



Gemeinsame Stellungnahme zu Methadon bei Tumorpatientinnen

BNGO (Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V.
Vorsitzender: Dr. med. Jörg Schilling, Berlin)

NATUM (Arbeitsgemeinschaft für Naturheilkunde, Akupunktur, Umwelt- und
Komplementärmedizin in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe,
DGGG e.V., 1. Vorsitzender: Dr. med. Bernd Ost, Düsseldorf)

Autoren der Stellungnahme: Dr. med. Steffen Wagner (Saarbrücken), PD Dr.med. Christian
Kurbacher (Bonn), Dr. med. Georg Heinrich (Fürstenwalde)

Nach zahlreichen Medienberichten über die antitumorale Wirksamkeit von Methadon
beobachten v.a. die niedergelassenen onkologisch tätigen Ärzte eine intensive Nachfrage
seitens der Patienten.

Zur Standortbestimmung haben der BNGO und die NATUM im Folgenden eine gemeinsame
Stellungnahme verfasst:

Methadon ist ein vollsynthetisch hergestelltes Opioid, bestehend aus L-Methadon und D-
Methadon (Racemat). Es wird vor allem in höheren Dosen vorwiegend in der
Substitutionsbehandlung eingesetzt und hat einen Stellenwert in der Schmerztherapie von
Tumorpatienten (1).

Die Anwendung von Methadon in der onkologischen Schmerztherapie ist praktikabel,
wirksam und kostengünstig (rezeptierbar über BTM-Rezept, Kosten ca. 6-10 Euro/Monat).
Nebenwirkungen wie Nausea und Obstipation sind meist nur anfänglich vorhanden und
behandelbar (2). Zu beachten ist eine mögliche Kumulation von Methadon aufgrund der
relativ langen HWZ (22-25 h) und eine seltene arrhythmogene Potenz bei - in der
Schmerztherapie unüblichen - sehr hohen Dosen (QT-Verlängerung, 3).

In den letzten Jahren wurden aus der Arbeitsgruppe um Frau Dr. rer. nat. Claudia Friesen
(Chemikerin am Rechtsmedizinischen Institut der Universität Ulm) präklinische Arbeiten zu
einer onkologischen Wirksamkeit bei verschiedenen Organentitäten, v.a. Gliomen (4)
und Leukämien (5) aber auch anderen Tumorzellkulturen (z.B. Ovarial- und
Mammakarzinomen, vor Publikation lt. pers. Mitteilung) beschrieben.

Die o.g. Arbeitsgruppe konnte einen möglichen opioidrezeptorvermittelten tumoriziden
Wirkmechanismus beschreiben: Zum einem über die Exkretion von Zytostatika aus der
Tumorzelle (Escape-Phänomen) und zum anderen über einen direkten
apoptoseinduzierenden Signalweg. Im Gegensatz zu anderen Opioiden scheint eine
Downregulation des μ -Rezeptors durch einen spezifischen Effekt des R-Methadons gehemmt
zu werden (4)

Zeitgleich wurden vom Palliativmediziner Dr. Hans-Jörg Hilscher (Iserlohn) jahrelange positive Erfahrungen mit Methadon in der Schmerztherapie von onkologischen Palliativpatienten mit auffallend positiven onkologischen Verläufen öffentlich gemacht, insbesondere beim Vorliegen seröser Ergüsse und gleichzeitiger „metronomischer“ zytostatischer Therapie (2).

Außer Fallberichten wurden bislang keine nach den üblichen Kriterien verwertbare klinischen Studiendaten zur onkologischen Wirksamkeit erhoben. Nach langjährigen Bemühungen von Frau Dr. rer. nat. Friesen ist nun eine erste klinische Studie bei Gliompatienten geplant (Stand Juli 2017).

Die DGHO veröffentlichte vor kurzem eine kritische Stellungnahme (6). Darin wird vor der unkritischen „Off-Label“ Anwendung gewarnt. Unter anderem werden die Ergebnisse einer Registerstudie genannt (7), die ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter Methadon vs. Morphin zeigen konnte (insgesamt 36 000 Pat.).

Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, dass in der o.g. Studie ausschließlich die Daten nichtonkologischer Patienten Eingang fanden

Eine (in der DGHO-Stellungnahme nicht erwähnte) noch größere Registerstudie (8) mit der gleichen Fragestellung kam 2011 zu gegenteiligen Ergebnissen und konnte eine niedrigere Mortalitätsrate unter Methadon gegenüber Morphin nachweisen (insgesamt 110 000 Pat.). In dieser Studie zeigte eine Teilauswertung der onkologischen (ausschließlich nichtmetastasierten) Patienten ein längeres Überleben.

Zusammenfassende Beurteilung:

Nach der derzeitigen Datenlage kann Methadon eine leitliniengerechte onkologische Therapie auf keinen Fall ersetzen.

Es existieren erste Hinweise auf zusätzliche onkologische Effekte von Methadon bei simultaner zytostatischer Tumortherapie, die bei der schmerztherapeutischen Substanzwahl bei onkologischen Palliativpatienten berücksichtigt werden können. Es ist jedoch zu beachten, dass es bislang keinerlei kontrollierte klinische Studien gibt, die eine tumorhemmende Wirkung von racemischem Methadon belegen.

Literatur:

1. JOSEPPORTA-SALES et al. Efficacy and Safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer Pain in an Outpatient Clinic: A Prospective Open-Label Study
TheOncologist 2016;21:1–9

2. Hans-Jörg Hilscher, Eberhard Albert Lux Methadon – neben analgetischen auch antineoplastische Eigenschaften? Schmerzmedizin 2016; 32 (1)

3. Reddy S et al. The Effect of Oral Methadone on the QTc Interval in Advanced Cancer Patients: A Prospective Pilot Study JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE Volume 13, Number 1, 2010 a Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089=jpm.2009.0184
4. Onken, J et al. Safety and Tolerance of D,L-Methadone in Combination with Chemotherapy in Patients with Glioma ANTICANCER RESEARCH 37: 1227-1236 (2017) doi:10.21873/anticancerres.11438
5. Claudia Friesen^{1,2}, Mareike Roscher^{1,2}, Inis Hormann^{1,2}, Iduna Fichtner³, Andreas Alt², Ralf A. Hilger⁴, Klaus-Michael Debatin⁵, Erich Miltner^{1,2} Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation Oncotarget 2013; 4: 677-690
6. [https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/DGHO Stellungnahme Methadon%2020170426 .pdf](https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/DGHO_Stellungnahme_Methadon%2020170426_.pdf)
7. Ray WA, Chung KT, Cooper WO et al.: et al. (2015) Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain. JAMA Intern Med 175: 420-427, 2015. DOI: 10.1001/ja-maininternmed.2014.6294
8. Krebs EE et al. Comparative mortality among Department of Veterans Affairs patients prescribed methadone or long-acting morphine for chronic pain. PAIN (2011), doi:10.1016/j.pain.2011.03.023

