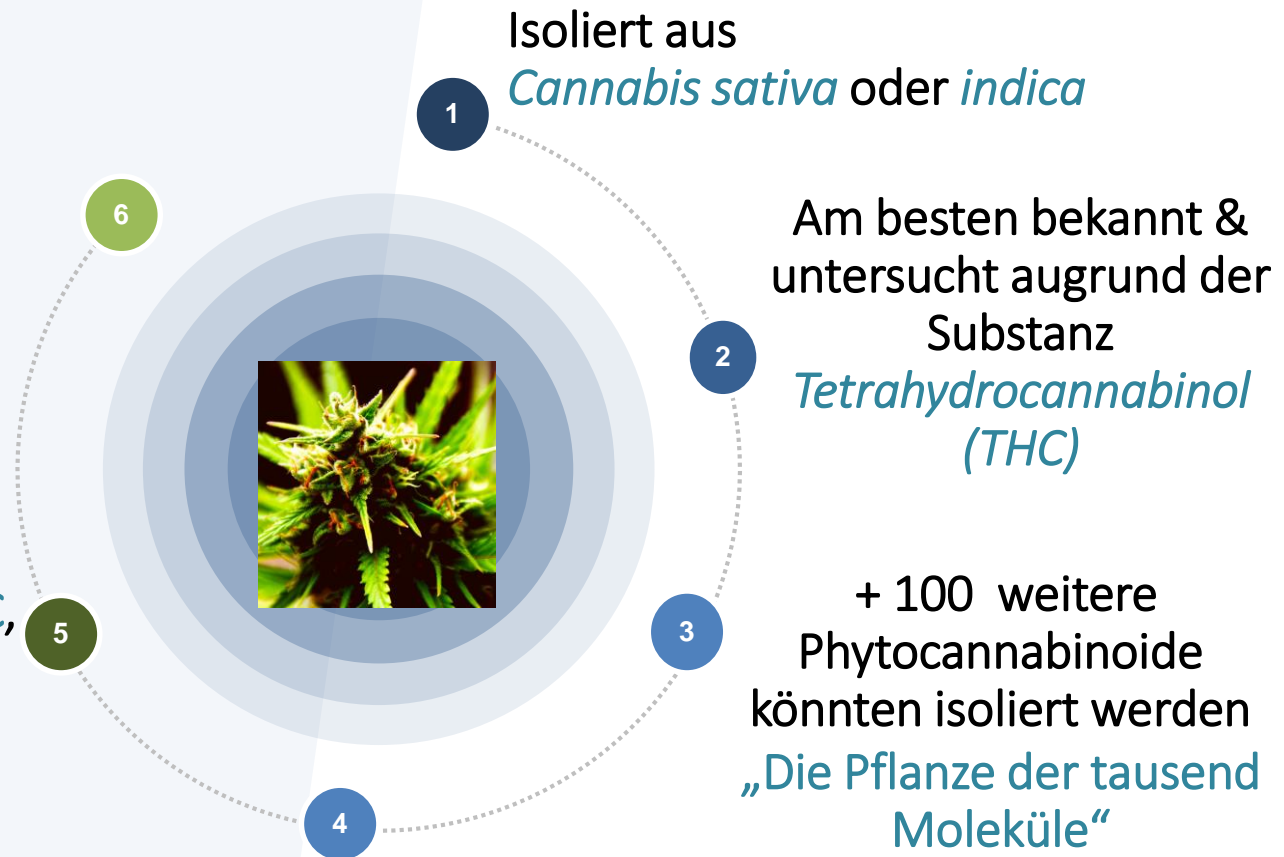


# Cannabinoide

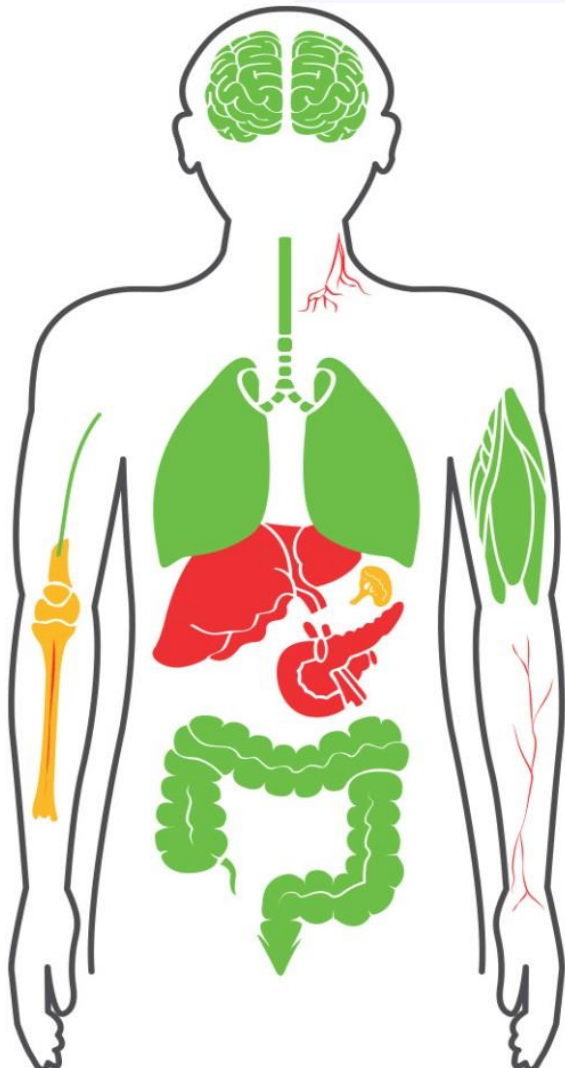
Die Kombination von Cannabinoiden, Terpenen und anderen Cannabis-Substanzen erzeugt Effekte, die größer sind als die jeder einzelnen Substanz-**Entourage-Effekt**

Blätter enthalten ca **4 % THC**, wohingegen die Blüten auf bis zu **25 % THC** kommen

Frische Cannabispflanzen weisen nur einen geringen aktiven THC- und CBD-Gehalt auf, da die Wirkstoffe erst durch Decarboxylierung z. B. beim Erhitzen, gebildet werden.



# Das Endocannabinoidsystem (ECS)



## CB-1

ZNS & PNS - Lunge - Gonaden  
Gefäßsystem Muskeln - GI Trakt

## CB-2

Milz - Knochen - Haut -  
ZNS/PNS hoch reguliert bei Entzündung

## CB-1 & 2

Immunsystem - Leber -  
Knochenmark - Pankreas - Niere

Ionotrope  
Rezeptoren  
z.B TRPV1-4

## Das ECS System ist sehr alt :

seit 400 Mio Jahren gibt es Liganden und Rezeptoren  
von Vögeln bis Knochenfische

- bessert Nachtsehen
- moduliert Bewegungsabläufe
- mindert Neophobie
- löscht Angst aus
- lindert Schmerzen (peripher, spinal, zentral)
- reguliert Energieversorgung v.a. die Exostase



Die **THC Vorstufe** kommt in der gesamten Pflanze vor, akkumuliert jedoch in den Drüsentrichomen (Pflanzenhaaren) nichtbestäubter weiblicher Hanfblüten, welche bevorzugt Verwendung finden.

- THC ist eine neutrale, **hoch lipophile** Substanz, ein partieller Agonist an CB1- und CB2-Rezeptoren
  - Aufgrund des **First-Pass-Effektes** in der Leber beträgt die Bioverfügbarkeit von THC bei oraler Aufnahme meist weniger als 20%. Bei inhalativer Aufnahme sollte deshalb aufgrund der Umgehung der Leber nur ein Fünftel der oralen THC-Dosis verordnet werden.

# PHARMAKOKINETIK

Zieldosis  
5-30 mg

Kapseln

Tropfen

Extrakt

5-15 %  
Bioverfügbarkeit

65% Metabolisierung in der Leber

20% Ausscheidung via Niere

Wirkungseintritt: 0.5- 1h

Wirkungsmax.: 1-2 h

Wirkungsdauer: 6-8 h



## Konsequenzen der Pharmakokinetik für die Klinik:

- Langsame & lange Anflutung – keine Sucht und lange Wirkung
- Langsam Aufdosieren = Sicherheit
- Keine Akkumulation bei Niereninsuffizienz

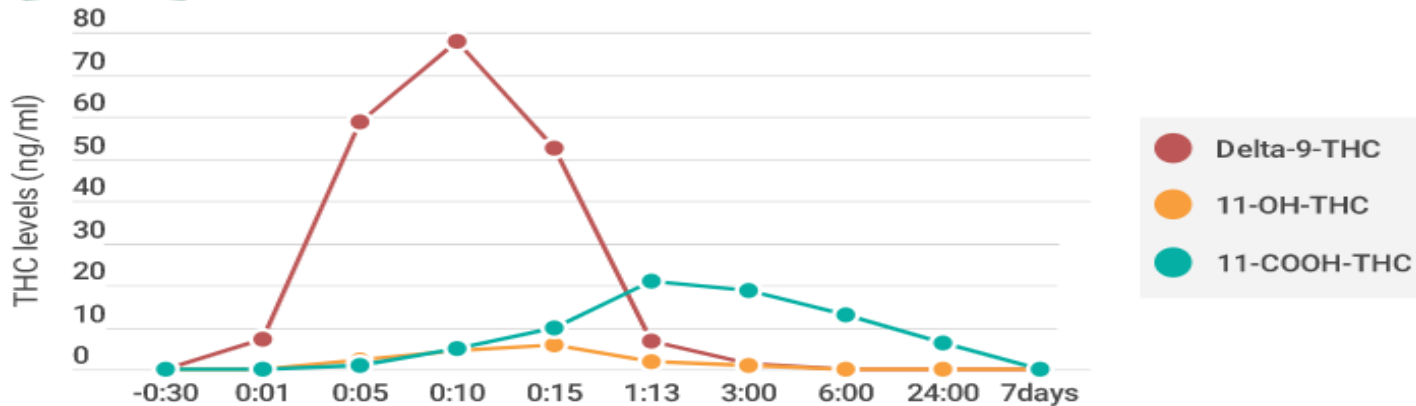
**Dronabinol : die beste Datenlage**

**Einfache und reproduzierbare Dosierung**

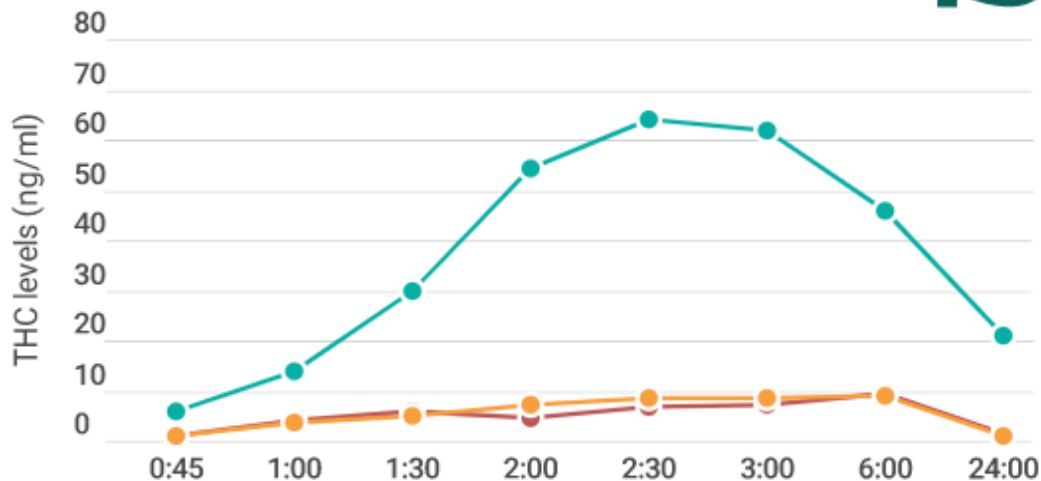
# THC Plasmaspiegel nach Inhalation und Ingestion



Average concentration of **delta-9-THC** and its metabolites after **INHALATION** of 15.8 mg (= one joint) of THC. Measured from half an hour before inhalation until 7 days after.



Average concentration of **delta-9-THC** and its metabolites after **INGESTION** of 20 mg (= one chocolate cookie) of THC. Measured from 45 minutes until 24 hours after consumption.



Blutspiegel von THC korrelieren häufig nicht mit den beobachteten pharmakologischen Effekten

# Cannabidiol (CBD) - das ganz andere Cannabinoid

- Mengenmäßig meistens **an 2. Stelle** in Cannabisblüten
- **Nicht euphorisierend**, nicht halluzinogen, bindet kaum an CB1- und CB2-R
  - Wirkt einigen THC-Wirkungen entgegen
- Nicht vom Cannabisgesetz erfasst, daher nur auf freiwilliger Basis GKV-erstattungsfähig
  - Andere Indikationen als THC-dominierte Cannabis

## Mögliche Indikationen für CBD

- ✓ Therapierefraktäre **kindliche Epilepsie** (Dravet, Lennox-Gastaut).
  - ✓ Schizophrenie, Autismus (erste klinische Studien)
- ✓ Chronisch-entzündliche Erkrankungen, auch Autoimmunkrankheiten (starkes antientzündliches Potenzial)

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 oder
  - 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.

## Prüfung der Voraussetzungen des Patienten (§ 31 Absatz 6 SGBV)

### Genehmigung nötig bei:

- bei der ersten Verordnung Cannabinoid-basierter Arzneimittel außer On-Label-Use der Fertigarzneimittel Sativex (MS) und Canemes (CINV)
- Bei einem Wechsel der Therapieform (z.B. von Extrakten auf Blüten)
- Bei einem Wechsel der Krankenkasse
- Bei einer ambulanten Weiterführung der Therapie nach einem stationären Aufenthalt

Private Versicherung: es gibt keinen Genehmigungsvorbehalt

### Genehmigung-Fristen

- Verordnung im Rahmen der SAPV: ist innerhalb von **drei Tagen** nach Antragseingang zu entscheiden, sonst 3 (bzw. mit MDK 5) Wochen
- Bei Überschreitung der Frist gilt der Antrag als genehmigt
- 2/3 aller Anträge werden genehmigt. Widerspruch bei Ablehnung wird empfohlen

# Bei welchen Indikationen ist Cannabis denkbar?



	Anwendungsgebiete	Studienlage
Evidenz gut etabliert	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>chronische, v.a. neuropathische Schmerzen</i></li><li>• <i>Spastik*</i></li><li>• <i>Appetitmangel und Kachexie</i></li><li>• <i>Übelkeit und Erbrechen</i></li></ul>	teilweise bestehende Zulassungen, (kontrollierte) klinische Studien, Fallsammlungen und -berichte, umfassendes Erfahrungswissen
Geringe Evidenz	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Tourette-Syndrom</i></li><li>• <i>chronisch-entzündliche (autoimmun-) Erkrankungen</i></li><li>• <i>Dyskinesien</i></li></ul>	kleinere Studien, Fallberichte, historische Berichte

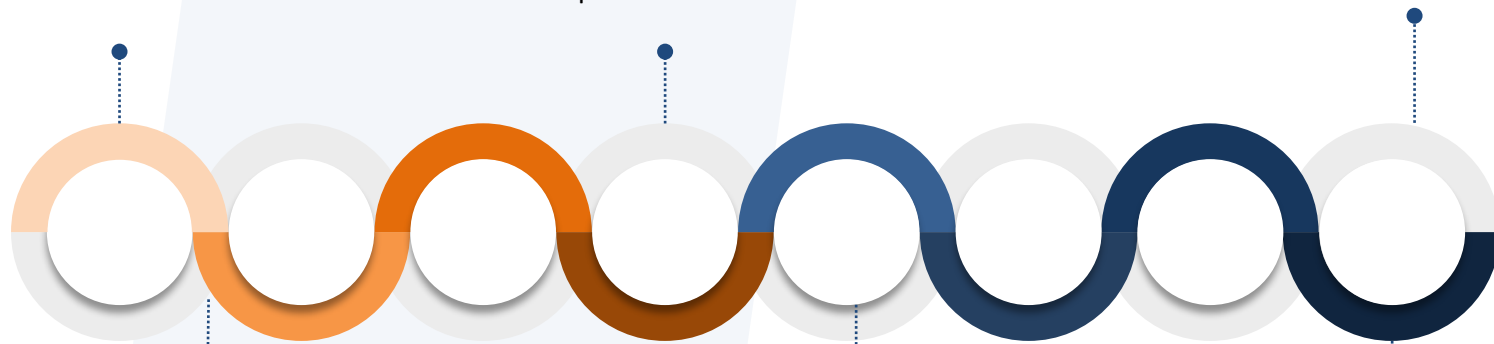
\* <https://dgn.org/leitlinien/II-030-050-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose-neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen-und-mog-igg-assozierten-erkrankungen/>

# Was wird medizinisch eingesetzt?

**Nabilon (Canemes®)**  
synthetisches THC Analog  
CTX-ind. Übelkeit und  
Erbrechen (CINV)

**Nabiximols (Sativex®)**  
THC/CBD-haltiges Mundspray.  
Mittelschwere bis schwere  
Spastik bei MS

**Cannabidiol-(Epidiolex®)**  
Lösung zur oralen Einnahme  
Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndrom



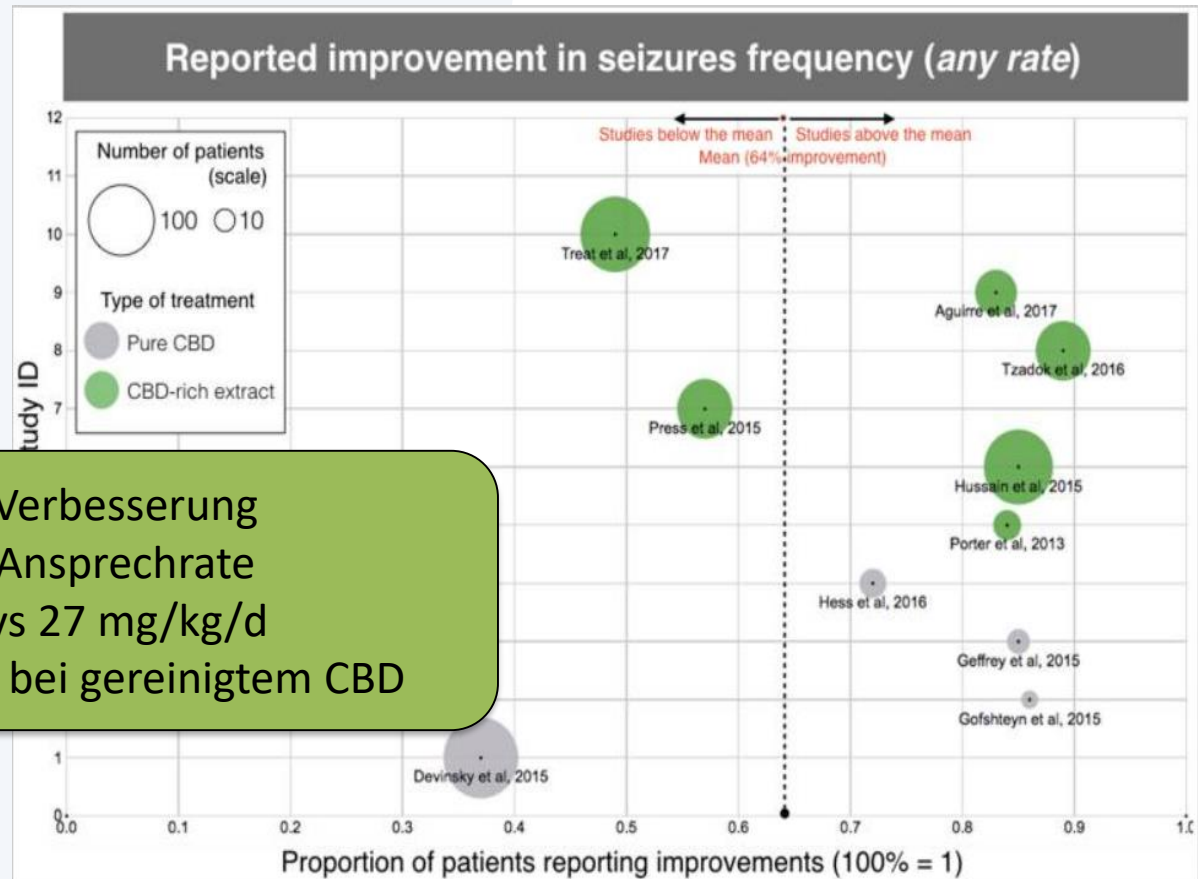
**Medizinisches Cannabis**  
>100 Sorten von Cannabisblüten  
THC Konzentration 1-25%;  
CBD Konzentration: 1-17 %

**Standardisierte  
Vollspektrum  
Cannabisextrakte**  
als ölige Lösung  
freie & definierte  
Kombination von THC/CBD  
(+Terpentene/Flavonoide)  
\*erste inhalierbare Extrakt  
THC 8,7 mg/10µl

**Dronabinol**  
**Synonym:  
Tetrahydrocannabinol  
(THC)**  
als Kapseln,  
ölige Tropfen oder  
ethanolische Lösung zur  
Inhalation

# Entourage Effekt

CBD-reicher Extrakt vs  
gereinigtes CBD  
11 Studien,  
670 Patienten



71% vs 36% Verbesserung  
39% vs 38% Ansprechrate  
6.1 mg/kg/d vs 27 mg/kg/d  
Signifikant mehr NW bei gereinigtem CBD



Review > [J Cachexia Sarcopenia Muscle](#). 2018 Apr;9(2):220-234. doi: 10.1002/jcsm.12273.

Epub 2018 Feb 5.

## Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine

Martin Mücke <sup>1 2 3</sup>, Megan Weier <sup>4 5</sup>, Christopher Carter <sup>1</sup>, Jan Copeland <sup>4</sup>, Louisa Degenhardt <sup>4</sup>, Henning Cuhls <sup>1</sup>, Lukas Radbruch <sup>1 6</sup>, Winfried Häuser <sup>7</sup>, Rupert Conrad <sup>8</sup>

Review > [Schmerz](#). 2016 Feb;30(1):25-36. doi: 10.1007/s00482-015-0085-2.

## [Cannabinoids in palliative care: Systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety]

[Article in German]

M Mücke <sup>1 2 3</sup>, C Carter <sup>4</sup>, H Cuhls <sup>4</sup>, M Prüß <sup>5</sup>, L Radbruch <sup>4 6</sup>, W Häuser <sup>7 8</sup>

ORIGINALARBEIT

## Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin

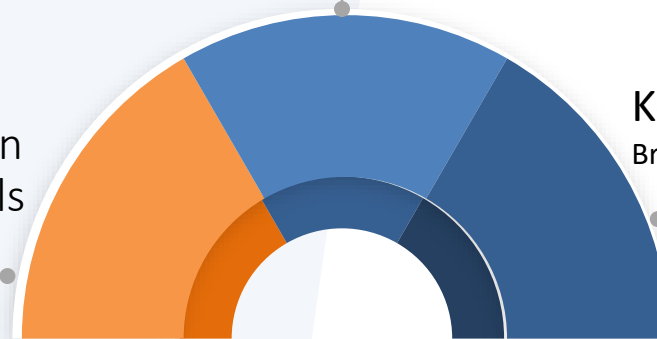
Eine Übersicht systematischer Reviews und prospektiver Beobachtungsstudien

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

# Empfehlung aus der Leitlinien – Indikation Schmerz

Laut der **Deutschen Schmerzgesellschaft** können Cannabis-basierte Medikamente für die **Behandlung von Begleitsymptomen in der Situation als individueller Heilversuch** eingesetzt werden, wenn alternative Therapien nicht ausreichend wirken.

Die **European Pain Federation** befürwortet den Einsatz von Cannabinoiden bei chronischen neuropathischen Schmerzen als **Drittlinientherapie**  
NNTB = 10

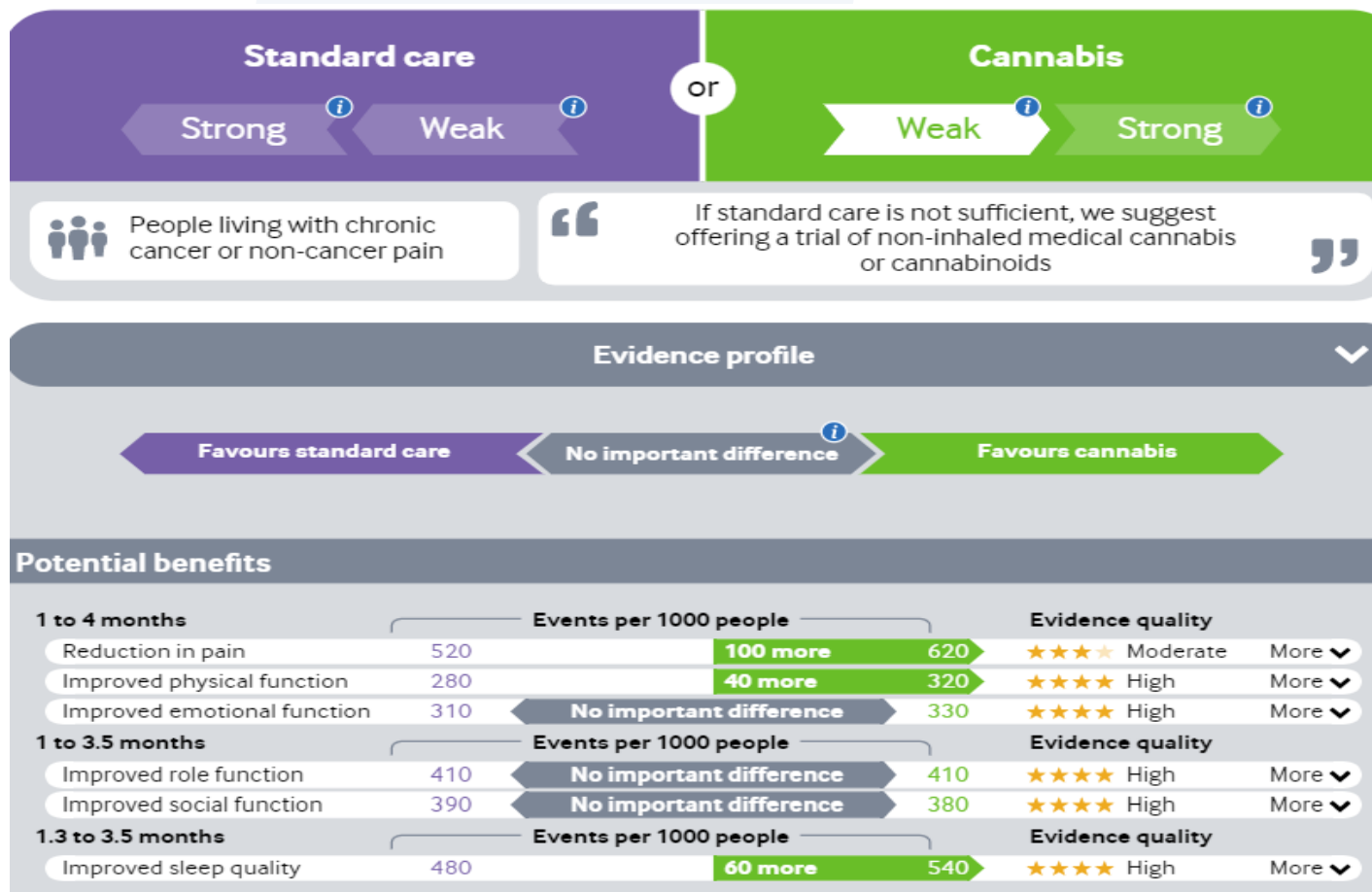


**Keine Indikation für Cannabinoide**  
Britische NICE Empfehlung 2020

\*Opiode für Arthrose  
NNTB = 15

\*Opiode für Rückenschmerz  
NNTB = 8

**Keine Erwähnung**  
in der S3 LL Palliativmedizin



32 RTC, 5174 Pat.

Week recommendation to offer.....non-inhaled cannabis or cannabinoids, in addition to standard care and management (if not sufficient)...

### Wichtigste Hinweise:

- Wenn Standardbehandlungen zur Therapie chronischer Schmerzen nicht ausreichend wirksam sind, kann **ergänzend der Einsatz eines nichtinhalativen Cannabinoids** erwogen werden.
- Es besteht eine mäßige bis hohe Evidenz dafür, dass Cannabinoide bei einigen Patienten mit chronischen Schmerzen zu **einer Schmerzlinderung, einer Verbesserung der körperlichen Funktion und zu einer Verbesserung der Schlafqualität** beitragen können.

### Wichtigste Hinweise:

- Es besteht eine mäßige bis hohe Evidenz dafür, dass Menschen, die mit chronischen Schmerzen leben, medizinische Cannabisprodukte mit einem **ausgewogenen Verhältnis von THC zu CBD bevorzugen** oder Produkte mit hohem CBD-Gehalt.
- Es besteht weiterhin Unklarheit darüber, ob der Einsatz von Cannabinoiden mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen verbunden ist, wie zum Beispiel Abhängigkeit, Suizid, Verkehrsunfälle.

Die Autoren verstehen ihre Praxisleitlinie als **schwache Empfehlung** für den Einsatz von cannabisbasierten Arzneimitteln.

# Empfehlung aus der Leitlinien – Indikation Übelkeit

Cannabinoide können laut der **S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen Patient:innen"** nach Ausschöpfung anderer Optionen zur Behandlung von chemotherapie-induzierter Übelkeit und Emesis erwogen werden

Das **National Comprehensive**

**Cancer Network (NCCN)** als

Zusammenschluss von 32

US-amerikanischen

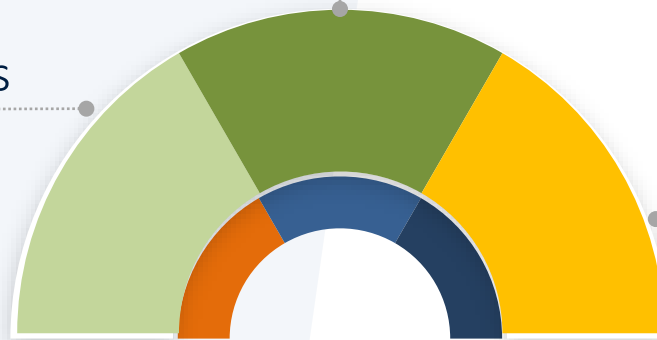
Krebszentren stellt **THC** als

evidenzbasierte Option zur

Behandlung von

**therapierefraktärer Übelkeit**

und **Erbrechen** dar.



In der **S3-Leitlinie "Klinische Ernährung in der Onkologie"** bewertet die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin Cannabispräparate als hilfreiche Drittlinentherapie zur Verbesserung des Appetits bei Patienten mit Tumorkachexie und Geschmacksstörungen

Vergleichsstudien, in denen Cannabinoide mit moderneren Antiemetika (NK1- und 5-HT3-Rezeptorantagonisten, Dexamethason, Olanzapin u. moderneren antiemetischen Kombinationsregimen (3–4 Wirkstoffe) verglichen wurden, wurden bislang kaum publiziert.

In einer vierarmigen Studie (10–15 Patienten pro Studienarm) wurden vier verschiedene Regime verglichen:

- ▶ Dronabinol mono (Arm 1)
- ▶ Ondansetron mono (Arm 2)
- ▶ Dronabinol plus Ondansetron (Arm 3)
- ▶ Placebo (Arm 4)



gleiche Wirksamkeit vs. Placebo

Die **Kombination aus Dronabinol und Ondansetron** war den jeweiligen Einzelsubstanzen **nicht überlegen.**

## Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group

Cannabis-In-Cachexia-Study-Group; Florian Strasser, Diana Luftner, Kurt Possinger, Gernot Ernst, Thomas Ruhstaller, Winfried Meissner, You-Dschun Ko, Martin Schnelle, Marcus Reif, Thomas Cerny

### Intervention

#### Nutritional interventions

Dietary counseling<sup>25,26,37</sup>

Parenteral or enteral nutrition (routine use)<sup>31,42</sup>

Omega-3 fatty acids<sup>26,29,40</sup>

Vitamins, minerals, and other dietary supplements<sup>3</sup>

#### Pharmacologic interventions

Progesterone analogs<sup>30,33,35,36,43</sup>

Corticosteroids<sup>43</sup>

Anamorelin<sup>24,32,68</sup>

Olanzapine<sup>56</sup>

Androgens<sup>36,43,59</sup>

Thalidomide<sup>34,36</sup>

NSAIDs<sup>39,41</sup>

Cyproheptadine<sup>43</sup>

Cannabinoids<sup>36,43</sup>

Melatonin<sup>36,43</sup>

TNF inhibitors<sup>36,43</sup>

Hydrazine sulfate<sup>43</sup>

#### Other interventions

Exercise<sup>27</sup>

No recommendation (not commercially available)      Intermediate      Moderate      Low

**Conclusion:** CE at the oral dose administered was well tolerated by these patients with CACS. No differences in patients' appetite or QOL were found either between CE, THC, and PL or between CE and THC at the dosages investigated.

Cyproheptadine <sup>43</sup>	No recommendation	Low	None	Low
Cannabinoids <sup>36,43</sup>	Weak against	Low	None	Low
Melatonin <sup>36,43</sup>	Weak against	Low	None	Low
TNF inhibitors <sup>36,43</sup>	Moderate against	Intermediate	None	Moderate
Hydrazine sulfate <sup>43</sup>	Strong against	Intermediate	None	Moderate
Exercise <sup>27</sup>	No recommendation	Low	Unknown	Unknown





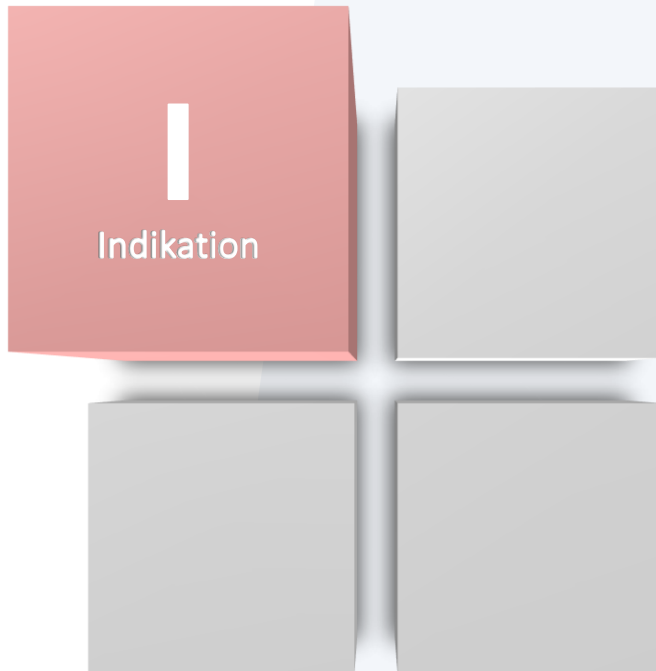
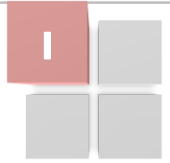
## Abstract

Cannabinoid co-administration may enable reduced opioid use. This systematic review on the opioid-sparing effects of cannabinoids in clinical studies where the outcome was analgesia or opioid use was conducted in the Cochrane Central Registry of Controlled Trials, March 2014. 15 studies met the search criteria including 15 ongoing studies. 10 studies found the median effective dose (ED<sub>50</sub>) of morphine was 3.5 times lower (95% CI 2.04, 6.03) than the control. There was no evidence of increased opioid abuse liability versus placebo in volunteer experimental pain studies, two found no evidence of increased opioid abuse liability versus placebo. In volunteer experimental pain studies, two found reduced pain bothersomeness with cannabinoid administration, three demonstrated that cannabinoid co-administration may increase opioid abuse liability. Three randomized controlled trials (RCTs) found no evidence of opioid-sparing effects of cannabinoids in acute pain. Meta-analysis of four RCTs in patients with cancer pain found no effect of cannabinoid administration on opioid dose (mean difference -3.8 mg, 95% CI -10.97, 3.37) or percentage change in pain scores (mean difference 1.84, 95% CI -2.05, 5.72); five studies found more adverse events with cannabinoids compared with placebo (risk ratio 1.13, 95% CI 1.03, 1.24). Of five controlled chronic non-cancer pain trials; one low-quality study with no control arm, and one single-dose study reported reduced pain scores with cannabinoids. Three RCTs found no treatment effect of dronabinol. Meta-analyses of observational studies found 39% reported opioid cessation (95% CI 0.15, 0.64, I<sup>2</sup> 95.5%, eight studies), and 85%

## Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia: an updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies

Suzanne Nielsen, Louisa Picco, [...], and Bernard Le Foll





- Selektierte Patienten + Fortführung etablierter erfolgreicher Symptomkontrolle (z.B. chronische Schmerzen, **neuropathische Schmerzen**, **Spastik bei MS**) Hier: **THC & CBD**
- Therapierefraktäre chemotherapeutisch verursachte Übelkeit und Erbrechen: nur **Nabilon**, (sonst: Heilversuch)
- Therapierefraktäre Appetitlosigkeit/Kachexie: Heilversuch

# Auswahl therapeutisch unerwünschter Cannabis-Wirkung



Schwindel, Müdigkeit,  
Mundtrockenheit,  
Augenrötung,  
Kognitionsdämpfung,  
selten: Angst / Panik /  
Dysphorie/Euphorie

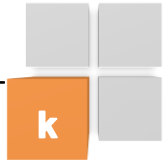
langsame Dosissteigerung  
reduziert Schwere und  
Häufigkeit

*Die Goldene Regel lautet:  
„ start low, go slow, stay low“*

# Kontraindikationen für THC beachten



Jugendliche, junge Erwachsene bis 25 J-  
strenge Indikationsstellung !

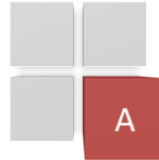
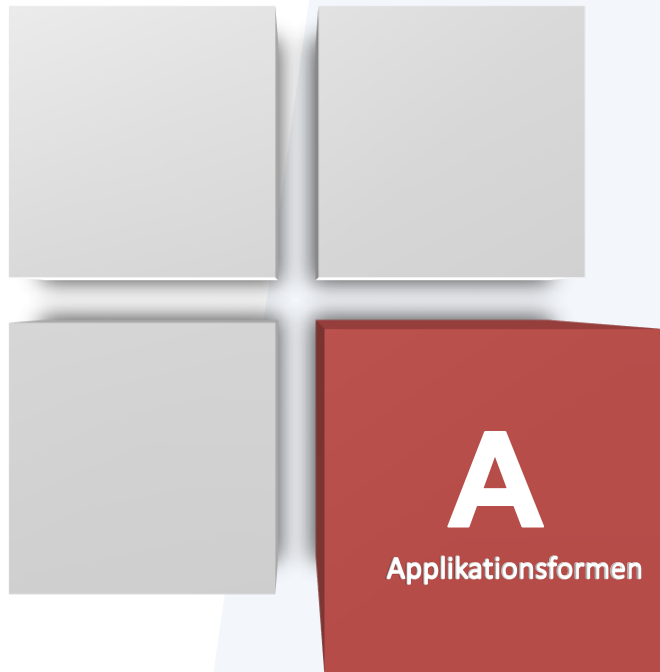


Überempfindlichkeit/Allergie gegen den  
Wirkstoff oder herstellungsbedingte Begleitstoffe

Schwangerschaft und Stillzeit  
THC ist plazentagängig und wird in der  
Muttermilch angereichert.

Psychiatrische Erkrankungen:  
insbesondere bei (Anzeichen einer)  
Schizophrenie/Psychosen

# Geeignete Applikationsformen von Cannabinoiden für die Palliativsituation



Dronabinol / Vollextrakte in Form öliger Tropfen über perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) gelöst in z. B. fettreicher Milch

Dronabinol/Vollextrakte in Form öliger Tropfen z. B. auf Gebäck

Bei **Schluckstörung** eignet sich das Oromukosalspray **Nabiximols**

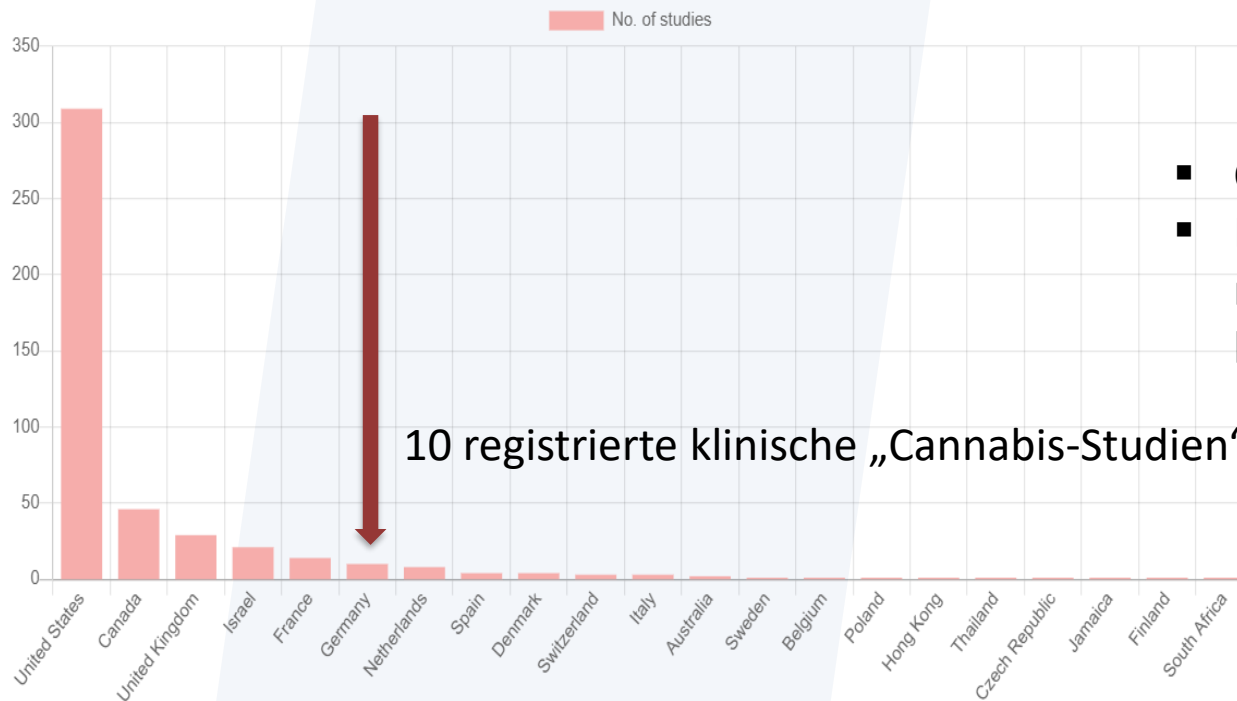
**Cannabisblüten** als schnell wirksames Inhalat z. B. bei **maligner intestinaler Obstruktion** und reduzierter gastrointestinaler Resorption. Akzeptanz findet dafür das Verdampfen mit Hilfe eines Vaporisators (150-210°C).

# Cannabis Research Index

Countries And States Ranked By The Number Of Clinical Studies

## Cannabis Research By Country

The U.S has the world's highest number of registered cannabis clinical studies, 309 out of 508. Canada comes in second, with 46 active cannabis clinical studies. Next, is the UK with 29 studies, Israel with 21 studies, and France with 14 studies. The rest of the countries have 10 studies or less.



- ClinicalTrials.gov
- N= 508 klinische Studien mit Cannabis und Cannabis basierten Medikamenten

10 registrierte klinische „Cannabis-Studien“

<https://growcola.com/cannabis-research-index/>

Data accurate as of April 21, 2020

# Opioidinduzierte Obstipation (OIC)

## Breiter Konsens quer durch alle Leitlinien



Nationale als auch internationale Leitlinien stimmen weitgehend in ihren Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung opioidinduzierter Obstipation überein

Zur medikamentösen Therapie opioidinduzierter Obstipation sind **in erster Linie Laxanzien** empfohlen, osmotische wie Macrogol oder propulsive wie Natriumpicosulfat.

Diese können auch **miteinander kombiniert** werden.

Bei unzureichendem Therapieerfolg sind **peripher wirksame  $\mu$ -Antagonisten (PAMORA)** angezeigt.

# Methylnaltrexon

Das tertiäre Ammoniumsalz ist das **N-methylierte Derivat** des zentral und peripher wirksamen Antagonisten **Naltrexon**.

Die Methylierung senkt seine Lipidlöslichkeit.  
Die Affinität zu  $\kappa$ - und  $\delta$ -Opioid-Rezeptoren ist deutlich geringer.

Dosierung: **12 mg s.c alle 2 Tage**  
\*Patienten mit einem Gewicht <61 kg **8 mg q2d**

- Wirkungseintritt innerhalb von 1-4 h, auch nach 30 min. möglich
- Wirkdauer < 24 h
- Alle Metabolite sind inaktiv und werden überwiegend mit dem Urin und über die Faeces ausgeschieden
- Niereninsuffizienz hat einen Einfluss auf die Clearance

Relistor<sup>®</sup>



Systematische  
Übersichtsarbeiten:

\*NNT=3

\*NNH=30

Die Ansprechrate blieb auch in Anschlussstudien über drei Monate unverändert

Häufige Nebenwirkungen:

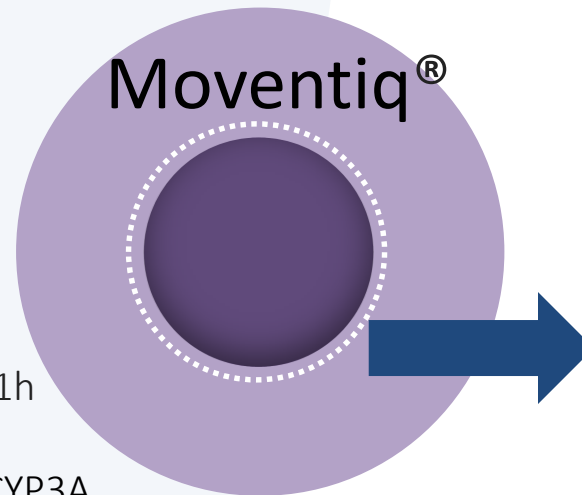
abdominale Schmerzen,  
Flatulenzen, Diarrhö.

\*SAE - 0.2 %  
(Extrasystole, Syncope,  
thorakale Schmerzen)



# Naloxegol

Naloxegol ist ein  
**pegyliertes Derivat** des  
Opioid-Antagonisten  
**Naloxon.**



Dosierung: **25 (12,5) mg p.o. / Tag**

- Orale Absorption ist schnell und durch Nahrung verstärkt
- Tablette kann **zerstoßen werden.**
- Wirkungseintritt innerhalb von 5-21h
- Wirkdauer < 24 h
- Hepatische Metabolisierung über CYP3A (CAVE: starke CYP3A Inhibitoren), Ausscheidung über die Faeces (70%)
- Niereninsuffizienz: Dosisreduktion auf 12.5 mg / Tag empfohlen
- Häufige Nebenwirkungen: abdominale Schmerzen, Flatulenzen, Diarrhö, Nausea, Kopfschmerzen.

Systematische  
Übersichtsarbeiten:

- Naloxegol wurde in einer Reihe von Studien (KODIAC) bei nicht Tumorpatienten klinisch geprüft.
- NNT=5-7
- 10% > 65 J, 2% >75 J
- Morphin Equivalent (MEQ) – 30-1000 mg/d
- Milde Nieren- und Leberinsuffizienz
- Beobachtung > 52 Wochen

# Naldemedin

Naldemedin ist ein **Naltrexon-Derivat**, dem eine Seitenkette hinzugefügt wurde.

Dadurch werden das Molekulargewicht erhöht und die polare Oberfläche vergrößert, was zu einer vernachlässigbaren ZNS-Penetration führt.

## Dosierung: 200 µg (eine Filmtablette) täglich

- Orale Absorption ist schnell und nicht durch Nahrung beeinflusst
- Wirkungseintritt innerhalb von 5-18 h
- Wirkdauer < 24 h
- Hepatische Metabolisierung über CYP3A (CAVE: starke CYP3A Inhibitoren)
- Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich

Rizmoic®



Systematische  
Übersichtsarbeiten:

- Naldemedin wurde in einer Reihe von Studien (COMPOSE) bei Tumor- und nicht Tumorpatienten klinisch geprüft.
- NNT=3
- 55-65 J
- Morphin Äquivalent – 60-115 mg/d
- Beobachtung > 52 Wochen

Häufige Nebenwirkungen:

Diarrhö, Fälle von möglichem Opioid-Entzugssyndrom.

## Methylnaltrexon

- Eine subkutane Applikationsform und ein absehbarer Wirkungseintritt ist in der Palliativmedizin vorteilhaft
- Einschränkung: Nieren- und Leberfunktionsstörungen.

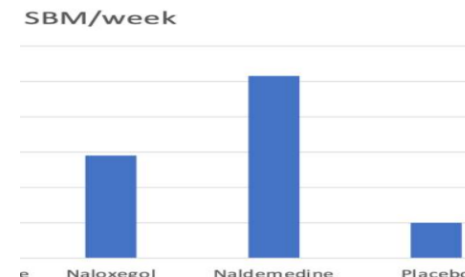
## Naloxegol

- bei schwerer Niereninsuffizienz Anfangsdosis beträgt 12,5 mg.
- Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.
- Applikation via PEG möglich

## Naldemedin

- Dosisanpassungen für Naldemedin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung sind nicht erforderlich

Rekatsina M, Paladini A, Drewes AM, Ayob F, Viswanath O, Urits I, Corli O, Pergolizzi J Jr, Varrassi G. Efficacy and Safety of Peripherally Acting  $\mu$ -Opioid Receptor Antagonist (PAMORAs) for the Management of Patients With Opioid-Induced Constipation: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Jul 5;13(7):e16201.



Ein Therapieversuch mit **Sekretagoga** oder **Prokinetika** kann bei therapierefraktärer Obstipation bei Palliativpatienten gerechtfertigt sein.


## Linaclotid (Constella®)

- erste Vertreter der selektiven Guanylatcyclase-C-(GC-C-)Rezeptor-Agonisten.
- Dosierung: 1x 290 µg

## Prucaloprid (Resolor®)

- hoch selektiver Serotonin(5-HT<sub>4</sub>)-Rezeptoragonisten mit starker enterokinetischer Aktivität.
- Dosierung: 1 x 2 mg  
\* 1x1 mg bei Pat. > 65 J

# Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis pro Tag <sup>2</sup>	Kosten pro Tag (Euro) <sup>3</sup>
<b>LAXANZIEN</b>				
<b>OPIOIDREZEPTORANTAGONISTEN</b>				
Naldemedin	Rizmoic® 200 µg Filmtabletten	200 µg <sup>4</sup>	200 µg	4,24
Methylnaltrexonbromid	Relistor® 12 mg/0,6 ml Injektionslösung in Durchstechflasche	6 mg <sup>5</sup>	12 mg <sup>6</sup>	41,87 <sup>7</sup> 
Naloxegol	Moventig® 25 mg Filmtabletten	25 mg <sup>4</sup>	25 mg	3,69 <sup>7</sup>
Oxycodonhydrochlorid/ Naloxonhydrochlorid <sup>8</sup>	Generikum 40 mg/20 mg Retardtabletten	75 mg <sup>9</sup>	80 mg/40 mg	3,92
<b>5-HT<sub>4</sub>-AGONIST</b>				
Prucaloprid	Resolor® 2 mg Filmtabletten	2 mg <sup>4</sup>	2 mg	2,86
<b>„KONVENTIONELLE“ LAXANZIEN<sup>10</sup></b>				
Macrogol 4000	Generikum Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Ein- nehmen (Beutel)	10 g <sup>4</sup>	10 g	0,57 <sup>7</sup>
Macrogol 3350	Generikum Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Ein- nehmen (Beutel)	Standarddosis 2 DE <sup>4</sup>	13,125 g	0,49
Bisacodyl	Generikum 5 mg magensaftresistente Tabletten (Dragees)	10 mg <sup>4</sup>	5–10 mg	0,07–0,14
Natriumpicosulfat	Laxoberal® 5 mg Tabletten	5 mg <sup>4</sup>	5–10 mg	0,25–0,50
Sennapräparate (Sennosid B)	Dragees 19® Senna überzogene Tabletten	–	14–28 mg	0,21–0,42

Von den über 200.000 Behandlungsfällen im Register (Stichtag: 31.12.2018) wurden 17.832 (entsprechend 8,5 %) aufgrund tumorbedingter Schmerzen behandelt. Hiervon erhielten 16.762 (entsprechend 94 %) retardierte Opiode.

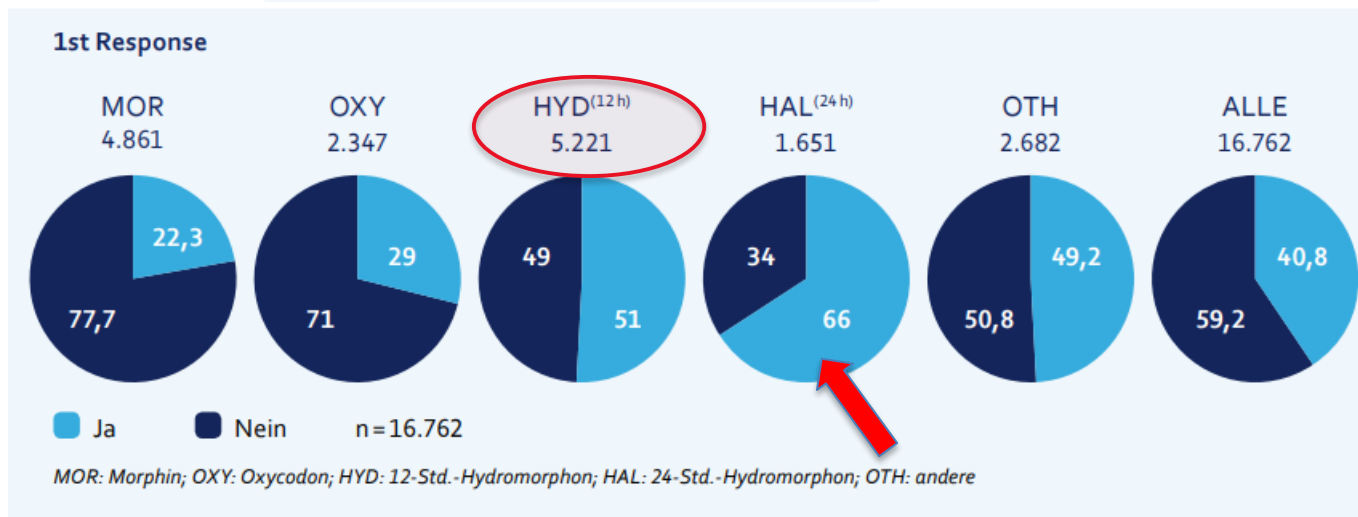
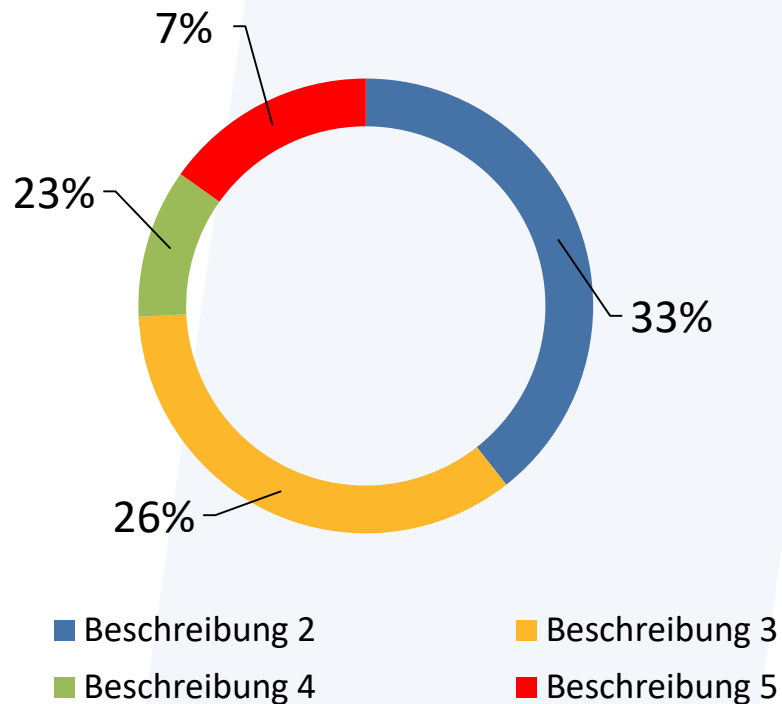


Abbildung 1 Häufigkeit der Ersteinstellung und Therapieansprechen auf unterschiedliche WHO-III-Retardopioide; mod. nach Überall

# „End-of-Dose-Pain“



	Substanz	%
Beschreibung 2	Morphin ret.	33%
Beschreibung 3	Oxycodon ret.	26%
Beschreibung 4	Hydromorphon ret.	23%
Beschreibung 5	Hydormophon 24 h	7%

## Lang wirksam (*Long-Acting-Opioids, LAO*)

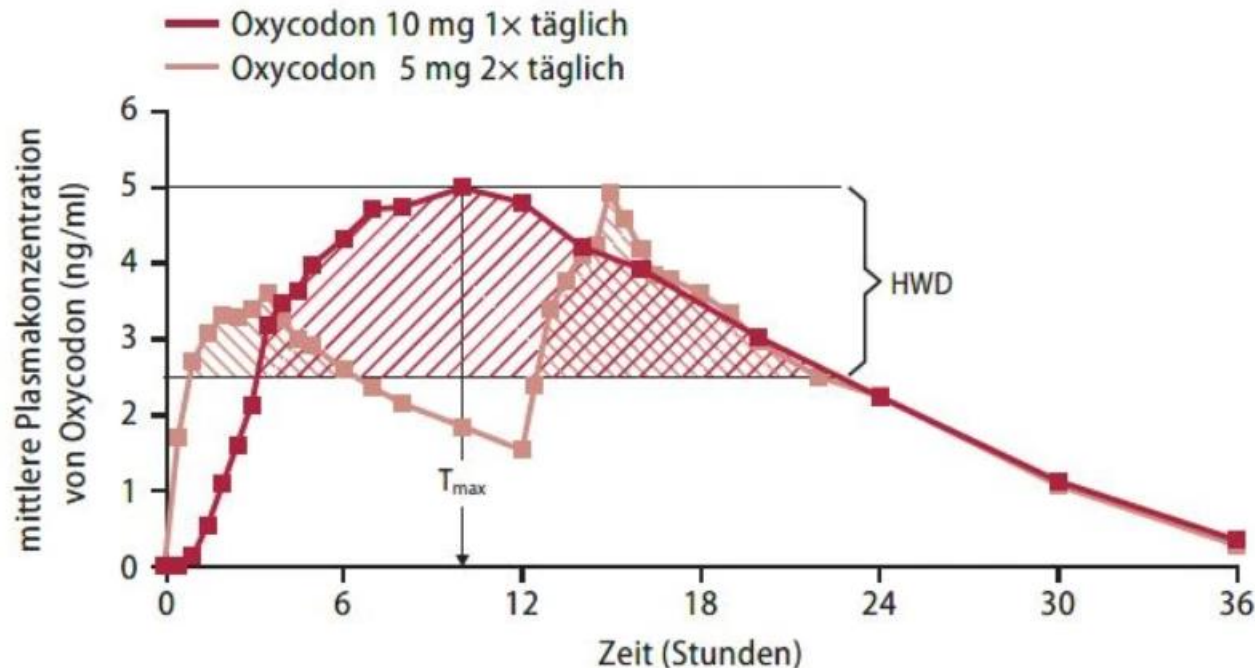
### Wirkeintritt nach Stunden

- Morphin retard p. o.
- Hydromorphon retard p. o. (12 h, 24 h)
- Fentanyl transdermal
- Oxycodon retard p. o. (12 h, 24 h)
- Buprenorphin transdermal





# Die verlässliche 24-Stunden-Retardierung von Oxycodon wird durch die MUPS-Galenik realisiert



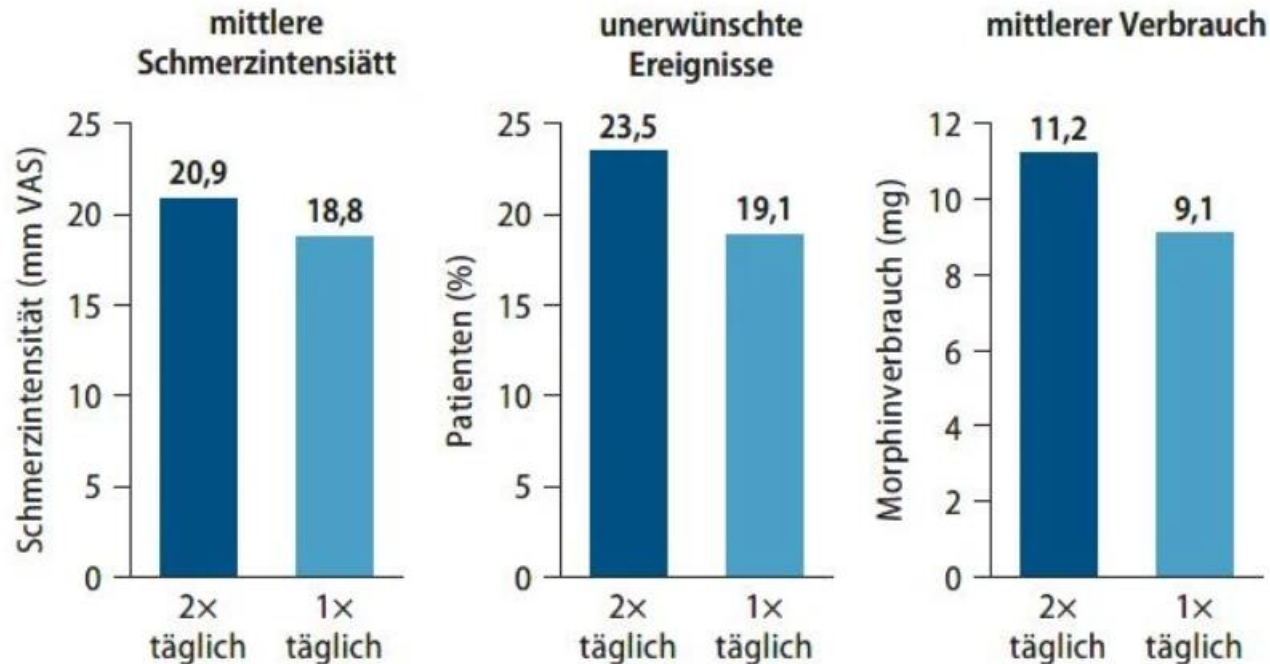
HWD=Zeitdauer in der die Plasmakonzentration (von Oxycodon) über der Hälfte der maximalen Konzentration liegt ( $\geq 50\% C_{max}$ );  $T_{max}$ =Zeitdauer bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration

- Jede Retardtablette enthält eine Vielzahl an kleinen Oxycodon-Kügelchen
- Diese polydisperse Pelletformulierung gibt den Wirkstoff langsam, kontrolliert und unabhängig von einer Nahrungsaufnahme ab
- Die lange Retardierung führt dazu, dass die Oxycodon-Plasmakonzentration über 19,2 bis 20,0 Stunden mindestens die Hälfte der maximalen Plasmakonzentration erreicht

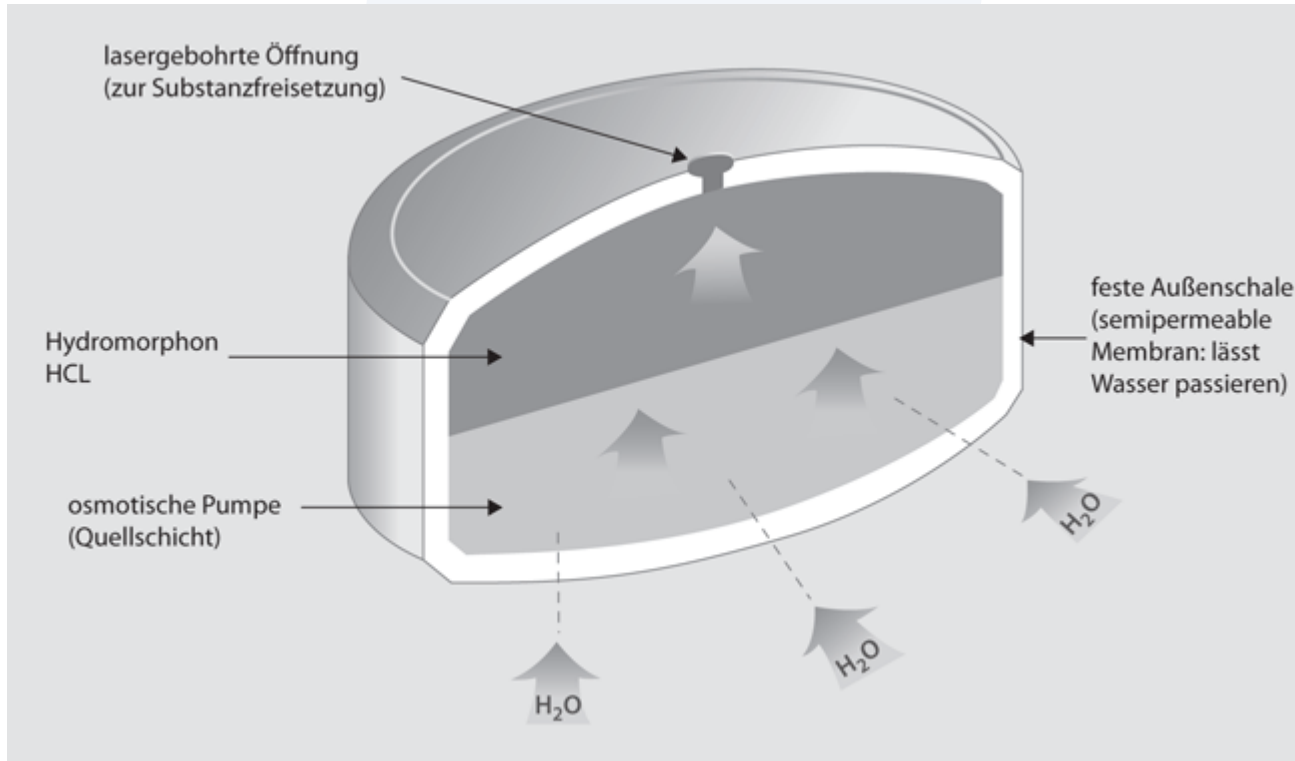
# Vorteile der Einmalgabe

In der prospektiven, randomisierten und doppelblinden Zulassungsstudie konnte belegt werden, dass Oxycodon 1 x täglich hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei mittelstarken bis starken Schmerzen therapeutisch äquivalent zu Oxycodon 2x täglich ist.

Ein leichter Trend zugunsten der 1 x täglichen Einnahme konnte in beiden

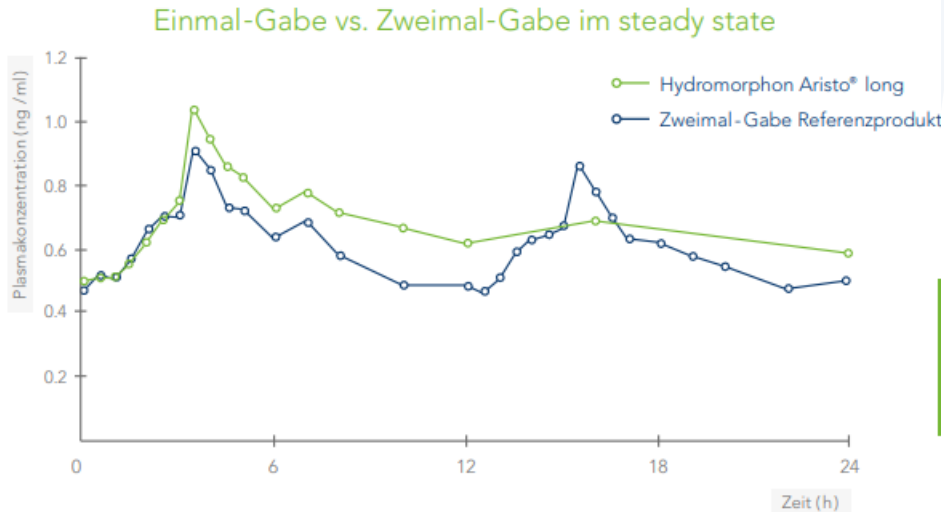


# Hydromorphon OROS®-Technologie (ORales Osmotisches System)



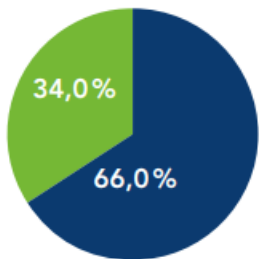
- Das tablettenförmige System von sieben bis 9,5 Millimetern Durchmesser (Jurnista®) besteht aus einer festen Außenhülle aus Zelluloseazetat.
  - In die Hülle wurde mit Laser ein dünner Kanal gebohrt, dessen Öffnung ebenfalls von der Ummantelung überdeckt wird.
- Das Innere besteht aus zwei Schichten: Die untere Schicht ist ein Quellkörper, die obere unter dem Kanal ist der Wirkstoff Hydromorphon HCl.
  - Nach oraler Einnahme des Systems löst sich die Ummantelung auf, und Wasser dringt durch die Außenhülle ein, das Quellkörpervolumen nimmt zu und drängt langsam und kontinuierlich das Opioid durch den Kanal nach außen – 24 Stunden lang.

# Hydromorphon long als Mikro-Pellet-Retardierung

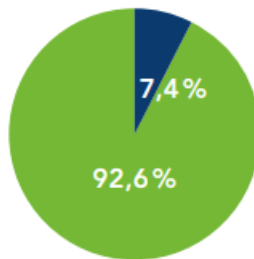


Plasmakonzentrationszeitkurven 8mg Hydromorphon Aristo® long (Testprodukt) einmal täglich vs. Palladon® retard 4mg zweimal täglich (Referenzprodukt) (4 Tage, n=12), randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, 2-Perioden-/Sequenzen-, Crossover-Studie

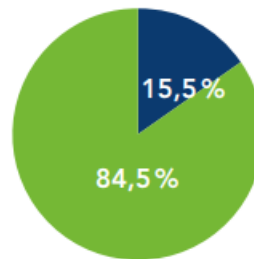
First Response



End-of-Dose Failure



Tumorbedingte Durchbruchschmerzen



■ Ja ■ Nein

Überall MA, Müller-Schwefe GH, Schürmann N., Horlemann J., Schmerzmedizin 2020;36(3):24-31

Innovative Formulierung als Mikro-Pellet-Retardierung: Hydromorphon Aristo® long zerfällt im Magen zu kleinen Pellets als retardierte Wirkstoffträger und ermöglicht so eine kontinuierliche Freisetzung des Opioids. Dadurch wird eine graduelle Pyloruspassage unabhängig vom digestiven Zustand und Füllung des Magens erreicht.

- kein dose-dumping-Risiko
- kein relevanter Food-Effekt
- 27,4h Halbwertsdauer

Die medikamentöse Tumorschmerztherapie wird als Dauertherapie mit festen Einnahmezeiten so organisiert, dass möglichst eine 24-stündige Abdeckung durch die Retardfreisetzung erreicht wird. Nicht nur die gewählte Substanz, sondern auch die Qualität der Galenik sollen in die Therapieentscheidung einfließen.