

# Fraglicher antiproliferativer Effekt von Methadon in der Tumortherapie

## Zusammenfassung

Der antiproliferative Effekt von Methadon in der Tumortherapie wird derzeit in den Laien- und Fachmedien in Deutschland kontrovers diskutiert. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über die in Deutschland verfügbaren Arzneimittel mit Methadon und Levomethadon und ihre zugelassenen Indikationen und fasst die Stellungnahmen der relevanten medizinischen Fachgesellschaften zum Einsatz von Methadon in der Tumortherapie zusammen.

## Abstract

Currently, anti-proliferative effects of methadone in the treatment of cancer have been controversially discussed in the lay press as well as in medical publications in Germany. This article displays the approved medicine products containing methadone or levomethadone in Germany and their licensed indications, and summarises the statements of the relevant scientific medical associations in regard to methadone use in cancer therapy.

Dicheva, S.  
Stammschulte, T.  
Radbruch, L.

Ein möglicherweise antiproliferativer Effekt von Methadon in der Tumortherapie wird derzeit in den Laien- und Fachmedien kontrovers diskutiert (1;2). Hierzu liegen bis dato keine Daten aus klinischen Studien vor. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über den derzeitigen Diskussionsstand und über die in Deutschland verfügbaren Arzneimittel mit Methadon und Levomethadon und ihre zugelassenen Indikationen

## Stellungnahmen zum fraglichen antiproliferativen Effekt von Methadon in der Tumortherapie

- Die Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA) und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) hatten bereits 2015 in einer gemeinsamen Stellungnahme auf die unzureichende Datenbasis und die möglichen Risiken unkontrollierter Off-Label-Anwendungen von Methadon zur Tumortherapie hingewiesen ([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)) (3).
- Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) warnt in einer aktuellen Stellungnahme vor dem unkritischen Off-Label-Use von Methadon zur Behandlung von Tumoren, der möglicherweise ein Risiko für erhöhte Sterblichkeit bergen könnte (2). Sie kommt zu dem Schluss, dass „auf der Basis der bisher vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und des möglichen Risikos einer erhöhten Sterblichkeit eine unkritische Off-Label-Anwendung von Methadon nicht gerechtfertigt“ ist ([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)) (2).
- Aus Sicht der Deutschen Schmerzgesellschaft sollte Methadon nicht zur Tumortherapie eingesetzt werden, da die derzeit vorliegenden Daten aus Labor- und Tierversuchen sowie einer Studie mit 27 Krebspatienten nicht ausreichen, um eine Behandlung zu

rechtfertigen. Der Einsatz von Methadon in der Schmerztherapie bei Krebserkrankten wird dagegen als etabliert bezeichnet (<https://idw-online.de/de/news678388>) (4).

- Auch die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin rät vom Einsatz von Methadon zur Tumorthherapie ab und weist darauf hin, dass bei Methadon zwischen Schmerz- und Tumorthherapie klar zu trennen ist. Weiterhin wird vor der Gefahr von Überdosierungen beim Einsatz von Methadon durch Unerfahrene gewarnt, die potenziell tödlich sein können, und auf die ausgeprägten interindividuellen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Unterschiede und auf das damit verbundene erhöhte Risiko für Nebenwirkungen im Vergleich mit anderen Opioiden hingewiesen. Bezüglich der Behandlung von Tumorschmerzen wird der Stellenwert von D,L-Methadon (Racemat) als unbestritten bezeichnet. Es wird aber auch betont, dass in Deutschland nur Fertigarzneimittel mit Levomethadon dafür zugelassen sind ([https://www.dgpalliativmedizin.de/images/20170705\\_DGP\\_Stellungnahme\\_Methadon.pdf](https://www.dgpalliativmedizin.de/images/20170705_DGP_Stellungnahme_Methadon.pdf)) (5).
- Das arznei-telegramm (a-t) verweist in seiner Bewertung des Einsatzes von Methadon auf die widersprüchliche Studienlage. Hinsichtlich des Einsatzes in der Tumorthherapie (antiproliferative Wirkung) wird die Datenlage als völlig unzureichend eingestuft und vom Off-Label-Use von Methadon in dieser Indikation explizit abgeraten. Für die Behandlung von Schmerzen wird auf eine retrospektive Untersuchung zur Opioidrotation auf Methadon oder andere Opioide bei Krebspatienten hingewiesen, die einen lebensverlängernden Effekt von Methadon im Vergleich zu anderen Opioiden nicht belegen konnte. In zwei retrospektiven Kohortenstudien konnte eine möglicherweise gesteigerte Mortalität unter Methadon im Vergleich zu retardiertem Morphin bei Patienten mit ausschließlich oder überwiegend nichttumorbedingten Schmerzen nicht abschließend bewertet werden (6).
- Auch der Arzneimittelbrief wies darauf hin, dass prospektive, randomisierte kontrollierte Studien notwendig sind, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Methadon als Wirkverstärker in der Therapie von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen zu beurteilen. Die Entscheidung über die Off-label-Anwendung von Methadon soll daher im Einzelfall getroffen werden. Wichtig sei aber, eine Tumorthherapie mit belegter Wirksamkeit nicht abzubrechen und bei der Verordnung von Methadon mögliche Wechselwirkungen, z. B. bei bereits bestehender Opioidtherapie, zu beachten (7).
- Die Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg (KVBB) hat sich im Juli 2017 zum Einsatz von Methadon positioniert: *„Methadon ist in Deutschland nur für die Substitutionstherapie zugelassen und somit nicht in anderen Indikationsgebieten zu Lasten der GKV verordnungsfähig. Ein Einsatz in der Tumorthherapie oder als Schmerzmittel ist von der Zulassung nicht gedeckt und Studien zur Wirksamkeit fehlen.“* (8).
- Auch die KV Saarland hat ein Statement dazu veröffentlicht: *„In der Schmerztherapie gibt es zahlreiche Therapeutika, die je nach Beschwerdebild eingesetzt werden können. Im Bereich der Tumorthherapie erachtet das Arzneitelegramm die aktuelle Datenlage als unzureichend. Gegebenenfalls ist hier eine Überweisung zu einem Schmerztherapeuten*

zu erwägen. Sollte der Einsatz von Methadon dennoch in Betracht gezogen werden, so handelt es sich hier um einen off-label-use, der im Hinblick auf mögliche Regressanträge von der Krankenkasse genehmigt werden sollte.“ (9).

## Zugelassene Arzneimittel mit Methadon und Levomethadon und ihre Indikationen

### Methadon

Methadon ist ein synthetischer Opioidrezeptoragonist. Es ist ein Racemat, dessen zwei spiegelbildliche Enantiomere zu gleichen Anteilen enthalten sind: D-Methadon (Dextromethadon) und L-Methadon (Levomethadon). Die opioide Wirkung von Methadon beruht vorwiegend auf Levomethadon, dessen analgetische Potenz 50-mal größer ist als die von D-Methadon.

Methadon greift relativ selektiv an die  $\mu$ -Opioidrezeptoren an. Dabei weist Levomethadon eine ca. 30-fach höhere Affinität zu den spezifischen Bindungsstellen als D-Methadon auf. Durch Aktivierung des antinozizeptiven, schmerzhemmenden Systems werden die Schmerzempfindung herabgesetzt und nozizeptive Impulse auf spinaler Ebene unterdrückt. Bei höheren Dosen ist – wie bei Morphin – auch eine Bindung an Opioidrezeptoren des  $\kappa$ -,  $\delta$ -, und  $\sigma$ -Subtyps möglich. Methadon ist ungefähr zweimal potenter als Morphin. Bei länger vorbehandelten Patienten variiert jedoch das Umrechnungsverhältnis von Morphin auf Methadon, in der klinischen Praxis kommen Umrechnungsfaktoren von 1:1 bis 1:20 (Morphin:Methadon) vor. Die Wirkdauer von oral appliziertem Methadon ist im Vergleich zu der intravenösen Applikation von Opioiden deutlich länger, sie beträgt zwischen 22 und 48 Stunden. Dabei setzt die Wirkung im Vergleich zur intravenösen Applikation verzögert ein, sodass das euphorisierende Potenzial von Methadon geringer ist.

Methadon unterdrückt bei der Behandlung der Opioidabhängigkeit die Entzugssymptome. Die chronische orale Methadon-Applikation ruft abhängig von Dosis und Applikationsdauer eine Toleranz hervor, die zur Blockade der subjektiv als euphorisierend empfundenen Wirkung parenteral applizierter Opioiden führt. Zu den pharmakologischen Wirkungen von Methadon gehören klassische Opioideffekte wie Sedierung, Euphorie, Miosis, Obstipation, Bradykardie, Blutdruckanstieg, Bronchokonstriktion und Antidiurese (10). Ebenso wurden QT-Verlängerungen mit dem Risiko für Arrhythmien berichtet. Aufgrund der langen und teils recht unterschiedlichen Halbwertszeit besteht die Gefahr von Überdosierungen und Atemdepression.

Im Unterschied zu anderen europäischen Ländern ist Methadon in Deutschland ausschließlich zugelassen zur Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit Erwachsener im Rahmen einer entsprechenden medizinischen, sozialtherapeutischen und psychologischen Versorgung. Zum 01.09.2017 sind in Deutschland fünf verschiedene Präparate verfügbar (Tabelle 1).

Die Verordnung unterliegt der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV). Darin sind für Methadon Höchstmengen von 3600 mg definiert, die ein Arzt im Zeitraum von 30 Tagen für einen Patienten verordnen darf.

Im Unterschied zu Fertigarzneimittel haben individuelle Rezepturen mit Methadon, die in Apotheken für einzelne Patienten aufgrund einer ärztlichen Verordnung nach § 7 Apo-

**Tabelle 1: Fertigarzneimittel mit Methadon (Stand: 01.09.2017, Quelle: Lauer-Taxe)**

Fertigarzneimittel (Erstzulassung)	Pharmazeutischer Unternehmer	Zugelassene Indikationen
Methaddict® 5/10/40 mg Tabletten (1999)	Hexal	Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen
Methadon-neuraxpharm® 5/10/40 mg Tabletten (2015)	Neuraxpharm	
Methaliq® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (2013)	Hexal	
Methasan® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (2016)	G.L. Pharma	
Misyo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (2013)*	Alkaloid-Farm	

\*nur als Krankenhauspackung verfügbar

thekebetriebsordnung (ApBetrO) hergestellt werden, keine zugelassenen Indikationen. Das Neue Rezeptur-Formularium (NRF), ein von der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) herausgegebenes Sammelwerk, in dem u. a. auch standardisierte Rezepturvorschriften erfasst werden, listet nur eine standardisierte Rezepturvorschrift mit Methadon auf: Methadonhydrochlorid-Lösung 5 mg/ml / 10mg/ml (NRF 29.1.). Als Anwendungsgebiet ist dafür die Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit angegeben.

### Levomethadon

Levomethadon ist ca. 4-mal potenter als Morphin. Seine analgetische Wirkdauer schwankt wie die von Morphin bei Einmalgabe zwischen 6 und 8 Stunden und steigt bei wiederholter Gabe nach Erreichen des Steady State auf 22 bis 48 Stunden an, was eine tägliche Einmalgabe ermöglicht. Es bestehen breite interindividuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik. Die terminale Plasmahalbwertszeit variiert zwischen 14 und 55 Stunden, zusätzlich verlängert bei Langzeiteinnahme, im höheren Alter sowie bei chronischen Lebererkrankungen (11).

Levomethadon wird europaweit ausschließlich in Deutschland angewendet und ist zugelassen bei starken Schmerzen sowie zur Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit

**Tabelle 2: Fertigarzneimittel mit Levomethadon (Stand: 01.09.2017, Quelle: Lauer-Taxe)**

Fertigarzneimittel (Erstzulassung)	Pharmazeutischer Unternehmer	Zugelassene Indikationen
Levomethadon Hexal® 5 mg Tabletten (2016)	Hexal	starke Schmerzen bei Erwachsenen
L-Poladdict® 5 mg/20 mg/30 mg Tabletten (2016)	Hexal	Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen
L-Polaflux® 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen (2015)	Hexal	Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen
L-Polamidon® 2,5 mg/5mg Injektionslösung (2003)	Sanofi-Aventis	starke Schmerzen
L-Polamidon® 5 mg/20 mg Tabletten (2013)	Sanofi-Aventis	Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen
L-Polamidon® Lösung zur Substitution (2001)	Sanofi-Aventis	Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen, Überbrückungssubstitution*
L-Polamidon® Tropfen (2003)	Sanofi-Aventis	starke Schmerzen

\*z. B. bei Krankenhausaufenthalten, wie in der BtMVV und den Leitlinien der BÄK vorgesehen

(Tabelle 2) (12). In der S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ wird ausschließlich Levomethadon als Stufe-III-Opioid der ersten oder späteren Wahl bei Patienten mit mittleren bis starken Tumorschmerzen empfohlen, die Empfehlung ist aber auf den Einsatz durch erfahrene Ärzte beschränkt (13).

In der BtMVV Höchstmengen ist für Levomethadon die Höchstmenge von 1800 mg definiert, die ein Arzt innerhalb von 30 Tagen einem Patienten verordnen darf.

Auch bei Levomethadon können individuelle Rezepturen verordnet werden, z. B. Levomethadonhydrochlorid-Lösung 2,5 mg/ml (NRF 29.4.), die laut der Angabe des Anwendungsgebiets in der standardisierten Rezepturvorschrift zur Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit im Rahmen der Take-Home-Verordnung verwendet wird, wenn eine Verdickung der Lösung erforderlich ist, um eine missbräuchliche parenterale Gabe zu verhindern.

### D-Methadon

In Deutschland sind keine Fertigarzneimittel mit D-Methadon als arzneilich wirksamen Bestandteil zugelassen. In-vitro-Studien sowie Tiermodellversuche lieferten Hinweise auf mögliche Effekte von D-Methadon über die sogenannte N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren) (14-16). NMDA-Rezeptoren gehören zu den Glutamatrezeptoren. Sie dienen als ligandengesteuerte Ionenkanäle (ionotrope Rezeptoren) der schnellen synaptischen Übertragung. NMDA-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei Prozessen im ZNS, z. B. bei der Bildung von Gedächtnisinhalten über die sogenannte „Long Term Potentiation“, bei der Regulation der neuronalen Degeneration und beim Schutz gegen Exzitotoxizität. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass NMDA-Rezeptoren auch an der Verarbeitung der nozizeptiven Informationen beteiligt sind (16). Durch den NMDA-Rezeptor-Antagonismus könnte D-Methadon einer Morphin-Toleranzentwicklung entgegenwirken. Daraus soll sich z. B. die Anwendung von D-Methadon bei morphintoleranten Schmerzpatienten ableiten, um die Wirkung opioidhaltiger Schmerzmittel zu verstärken (15).

### Nebenwirkungen bei Off-Label-Use unbedingt melden

Nebenwirkungen von Arzneimitteln, die im Rahmen von Off-Label-Use auftreten, sind nicht durch Studien abgebildet und sollten im Rahmen des Spontanmeldesystems daher vorzugsweise berichtet werden. Diese Berichte können wichtige Sicherheitssignale zu Arzneimitteln aufzeigen. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Off-Label-Use von Methadon sollten gemeldet werden, um die Arzneimittelsicherheit für die Off-Label-Indikationen zu prüfen und zu überwachen.

## Fazit für die Praxis

Der Einsatz von Methadon zur Tumorthherapie vor dem Hintergrund einer fraglichen antiproliferativen Wirkung wird wegen unzureichender Datenbasis von den relevanten medizinischen Fachgesellschaften abgelehnt.

Methadon ist in Deutschland zur Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit zugelassen, das analgetisch potentere Levomethadon darüber hinaus auch bei starken Schmerzen.

## Literatur

- 1 Hübner J, Hartmann M, Wedding U et al.: Methadon in der Onkologie: „Strohhalmfunktion“ ohne Evidenz. Dtsch Arztebl International 2017; 114: 1530-1535.
- 2 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Stellungnahme der DGHO. Methadon bei Krebspatienten: Zweifel an Wirksamkeit und Sicherheit: [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) (letzter Zugriff: 31. August 2017). Berlin, 26. April 2017.
- 3 Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Gliomtherapie mit Methadon: bisher nur experimentell getestet – Wirkung beim Menschen völlig unklar: [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) (letzter Zugriff: 30. August 2017). Berlin, 26. März 2015.
- 4 Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.: Deutsche Schmerzgesellschaft: Methadon ist kein Krebsheilmittel – keine falschen Hoffnungen wecken: <https://idw-online.de/de/news678388> (letzter Zugriff: 30. August 2017). Berlin, 2017.
- 5 Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP): Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin zum Einsatz von D,L-Methadon zur Tumortherapie: [https://www.dgpalliativmedizin.de/images/20170705\\_DGP\\_Stellungnahme\\_Methadon.pdf](https://www.dgpalliativmedizin.de/images/20170705_DGP_Stellungnahme_Methadon.pdf) (letzter Zugriff: 30. August 2017). Berlin, 2017.
- 6 Im Blickpunkt: Methadon gegen Krebs? arznei-telegramm 2016; 48: 49-50.
- 7 Methadon in der Therapie fortgeschrittener Tumorerkrankungen. Arzneimittelbrief 2017; 51.
- 8 <https://www.kvbb.de/praxis/verordnungen/ansicht-news/article/methadon-gegen-krebs-und-gegen-schmerz/156/archive/2017/>. Letzter Zugriff: 30. August 2017.
- 9 <https://www.kvsaarland.de/-/einsatz-von-methadon-in-der-tumor-und-schmerztherapie?inheritRedirect=true>. Letzter Zugriff: 30. August 2017.
- 10 Starke Opiode. In: Rémi C, Bausewein C, Twycross R, Wilcock A, Howard P (Hrsg.). Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin. 2. Aufl.; München: Urban & Fischer, 2015; 492-592.
- 11 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "L-Polamidon Injektionslösung 2,5 mg/5mg®". Stand: August 2014.
- 12 Michel D, Möcker R, Oltmann K: Methadon gegen Schmerzen: Zum Stellenwert von DL-Methadon und Levomethadon in der Palliativmedizin. Deutsche Apotheker Zeitung 2017: 46-54.
- 13 Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP): S3-Leitlinie. Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heil baren Krebserkrankung: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/128-001OLL\\_S3\\_Palliativmedizin\\_2015-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLL_S3_Palliativmedizin_2015-07.pdf) (letzter Zugriff: 30. August 2017). AWMF 2015.
- 14 Holtman JR, Jr., Wala EP: Characterization of the antinociceptive and pronociceptive effects of methadone in rats. Anesthesiology 2007; 106: 563-571.
- 15 Schoofs N, Riemer T, Bald LK et al.: [Methadone and levomethadone - dosage and side effects]. Psychiatr Prax 2014; 41: 82-87.
- 16 Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE: The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. Neuroscience letters 1997; 223: 5-8.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von S. Dicheva und T. Stammschulte verneint.

L. Radbruch erhielt 2014 von der AOK ein Honorar für Patientenberatung nach Krebs. Er ist Präsident der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin.

Dr. P.H. Stanislava Dicheva, Berlin  
stanislava.dicheva@akdae.de

Dr. med. Thomas Stammschulte, Berlin  
thomas.stammschulte@akdae.de

Prof. Dr. med. Lukas Radbruch, Bonn  
Lukas.Radbruch@malteser.org