



## Methadon

---

Stand: Juli 2017

D,L-Methadon, ein vollsynthetisch hergestelltes Opioid, ist ein 1:1-Gemisch (Racemat) von zwei spiegelbildlichen Molekülen, dem D-Methadon und L-Methadon. Das linksdrehende L-Methadon (Levomethadon) hat eine starke schmerzlindernde Wirkung. Das rechtsdrehende D-Methadon ist der stärkste bekannte Hustenblocker und ist auch verantwortlich für die starke Wirkung des Gemisches auf Nervenschmerzen. Darüber hinaus kann D,L-Methadon den Wirkverlust von Opioiden, wie zum Beispiel Morphium oder Fentanyl, innerhalb kürzester Zeit aufheben, weshalb eine Gewöhnung unter D,L-Methadon nicht auftritt. Für Patienten bedeutet dies, dass wenn andere Opioide nicht mehr schmerzlindernd wirken, mit D,L-Methadon doch noch eine schmerzstillende Wirkung erreicht werden kann. Gerade bei Patienten mit Leberinsuffizienz und Niereninsuffizienz, bei denen andere Opioide nicht angewendet werden sollten, kann Methadon eingesetzt werden.

Trotz dieser interessanten Eigenschaften wird Methadon nur sehr selten in der Schmerztherapie, sondern vor allem als Heroinersatz bei Drogenabhängigen eingesetzt. 2007 entdeckte die Ulmer Chemikerin Dr. Friesen, dass D-L-Methadon auch für Krebspatienten geeignet sein kann.

Die bisherigen Erfahrungen legen nahe, dass Methadon besonders in Kombination mit einer Chemotherapie Tumorrückbildungen verstärken kann. Dabei wird Methadon in Dosierungen gegeben, die einem Geringfachen von dem entsprechen, was zur Drogensersatztherapie eingesetzt wird.

**Wirkung:** Entscheidend für die Wirkung von Methadon sind Opioidrezeptoren auf der Zelloberfläche von Tumorzellen. Schmerzen und Chemotherapien erhöhen die Anzahl der Opioidrezeptoren auf den Tumorzellen, während gesunde Zellen nur sehr wenige Opioid-Rezeptoren ausbilden. Methadon wirkt an Krebstumoren über diese Opioid-Rezeptoren und aktiviert Signalwege, die die Apoptose (den natürlichen Zelltod) auslösen und damit die Tumorzelle zum Absterben bringen. Das bedeutet auch, dass die Anzahl der Opioidrezeptoren entscheidend dafür ist, wie gut Methadon über die Einleitung der Apoptose wirken kann. Je mehr Opioidrezeptoren auf der Tumorzelle vorhanden sind, umso besser kann Methadon wirken.

Über die Opioidrezeptoren kann Methadon resistente Tumorzellen auch wieder empfindlich für die Chemotherapie machen. Denn um Chemotherapeutika aus der Zelle zu transportieren und sich damit vor Zellgiften zu schützen, bilden Tumorzellen an der Zelloberfläche Pumpen aus. Es konnte nachgewiesen werden, dass dieser Mechanismus durch D,L-Methadon über die Besetzung der Opioidrezeptoren blockiert wird (Friesen C / Oncotarget 2013 und Cell Cycle 2014). Das bedeutet, dass über die Bindung an den Opioidrezeptor die Tumorzellen weniger von der giftigen Chemotherapie wieder ausschleusen können und diese effektiver wirken kann.

Die Wirkung von Methadon wurde inzwischen bei vielen fortgeschrittenen Krebsarten, wie Bauchspeicheldrüsenkrebs, Brust-, Eierstock-, Darm-, Magen-, Lungen-, Blasen- und Prostatakrebs und bei Hirntumoren (Glioblastome), Leukämien und Melanomen aufgrund von Patientenberichten um Dr. Friesen, der Entdeckerin des Wirkungsmechanismus, beschrieben. Außerdem scheint es bei Tumorerkrankungen mit Aszites und Pleuraergüssen unter Methadongabe häufiger zu Rückbildungen dieser Wasseransammlungen zu kommen. Obwohl es inzwischen viele positive Fallbeispiele gibt, ist es schwierig, die Beobachtungen auf andere Patienten zu übertragen. Leider gibt es noch keine aussagekräftigen Studien an Patienten, um Methadon als Wirkverstärker unterstützend zu schulmedizinischen Chemotherapien einzusetzen.

Die einzige klinische Studie zu Gliomen und D,L-Methadon konnte bei 27 Patienten zeigen, dass Methadon ohne erhebliche Nebenwirkungen zur Therapie bei Gliomen, einer bestimmten Art von Hirntumoren, eingesetzt werden kann. In dieser kleinen Patientengruppe war das rezidivfreie Überleben mit Methadon und Chemotherapie prozentual höher als im Vergleich zur historischen Kontrolle (Onken J / Anticancer Res 2017). Andere Studien mit Patienten gibt es bisher leider nicht.

**Fazit:** Die Kombination von Methadon und Chemotherapie kann den Behandlungserfolg verbessern helfen. Das betrifft vor allem Patienten mit Metastasen oder Rezidiven, die auf eine ausschließlich konventionelle Therapie nicht mehr oder nur unbefriedigend ansprechen.

Auch wenn ein besseres Tumoransprechen nicht bei jedem Patienten auftritt, kann zumindest bei den meisten Betroffenen die Lebensqualität verbessert werden. Denn Krebspatienten, die von anderen starken Opioiden auf Methadon umgestellt werden, haben danach einen geringeren Schmerzmittelbedarf und fühlen sich oft weniger müde (Sugiyama Y / Journal of Palliative Medicine 2016 und Courtemanche F / J Palliat Med 2016).

weiter siehe Rückseite

**Einstellung der Dosis:** Die Gabe von Methadon gehört definitiv in die Hand erfahrener Ärzte und sollte auf keinen Fall in Eigenregie erfolgen, da auch Mittel gegen Übelkeit und Verstopfung gegeben werden müssen. Außerdem muss, wenn Patienten mit Opiaten/Opioiden vorbehandelt wurden, vom verschreibenden Arzt die tägliche Opiatdosis/Opioiddosis in Methadon umgerechnet werden, da Methadon **nicht gleichzeitig mit Opioiden gegeben werden sollte**.

Meistens erfolgt eine Therapie mit zusätzlicher Gabe von Methadon in palliativen, fortgeschrittenen Krankheits-situationen und nur nach ausführlicher Aufklärung bezüglich des sogenannten Off-label-use (Verwendung außerhalb der behördlichen Zulassung) und bezüglich möglicher Therapienebenwirkungen. Denn bisher ist Methadon nur zur Behandlung von Schmerzen und zur Drogensubstitution zugelassen. Da Methadon eine sehr hohe therapeutische Breite hat und man mit relativ wenig Medikament sehr viel Schmerzen abnehmen kann, werden zur Schmerzbehandlung zwischen minimal 2 x 15 Tropfen (2 x 7,5 mg) bis maximal 3 x 100 Tropfen (3 x 50 mg) eingesetzt.

Jeder Arzt, der Betäubungsmittelrezepte (BTM-Rezepte) z.B. für Morphin etc. ausstellen kann, darf Methadon auch als Schmerzmittel einsetzen. Dies ist jedoch von der jeweiligen Klinik bzw. dem Arzt abhängig, ob er es verordnen will und/oder damit Erfahrung hat.

Methadon liegt in Deutschland nicht als Fertigarzneimittel zur Schmerztherapie vor, sondern kann nach Vorlage eines BTM-Rezeptes von Apotheken hergestellt werden. Die Herstellungskosten sind sehr kostengünstig. 100 ml 1% Lösung D,L-Methadonlösung kosten in der Apotheke 10 - 20 Euro. Die Rezeptur kann von Ärzten bei der GfBK Heidelberg angefordert werden.

**Einnahme:** Methadon sollte unverdünnt, also pur eingenommen werden. Da Methadon über die Mundschleimhaut aufgenommen wird, ist es auch bei Schluckstörungen anwendbar. Bei einer zweimal täglichen Gabe hält die Wirkung 24 Stunden an.

**Wichtig ist, die Dosis niedrig dosiert zu starten und langsam zu erhöhen!**

Außerdem sollte D,L-Methadon als 1%ige Lösung in einer Pipettenflasche verschrieben (20 Tropfen = 1 ml = 10 mg D,L-Methadon) und nicht im Kühlschrank gelagert werden.

Ab täglich 2 x 20 Tropfen (2 x 10 mg) kann ein Ansprechen beobachtet werden. Die meisten Patienten nehmen täglich zwischen 2 x 20 und 2 x 35 Tropfen (2 x 17,5 mg), wobei viele Patienten mehr als 2 x 25 Tropfen nicht mehr gut vertragen.

Zum Vergleich: In der Drogensubstitution werden bis zu 2 x 600 Tropfen täglich verabreicht.

Patienten, die bisher noch keine Opioide erhalten haben, beginnen mit täglich 2 x 5 Tropfen und steigern täglich um 2 x 1 Tropfen, bis eine Dosis von 2 x 20 Tropfen erreicht wird. Treten unter der Einnahme von Methadon Beschwerden auf, ist die Tropfenanzahl entsprechend zu reduzieren, bis zu der Tropfenanzahl, bei der keine Beschwerden mehr auftreten. Diese Dosierung sollte 5 Tage so beibehalten werden, bis wieder eine Steigerung um 2 x 1 Tropfen erfolgt. Wenn 2 x 20 Tropfen gut vertragen werden, kann auch eine weitere Steigerung bis auf 2 x 35 Tropfen versucht werden. Dies sollte jedoch nur in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen.

**Nebenwirkungen:** Je mehr Methadon, umso besser kann das Ansprechen für die Krebstherapie sein, aber umso mehr Nebenwirkungen können auftreten. Patienten, die schon mit Opioiden in der Schmerztherapie eingestellt sind, haben meistens kaum Probleme mit der Umstellung auf Methadon. Es gibt zwei Haupt-Nebenwirkungen bei den eingesetzten Konzentrationen: Übelkeit am Anfang der Eingewöhnung - und Verstopfung, aber gelegentlich auch Schwindel.

Wie bei allen Medikamenten können vor allem bei einer Überdosierung bzw. Falschdosierung auch bei Methadon gefährliche Nebenwirkungen (Atemschwierigkeiten, Kreislaufstillstand) auftreten. Dies kann vor allen Dingen bei einer Überdosierung in der Substitution von Drogenabhängigen auftreten, da hier generell sehr hohe Dosen von Methadon verwendet werden. Bei Patienten mit einem signifikanten Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung sollten laut Studie ab Dosen von größer 100 mg Methadon pro Tag ein EKG in bestimmten Intervallen durchgeführt werden (Reddy et al J Palliat Med 2010).

**Wechselwirkungen: Keine anderen Opioide/Opiate anwenden**, da diese die gleichen Rezeptoren besetzen und die Wirkung von D,L-Methadon blockieren. Da die Umwandlung von Methadon in der Leber über bestimmte Enzymsysteme (CYP3A4 und CYP2D6) erfolgt, können Ciprofloxacin, Diazepam, Ethanol, Fluconazol und den Urin alkalisierende Stoffe die Methadonwirkung verstärken. Auch mit anderen Stoffen, wie beispielsweise Cannabinoiden, sind Wechselwirkungen beschrieben.