

# Methadon



Foto: Timo Neitz/Stock.adobe.com

Thema **METHADON IN DER ONKOLOGIE**

## „Strohhalmfunktion“ ohne Evidenz

Methadon wird derzeit als nebenwirkungsarmes Heilmittel gegen Krebs angepriesen. Die evidenzbasierte Medizin scheint machtlos zu sein. Eine kritische Auseinandersetzung.

Seit wenigen Wochen ist Methadon das Thema in onkologischen Sprechstunden, Ambulanzen, Praxen und bei vielen Visiten. In den Medien als nebenwirkungsarmes Heilmittel gegen Krebs angepriesen, erfährt das Medikament in den zurückliegenden Wochen eine hohe Wahrnehmung in der Öffentlichkeit. Im Folgenden der Versuch einer kritischen Auseinandersetzung:

Methadon ist ein vollsynthetisch hergestelltes Opioid (reiner Agonist am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor) mit starker schmerzstillender Wirksamkeit. Als Heroin-Ersatzstoff hat es im Rahmen von Substitutionsprogrammen seine Wirksamkeit bewiesen und wurde deshalb 2005 in die Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation aufgenommen. Außer zur Substitutionsbehandlung bei Opiat-/Opioidabhängigkeit wird Methadon verwendet bei neuropathischen Schmerzen, die nicht ausreichend mit einem Opioid beherrscht werden können.

Auch bei Patienten, die wegen opioidbedingter Nebenwirkungen nicht ausreichend schmerztherapeutisch behandelbar sind, kann eine Rotation auf L-Polamidon<sup>®</sup> (Levomethadon) oder Methadon erfolgen (Letzteres Off-Label-Use). Darüber hinaus liegen Studien bei Patienten mit Opiathyperalgesie vor.

### Inhalte der medialen Berichterstattung

Bereits 2014 hatte die Publikation einer durch die Deutsche Krebshilfe geförderten In-vitro-Studie eine kurzfristige Diskussion und erhöhte Nachfrage nach Methadon ausgelöst (1). Seit April 2017 aber folgt in der Publikumspressen eine intensive Berichterstattung mit einheitlichem Tenor: Danach soll Methadon eine zusätzliche und nebenwirkungsarme Chance für Krebspatienten sein, die man ihnen nicht vorenthalten könne. Als Beleg werden (neben konkreten Patientenbeispielen) im Wesentlichen 3 Quellen genannt:

- die Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen an Glioblastomzellen und einiger Tierversuche der Chemikerin Dr. rer. nat. Claudia Friesen, Molekularbiologisches Forschungslabor am Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Ulm (1–3);
- die Erfahrungen von Dr. med. Hans-Jörg Hilscher, Allgemeinmediziner aus Iserlohn mit der Zusatzweiterbildung Palliativmedizin, der nach eigenen Angaben vielen Patienten Methadon verordnet und erstaunlich positive Krankheitsverläufe sieht;
- eine Fallsammlung mit 27 Patienten mit Primär- oder Rezidivtumoren des Gehirns zur Nebenwirkungsarmut (4).

Auch andere Gruppen berichten über in vitro tumorgerichtete Effekte von Methadon (5–10). Dabei ist unklar, ob mit Levomethadon ähnliche Effekte erzielt werden können. Zumindest zeigen In-vitro-Daten beim Prostatakarzinom eine Überlegenheit des Levomethadons gegenüber dem Racemat (11).

Tatsächlich spiegelt die aktuelle Diskussion ein häufiges Problem in der Onkologie, insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Der Wunsch nach Heilung und die Suche nach weiteren Therapiemöglichkeiten, wenn die bisherigen nicht mehr greifen, sind nur zu verständlich. Viele Patienten formulieren sogar bewusst, dass sie nach dem letzten Strohhalm suchen und auch bereit sind, ihr Schicksal an diesen zu binden. Umso schwerer fällt dem Arzt aus emotionalen Gründen die Abwägung. Aber auch in dieser Situation gelten die ethischen Grundprinzipien des Nutzens und Nichtschadens.

**Pharmakologie:** Methadon hat eine sehr lange, inter- und intraindividuell wechselnde Halbwertszeit zwischen 15 und 60 Stunden; in der Regel beträgt sie etwa 24 Stunden (12, 13). Das Opioid wird in 2 Schritten abgebaut. Die Geschwindigkeit der Metabolisierung ist insbesondere von der Leberfunktion abhängig (14). Die lange Halbwertszeit führt dazu, dass bei der Aufdosierung zu Therapiebeginn

Nebenwirkungen verzögert auftreten können. Eine zu schnelle Dosissteigerung kann dann zu gefährlichen Überdosierungen führen.

**Wechselwirkungen:** Methadon wird über CYP3A4 metabolisiert und kann deshalb zahlreiche Wechselwirkungen haben (13).

**Nebenwirkungen:** Insgesamt unterscheiden sich nach den meisten Literaturangaben die Nebenwirkungen von Methadon und anderen **Opioiden** nicht wesentlich (15–17). Im Rahmen der Schmerztherapie – auch der onkologischen Patienten – sind folgende Nebenwirkungen beschrieben worden:

- QT-Zeit-Verlängerung mit Herzrhythmusstörungen (18–27): Die Angaben über die Häufigkeit schwanken stark. Einige Autoren schätzen sie als selten ein, andere geben ein Risiko für die Induktion relevanter Rhythmusstörungen bei 50 % der Patienten an (26);

- Ödeme;
- Obstipation;
- Myoklonie (28, 29);
- Sedierung (30, 31);
- Atemdepression (32, 33).

In der Fachinformation wird vom Einsatz von Methadon bei Patienten mit QT-Verlängerung einschließlich angeborenem langen QT-Syndrom bzw. bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolyt-Ungleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie, gewarnt. Auch für Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion wird auf eine erhöhte Gefährdung hingewiesen. Schließlich wird auch vor dem Einsatz bei „Krankheitszuständen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss“ und bei Patienten mit Atemdepression gewarnt.

### Warum traten bisher selten schwere Komplikationen auf?

Methadon wird in der Onkologie in der palliativen Therapie von Patienten eingesetzt, bei denen mit den üblichen Opioiden keine ausreichende Verbesserung von Schmerzen erreicht werden konnte. Methadon wird in der Regel von schmerztherapeutisch erfahrenen Ärzten bei Patienten, die oft keine antitumora-

## Fallberichte mit lebensbedrohlichem und tödlichem Verlauf

### Fall 1:

57-jährige Patientin mit stenosierendem Adenokarzinom am rektosigmoidalen Übergang, ED 04/15; pT4a pN2b (10/26) pM1a (Ovar, Hep) G2, RAS-Wildtyp.

Mehrfache Operationen, Radiofrequenzablation von Lebermetastasen, 3 Linien Chemotherapie.

Progress. Bei Leberteileresektion Befund der Peritonealkarzinose.

Bei chronischen Schmerzen vor allem im ISG war die Patientin unter 3 x tgl. 30 mg Targin gut eingestellt. Trotzdem erfolgte die Verschreibung von L-Polamidon in Tropfenform (11 ml 1–0–1), nach Angaben der Angehörigen mit dem Ziel sowohl der Tumor- als auch der Schmerztherapie.

Einnahme laut Angehörigen:

- 1. Tag: Targin® (Oxycodon+Naloxon) 30 mg 1–1–1 und 8 ml L-Polamidon® morgens, gefolgt von Erbrechen, daraufhin abends 6 ml.
- 2. Tag: nur Targin® 30 mg 1–1–1
- 3. Tag: Targin® 30 mg 1–1–1 und 6 ml L-Polamidon® morgens.  
Am Mittag plötzlich nicht mehr wach und reagibel, Zyanose, Erbrechen. In der Notaufnahme wach und reagibel; Absetzen von L-Polamidon®, abends reduzierte Dosis Targin® (20 mg) zur Nacht.
- 4. Tag: Patientin morgens nicht ansprechbar, hypoxisch, reanimationspflichtig. Auf Intensivstation Abbruch der protrahierten Reanimation bei hochpalliativer Situation.

### Fall 2:

81-jähriger Patient mit Prostatakarzinom, ED 02/16 Gleason Score 9, PSA > 600 ng/ml.

Lymphknoten-, Leber- und multiple ossäre Metastasen. Initial Hormontherapie, dann Chemotherapie (Mitoxantron) und Osteoprotektiva. Antikoagulation bei Lungenarterienembolie durch gastrointestinale Blutung kompliziert.

Nebendiagnosen: DDD-Schrittmacher, Hypertonie, Z. n. intrakranieller Blutung 2009.

- Verordnung von Methadon (Zeitraum und Dosierung unbekannt) zur Tumorthherapie durch Arzt für Allgemeinmedizin mit Zusatzweiterbildung Palliativmedizin.
- Am Aufnahmetag: Patient von Ehefrau aufgefunden, im Rettungswagen bei Raumluft Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) 82 %, unter 4 l O<sub>2</sub>-Gabe 95 %.
- Folgetag: Patient schwer weckbar, erneute Hypoventilation, Zyanose und Hypoxie.
- Restitutio ad integrum.

### Fall 3:

66-jähriger Patient mit Adenokarzinom der Lunge, ED 04/17; Kompression von Trachea und V. cava superior, Metastasierung in beide Nebennieren, V. a. auf Knochenmetastasen.

Nebendiagnosen: kardiale Dekompensation unter bronchopulmonalem Infekt und Sinustachykardie bei Hyperthyreose, V. a. autonomes Schilddrüsenadenom, Hypertonie, Diabetes mellitus. Einleitung einer Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel.

Vormedikation: Bisoprolol, Enalapril, Spironolacton, Torasemid, Tamsulosin, Insulin, Dapagliflozin, Metformin, Carbimazol.

Bedarfsmedikation: Alizaprid (Vergentan®), Ondansetron (Zofran®).

- Verordnung von 2 x 35 Tropfen Methadon ohne Rücksprache mit den behandelnden Onkologen.
- Im 3. Zyklus Bewusstlosigkeit und Ateminsuffizienz während der ambulanten Chemotherapie, Atempausen, SpO<sub>2</sub> 80 %.  
Schädel-CT ohne wegweisenden pathologischen Befund.  
EEG: Langsames Alpha-EEG mit einem diskontinuierlichen Thetaherd links temporoparietal sowie einem diskontinuierlichen Thetaherd rechts parietooccipital betont.  
Halluzinationen, Schläfrigkeit und leichtes Schwitzen.
- In der Folge: zunehmendes Aufklaren.

le Therapie mehr erhalten, angesetzt und langsam in der Dosis gesteigert. Meist erfolgt die Einstellung im stationären Bereich oder unter Supervision durch spezialisierte ambulante Palliativteams.

Im Vergleich zum Einsatz während einer aktiven antitumoralen Therapie ist damit das Risiko von Wechselwirkungen – und dadurch bedingten gravierenden Nebenwirkungen – deutlich geringer. Das sichere Setting der Palliativmedizin erlaubt es außerdem, mögliche Folgen einer zu hohen Dosierung frühzeitig zu erkennen und ihnen entgegenzuwirken.

Beim Einsatz während aktiver antitumoraler Therapien sind diese Risiken möglicherweise deutlich höher. Dass sie bei den wenigen Patienten der publizierten Fallsammlung (4) nicht aufgetreten sind, sagt nichts über ihre tatsächliche Häufigkeit und potenziellen Schweregrade aus. Möglicherweise sind die Risiken von Methadon bisher auch nicht ausreichend in größeren Kollektiven untersucht worden.

In epidemiologischen Studien werden die Risiken von Methadon kontrovers gesehen. So zeigt eine Untersuchung von Patienten mit nicht tumorbedingten Schmerzen, die entweder Morphin oder Methadon erhielten (etwa 30 000 versus 6 000 Patienten), dass die Mortalität in der Methadongruppe um 46 % gesteigert war ( $p < 0,001$ ) (34).

Auch andere Autoren finden eine gesteigerte Mortalität (35), und eine Analyse der Todesfälle unter Opioiden zeigt, dass als Todesursache eine akzidentelle und nicht suizidale Überdosierung bei methadonbedingten Todesfällen bei 94 % vorlag, während dieser Anteil für Codein bei 43 % und für Tramadol bei 55 % lag (36).

Eine amerikanische retrospektive Auswertung zeigt zwar eine verminderte Mortalität unter Methadon im Vergleich zu anderen Opioiden, allerdings waren die Patienten in der Methadongruppe jünger, hatten weniger Komorbiditäten und eher eine psychiatrische oder Suchterkrankung (37).

Den Autoren dieses Artikels stehen aktuell 3 Fallberichte schwer-

wiegender Folgeerscheinungen einer Therapie mit Methadon oder L-Polamidon (Levomethadon) vor – und zwar ohne Kenntnis des behandelnden Onkologen mit dem Ziel der zusätzlichen Tumorbehandlung (*Kasten*). Sie zeigen, dass beide Substanzen mit potenziell lebensbedrohlichen Risiken einhergehen.

Die Einstellung auf Methadon bedarf enger, täglich mehrfacher Überwachung, die in den meisten Fällen nur unter stationären Bedingungen zu leisten ist. Eine Verordnung von Methadon ohne Absprache mit dem behandelnden Onkologen und ohne sein Wissen ist mit erheblichen Risiken für den Patienten verbunden; kein Arzt darf sich in einer solchen Situation darauf verlassen, dass der Patient dem Onkologen über die Verordnung berichtet.

### Methadon als Krebsmittel: die Faktenlage

Für verschiedene Opioide wird seit einiger Zeit aufgrund von In-vitro-Daten eine antitumorale Wirkung diskutiert (38). Dies gilt auch für Methadon (7–9, 39). Hierzu haben insbesondere die Arbeiten von Friesen beigetragen (1–3). Prospektive klinische Studien liegen hierzu nicht vor.

**Primärprävention:** In der Literatur findet sich eine Auswertung eines israelischen Registers für Drogenabhängige, in der die Tumorzinzidenz untersucht wurde (40). Insgesamt unterscheidet sich die Tumorzinzidenz nicht von der Normalbevölkerung. Die Inzidenz für Lungen-, Larynx-, Zervix- und Leberkarzinome ist erhöht, die für Kolon- und Mammakarzinome erniedrigt. Die Autoren argumentieren, dass in diesem Kollektiv eine erhöhte Tumorzinzidenz hätte gefunden werden müssen und dass die Erniedrigung bei Mamma- und Kolonkarzinomen ein Hinweis auf einen protektiven Effekt von Methadon sei.

**Therapie:** In einer aktuellen retrospektiven Studie erhielten 27 Patienten mit Glioblastomen zusätzlich zu einer Chemotherapie mit Temozolomid oder CCNU – einige wurden zudem auch mit Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) therapiert – anfänglich 5 mg D,L-Methadon pro Tag

im Rahmen eines individuellen Heilversuches. Je nach Verträglichkeit wurde die Dosis auf 15–35 mg/Tag gesteigert (4). Die Forscher betonen, dass Methadon Teil eines individuellen Heilversuches war, der von einem Onkologen empfohlen oder vom Patienten erbeten worden war.

Die Studie weist nach unserer Einschätzung erhebliche Schwächen auf: Das Dosierungsregime ist nicht genau beschrieben. Die Kontrollgruppe ist eine historische, ebenfalls nicht genau beschriebene Gruppe. Es fehlen Angaben zu den wesentlichen Eigenschaften der Patienten. Die Angaben zu den Überlebenszeiten sind unzureichend, die Methodik der Berechnung unklar. Die Forscher berichten über ein besseres progressionsfreies Überleben in der Gruppe mit Methadon, geben hierzu aber keine Signifikanz an. Der Vorteil sei besonders deutlich in der Gruppe mit MGMT-Hypermethylierung, dies ist aber statistisch nicht signifikant ( $p = 0,3435$ ).

Auf Nachfrage erklärte Co-Autor Dr. med. Martin Misch, Oberarzt an der Klinik für Neurochirurgie, Charité Universitätsklinikum Berlin, gegenüber dem Deutschen Ärzteblatt: „Es gibt aktuell weiter keinen Wirksamkeitsnachweis für die zusätzliche Therapie mit Methadon zur Tumorkontrolle. So lautet auch das Fazit unserer Studie, die lediglich einen Fokus auf die Nebenwirkungen legte. In Abwesenheit eines Wirksamkeitsnachweises erscheint jede Form von Nebenwirkungen (wie Übelkeit, Obstipation, zentrale und kardiale Nebenwirkungen) nicht gerechtfertigt.“

In einer anderen retrospektiven Fallserie mit 76 Patienten, deren Schmerztherapie auf Methadon gewechselt wurde, konnte im Vergleich zu 88 Patienten der Kontrollgruppe kein Einfluss von Methadon auf das Überleben nachgewiesen werden (41).

Auch die Zweitauswertung einer in analgetischer Indikation durchgeführten randomisierten Studie hatte (bei allerdings kleiner Fallzahl von 26 Patienten in jedem Arm) ebenfalls keinen positiven Effekt auf das Überleben zeigen können (42).



Foto: Ruggiero Scandino/stock.adobe.com

## Folgen der Berichterstattung in der aktuellen Versorgung

Nach Erfahrung der Autoren und zahlreicher Gespräche mit onkologisch tätigen Kollegen wird Methadon derzeit von vielen Patienten nachgefragt. Wenn Kollegen auf der Basis von mittlerweile 4 Stellungnahmen von Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen (43–46) vor dem Einsatz von Methadon warnen und sich gegebenenfalls auch weigern, ein Rezept auszustellen, werden sie von Patienten mit dem Vorwurf der Bestechlichkeit und Industrienähe konfrontiert.

Bei den Onkologen führt dies offensichtlich nicht selten zu der Einstellung, dass es dann besser sei, sie selber würden Methadon einsetzen, um damit wenigstens den Patienten vor größerem Schaden zu bewahren. Diese Überlegungen sind verständlich, verstärken aber das Gesamtproblem, indem Patienten immer häufiger erfahren, dass an bestimmten Stellen Methadon erhältlich ist – an den Berichten also möglicherweise doch „etwas daran ist“.

Patienten, die Methadon über eine nicht unmittelbar in die onkologische Therapie einbezogenen Arzt bekommen, haben wahrscheinlich tatsächlich ein höheres Risiko für Neben- und Wechselwirkungen und vor allen Dingen ein höheres Schadenspotenzial, wenn durch fehlendes Wissen bei ersten Hinweisen auf Komplika-

tionen nicht rechtzeitig richtig reagiert wird, wie unsere 3 Fallberichte zeigen (*Kasten*).

Mittlerweile mehren sich die Fälle, in denen Patienten über den Abbruch einer leitliniengerechten Therapie nachdenken oder diesen Abbruch auch durchführen. Eine Reihe dieser Patienten berichtet, dass sie im Kontakt mit Frau Dr. Friesen stehe, die über bemerkenswerte Erfolge bei zahlreichen behandelten Patienten gehört habe.

Eine weitere, in ihrem Ausmaß unbekanntes Folge der Berichterstattung erlebte Autor JH bei einer Beratung. Ein Patient hatte die in der Berichterstattung zu Methadon aufgeführten negativen Ergebnisse zu Bevacizumab im Kontext mit Hirntumoren auf die Substanz im Allgemeinen bezogen: Als Reaktion verzichtete er bei einem fortgeschrittenen Kolonkarzinom bewusst und trotz intensiver Aufklärung auf die Kombination mit dem Antikörper. Ob dem aufklärenden Kollegen der Zusammenhang mit der Methadon-Berichterstattung bekannt war, war leider nicht zu eruieren.

Wohl kaum hat es in der Onkologie in den vergangenen Jahren innerhalb einer so kurzen Zeit zu einem Thema gleichlautende Stellungnahmen mehrerer Fachgesellschaften gegeben (Deutsche Ge-

sellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, Deutsche Schmerzgesellschaft). Umso bedenklicher stimmt es, dass außer dem Deutschlandfunk, dem Deutschen Ärzteblatt und der Süddeutschen Zeitung kein Medium diese kritischen Stellungnahmen aufgenommen hat. Über die Gründe können wir nur spekulieren.

Wünschenswert – und im Sinne der Patienten – wäre es gewesen, dass die Inhalte dieser Stellungnahmen für eine erneute (neutrale) Berichterstattung aufgegriffen worden wären, um unabhängigen Experten die Möglichkeit zu geben, Evidenzen und Risiken darzustellen.

### Ist Methadon ein Einzelfall?

Wer sich über das Internet einen Eindruck von der aktuellen Diskussion verschaffen will, dem fallen mehrere Websites auf, die das Thema aufgreifen. Hierbei handelt es sich um Kliniken, die für ihre alternativen Therapiemethoden bekannt sind. Interessanterweise finden sich jedoch keine Webseiten von Kliniken, die sich der evidenzbasierten Medizin verpflichtet haben. Nur das Universitätsklinikum Ulm warnt mit einer gemeinsamen Stellungnahme der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, des Universitätsklinikums Ulm und des Comprehensive Cancer Center Ulm zur Tumorthherapie vor dem „unkritischen Einsatz von Methadon außerhalb klinischer Studien“ (47).

Es gibt eine ganze Reihe von Merkmalen der aktuellen Diskussion um Methadon, die verblüffende Parallelen zu den Diskussionen um die alternative Medizin aufweisen:

- Emotionalität,
- Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumoren,
- die angebliche Nebenwirkungsarmut der Therapie und
- die ablenkende Diskussion um die Unmöglichkeit der klinischen Forschung aufgrund fehlender Gel-



der und einer Verschwörung zwischen Ärzten und Pharmaindustrie.

In der Tat entwickelt sich eine parallele Medizinwelt, in der Alternativmedizin von Heilpraktikern (aber auch Ärzten) – teilweise sicherlich mit guter Intention, teilweise aber auch als bewusste Täuschung des Patienten – mit kommerziellen Interessen betrieben wird. Diese Entwicklung wird durch eine Reihe von politischen Entscheidungen gefördert:

1. Die sogenannten besonderen Therapierichtungen laut Arzneimittelgesetz (Phytotherapie, Homöopathie, Anthroposophie) wurden von der Pflicht zum Nachweis ihrer Wirksamkeit nach den Regeln der wissenschaftlichen, evidenzbasierten Medizin ausgenommen. Es reicht der Binnenbeweis, also die Zustimmung der in diesem Bereich tätigen Experten, dass diese oder jene Methode so in dieser oder jener Indikation verwendet wird.

2. Krankenkassen haben die Möglichkeit, in Sondertarifen und Verträgen zu integrierten Versorgungsformen Leistungen zu bezahlen, für die kein Wirksamkeitsnachweis erbracht wurde.

3. Eine patientenzugewandte, sprechende, den ganzen Menschen betrachtende Medizin wird im Rahmen der Kommerzialisierung und Verdichtung von Arbeitsprozessen im Gesundheitswesen wegrationalisiert. Das vom Patienten präferierte Gespräch mit dem Arzt wird weitestmöglich (unter Vorschützung des Ärztemangels) durch Gespräche mit anderen Berufsgruppen ersetzt und damit die Entfremdung zwischen Patient und Arzt für beide Seiten vorangetrieben.

### Helpen diese Entscheidungen den Patienten?

Während aus gesundheitspolitischer Sicht die Entscheidung für die Zulassung von nicht evidenzbasierten Medizinrichtungen und paramedizinischen Berufsgruppen wie den Heilpraktikern zunächst plausibel erscheinen mag, werden dadurch weder die Kosten im Gesundheitswesen gesenkt (48), noch gibt es einen Nachweis, dass sie die medizinische Versorgung der Patienten verbessern.

Das Gegenteil ist der Fall: Die Einführung der besonderen Therapierichtungen hat sich auf die präklinische und klinische Forschung eher negativ ausgewirkt, da die Leistungserbringer und Hersteller von Produkten nicht mehr gezwungen sind, systematisch Forschung durchzuführen. Forschungskapazitäten der Unternehmen zur Phytotherapie wurden daher zurückgebaut.

Fehlendes Wissen und die fehlende kritische Einstellung vieler Ärzte und Pflegekräfte zur alternativen und komplementären Medizin verhindern, dass Nebenwirkungen bemerkt, der alternativen Therapie zugeordnet und systematisch erfasst werden.

### Wer ist verantwortlich bei Komplikationen/Todesfällen?

Grundsätzlich ist der Arzt verantwortlich für Indikationsstellung, Rezeptur und adäquate Überwachung des Patienten. Der Einsatz



Foto: dpa

einer Substanz wie Methadon im Off-Label-Use ist mit einer besonders hohen Verantwortung verbunden. Hierbei handelt es sich um eine ethische, aber auch um eine dem Gesetz unterliegende Verantwortung.

Dem entgegen steht die Erfahrung vieler Experten, dass im Falle einer Komplikation (sogar bei tödlichem Ausgang) selten juristische Schritte erfolgen. Gerade im Bereich der alternativen Medizin scheint es so zu sein, dass selbst-

offiziell Scharlatanerie in der Regel ohne juristische Folgen für den Anbieter erfolgen kann. Dies liegt daran, dass grundsätzlich ein großer Handlungsspielraum besteht, wenn der Patient nach Aufklärung einer Behandlung zugestimmt hat. Selbst wenn diese Aufklärung nicht explizit auf Risiken und Wirkungslosigkeit verwiesen hat und der Patient in seinem Wunsch nach Heilung vielleicht etwas unkritisch vertraut hat, so ist es später kaum nachzuweisen, ob tatsächlich Wesentliches in der Aufklärung verschwiegen wurde.

Hinzu kommt, dass die Anwender einer Methode vor Gericht nicht daraufhin geprüft werden, ob sie nach den Regeln der Wissenschaft und evidenzbasierten Medizin hätten wissen müssen, dass ihre Methode im konkreten Fall nicht geeignet ist, sondern dass das Entscheidungskriterium ist, ob sie es im Rahmen ihres Ausbildungsstands und ihrer Berufsgruppe hätten wissen müssen. Dabei wird häufig verwiesen auf die in den Fachgesellschaften „übliche Vorgehensweise“. Hier besteht eine Parallellität zum Binnenbeweis. Da „Fachgesellschaft“ kein geschützter Begriff ist, lässt sich für jede Methode eine solche bilden.

Ein weitgehendes Fehlen juristischer Nachverfolgungen von unwissenschaftlichen Therapien ist gerade in der Onkologie bei der Behandlung von Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen auch der Tatsache geschuldet, dass diese im Falle des Therapieversagens und von Progression meist nicht mehr in der Lage sind, juristische Schritte einzuleiten und durchzuhalten.

Hinzu kommt die vermutlich nicht selten fehlende Aufdeckung von Komplikation von alternativer Therapien aufgrund der Ahnungslosigkeit der Patienten und der fehlenden Information der behandelnden Ärzte. Tatsächlich können wir auf die Frage, wie viele Patienten in Deutschland sich für eine (auch alleinige) alternative Therapie bei einer Krebserkrankung entscheiden und wie viele dadurch einen ernsthaften Schaden (verzögerte wirksame Therapie, Progress der Tumor-

erkrankung, Todesfolge) erleiden, keine Antwort geben.

Ob dies jetzt auch im Fall Methadon passiert, hängt weitgehend von schnellen Reaktionen der Fachwelt ab. Hierfür schlagen wir ein mehrschrittiges Vorgehen vor:

1. Ein vor allem in den USA mehrfach durchgeführtes Verfahren, um sich an alternativmedizinische Methoden wissenschaftlich anzunähern, sind „best case series“. Dabei werden die Befürworter der Methodik gebeten, eine Auswahl ihrer besten Fälle einzureichen. Diese werden von unabhängigen Wissenschaftlern untersucht.

2. Für Methadon ist zu fordern, dass alle Ärzte aufgefordert sind, Fälle mit Komplikationen zu melden („worst case series“).

3. Aus den beschriebenen Fällen sollten zunächst Hypothesen generiert werden, die neben einem potenziellen Wirkmechanismus mögliche Indikation und Kontraindikation herausarbeiten.

4. Auf der Basis dieser Überlegungen und einer systematischen Literaturanalyse (inklusive der präklinischen Daten) könnte eine gezielte Studienplanung erfolgen.

Hierbei sind wir uns bewusst, dass eine zu frühe „pflichtbewusste“ Durchführung einer Studie zwar möglicherweise die aktuelle Diskussion schneller beruhigt, aber wahr-

scheinlich den Anteil der Patienten, die parallel zu dieser Studie Methadon erhalten und damit einem Risiko ausgesetzt werden, erhöht. Gleichzeitig würde ein Signal gesetzt, dass eine nur laut genug geführte Diskussion auch auf der Basis ungenügender Fakten eine Wissenschaft zum Handeln zwingen kann. So könnte in Zukunft aus der evidenzbasierten Medizin sehr schnell eine von Modererscheinungen und den (sozialen) Medien getriebene Bedürfnisbefriedigungsmedizin werden, die zu einem Spielball nicht mehr beherrschbarer Kräfte wird und schnell Qualität verliert.

**Fazit**

- In der Öffentlichkeit zeigt sich eine zunehmende Skepsis gegenüber der Schulmedizin.

- Das Beispiel Methadon zeigt, welche Macht Medien entfalten können; in diesem Fall zeigt sie ihr Janusgesicht.

- Wahrscheinlich handelt es sich nicht um einen Einzelfall, sondern um ein Phänomen mit hohem Schadenspotenzial, das uns in der Zukunft begleiten wird. Denn es treffen mehrere Mechanismen aufeinander.

- Medien lösen durch häufige Berichte von „Durchbrüchen“ hohe Erwartungen bei den Patienten aus.

- Forscher unterliegen dem hohen Druck, nicht nur in Fachmedien zu publizieren, sondern auch in der Öffentlichkeit wahrgenommen zu werden.

- Zuletzt entsteht statt Hoffnung Druck auf Patienten, Ärzte und das gesamte System. Diesem Druck wird gerade mit einer Vogel-Strauß-Politik nachgegeben.

- Vielleicht wäre eine Taskforce glaubwürdiger Wissenschaftler ohne Interessenkonflikt, die innerhalb kürzester Zeit für Medien eine unabhängige Evidenzaufarbeitung zur Sachlage erstellen können, ein erster Schritt.

*Prof. Dr. med. Jutta Hübner,*

*Abt. Hämatologie und Intern. Onkologie, Klinik für Innere Medizin II, Jena*

*Prof. Dr. rer. nat. Michael Hartmann, MPH, MBA,*  
*Apotheke des Universitätsklinikums Jena*

*Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Wedding,*

*Abt. Palliativmedizin, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena*

*Dr. med. Wolfgang Gießler,*

*Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft*

*Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Schuler,*

*Medizinische Klinik I und PalliativCentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden*

*Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus,*

*Abt. Hämatologie und Intern. Onkologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena*

Literatur im Internet:  
[www.aerzteblatt.de/lit3317](http://www.aerzteblatt.de/lit3317)  
oder über QR-Code.



**Was die Deutsche Krebshilfe finanziell unterstützt hat**

Im Jahr 2009 wurde von der Deutschen Krebshilfe das Forschungsprojekt „Opiode als neuer Therapieansatz für die Behandlung von malignen Hirntumoren“ in Höhe von 300 000 Euro bewilligt. Die Förderung erfolgte auf der Grundlage der Bewertung eines Antrages von Frau Dr. rer. nat. Claudia Friesen durch den Fachausschuss der Deutschen Krebshilfe, auch unter Hinzuziehung externer Gutachter.

Ein weiterer Antrag von ihr (Titel: „Opiode sensitivieren Ovarialkarzinome für konventionelle Therapien“) sei nicht genehmigt worden, da sich die Gutachter sehr kritisch geäußert hätten – insbesondere zum verwendeten Zell-Modell-System, aber auch zum Innovationspotenzial

des Forschungsvorhabens. „Die Kritikpunkte wurden Frau Dr. Friesen mitgeteilt, ebenso der Hinweis, dass nach den vorliegenden Erkenntnissen der grundsätzlich interessante Ansatz – Einsatz von Methadon zur Behandlung von Tumorerkrankungen – vielmehr im Rahmen einer klinischen Studie überprüft werden sollte“, heißt es einer Pressemitteilung der Krebshilfe. Friesen sei somit deutlich signalisiert worden, dass die Förderung einer klinischen Studie – beispielsweise zur Glioblastomtherapie mit Methadon – durch die Deutsche Krebshilfe grundsätzlich möglich ist.

Vor diesem Hintergrund hält es die gemeinnützige Organisation für ethisch ge-

boten, Patienten dahingehend zu informieren, dass es für Krebstherapie mit Methadon momentan noch keine belastbaren Daten aus klinischen Studien gibt. Auf der Basis der bisher vorliegenden Daten sei ein Einsatz von Methadon als Onkologikum außerhalb von klinischen Studien nicht gerechtfertigt.

Die Deutsche Krebshilfe betont aber, dass sie grundsätzlich allen innovativen Ansätzen, die zu einer besseren Behandlung von Krebspatienten beitragen könnten, aufgeschlossen gegenübersteht und diese bei nachgewiesenen fundierten wissenschaftlichen Vorarbeiten und positiver Begutachtung durch Fachexperten auch fördert.

zyl

ZUSATZMATERIAL HEFT 33–34/2017, ZU:

METHADON IN DER ONKOLOGIE

# „Strohhalmfunktion“ ohne Evidenz

Methadon wird derzeit als nebenwirkungsarmes Heilmittel gegen Krebs angepriesen. Die evidenzbasierte Medizin scheint machtlos zu sein. Eine kritische Auseinandersetzung.

LITERATUR

- Friesen C, Roscher M, Hormann I, et al.: Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation. *Oncotarget* 2013; 4 (5): 677–90.
- Friesen C, Hormann I, Roscher M, et al.: Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma. *Cell Cycle* 2014; 13 (10): 1560–70.
- Friesen C, Roscher M, Alt A, Miltner E: Methadone, commonly used as maintenance medication for outpatient treatment of opioid dependence, kills leukemia cells and overcomes chemoresistance. *Cancer Res* 2008; 68 (15): 6059–64.
- Onken J, Friesen C, Vajkoczy P, Misch M: Safety and tolerance of d,l-methadone in combination with chemotherapy in patients with glioma. *Anticancer Res* 2017; 37 (3): 1227–35.
- Kang SM, Rosales JL, Meier-Stephenson V, Kim S, Lee KY, Narendran A: 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. *Oncogene* 2017. doi: 10.1038/nc.2017.211. Epub ahead of print.
- Singh A, Jayanthan A, Farran A, et al.: 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. doi: 10.1016/j.leukres.2011.06.035.
- Heusch WL, Maneckjee R: Effects of bombesin on methadone-induced apoptosis of human lung cancer cells. *Cancer Lett* 1999; 136 (2): 177–85.
- Perez-Alvarez S, Cuenca-Lopez MD, de Mera RM, et al.: Methadone induces necrotic-like cell death in SH-SY5Y cells by an impairment of mitochondrial ATP synthesis. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802 (11): 1036–47.
- Perez-Alvarez S, Iglesias-Guimaraes V, Sollesio ME, et al.: Methadone induces CAD degradation and AIF-mediated necrotic-like cell death in neuroblastoma cells. *Pharmacol Res* 2011; 63 (4): 352–60.
- Maneckjee R, Minna JD: Nonconventional opioid binding sites mediate growth inhibitory effects of methadone on human lung cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89 (4): 1169–73.
- Stadlbauer B, Kozian D, Stief C, Buchner A: Co-treatment with L-methadone increases the efficacy of cytostatic drugs in prostate cancer cells. *Eur Urol Suppl* 2017; 16 (3): e1305.
- Ettinger DS, Vitale PJ, Trump DL: Important clinical pharmacologic considerations in the use of methadone in cancer patients. *Cancer Treat Rep* 1979; 63 (3): 457–9.
- Leppert W: The role of methadone in cancer pain treatment – a review. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (7): 1095–109.
- Sawe J: High-dose morphine and methadone in cancer patients. *Clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. Clinical Pharmacokinetics* 1986; 11 (2): 87–106.
- Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Serretta R, Calderone L, Barresi L: Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. *J Clin Oncol* 1998; 16 (11): 3656–61.
- Nicholson AB: Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): Cd003971.
- Hagen NA, Fisher K, Stiles C: Sublingual methadone for the management of cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *J Palliat Med* 2007; 10 (2): 331–7.
- Mercadante S, Prestia G, Adile C, Casuccio A: Changes of QTc interval after opioid switching to oral methadone. *Support Care Cancer* 2013; 21 (12): 3421–4.
- Scholler J, Nivoix Y, Herbrecht R, Kemmel V, Leveque D: Ventricular bigeminy associated with voriconazole, methadone and esomeprazole. *Int J Clin Pharm* 2011; 33 (6): 905–8.
- Angheliescu DL, Patel RM, Mahoney DP, et al.: Methadone prolongs cardiac conduction in young patients with cancer-related pain. *J Opioid Manag* 2016; 12 (2): 131–8.
- Bryson J, Tamber A, Seccareccia D, Zimmermann C: Methadone for treatment of cancer pain. *Curr Oncol Rep* 2006; 8 (4): 282–8.
- Reddy S, Fisch M, Bruera E: Oral methadone for cancer pain: no indication of Q-T interval prolongation or torsades de pointes. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28 (4): 301–3.
- Reddy S, Hui D, El Osta B, et al.: The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *J Palliat Med* 2010; 13 (1): 33–8.
- Rasmussen VF, Lundberg V, Jespersen TW, Hasle H: Extreme doses of intravenous methadone for severe pain in two children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (6): 1087–90.
- Dawson C, Paterson F, McFatter F, Buchanan D: Methadone and oedema in the palliative care setting: a case report and review of the literature. *Scott Med J* 2014; 59 (2): e11–3.
- van den Beuken-van Everdingen MH, Geurts JW, Patijn J: Prolonged QT interval by methadone: relevance for daily practice? A prospective study in patients with cancer and noncancer pain. *J Opioid Manag* 2013; 9 (4): 263–7.
- Buchanan D: Sinus bradycardia related to methadone in a patient with myeloma receiving thalidomide therapy. *Palliat Med* 2010; 24 (7): 742–3.
- Ito S, Liao S: Myoclonus associated with high-dose parenteral methadone. *J Palliat Med* 2008; 11 (6): 838–41.
- Sarhill N, Davis MP, Walsh D, Nouneh C: Methadone-induced myoclonus in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18 (1): 51–3.
- Cherny N: Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain? *Palliat Med* 2011; 25 (5): 488–93.
- Inturrisi CE, Portenoy RK, Max MB, Colburn WA, Foley KM: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of methadone infusions in patients with cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47 (5): 565–77.
- Amos LB, D’Andrea LA: Severe central sleep apnea in a child with leukemia on chronic methadone therapy. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48 (1): 85–7.
- Oneschuk D, Bruera E: Respiratory depression during methadone rotation in a patient with advanced cancer. *J Palliat Care* 2000; 16 (2): 50–4.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Cooper WO, Hall K, Stein CM: Out-of-hospital

- mortality among patients receiving methadone for noncancer pain. *JAMA* 2015; 175 (3): 420–7.
35. Ojanpera I, Kriikku P, Vuori E: Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. *Int J Legal Med* 2016; 130 (5): 1209–16.
  36. Hakkinen M, Launiainen T, Vuori E, Ojanpera I: Comparison of fatal poisonings by prescription opioids. *Forensic Sci Int* 2012; 222 (1–3): 327–31.
  37. Krebs EE, Becker WC, Zerzan J, Bair MJ, McCoy K, Hui S: Comparative mortality among Department of Veterans Affairs patients prescribed methadone or long-acting morphine for chronic pain. *Pain* 2011; 152 (8): 1789–95.
  38. Maneckjee R, Minna JD: Opioids induce while nicotine suppresses apoptosis in human lung cancer cells. *Cell Growth & Differentiation* 1994; 5 (10): 1033–40.
  39. Singh A JA, Farrana A, Elwib AN, Kim SW, Farranc P, Narendrana A: Induction of apoptosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) cells by the therapeutic opioid methadone and effective synergy with Bcl-2 inhibition. *Leukemia Res* 2011; 35: 1649–57.
  40. Grinshpoon A, Barchana M, Lipshitz I, Rosca P, Weizman A, Ponizovsky AM: Methadone maintenance and cancer risk: an Israeli case registry study. *Drug Alcohol Depend* 2011; 119 (1–2): 88–92.
  41. Reddy A, Schuler US, de la Cruz M, et al.: Overall survival among cancer patients undergoing opioid rotation to methadone compared to other opioids. *J Palliat Med* 2017; 20 (6): 656–61.
  42. van den Beuken-van Everdingen MHJ, van Kuyjk SMJ, Joosten EA: Response to the article „Overall survival among cancer patients undergoing opioid rotation to Methadone compared to other opioids“. *J Palliat Med* 2017. doi: 10.1089/jpm.2017.0301. Epub ahead of print.
  43. Hofbauer HSM, Kieselbach K, Wirz S: Einsatz von Methadon zur Unterstützung der onkologischen Therapie? Eine Stellungnahme des Arbeitskreises Tumorschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft. *Schmerz* 2017; 31: 2–4.
  44. DGN und NOA: Gliomtherapie mit Methadon: bisher nur experimentell getestet – Wirkung beim Menschen völlig unklar. Gemeinsame Stellungnahme der DGN und NOA, 26 März 2015. [https://www.dgn.org/images/red\\_pressemitteilungen/2015/150326\\_Stellungnahme\\_NOA\\_DGN\\_Methadon\\_bei\\_Glioblastom\\_final.pdf](https://www.dgn.org/images/red_pressemitteilungen/2015/150326_Stellungnahme_NOA_DGN_Methadon_bei_Glioblastom_final.pdf) (last accessed on 8 August 2017).
  45. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin zum Einsatz von D,L-Methadon zur Tumortherapie (Stand: 5.7.2017). [http://www.dgpalliativmedizin.de/images/20170705\\_DGP\\_Stellungnahme\\_Methadon.pdf](http://www.dgpalliativmedizin.de/images/20170705_DGP_Stellungnahme_Methadon.pdf) (last accessed on 8 August 2017).
  46. 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) (last accessed on 8 August 2017).
  47. Ulm U: Gemeinsame Stellungnahme der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, des Universitätsklinikums Ulm und des Comprehensive Cancer Center Ulm zur Tumortherapie mit Methadon vom 23.08.2016. <http://www.uniklinik-ulm.de/news/article/11119/stellungnahme-zur-tumortherapie-mit-methadon-1.html> (last accessed on 8 August 2017).
  48. Ostermann JK: Kostenanalysen mit Sekundärdaten gesetzlicher Krankenkassen im Gesundheitswesen. Dissertation an der Medizinischen Fakultät Charité, Universitätsmedizin Berlin, 2016. [http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_000000018826/diss\\_JKO.pdf](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000018826/diss_JKO.pdf) (last accessed on 8 August 2017).