

Weitere Einsatzmöglichkeiten

Methadon – neben analgetischen auch antineoplastische Eigenschaften?

Hans-Jörg Hilscher, Eberhard Albert Lux

Methadon wird in seiner zusätzlichen Funktion als NMDA-Rezeptor-Antagonist häufig in der Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt. Doch das Opioid hat auch Potenzial als Antidepressivum und für die Tumorthherapie.

In den letzten Jahren ist die Differenzialindikation für den Einsatz von stark wirksamen Opioiden vielfältig diskutiert worden. Wobei diese Diskussion von der Rationalen getragen ist, dass die Bindung der einzelnen Opioide an die bekannten Opioidrezeptoren und deren Subeinheiten einerseits unterschiedlich ist, andererseits einzelne Opioide zusätzliche Wirkeigenschaften als NMDA-Antagonist oder Noradrenalin-beziehungsweise Serotonin-Wiederaufnahmehemmer aufweisen [1]. Klarer und damit auch besser belegt ist die Indikationsstellung des Einsatzes einzelner Substanzen bei Organinsuffizienz im Bereich der Metabolisierung und Ausscheidung bei Leber- und Niereninsuffizienz. Glucuronide als Metabolite sind für viele Nebenwirkungen der Morphinderivate in der Langzeittherapie verantwortlich: Glukosetoleranzstörungen, Inappetenz, Impotenz, sexuelle Unlust, Androgenisierung oder Feminisierung, Epilepsien sowie Hyperalgesie. Die äquianalgetischen Dosierungen der in Deutschland üblichen Opioide sind in **Tab. 1** genannt.

Historisches Methadon

Die Substanz Methadon wurde 1939 durch die Firma IG-Farben synthetisiert und 1941 patentiert. Die Alliierten hoben das Patent 1945 auf, was die Firma Höchst als Rechtsnachfolger veranlasste, Levomethadon, den linksdrehenden Anteil des Razemates, zu patentieren. Das Raze-

mat besteht zu jeweils 50% aus dem μ -Agonisten Levomethadon und dem Non-Opioid Dextromethadon [2]. Die Synthese ist einfach und kostengünstig (100 ml einer 1%igen Methadonlösung kosten in der Apotheke zirka 12,00 €). Die Dosisäquivalenz zu Morphin ist abhängig von der Opioddosis (Morphin zwischen 3-fach bei 20 mg Morphin und 30-fach bei 1 g Morphin) [3] (**Tab. 2**). Die Substanz wird in der Leber in den Metabolit EDDP umgewandelt, allerdings zu 70% unverändert ausgeschieden, wobei eine kompetitive Ausscheidung bei Leber- oder Niereninsuffizienz bekannt ist. Die Metabolisierung in der Leber erfolgt prinzipiell über CYP3A4 und CYP2D6, wodurch Ciprofloxacin, Diazepam, Etha-

Tab. 1: Dosisäquivalente der Opioide [1]

| | Wirkstärke zu Morphin |
|---------------|-----------------------|
| Morphin | 1 |
| Oxycodon | 2 |
| Hydromorphon | 7 |
| Buprenorphin | 100 |
| Fentanyl | 100 |
| Levomethadon | Nicht bekannt |
| D, L-Methadon | siehe Text |

nol, Fluconazol und den Urin alkalisierende Stoffe nachgewiesenermaßen die Methadonwirkung verstärken könnten [4]. Die Resorption der besonders lipophilen Substanz erfolgt im oberen Gastrointestinaltrakt, womit eine im Vergleich zu anderen starken Opioiden reduzierte obstipierende Wirkung einhergeht.

Methadon lässt sich relativ kostengünstig synthetisieren.



Das Levomethadon im Razemat wirkt als μ -Agonist, das Dextromethadon ist ein NMDA-Rezeptor-Antagonist (und potentes Antitussivum), woraus sich die effektivere Wirkung des Razemates bei neuropathischen Schmerzen gegenüber reinen μ -Agonisten ableiten lässt. Mit der NMDA-Rezeptor-Wirkung lässt sich auch das Durchbrechen einer Downregulation der μ -Rezeptoren bei langfristiger Opioidgabe erklären, was den Ruf von Methadon als Mittel der Wahl im Rahmen der Opioidrotation begründet [4].

Die analgetische Potenz der NMDA-Rezeptor-Blockade ist zwischen D-Methadon und L-Methadon mit 50:1 definiert, weshalb Methadon bei neuropathischen Schmerzen dem L-Methadon überlegen ist [4]. Allerdings ist die arrhythmogene Potenz von Methadon gegenüber L-Methadon (Torsade des pointes) erhöht, woraus sich möglicherweise ein Großteil der Todesfälle im Rahmen der Drogensubstitutionstherapie ableitet. Diese arrhythmogene Potenz wirkt sich aber erst klinisch aus, wenn Dosen vom 10- bis 20-fachen der zur analgetischen Therapie nötigen Mengen eingesetzt werden, dementsprechend sollte eine Substitution mit Levomethadon erfolgen.

Antidepressiver Effekt

In den letzten Jahren klärte sich die antidepressive Wirkung der Substanz. Methadon ist serotonerg und noradrenerg wirksam [5].

Praxis der Anwendung

Alle einschlägigen deutschsprachigen Publikationen verweisen darauf, dass die Substanz nur von Ärzten eingesetzt werden soll, welche mit deren Anwendung auch vertraut sind. Diese Warnung resultiert aus mangelnder Erfahrung mit der Substanz und unterschiedlichen Angaben in verschiedenen Publikationen. Es wird vor Kumulationsgefahr und sehr langer Wirkdauer berichtet, was der Deposition im zentralen Nervensystem, der Lunge, Leber und Muskulatur geschuldet ist. Des Weiteren wird über eine unterschiedlich lange Wirkdauer in der analgetischen und anderer μ -Rezeptor vermittelter Wirkungen berichtet. Die therapeutische Breite von Methadon ist hoch; die Halbwertszeit schwankt aller-

dings individuell und liegt im Mittel bei 22–25 Stunden.

Methadon liegt in Deutschland nicht als Fertigarzneimittel zur Schmerztherapie vor. Als Standardrezeptur gilt:

- D,L-Methadonhydrochlorid 1,0
- Sorbinsäure 0,06 g
- Zitronensäure 0,08 g
- Aqua purificata ad 100 ml
- in Pipettenflasche (wichtig für die konstante Tropfengröße) 20 Tropfen entsprechen ungefähr 1 ml

Methadon zur Tumorthherapie

Während der vergangenen zwei Jahre ist Methadon wegen seiner möglicherweise antineoplastischen Eigenschaft in das Interesse der Öffentlichkeit gerückt. Methadon hat Einfluss auf die Zellteilung von Tumorzellen. Es wirkt als Apoptoseinduktor, was über μ -Rezeptoren vermittelt und über c-AMP eingeleitet wird. In Kombination mit Zytostatika führt Methadon zu einer deutlichen Wirkverstärkung der Zytostase, da Tumorzellen 1.000 bis 10.000 mal mehr μ -Rezeptoren exprimieren als gesunde Zellen und diese, wenn sie stimuliert werden, die Exkretion der Zytostatika über transmembrane Kanäle (Escape-Phänomen)

hemmen. Die Downregulation der μ -Rezeptoren und die damit verbundene Aufhebung der Wirkverstärkung der Zytostatika wird über D-Methadon blockiert. Die Beobachtung der tumorhemmenden Wirkung von Methadon und die Aufklärung der biochemischen Grundlagen, gehen auf Dr. Claudia Friesen aus der Abteilung für Rechtsmedizin der Universität Ulm zurück [6, 7].

Einschlägige Studien zur Wirksamkeit in der Tumorthherapie fehlen noch. Eine für 2016 erwartete klinische Studie untersucht den Effekt von Methadon im Zusammenhang mit einer Irinotecan-Therapie bei Kolonkarzinomen. Von Onkologen wird eine adjuvante Tumorthherapie mit Methadon zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund der mangelhaften Studiendaten nicht empfohlen [8].

Trotz der noch bestehenden Unklarheit wird die Diskussion um den Einsatz von Methadon in der Tumorthherapie in den Medien leidenschaftlich und emotional geführt. Der Stellenwert der Substanz in der Tumorschmerztherapie hingegen ist unbestritten. Warum also einen möglichen Zusatznutzen ignorieren? Da der Umgang mit Methadon vielen Ärzten

Tab. 2: Dosisäquivalente Methadon zu Morphin [3]

| Morphindosis | Morphin zu Methadon | Methadondosis in % der Morphindosis |
|--------------|---------------------|-------------------------------------|
| < 100 mg | 3 zu 1 | 33,3 |
| 101–300 mg | 5 zu 1 | 20,0 |
| 301–600 mg | 10 zu 1 | 10,0 |
| 601–800 mg | 12 zu 1 | 8,3 |
| 801–1,000 mg | 15 zu 1 | 6,7 |
| > 1,001 mg | 20–30 zu 1 | 5,0–3,3 |

Tab. 3: Methadonaufdosierung für opioidnaive Patienten mit geringer Schmerzintensität

| Doisierungsintervall = 12 h, optimal ~ 8:00–20:00 Uhr | | |
|---|--------------------|------------|
| Tag 1 | Morgens und abends | 5 Tropfen |
| Tag 2 | Morgens und abends | 10 Tropfen |
| Tag 3 | Morgens und abends | 15 Tropfen |
| ab Tag 7 | Morgens und abends | 20 Tropfen |

Wenn 2 × 20 Tropfen gut vertragen werden, Steigerung auf 2 × 25 bis 2 × 30 Tropfen versuchen.

nicht vertraut ist, werden einige Dosierungsschemata vorgestellt (**Tab. 3**).

Wichtig ist eine etwa 15 min vor der Methadongabe durchgeführte Antiemese mit 5–10 Tropfen Haloperidol mindestens für die ersten 2–3 Wochen. Bei unzureichender antiemetischer Wirkung und sonstiger Inappetenz 8–16 mg Dexamethason am Morgen verabreichen.

Patient A: Erhält bisher 3×60 mg Morphin; Tagesdosis 180 mg. Aus der Äquipotenztafel ergibt sich interpoliert ein Faktor von 1:6.

- 180 mg Morphin \sim 30 mg Methadon.
- 20 Tropfen 1%ige Methadonlösung \sim 10 mg Methadon
- Äquipotenzdosis von 2×30 Tropfen.

Patient B: Erhält bisher 3×180 mg Morphin; Tagesdosis 540 mg. Es ergibt sich interpoliert ein Faktor von 1:9.

- 540 mg Morphin \sim 60 mg Methadon
- 20 Tropfen 1%ige Methadonlösung \sim 10 mg Methadon
- Äquipotenzdosis von 2×60 Tropfen.

Da bei mehr als 50 Tropfen pro Einzeldosis die Menge der Flüssigkeit für die transmucosale Resorption zu groß ist, sollte ab dieser Dosis eine dreimal tägliche Gabe erfolgen. Patient B erhält also 3×40 Tropfen Methadon wobei die zweite Gabe mittags erfolgt.



Dr. med. Hans-Jörg Hilscher

Allgemeinmedizin,
Palliativmedizin,
Hagener Str. 113,
58642 Iserlohn



Dr. med. Eberhard Albert Lux

Klinik für Schmerz- und
Palliativmedizin,
Klinikum St.-Marien-
Hospital Lünen GmbH
Altstadtstr.23,
44534 Lünen

Literatur:

1. Freye E. Opioiden in der Medizin, S. 132, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2008
2. Gerlach R. Methadon im geschichtlichen Kontext: Von der Entdeckung der Substanz zur Erhaltungsbehandlung, 2004; www.indro-online.de/methageschichte.pdf
3. Ayonrinde OT, Bridge DT. The rediscovery of methadone for cancer pain management. *Med J Aust* 2000;173(10):536–40
4. Toombs JD, Kral LA. Methadone Treatment for Pain States. *Am Fam Physician* 2005;71(7):1353–8
5. Kluschke M et al. Methadon und Stereochemie. *Arud Zentren für Suchtmedizin, Evaluation und Forschung Info* 2/11 www.arud.ch
6. Friesen C et al. 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
7. Friesen C et al. Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation. *Oncotarget* 2013;4:677–690
8. Gemeinsame Stellungnahme Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Neurologie: www.dgn.org/images/red_pressemitteilungen/2015/150326_Stellungnahme_NOA_DGN_Methadon_bei_Glioblastom_final.pdf. Letzter Zugriff: 13.12.2015

Anzeige

Hier steht eine Anzeige.