

# Häufige Fragen von Ärzten und Patienten zum Einsatz von Methadon bei Krebspatienten

## Was ist Methadon?

D,L-Methadon ist ein vollsynthetisch hergestelltes Opioid. L-Methadon ist reiner Agonist am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor. Methadon hat eine stark schmerzstillende Wirksamkeit.

D,L-Methadon ist ein chirales Molekül, es liegt daher in der Regel als 1:1-Gemisch (Racemat) von zwei spiegelbildlichen Molekülen (Enantiomeren) vor, dem D-Methadon und L-Methadon. Das linksdrehende L-Methadon (*Levomethadon*) hat eine starke analgetische Potenz. Das rechtsdrehende D-Methadon ist der stärkste bekannte Hustenblocker und ist auch verantwortlich für die starke Wirkung des Razemates auf Nervenschmerzen. Darüberhinaus kann es den Wirkverlust von Opioiden (Toleranzentwicklung) binnen kürzester Zeit aufheben, weshalb diese Toleranz unter D,L-Methadon nicht auftritt.

## Bei wem wird Methadon eingesetzt?

Methadon ist ein zugelassenes und kassenübliches Arzneimittel in der Drogensubstitutionstherapie und der Schmerztherapie. Die Dosierungen liegen in der Drogensubstitutionstherapie allerdings mindestens um den Faktor zehn höher als in der Schmerztherapie, weswegen die gefürchteten Nebenwirkungen am Herz auch nur in der Substitution auftreten können. Für die Schmerztherapie gibt es bis jetzt in Deutschland kein Fertigarzneimittel. Die einprozentige Methadon-Lösung muss von einer Apotheke als Rezeptur hergestellt werden. Ein sogenannter Off-Label-Einsatz von Methadon außerhalb der zugelassenen Indikationsgebiete ist grundsätzlich ebenfalls möglich. Methadon ist zudem ein preiswertes Medikament.

## Was ist bei der Einnahme von Methadon zu beachten?

Wenn Methadon verabreicht wird, sollten keine anderen Opioiden/Opiate zusätzlich gegeben werden, da diese die Wirkung von Methadon blockieren können, weil sie an die gleichen Opioidrezeptoren binden.

Methadon wird über die Mundschleimhaut aufgenommen.

## Wie wurde die wachstumshemmende Wirkung von Methadon auf Krebszellen entdeckt?

Die Entdeckung war ein Zufallsbefund von Dr. Claudia Friesen am Institut für Rechtsmedizin. Eigentlich sollten die molekularen Mechanismen von Drogen genauer untersucht werden. Nach der Behandlung von Leukämiezellen, die viele Opioidrezeptoren auf der Zelloberfläche besitzen, an die das Opioid Methadon andocken kann und deshalb für solche Untersuchungen geeignet sind, starben diese Tumorzellen durch Methadon. Dies wurde durch die Arbeitsgruppe von Frau Dr. Claudia Friesen an Institut für Rechtsmedizin entdeckt. Desweiteren wurde durch die Arbeitsgruppe von Frau Dr. Claudia Friesen entdeckt, dass Methadon die Wirkung von Krebstherapien bei verschiedenen Krebsarten verstärken kann.

## Kann Methadon auch als Schmerzmittel während der Chemotherapie /Strahlentherapie bei Krebspatienten eingesetzt werden?

Methadon kann als Schmerzmittel bei Krebspatienten eingesetzt werden. Gerade bei schwerstkranken Patienten wird Methadon empfohlen, da es die Lebensqualität deutlich verbessern kann. Dies wurde durch prospektive klinische Studien in der Schmerztherapie belegt.

## **Kann man mit Methadon die Krebserkrankung heilen?**

Methadon kann in der Schmerztherapie bei Krebspatienten eingesetzt werden. Dabei hat es sich gezeigt, dass Krebstherapien besser bzw. wieder bei Patienten wirken können und die Krebspatienten deutlich länger und mit besserer Lebensqualität leben können als mit anderen Schmerzmitteln. Um den wissenschaftlichen Beweis zu erbringen, müssen jedoch für jede Krebsart randomisierte prospektive klinische Studien durchgeführt werden. Eine retrospektive klinische Studie zu Hirntumoren und Methadon ist 2017 in Anticancer Research veröffentlicht worden.

## **Ist Methadon gefährlich bzw. gibt es gefährliche Nebenwirkungen?**

Methadon wurde vor vielen Jahren in der Drogensubstitution eingeführt, weil es den Patienten ermöglicht, unter der Medikation am sozialen Leben (Berufsausübung, Teilnahme am Straßenverkehr etc.) teilzuhaben. In der Schmerztherapie wird Methadon in zehnfach bis zwanzigfach niedrigerer Dosierung eingesetzt. Es ist dabei sehr gut verträglich und auch sehr effektiv. D,L-Methadon kann Opioidtoleranzen überwinden. Wenn andere Opioide nicht mehr schmerzlindernd wirken können, kann man mit D,L-Methadon eine schmerzstillende Wirkung erreichen. Dies wurde in prospektiven klinischen Studien nachgewiesen.

## **Wann können gefährliche Nebenwirkungen auftreten, die die Lebensqualität der Patienten einschränken?**

Prospektive klinische Studien belegen, dass beim Einsatz von Methadon **keine** gefährlichen Nebenwirkungen auftreten und die Lebensqualität gerade von Schwerstkranken **nicht** eingeschränkt wird.

**Nur bei einer Überdosierung bzw. Falschdosierung** können bei Methadon gefährliche Nebenwirkungen auftreten. Bei einem erfahrenen Arzt wird dies aber nicht passieren. Klinische Studien haben belegt, dass Methadon sehr effektiv und auch sehr sicher ist. Außerdem wird die Lebensqualität von Krebspatienten deutlich verbessert.

## **Gab es Todesfälle oder Atemstillstände in der Schmerztherapie bei Krebspatienten?**

Todesfälle oder Atemstillstände können aufgrund der generell niedrigen Dosierung nur bei einem schwerwiegenden Dosierungsfehler auftreten. Die gute Verträglichkeit und die hohe Effektivität in der Schmerztherapie wurden in prospektiven klinischen Studien belegt. Die therapeutische Breite, d. h. der Unterschied zwischen wirksamer und tödlicher Dosis, ist größer als bei anderen Opioiden.

## **Wird Methadon unkontrolliert eingesetzt?**

Ein unkontrollierter Einsatz von Methadon ist gesetzlich nicht möglich. Methadon wird über Betäubungsmittelrezept (BTM-Rezept) verschrieben und wird daher auch immer durch die Bundesopiumstelle kontrolliert eingesetzt. Jeder Arzt, der Methadon verschreibt, setzt es kontrolliert ein.

## **Klinischen Studien zum Einsatz von Methadon anstatt anderer Opioide in der Schmerztherapie**

Die gute Verträglichkeit von Methadon wurde **in kontrollierten prospektiven klinischen Studien** belegt. Es wird sogar plädiert, Methadon zur Schmerztherapie von Krebspatienten frühzeitig einzusetzen. Krebspatienten, die von anderen starken Opioiden auf Methadon umgestellt werden, benötigen danach weniger adjuvante Analgetika. Zudem scheint Methadon einer japanischen Studie zufolge neuropathische Schmerzen besser zu dämpfen als andere Opioidanalgetika.

### **Literatur:**

*Klinische prospektive Studie 2016:*

Efficacy and Safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer Pain in an Outpatient Clinic: A Prospective Open-Label Study  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27306912>

*Klinische prospektive Studie 2001:*

Switching From Morphine to Methadone to Improve Analgesia and Tolerability in Cancer Patients: A Prospective Study  
<http://jco.ascopubs.org/content/19/11/2898.full>

*Klinische prospektive Studie 2016:*

Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer  
A prospective, open-label, randomised controlled trial  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27494037>

*Klinische prospektive Studie. Zusammenfassung: Schmerzmedizin September 2016:*

<http://www.dgschmerztherapie.de/schmerzmedizin/schmerz/assets/common/downloads/publication.pdf>

## **WHO Leitlinien Schmerztherapie**

Methadon wird in den Leitlinien der Schmerztherapie für schwerstkranke Patienten als Schmerzmittel aufgeführt. Gerade bei Patienten mit Leberinsuffizienz und Niereninsuffizienz, bei denen andere Opioide oder Opiate nicht oder nur sehr bedingt indiziert sind, kann Methadon eingesetzt werden. Die Pharmakodynamik von Methadon ist unabhängig von der Nierenfunktion. Desweiteren gibt es bei Methadon keine aktiven Metabolite (Abbauprodukte).

### **Literatur:**

Leitlinien der Schmerztherapie:

[http://www.netzwerk-palliativmedizin-essen.de/media/Leitlinien\\_Schmerztherapie\\_Januar-2013.pdf](http://www.netzwerk-palliativmedizin-essen.de/media/Leitlinien_Schmerztherapie_Januar-2013.pdf)

## **Retrospektive Klinische Studie: Glioblastom: Methadon in Kombination mit Chemotherapien**

*Safety and Tolerance of D,L-Methadone in Combination with Chemotherapy in Patients with Glioma.*

Onken J, Friesen C, Vajkoczy P, Misch M.  
Anticancer Res. 2017 Mar;37(3):1227-1235

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314286>

## **Retrospektive Klinische Studie: Morphinum im Vergleich zu Methadon:**

### ***In dieser Studie leben Krebspatienten mit Methadon länger als mit Morphinum:***

*Comparative mortality among Department of Veterans Affairs patients prescribed methadone or long-acting morphine for chronic pain*

Krebs, Erin E.; Becker, William C.; Zerzan, Judy; Bair, Matthew J; McCoy, Kimberly; Hui, Siu

Pain: August 2011 - Volume 152 - Issue 8 - p 1789–1795

[http://journals.lww.com/pain/Abstract/2011/08000/Comparative\\_mortality\\_among\\_Department\\_of\\_Veterans.18.aspx](http://journals.lww.com/pain/Abstract/2011/08000/Comparative_mortality_among_Department_of_Veterans.18.aspx)

## **Wie viele Patienten werden derzeit mit Methadon oder zusätzlich zu Krebsmedikamenten mit Methadon behandelt?**

Mehrere hundert Patienten werden jährlich mit dem Schmerzmittel Methadon in Kombination mit Chemotherapeutika und/oder Strahlung behandelt.

## **Welche Ärzte oder Kliniken beraten und behandeln mich mit Methadon?**

Jeder Arzt und auch jede Klinik, die BTM Rezepte z. B für Morphinum, Fentanyl etc. ausstellen kann, darf Methadon als Schmerzmittel einsetzen. Dies ist jedoch von der jeweiligen Klinik bzw. dem Arzt abhängig, ob er es verordnen möchte.

Es gibt mittlerweile viele Kliniken und Ärzte in Deutschland und Europa, die Methadon als Schmerzmittel bei Tumorpatienten einsetzen.

## **Warum wird Methadon noch nicht flächendeckend in der Krebstherapie eingesetzt?**

Methadon kann als Schmerzmittel bei Krebspatienten eingesetzt werden. Es ist aber beim Einsatz als Schmerzmittel nicht immer das erste Mittel der Wahl.

Beim Einsatz als Wirkverstärker von Krebstherapien müssen zuerst prospektive randomisierte klinische Studien durchgeführt werden. Es fehlen hierzu diese Studien, die sehr teuer sind.

## **Eine retrospektive klinische Studie zu Methadon und Hirntumoren wurde 2017 veröffentlicht:**

*Safety and Tolerance of D,L-Methadone in Combination with Chemotherapy in Patients with Glioma.*

Onken J, Friesen C, Vajkoczy P, Misch M.

Anticancer Res. 2017 Mar;37(3):1227-1235

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314286>

## **Gibt es solide präklinische Daten, die eine klinische Studie zum Einsatz von Methadon in der Tumortherapie stützen?**

Publikationen in hochrangigen Journals bestätigen, dass es solide präklinische Daten gibt. Die Ergebnisse wurden nicht nur von Dr. Claudia Friesen, Institut für Rechtsmedizin der Universität Ulm erhoben, sondern wurden auch von anderen Institutionen u.a. Universität Calgary und LMU München bestätigt:

## Publikationen:

Methadone, Commonly Used as Maintenance Medication for Outpatient Treatment of Opioid Dependence, Kills Leukemia Cells and Overcomes Chemoresistance.

Cancer Research 2008, 68, 6059-6064.

*Friesen C, Roscher M, Alt A, Miltner E.*

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/68/15/6059.long>

Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation.

Oncotarget 2013, 4, 655-690

*Friesen C, Roscher M, Hormann I, Fichtner I, Alt A, Hilger RA, Debatin KM, Miltner E.*

<http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path%5B%5D=952>

Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma.

Cell Cycle 2014, 13(10), 1560–1570

*Friesen C, Hormann I, Roscher M, Fichtner I, Alt A, Hilger R, Debatin KM, Miltner E.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4050161/>

Induction of apoptosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) cells by the therapeutic opioid methadone and effective synergy with Bcl-2 inhibition.

Leuk Res. 2011, 35(12), 1649-57.

*Singh A, Jayanthan A, Farran A, Elwi AN, Kim SW, Farran P, Narendran A.*

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212611003250>

Genome-wide loss-of-function genetic screening identifies opioid receptor  $\mu 1$  as a key regulator of L-asparaginase resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia

*SM Kang, JL Rosales, V Meier-Stephenson, S Kim, KY Lee and A Narendran*

Oncogene (2017), 1–4

<https://www.nature.com/onc/journal/vaop/ncurrent/full/onc2017211a.html>

## Informationen zur Methadonrezeptur, Dosierung etc.

Methadon — neben analgetischen auch antineoplastische Eigenschaften?

Hilscher, H. & Lux, E.A.

Schmerzmed. (2016) 32: 37.

<http://link.springer.com/article/10.1007/s00940-016-0243-3>

## Presselinks des Informationsdienst (IDW) zu den wissenschaftlichen Leistungen von Frau Dr. Friesen:

2014

*Methadon: Allroundtalent gegen Hirntumoren*

<https://idw-online.de/de/news605582>

2013

*Gegenseitige Wirkverstärkung kann Leben retten*

<https://idw-online.de/de/news537388>

2009

*Methadon als neuer Ansatz gegen Hirntumoren*

<https://idw-online.de/de/news336517>

2008

*Methadon tötet Leukämiezellen - Ulmer Wissenschaftler finden neuen Ansatz in der Krebstherapie*  
<https://idw-online.de/de/news273048>

2007

*Wenn Krebszellen nicht auf Medikamente reagieren - Ulmer Wissenschaftlerin erhält Dietrich-Schmähl-Preis*  
<https://idw-online.de/de/news214146>

2007

*Basis für neue Krebsmedikamente erforscht - Dr. Claudia Friesen mit Georg-von-Hevesy-Preis ausgezeichnet*  
<https://idw-online.de/de/news206973>

## **Links zu Fernsehbeiträgen**

### **Tagesschau: 17.08.2016**

<https://www.tagesschau.de/inland/krebstherapie-methadon-101.html>

### **Bayerischer Rundfunk: 19.08.2016**

<http://www.br.de/mediathek/video/sendungen/nachrichten/methadon-krebsmittel-klinikum-ulm-100.html>

### **NDR-Visite: 11.04.2017**

<http://www.ndr.de/fernsehen/sendungen/visite/Methadon-gegen-Krebs-Kaum-Nebenwirkungen,visite12914.html>

### **ARD Plusminus: 12.04.2017**

<http://www.daserste.de/information/wirtschaft-boerse/plusminus/sendung/methadon-krebstherapie-forschung-100.html>

### **3SAT: Nano 02.05.2017**

<http://www.3sat.de/page/?source=%2Fnano%2Fmedizin%2F192449%2Findex.html>

### **SWR: Zur Sache! Baden-Württemberg 11.05.2017**

<http://www.swr.de/zur-sache-baden-wuerttemberg/kein-geld-fuer-medizinstudie-hilft-methadon-gegen-krebs/-/id=3477354/did=19282698/nid=3477354/1unolq2/index.html>

### **SWR2: Impuls 11.05.2017**

<http://www.swr.de/swr2/programm/sendungen/impuls/chemotherapie-hilfe-durch-methadon/-/id=1853902/did=19529382/nid=1853902/176k9p/index.html>

### **SWR2: Campus 10.05.2017**

<http://www.swr.de/swr2/programm/sendungen/campus/ersatzdroge-gegen-krebs-verstaerkt-methadon-die-wirkung-einer-chemotherapie/-/id=658620/did=19493648/nid=658620/175sqdm/index.html>

## **Stern TV 21.06.2017:**

Interview:

<https://www.youtube.com/watch?v=V5rPv18aEYs>

Bericht:

[https://www.youtube.com/watch?v=Gc\\_9wdodz68](https://www.youtube.com/watch?v=Gc_9wdodz68)

<https://www.youtube.com/watch?v=e40SDJHs0vs>

## **Stern TV 28.06.2017:**

<http://www.stern.de/tv/fehlende-klinische-studien--wie-koennte-methadon-kuenftig-in-der-krebstherapie-eingesetzt-werden--7514508.html>

## **Interview GfBk Dr. Claudia Friesen: 13.05.2017**

<https://www.youtube.com/watch?v=T5WMLT5wyol>

## **Vortrag Mamazone Dr. Claudia Friesen und Dr. Hans-Jörg Hilscher : 01.11.2016:**

<https://www.diplompatientin.de/aufgezeichnete-vortraege/2016/vortraege-di-01-november/#c5583>

## **Preise von Frau Dr. Friesen zu Methadon**

Busenfreundin-Award-2016 von Mamazone:

<http://www.schattauer.de/de/book/unser-service/fuer-leser/zusatzmaterial/ueber-lebensbuch-brustkrebs-goldmann-posch/news/newsDate/2016/november/07/newsArticle/methadon-forscherin-dr-claudia-friesen-erhaelt-den-busenfreundin-award-2016.html>

DGHO Posterpreis 2016:

„D,L-Methadon erhöht den therapeutischen Erfolg konventioneller Krebstherapien“

## **Links: u.a. Informationen zu Methadon**

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=65110>

<http://hd.welt.de/Wirtschaft-edition/article159448705/Krebskiller-Methadon.html>

[http://www.mamazone.de/fileadmin/downloads/Aktuelles/2016/artikel\\_welt\\_am\\_sonntag\\_friesen.pdf](http://www.mamazone.de/fileadmin/downloads/Aktuelles/2016/artikel_welt_am_sonntag_friesen.pdf)

<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/06/30/was-apotheker-zu-methadon-in-der-krebsbehandlung-wissen-muessen>

<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/06/29/letzte-hoffnung-methadon>

<https://www.jameda.mobi/gesundheit/gesundheit-allgemein/methadon-schmerzmittel-anwendung/>

**Wo bekomme ich weitere Informationen für den Einsatz von Methadon?**

cf-methadon-krebs@uni-ulm.de

**Verantwortlich im Sinne des Presserechtes :**

**Dr. Hans-Jörg Hilscher MAE  
Hagerstr .113  
58642 Iserlohn**