

## Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin zum Einsatz von D,L-Methadon zur Tumortherapie

### Wie ist der Einsatz von D,L-Methadon zur Tumortherapie (also NICHT zur Schmerztherapie) zu bewerten?

Die Aussagen zur Wirksamkeit von D,L-Methadon als „Antitumor-Medikation“ gehen auf die Forschungen der Diplom Chemikerin Frau Dr. rer. nat. Claudia Friesen vom Institut für Rechtsmedizin in Ulm zurück (1, 2). Darauf Bezug nehmend kam es seit ca. 2014 zu einer Vielzahl von Berichten, überwiegend in der Laienpresse, über die angebliche Wirksamkeit von D,L-Methadon bei Krebspatienten mit unterschiedlichsten Tumorentitäten. Die Aussagen zur Wirkung von D,L-Methadon bei Tumorpatienten, wie beispielsweise im FAQ der Rechtsmedizin Ulm, sind aus unserer Sicht sehr kritisch zu hinterfragen und zu bewerten (3).

Zudem muss bei der Diskussion über die Wirksamkeit von D,L-Methadon klar zwischen der analgetischen Wirkung und einer möglichen antiproliferativen Wirkung unterschieden werden. Der Stellenwert von D,L-Methadon bei der Tumorsschmerztherapie ist auf Grund der pharmakodynamischen Wirkung an  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren, NMDA-Rezeptoren und durch die Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin unbestritten (4).

Trotz der massiven Berichterstattung über eine Antitumorwirkung von D,L-Methadon konnte der Effekt bisher noch nicht durch randomisiert kontrollierte prospektive klinische Studien nachgewiesen werden (5, 6). Die Wirkung von D,L-Methadon wurde bisher lediglich in vitro bzw. tierexperimentell untersucht und beobachtet; die Antitumorwirkung am Menschen bleibt daher völlig unklar (7). Die Aussagen zur Wirksamkeit von D,L-Methadon zur Tumortherapie entsprechen somit nicht dem derzeitigen wissenschaftlichen Stand und sind auf die Situation beim Menschen nicht übertragbar (7).

Die Aussage, dass beim Einsatz von D,L-Methadon im Gegensatz zur Drogen-Substitution zehn- bis zwanzigfach niedrigere Dosierungen eingesetzt werden, was zur einer Reduktion der Nebenwirkungsrate führt (3), kann von uns nicht bestätigt werden. Durchschnittliche initiale Tagesdosierungen bei der Substitutionstherapie betragen 20-40 mg D,L-Methadon (Erhaltungsdosis: bis 120 mg D,L-Methadon, in begründeten Einzelfällen höher) (8). Aber auch bei der Schmerztherapie bzw. beim Einsatz von Methadon bei Tumorpatienten scheinen Dosierungen von 30-60 mg Methadon nicht unüblich zu sein (9). Das Nebenwirkungsrisiko ist aus unserer Sicht daher vergleichbar mit dem in der Schmerztherapie.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass es sich bei dem Einsatz von D,L-Methadon um eine Arzneimitteltherapie mit komplexen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Besonderheiten handelt. So zeigt D,L-Methadon eine patientenindividuell stark variable Halbwertszeit von 7-65 Stunden (10). Auch müssen Interaktionen mit den Enzymen CYP3A4 und CYP2B6 und daraus resultieren Änderungen der Wirksamkeit berücksichtigt werden (10-12). Zusätzlich sind Effekte auf die QT-Zeit sowie das Risiko der Entwicklung eines Serotonin-Syndroms in Kombination mit der Ko-Medikation zu berücksichtigen (13, 14). Diese Besonderheiten können laut Chhabra et al. vor allem bei Einsatz von D,L-Methadon durch Unerfahrene zu Überdosierungen führen, die mit potentiell letalem Ausgang verbunden sein können (15). Ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen wird zudem durch die Einordnung von D,L-Methadon als Arzneimittel mit dem höchsten FTI "fatal toxicity index" (Anzahl letaler Überdosierungen bezogen auf den Verbrauch) deutlich (16) und unterstreicht die Notwendigkeit des reflektierten Einsatzes des Opioids, inklusive kontinuierlicher Reevaluation der Therapie.

Anmerkung: In Deutschland ist Methadon sowohl als Razemat (D,L-Methadon) als auch als reines L-Enantiomer (L-Methadon) im Handel (L-Methadon-Dosis = D,L-Methadon-Dosis geteilt durch 2). Hier ist zu beachten, dass das D- und L-Enantiomer Unterschiede in ihrer pharmakodynamischen Wirkungen aufweisen. Zur Behandlung von Schmerzen sind in Deutschland nur Fertigarzneimittel mit L-Methadon erhältlich. Das Razemat kommt hingegen bei Drogenabusus zur Substitutionstherapie zum Einsatz (4).

## Fazit

Auf Grund der fehlenden Belege für eine antiproliferative Wirkung von D,L-Methadon beim Menschen, der ausgeprägten interindividuellen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Unterschiede (17) und dem damit verbundenen Risiko für Nebenwirkungen (16, 18, 19) raten wir von der Verwendung von D,L-Methadon zur Tumortherapie ab (5-7, 20).

Darüber hinaus stellt D,L-Methadon auf Grund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen im Vergleich mit anderen Opioiden (21) und der hohen Anzahl an Opioid assoziierten Überdosierungen (22) ein Opioid der zweiten Wahl dar (23).

1. Friesen C, Roscher M, Hormann I, Fichtner I, Alt A, Hilger RA, et al. Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation. *Oncotarget*. 2013;4(5):677-690.
2. Friesen C, Hormann I, Roscher M, Fichtner I, Alt A, Hilger R, et al. Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma. *Cell Cycle*. 2014;13(10):1560-1570.
3. FAQ Methadon 17th November 2016.  
Available from: <http://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/Institute/Rechtsmedizin/methadon.pdf>.
4. Rémi C, Bausewein C, Twycross R, Wilcock A, Howard P. Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin. München: Urban & Fischer; 2015.
5. arznei-telegramm - Methadon gegen Krebs?  
Available from: <https://www.arznei-telegramm.de/>.
6. Hofbauer H, Schenk M, Kieselbach K, Wirz S. Einsatz von Methadon zur Unterstützung der onkologischen Therapie? : Springer.
7. Gemeinsame Stellungnahme der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) - Gliomtherapie mit Methadon: bisher nur experimentell getestet – Wirkung beim Menschen völlig unklar. Available from: [http://www.dgn.org/images/red\\_pressemitteilungen/2015/150326\\_Stellungnahme\\_NOA\\_DGN\\_Methadon\\_bei\\_Glioblastom\\_final.pdf](http://www.dgn.org/images/red_pressemitteilungen/2015/150326_Stellungnahme_NOA_DGN_Methadon_bei_Glioblastom_final.pdf).

8. Fachinformation. Methaddict®. 04/16.
9. Hilscher H-J, Lux EA. Methadon—neben analgetischen auch antineoplastische Eigenschaften? *Schmerzmedizin*. 2016;32(1):37-39.
10. Fredheim OM, Moksnes K, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(7):879-889.
11. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(7):613-624.
12. Elefritz JL, Murphy CV, Papadimos TJ, Lyaker MR. Methadone analgesia in the critically ill. *J Crit Care*. 2016;34:84-88.
13. CredibleMeds - QTdrugs  
Available from: <https://www.crediblemeds.org/>.
14. mediQ - Einschätzung des Interaktions-Risikos bei Polypharmazie Available from: <https://mediq.ch/>.
15. Chhabra S, Bull J. Methadone. *Am J Hosp Palliat Care*. 2008;25(2):146-150.
16. Ojanpera I, Kriikku P, Vuori E. Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. *Int J Legal Med*. 2016;130(5):1209-1216.
17. Bart G, Lenz S, Straka RJ, Brundage RC. Ethnic and genetic factors in methadone pharmacokinetics: a population pharmacokinetic study. *Drug Alcohol Depend*. 2014;145:185-193.
18. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Cooper WO, Hall K, Stein CM. Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):420-427.
19. Flory JH, Wiesenthal AC, Thaler HT, Koranteng L, Moryl N. Methadone Use and the Risk of Hypoglycemia for Inpatients With Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(1):79-87 e71.
20. Stellungnahme der DGHO - Methadon bei Krebspatienten: Zweifel an Wirksamkeit und Sicherheit 24th May 2017. Available from: [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)
21. Lev R, Petro S, Lee A, Lee O, Lucas J, Castillo EM, et al. Methadone related deaths compared to all prescription related deaths. *Forensic Sci Int*. 2015;257:347-352.
22. Vital signs: risk for overdose from methadone used for pain relief - United States, 1999-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(26):493-497.
23. Ruan X, Kaye AJ, Kaye AD. Methadone analgesia in the critically ill. *J Crit Care*. 2016;36:295.