

Versuch einer Betrachtung des irrationalen Verhaltens der Berufsgruppe der Hämato-Onkologen

Seit 2006 gibt es in den Arbeiten der im Rechtsmedizinischen Institut der Universität Ulm forschenden Biochemikerin Dr. Friesen ernstzunehmende Ergebnisse dieser Tätigkeit die eine in vitro und in vivo nachweisbare Tumorsuppression der seit den 30ern des letzten Jahrhunderts verfügbaren Substanz Methadon belegen. Klinische Beobachtungen eines der Autoren dieses Artikels ,der dieses Medikament seit 20 Jahren in der Palliation anwendet untermauern diese Laborbefunde. Eine rationale Medizin würde dieses zugelassene Medikament auf diesen Zusatznutzen in klinischen Studien überprüfen. Die einzige dazu geplante Studie liegt aus nicht erklärten Gründen seit 4 Jahren in Schubladen. Fördergeldanträge an die Deutsche Krebsstiftung werden nicht bearbeitet, ebenfalls jahrelang. Als aus diesem Grund die Forscherin an die Öffentlichkeit ging, waren verwunderliche Reaktionen die Folge. Die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie , in der nie ein Arzt Erfahrungen mit Methadon gesammelt hatte, warnte vor den verheerenden, möglicherweise tödlichen Folgen der Anwendung eines seit Jahrzehnten bewährten Medikamentes und zitiert in seinem Infoblatt 1 eine Studie die weder vergleichbare Medikamentendosen noch vergleichbare Diagnosen (keine Tumoren!) noch vergleichbare Zahlen enthält (32742 Morphinbehandelte gegen 6014 Methadonbehandelte, stationäre Ereignisse blieben unbeachtet)2. Eine Studie die der Verfasser des Rundschreibens selbst mit zu verantworten hat ,weist einen deutlichen, wenn auch nicht signifikanten, Überlebensvorteil der Methadonbehandelten gegenüber den Morphintherapierten bei völlig inkonsistenten Endpunkten auf (Verstorbene gegen wieder Erschienene).3

Eine Studie die eine signifikante Überlebenszeitverlängerung für methadonbehandelte Tumorpatienten mit vergleichbaren Medikamentendosen und vergleichbaren Zahlen aufweist (79938Morphinbehandelte und 28554 Methadonbehandelte)4 wird nach Einspruch vieler später in das (allerdings zum ersten Rundschreiben nie versandte zweite „Rundschreiben „) aufgenommen5. Einer der Autoren dieses Rundschreibens lanciert mit Koautoren einen Artikel zu den verheerenden Wirkungen des Methadons in das Deutsche Ärzteblatt6. Die Fallbeispiele, wenn echt, beschreiben verheerende Inkompetenz ,ein Fallbeispiel ist Gegenstand staatsanwaltlicher Ermittlungen.7

Die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, namentlich vertreten durch ihren Vorsitzenden, Prof. Dr. Lucas Radbruch (auch unerfahren im Umgang mit Methadon) warnt ebenfalls vor dem Einsatz8 der durch den Dachverband der DGP, der EAPC als Alternative zu Morphin empfohlenen Substanz Methadon9. Onkologen weigern sich mit Methadon Schmerzbehandelte onkologisch zu therapieren

Was sind nun die Fakten?

Methadon gibt es in Deutschland nicht als Fertigpräparat mit der Zulassung für die Schmerztherapie. Das hat geschichtliche / patentrechtliche Hintergründe. Zugelassen ist für die Analgesie in Deutschland nur das L-Enantiomer des Racemates unter dem Namen L-Polamidon. Eine Rezeptur des Racemates zur Schmerztherapie ist in-label (obwohl Rezepturen kein Label haben) zulässig , off-label in den vielen verzweifelten Tumorsituationen sicherlich ein schlecht zu verweigernder zusätzlicher Therapieansatz. Die tödlichen Intoxikationen sind bei einem Opioid mit einer derartig großen therapeutischen Breite nur unter krassen ärztlichen Fehlern denkbar. Diese Erwägungen waren auch Gründe für den Bundesstaat Ohio sich für Hydromorphon in Kombination mit Midazolam (beides in der Palliation empfohlen) als Medikamente für die Exekution zu entscheiden¹⁰.

Alle Opiate müssen für die Tumorschmerztherapie retardiert werden ,dies geschieht üblicherweise durch eine verzögerte enterale Freisetzung der Substanzen. Das weist zwei Probleme auf: einmal eine erhöhte enterale Konzentration mit erhöhter Obstipationsneigung und zum Zweiten die Möglichkeit durch Kauen oder Auflösen in Alkohol die Retardierung aufzuheben. Ein Risiko für Demente , die oft alles kauen sowie eine Möglichkeit für Mißbrauch ,da so der „Kick“ möglich wird. Das ist auch der Grund für den derzeitigen nationalen Drogennotstand in den USA. Methadon spielt , da ohne „Kick“, nur eine geringe Rolle. Es sind die hier von Onkologen (erst 2017 in der Ärztezeitung einer „die schlimmsten Erwartungen übertroffen“ habenden Schmerztherapiequalität bezichtigt ¹¹) und Schmerztherapeuten bevorzugten Substanzen ,nämlich Oxycodon und Hydromorphon. Beide Opiate bedürfen bei der Ausscheidung ,entweder ihrer toxischen Stoffwechselprodukte (Glucuronide), oder der Substanz selber einer adäquaten Nierenfunktion, die bei alten und / oder kachektischen Kranken häufig nicht gegeben ist. Sie kumulieren daher.

Morphin braucht zur Umwandlung in seine Wirksubstanz 6-Glucuronid eine funktionierende Leber und für die Ausscheidung des hoch neurotoxischen, Hyperalgesie verursachenden, 3-Glucuronides funktionierende Nieren. Leicht zu erkennen wie komplex der Umgang mit der Referenzsubstanz Morphin ist. Eine Metastasenleber sollte den Einsatz von Morphin sowie Kombinationen von Opiaten mit Naloxon ausschließen. Naloxon verliert dann seinen First-Pass-Effekt und kommt systemisch als Antagonist hinter der Leber zur Wirkung.

Methadon weist all diese Probleme nicht auf. Es wird kompetitiv hepatisch (Fäces) oder renal ,ebenso kompetitiv (verstoffwechselt) als EDDP oder (unverstoffwechselt) eben als Methadon ausgeschieden. Eine Alkalisierung des Urines behindert die Exkretion ,kommt aber bei Tumorpatienten nicht vor (Katabolie). Seine Halbwertszeit liegt bei idealen 22-26h seine Wirkungszeit auf Schmerzen bei ebenfalls idealen 12h (2x tägl.). Es kann nicht süchtig machen, da es keinen Kick auslöst. Die vielbeschworenen Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerung bis zur Torsade des Pointes) kommen in Dosen unter 100mg/Tag nicht vor¹². Diese Menge wird in der analgetischen Therapie so gut wie nie nötig.

Die beschriebenen extrem langen Halbwertszeiten bei einigen Patienten sind der hohen Lipophilie und der nur langsamen Umverteilung aus dem Lipidkompartiment in das hydrophile Ausscheidungskompartiment zu tun und bedeuten kein (gegenüber den Opiaten) erhöhtes Kumulationsrisiko. Diese hohe Lipophilie ermöglicht auch die transmucosale (buccale) Applikation die ähnlich schnell wirkt wie nasales oder sublinguales Fentanyl. Diese Eigenschaft kann zur Vermeidung von Opiat-Opioid Mix genutzt werden. Übelkeit und Obstipation sind vergleichbar oft und intensiv wie bei transdermalem Fentanyl oder Buprenorphin, welche bei kachektischen oder (terminal) zentralisierten Patienten unwirksam sind oder werden.

Der geneigte Leser mag sich daraus selbst ein Bild machen was ihm erklärt warum die Berufsgruppe der Hämato-Onkologen sich derartig vehement gegen Methadon in der Tumoralgesie/Therapie (Theralgesie) stellt, ja sogar den mit Methadon Behandelten die lebenserhaltende Chemotherapie verweigert. Ist es die Tatsache, dass, wenn das bisher Beobachtete durch Studien bewiesen wird, dann dazu führt dass viele der bisherigen, lukrativen Therapeutika und Therapien ihre Indikation verlören? Viele onkologische Therapien scheinen ja auch nur marginal effektiv zu sein, oder wie erklärt sich, das im jüngsten Zytostatikaskandal den Onkologen die fehlende Wirksamkeit der inhaltsfreien Präparationen nicht mal am Fehlen der Nebenwirkungen aufgefallen ist (Anthracycline ohne Alopezie?).

Methadon weist als einzige Dauernebenwirkung Obstipation auf. Es enthält mit Dextromethadon das potenteste bekannte Antitussivum (Lungen- und Pleuratumoren!) und ist serotoninerg , adrenerg sowie serotoninerg antidepressiv wirksam. Als NMDA-Rezeptorantagonist gegen neuropathischen Schmerz wirksam und durchbricht so auch Opioid/Opiattoleranzen.

Dr. H-J. Hilscher MA

Dr. Matthias Thöns

- 1 DGHO Rundschreiben Pd Dr. Ulrich Schuler et al. 26.April 2017, Aktualisierte Version 15.Juli 2017
- 2 Ray et al. (2015) out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain. JAMA InternMed 175:420-427 , 2015.
- 3 Reddy A. Schuler u. et al.: Overall survival among cancer patients undergoing opioid rotation to methadone compared to other opioids. J Palliat Med. 2016 Dec 20
- 4 Krebs E. et al: comparative mortality among Department of Veterans Affairs patients prescribed methadone or long acting morphine for chronic pain. Pain 152. 1789-1795, 2011
- 5 siehe 1
- 6 Dtsch Arztl;114(33-34):A-1530 / B-1298 / C-1269
- 7 SWP.de Krebstherapie mit Methadon: Anzeige wegen fahrlässiger Tötung
- 8 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin zum Einsatz von D,L-Methadon zur Tumorthherapie Mittwoch, 5. Juli 2017
- 9 Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations British Journal of cancer 2001 84(5), 587-593
- 10 Wikipedia Dennis McGuire (Mörder)
- 11 ÄrzteZeitung vom 17. 10. 2017 Tumorkrankten bei Schmerztherapie Unterversorgt
- 12 Journal of Clinical Oncology ,Vol. 19 No 11 (June 1) , 2001 : pp 2898-2904