

Onkologie

Aktuelle Diskussion: Methadon bei Krebs

Methadon als Krebsmedikament wird derzeit in den Medien stark diskutiert, vom „**Krebskiller**“ ist die Rede. Bisher ist die Substanz aber nur zur Substitutionstherapie und zur Anwendung bei starken Schmerzen zugelassen.

Seit Monaten werden nicht nur Onkologen, sondern auch viele Hausärzte um ein Methadon-Rezept gebeten. Dagegen warnen namhafte Experten wie auch die vier maßgeblichen Fachgesellschaften vor dem Einsatz von Methadon, „es koste Lebenszeit“, auch komme es zu Todesfällen [1] (s. S. 51).

Hingegen gibt es in anderen Anwendungsgebieten bereits viel Erfahrung mit der Substanz: So wird Methadon seit Langem gegen **Tumorschmerzen** eingesetzt [2]. Es ist hier anderen starken Schmerzmitteln gleichwertig [3, 4]. Die europäische Palliativfachgesellschaft empfiehlt es als eines der Mittel der ersten Wahl oder als Mittel zum Opioidwechsel. Ein Opioidwechsel – früher Opioidrotation genannt – wird empfohlen, wenn zunehmende Toleranzentwicklung oder nicht akzeptable Opioidnebenwirkungen auftreten. Zumeist wird dann auf Methadon umgestellt [5]. Nach der S3-Leitlinie der Deutschen Palliativgesellschaft zur „Palliativmedizin bei nicht heilbarer Krebserkrankung“ soll bei mittleren bis starken Tumorschmerzen ein Opioid der WHO-Stufe III eingesetzt werden, dafür kommen zunächst



METHADON-REZEPTUR

Methadonlösung zur Schmerztherapie (1 Prozent, 1 ml = 10 mg)

- Methadon-Hydrochlorid (D-L-Methadon) 1 g
- Kaliumsorbat 0,14 g
- Zitronensäure wasserfrei 0,07 g
- Aqua purificata ad 100 ml in Pipettenflasche gemäß schriftlicher Anweisung



Dr. med.
Matthias Thöns
Palliativnetz Witten e. V.,
Mail: thoens@web.de



Koautor: Dr. med.
Hans-Jörg Hilscher

KOMMENTAR

der Autoren (s.o.)

Nicht mit zweierlei Maß messen

In der Debatte (S. 51) werden an Methadon und neue Tumorthera-
pien unterschiedliche Maßstäbe
angelegt. Ein Grund sind Interes-
senkonflikte von Vertretern der
Fachgesellschaften. Die Fachleute,
die warnen, die Wirkung sei „un-
belegt“ [31, 32], setzen sich teil-
weise auch für neue Tumorthera-
pien ein.

Auch an Studien zu Krebsthera-
peutika gibt es Kritik: In 68 Ein-
satzgebieten wurden sie im
Schnitt 5,5 Jahre nachbeobach-
tet [16]. Zu 90 Prozent erfolgte
die tumorspezifische Therapie nur
mehr palliativ. Obwohl den meis-
ten Patienten in dieser Situation
Lebensqualität vor -zeit geht, wur-
de diese bei keiner Substanz pri-
mär untersucht [17]. Bei ihrer Zu-
lassung belegten nur zehn Prozent
eine Teilverbesserung der Lebens-
qualität, 38 Prozent verlängerten
das Leben im Schnitt um 2,7 Mo-
nate, nur bei 16 Prozent wurde
dies als klinisch relevant einge-
stuft. Obwohl für einige kein Nut-
zen belegt ist, werden sie umfang-
reich eingesetzt und die hohen
Kosten erstattet. Man sollte also
nicht mit zweierlei Maß messen.

Morphin, Oxycodon, Hydromorphon aber
auch Levomethadon infrage [6].
Die komplexe Pharmakokinetik sowie die
variable Halbwertszeit (7 bis 65 Stunden)
machen die Einstellungsphase von Metha-
don schwierig [7]. Methadon gehört deshalb
ausschließlich in die Hand des damit erfah-
renen Arztes [6]. Eine enge Therapiekontrol-
le in der Einstellungsphase ist unerlässlich.
Denn Opioide sind keine harmlosen Medi-
kamente.

Neben bekannten Opioidnebenwirkungen
(Obstipation, Übelkeit, Sedierung, Atem-
depression) hat Methadon das spezifische
Risiko, selten schwerwiegende Rhythmus-
störungen zu verursachen. Daher wird ein
Kontroll-EKG nach der ersten Behandlun-
gswoche empfohlen. Etwa fünf Prozent der mit
Methadon behandelten Patienten weisen ei-
ne Verlängerung des QT-Intervalls auf, hier
ist eine Umstellung zu erwägen.

Viele Wechselwirkungen sind zu beachten,
und ein Serotoninsyndrom kann wie bei ei-
nigen anderen Opioiden ausgelöst werden.
Insgesamt fasst aber ein Cochrane Review
aus 2017 zusammen: In Bezug auf Wirkung
und Nebenwirkung ist Methadon mit ande-
ren Opioiden vergleichbar [8].

Positiv sind der gut belegte antitussive Ef-
fekt von Methadon und die wahrscheinlich
auch bessere Wirksamkeit bei neuropathi-
schem Schmerz [9-11]. Gerade Letzterer
spielt bei Tumorphasen häufig eine Rolle.
Bei Tumorschmerz sind Opioide unverzicht-
bar. Die Bundesopiumstelle sieht die Ver-
schreibung von Methadon zur Schmerzthe-
rapie als legitim an.

Einstellung

Methadon muss vorsichtig einschleichend
eindosiert werden, dann ist auch eine am-
bulante Einstellung möglich [12]. Das gilt
grundsätzlich für alle Opioide (s. a. Der
Hausarzt 14/2015).

Die Empfehlungen zur Einstellung variieren
von einer sehr vorsichtigen Einstellung mit 3
x 1 mg und einer Steigerung nur alle drei Ta-
ge um 1 mg pro Dosis bis hin zu einem Start
mit jeweils 5 mg um 8:00 Uhr und 20:00 Uhr

mit folgender täglicher Verdopplung [13].
Methadon wird auch durch Schleimhäute
resorbiert, Zusatzdosen sollten nicht ge-
schluckt werden, um eine schnellere bukkale
Resorption zu ermöglichen. Dies hilft auch
bei Schluckstörungen in der Sterbephase. Bei
der Umstellung von einem anderen Opioid
ist eine Rate von 1:5 bis 1:12 oder mehr zu be-
achten [14].

Verordnung

In Deutschland sind Darreichungsformen
als 5-mg- oder 10-mg-Tabletten sowie eine
1-prozentige Rezepturlösung (S. 49) erhält-
lich. Levomethadon ist hierzulande zur Be-
handlung bei starken Schmerzen und zur
Substitutionstherapie zugelassen, Methadon
nur zur Behandlung von Patienten mit Opi-
oidabhängigkeit. Bei der Verordnung müssen
sich Ärzte nach den Vorschriften für Betäu-
bungsmittel (BtMG, BtMVV) richten. Erlaubt
sind höchstens 1.800 mg Levomethadon und
3.600 mg Methadon innerhalb von 30 Tagen
(Paragraf 2 BtMVV) [15]. Der Einsatz von Me-
thadon in der Tumorthherapie ist also bisher
nur „Off-label“ möglich.

Bei Krebspatienten mit Schmerzen erfüllen
wir den Wunsch nach Methadonverschrei-
bung. Bei schmerzfreien Patienten darf for-
mal die Verordnung nicht erfolgen. Gewarnt
werden muss vor unrealistischen Heilerwar-
tungen wie auch vor Dosierungsschemata
aus dem Internet. Diese können bei Eigenan-
wendung durchaus gefährlich sein.

Literatur unter www.derhausarzt.eu
Mögliche Interessenkonflikte:
Die Autoren haben keine deklariert.

FAZIT

Für Methadon gilt wie für jedes andere Opioid:
Der Aufklärung zu Chancen und Risiken der The-
rapie kommt die Schlüsselstellung zu. Da die An-
wendung komplex ist, sollten nur damit erfahre-
ne Ärzte die Behandlung übernehmen. Über den
Einsatz von Methadon zusätzlich zu einer Tumor-
therapie sollten Hausarzt und behandelnder On-
kologe sich abstimmen.

DEBATTE UM METHADON

„Wir haben viele Anfragen wegen der Behandlung mit Methadon bei Krebs“, schreibt Allgemeinmediziner Dr. Alfred Preisner auf seiner Webseite. Der Medienrummel um Methadon als Wirkverstärker von Tumorthérapien kommt auch in Hausarztpraxen an. Seit dem Frühjahr 2017 haben Fernsehberichte die Diskussion neu entfacht [1, 18, 19]. Der Einsatz von Opioiden, nicht nur von Methadon, zur Krebstherapie wird schon lange diskutiert. Ebenso gehen die Meinungen auseinander, ob die Stimulation von Opioidrezeptoren des Tumors das Wachstum hemmt oder fördert [20-22]. Einen Studienüberblick hat das Deutsche Ärzteblatt zusammengestellt [23]. Bei den dort erwähnten Fällen mit teils tödlicher Folge, bemängeln Kritiker allerdings, dass es sich um Überdosierungen und Behandlungsfehler handele. Feststeht: Insgesamt ist die Datenlage auf beiden Seiten nach wie vor dünn. Die deutsche Öffentlichkeit nimmt vor allem Studien des Teams um Dr. Claudia Friesen vom Universitätsklinikum Ulm wahr [24-27]. Sie konnte im Labor zeigen, dass Methadon die Wirkung von Zellgiften verstärkt und somit Glioblastom- und Leukämiezellen in den Tod treiben kann [24-26, 30].

Eine nicht kontrollierte Studie beobachtete retrospektiv 27 Patienten mit Glioblastom (diverse fortgeschrittene Stadien; Primär- und Rezidivtumore), die zusätzlich zur Chemotherapie Methadon bekamen [27, 28]. Die Autoren berichten, dass die meisten Patienten – nach der Einstellungsphase – die Kombination gut vertragen haben. Sie weisen darauf hin, dass nun prospektive randomisierte, kontrollierte Studien nötig seien, um die Verträglichkeit und Effekte von Methadon kombiniert mit Tumorthérapien weiter zu untersuchen.

Unklar ist die Frage, wie sich Methadon auf die Überlebenszeit von Patienten auswirkt, hier gibt es gegensätzliche Hinweise in Studien [23, 27, 29].

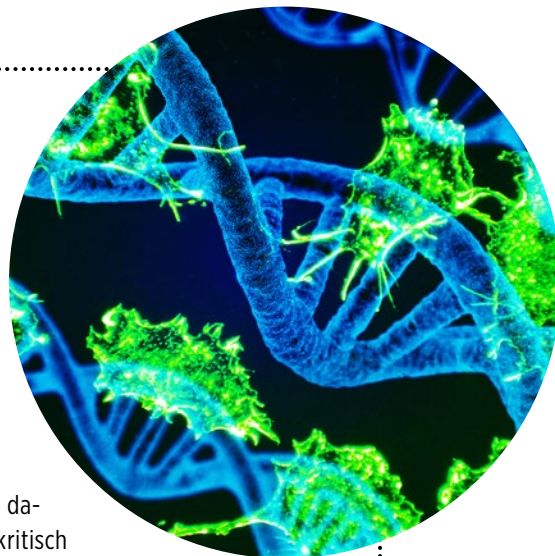
Die onkologischen, palliativ- und schmerzmedizinischen Fachgesellschaften sowie das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

von Kassennärztlicher Bundesvereinigung und Bundesärztekammer [31-35] halten die bisherigen Studiendaten zum Einsatz von Methadon zusätzlich zu einer Krebstherapie für nicht ausreichend. Sie warnen daher davor, Methadon unkritisch „Off-label“ anzuwenden. Methadon in der Schmerztherapie sieht die Deutsche Schmerzgesellschaft hingegen als „etabliert“ an [33].

Noch in 2017 beantragte Prof. Wolfgang Wick vom Uniklinikum Heidelberg, Vize-Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, bei der Deutschen Krebshilfe die Förderung für eine Phase I/II-Therapiestudie bei Patienten mit Glioblastom. Sie soll die Standardchemotherapie (Temozolomid) mit verschiedenen Substanzen, darunter Methadon, bei wenigen Patienten pro Therapiearm vergleichen, teilen die Deutsche Krebshilfe und Wick auf Anfrage von „Der Hausarzt“ mit. Derzeit wird der Antrag begutachtet. Kritiker bemängeln zudem, dass Wick aufgrund von Interessenkonflikten (er war etwa an Studien zu Avastin beteiligt [36]) ungeeignet sei, die Studie durchzuführen.

Initial soll sie die Dosierung und Verträglichkeit, Auswirkungen auf Tumor und Patient betrachten sowie im zweiten Schritt Signale für einen Effekt gegenüber der Standardtherapie untersuchen, sagt Wick. Die Ergebnisse lägen dann aber erst in einigen Jahren vor. Und zu diesem Zeitpunkt könnten auch noch „keine endgültigen Aussagen über Wirksamkeit oder Unwirksamkeit“ getroffen werden, betont er.

„Aktuell werden an verschiedenen Stellen Erfahrungen mit Patienten mit Methadon zusammengestellt“ und es werde an „realistischen Glioblastom-Modellen mit der geeigneten Chemotherapie“ geforscht. Daraus könnten früher Hinweise gewonnen werden, um das Thema gezielt weiter zu beforschen. (jvb)



LINK

Die Patienteninfo „Methadon in der Krebsbehandlung“ des ÄZQ online:

<https://hausarzt.link/L4kWD>

Übersicht zu zugelassenen Indikationen in „AVP“ von der AkdÄ:

<https://hausarzt.link/1CjhG>

Übersicht zur Studienlage im Deutschen Ärzteblatt: <https://hausarzt.link/pKIJP>