

Methadon – Heilung oder Hype?



**Florian Lordick,
Leipzig**



**Friedemann Nauck,
Göttingen**

Liebe Leserin, lieber Leser,

Berichte über angebliche Erfolge in der Krebsbehandlung mit Methadon erzeugten zuletzt große Aufmerksamkeit. Es gehört zu unseren ärztlichen Aufgaben, Patienten und deren Angehörigen den Stellenwert nicht etablierter und mutmaßlich vielversprechender Behandlungsverfahren zu vermitteln. Leider müssen wir dabei oftmals Hoffnungen und unrealistische Erwartungen relativieren. Der Medienhype um Methadon übersteigt das gewohnte Ausmaß. Wir sind deshalb besorgt, dass Patienten und Ärzte aufgrund inhaltlich verzerrter Informationen falsche Entscheidungen treffen und Schaden erleiden.

D,L-Methadon, ein synthetischer Opioidrezeptor-Agonist, erhöhte in Experimenten eines Labors der Universitätsmedizin Ulm die Empfindlichkeit von Leukämie- und Glioblastom-Zelllinien gegenüber Chemotherapie. Opioidrezeptoren können auf Tumorzellen exprimiert sein. Deren Stimulation durch D,L-Methadon wird als möglicher Grund für diese Beobachtung angeführt.

In-vitro-Zellexperimente bilden die um ein Vielfaches komplexere biologische Situation im Menschen kaum ab. Der Weg von der Induktion des Zelltods in der Petrischale bis zur erfolgreichen Behandlung eines Patienten ist extrem weit. Abgesehen davon ist D,L-Methadon kein in Deutschland zur Behandlung von Krebserkrankungen oder Schmerzen zugelassenes Arzneimittel. Es wird, unter Beachtung des Betäubungsmittelgesetzes, ausschließlich zur Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit verwendet. Es bestehen pharmakologische Unterschiede zum L-Methadon, welches als stark wirksames Reserveopioide zur Behandlung von Schmerzen verordnet werden kann. Weder für L-Methadon noch für andere Opioide wurden bisher antitumorale Eigenschaften in Krebszelllinien gezeigt. Selbst für D,L-Methadon fehlt eine unabhängige Bestätigung durch andere Forschergruppen.

Methadon ist ein stark wirksames Opioid und, anders als die aktuelle Berichterstattung vermittelt, kein sicheres oder einfach anwendbares Medikament. Das Risiko für akzidentelle Überdosierung und letale Atemdepression ist größer als für andere lang wirksame Opioide. Die Pharmakokinetik von Methadon und damit seine biologische Halbwertszeit sind individuell hoch variabel und im Einzelfall nicht vorhersehbar. Beachtet werden müssen auch potenzielle Verlängerungen des QT-Intervalls, die mit erhöhtem Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichem Herztod assoziiert sind. Eine jüngst in JAMA veröffentlichte Studie berichtete bei Patienten, die stark wirksame Opioide wegen nicht-Krebs-bedingtem Schmerz verordnet bekamen, eine 46% erhöhte Todesrate unter Methadon im Vergleich zu retardiertem Morphin. Selbst im unteren Dosisbereich (≤ 20 mg/Tag) war das Risiko im Vergleich zu Morphin (≤ 60 mg/Tag) signifikant erhöht.

Eine in Presseberichten hervorgehobene klinische Publikation bezieht sich auf 27 Patienten mit unterschiedlichen Gehirntumoren aus der Gruppe der Gliome. Sie hatten D,L-Methadon in aufsteigender Dosierung (maximal 35 mg/Tag) in Kombination mit unterschiedlichen mehr oder weniger etablierten Chemotherapien erhalten. Die Hälfte der Patienten berichtete vor allem in der Einstellungsphase von teils schweren, insbesondere gastrointestinalen Nebenwirkungen. Die Autoren sprechen dennoch über eine sichere und tolerable Anwendung. Ob man sich dieser Folgerung kritiklos anschließen möchte, stellen wir infrage. Weder Titel noch Zusammenfassung der Publikation erwähnen, dass es sich lediglich um einen retrospektiv erstellten Bericht individueller Heilversuche in einem sehr heterogenen thera-

pierten Patientenkollektiv handelt. Von einer klinischen Studie im Sinne zeitgemäßer wissenschaftsorientierter Medizin kann nicht die Rede sein. Über die Wirksamkeit von D,L-Methadon in der Indikation fortgeschrittener Hirntumoren kann die Publikation keinerlei belastbare Auskunft geben. Dies wird übrigens auch von den Autoren selbst so gesehen. Es gibt folglich für die Wirksamkeit von D,L-Methadon in der Krebstherapie keine klinische Evidenz. Auch eine kürzlich publizierte Analyse aus dem MD Anderson Center in Houston, USA, folgerte, dass keine Hinweise auf ein verlängertes Gesamtüberleben bestehen, wenn Krebspatienten – aus analgetischer Indikation – mit Methadon anstelle anderer stark wirksamer Opiode behandelt wurden.

Wie sollen wir Ärzte uns verhalten, wenn unsere Patienten auf Heilung oder Besserung ihrer Krebserkrankung durch Methadon hoffen? Wir müssen uns den Gesprächen darüber mit großer Ernsthaftigkeit und Aufrichtigkeit widmen. Die Bedürfnisse der Patienten sind nachvollziehbar, angesichts der meistens hoch bedrohlichen Erkrankungssituation. Dass schlecht qualifizierte Berichterstattung in der Presse dazu beigetragen hat, Hoffnungen und falsche Erwartungen zu wecken, ist tragisch, gehört aber zum medizinischen Alltag in einer Gesellschaft mit freier Presse. Es ist eine ärztliche Aufgabe, unseren Patienten und deren Angehörigen die zugegeben komplizierte Sachlage näherzubringen. Ärzte sollten sich dabei auch der rechtlichen Risiken und der persönlichen Verantwortung bewusst sein, welche die *off-label*-Verordnung des Betäubungsmittels D,L-Methadon zur Krebsbehandlung mit sich bringen könnte.

Bis Daten belastbarer klinischer Studien vorliegen, sind die Chancen, von einer Einnahme von D,L-Methadon zu profitieren, nicht einschätzbar, weder bei Gliomen noch bei anderen Krebserkrankungen. Die Aussicht auf Heilung oder Besserungen der Prognose ist wenig realistisch. Das Risiko, Nebenwirkungen zu erleiden, mit negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität und im ungünstigsten Fall sogar auf die Prognose, ist hingegen leider realistisch.

Es gibt zu diesem Zeitpunkt keine Indikation für Methadon in der Krebstherapie. Wir sollten auf die Verordnung von D,L-Methadon zur Krebsbehandlung gänzlich verzichten. Es ist hingegen notwendig, das aufrichtige Gespräch mit den Patienten zu suchen und die sinnvollen und belegten Unterstützungsangebote zu nutzen, welche die Onkologie und die Palliativmedizin bieten.

Ihr



Florian Lordick, Leipzig



Friedemann Nauck, Göttingen

Literatur bei den Verfassern