



Dr. Max Wudy

Mag. Stefan Deibl

Methadon in der Tumorthherapie

In der letzten Zeit überhäufen sich die Anfragen zur Verschreibung von Methadon sowohl in der Ärzte- als auch in der Apothekerkammer.

Seit einem halben Jahr gibt es immer wieder Berichte in den Massenmedien über die Heilwirkung von Methadon in der Onkologie. Stern TV, ORF Online, Tagesschau (D), Welt am Sonntag und viele mehr berichteten über die vermeintliche Heilwirkung von Methadon in der Tumorthherapie.

Daher haben wir, Mag. pharm. Stefan Deibl und Dr. med. Max Wudy, beschlossen, in einem gemeinsamen Artikel für Aufklärung zu sorgen. Hier ist er nun.

Die Fakten

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse, die von der Arbeitsgruppe der Molekularbiologin Frau Dr. Friesen am Institut für Rechtsmedizin der Universität Ulm erhoben wurden, beziehen sich ausschließlich auf vorklinische Experimente entweder mit Zellkulturen oder tierexperimentellen Studien.

Dass sich Experimente an Zellkulturen oder Tierversuche nicht automatisch auf Patienten übertragen lassen, sollte eigentlich jedem wissenschaftlich gebildeten Menschen klar sein. Als negatives Beispiel sei hier nur Contergan® genannt. Bei diesem Medikament wurde im Tierexperiment an trächtigen Kaninchen und Hunden die absolute Sicherheit dieser Substanz bei Schwangeren bewiesen. Die Folgen sind bekannt.

Die folgenden Anwendungsbeobachtungen durch Herrn Dr. Hans-Jörg Hilscher schienen die Wirksamkeit von Methadon in der Tumorthherapie zu bestätigen. Je nach Literatur ist von 27 oder 80 oder gar 850 Patienten die Rede, die davon profitiert haben und sogar geheilt wurden. Allerdings liegen lediglich Fallberichte vor, eine klinische Studie, die den wissenschaftlichen Vorgaben entspricht, existiert nicht. In mehreren Analysen durch diverse Fachgesellschaften wurde diese Veröffentlichung scharf kritisiert. Auch die Universität Ulm distanzierte sich bereits im August 2016 in einer Presseaussendung von dieser Veröffentlichung:

„Der unkontrollierte Einsatz weckt bei Patienten unrealistische Er-

Persönliche Stellungnahme von Dr. Max Wudy

Als substituierender Arzt und Landarzt spreche ich mich vehement für den Einsatz von Opioiden in der Schmerztherapie aus. Es ist der modernen Medizin nicht möglich, alle Krankheiten zu heilen oder auch nur zu verbessern. Daher muss die Schmerztherapie in unserem Wirken ganz oben stehen. Als völlig falsch schätze ich das Versprechen auf Schmerzfreiheit ein. Dies ist bei vielen Krankheiten nicht möglich oder wird vielleicht nie möglich sein. Allerdings hat die Ärzteschaft alles zu unternehmen, um zumindest eine Verbesserung der Lebensqualität durch Schmerzarmut zu erreichen. Falsche Versprechen auf Heilung von noch nicht kurablen Erkrankungen oder Versprechen auf Schmerzfreiheit unter allen Umständen sind generell abzulehnen. Es stehen nebenwirkungsarme Opiode, die zudem die analgetische Potenz von Methadon weit übertreffen, frei verschreibbar zur Verfügung. Zusätzlich ist immer daran zu denken, dass gerade der Tumorschmerz ein gemischter Schmerz ist, bedingt einerseits durch die neurotoxische Wirkung der Tumorzellen, andererseits durch direkte mechanische Irritation des peripheren oder zentralen Nervensystems durch Kompression oder Destruktion. Gerade in diesen Fällen sind Neuroleptika, Antidepressiva und ähnliche Substanzen zumindest einen Versuch wert.

Ich weiß nicht, ob es mangelnde Erfahrung, Sendungsbewusstsein in eigener Sache oder schlicht eine Falschmeldung ist, aber Aussagen wie „Hilscher konnte in all den Jahren, in denen er das D,L-Methadon einsetzt, keine Schädigungen an Leber oder Niere feststellen und selbst eine massive Überdosierung führte in einem Fall nur dazu, dass der Patient 18 Stunden am Stück schlief und ausgeruht wieder erwachte, wie Hilscher in seinen Vorträgen immer wieder launig erwähnt.“ dienen nicht der Sache. Methadon ist eine hochpotente Substanz, deren gefürchtetste Nebenwirkung die tödliche Atemdepression ist. Solche öffentliche Statements verharmlosen die Gefahren. Immerhin werden in den USA pro Jahr zigtausend Todesfälle registriert, die auf verschriebene Opiode, vor allem auf Methadon und Oxycodon, zurückzuführen sind.

Daher lautet meine Empfehlung, solange nicht valide, seriöse Studien vorliegen: Vertrauen Sie auf die Wissenschaft, gebrauchen Sie den gesunden Hausverstand und behandeln Sie Ihre Patienten nach den Regeln der medizinischen Kunst und Wissenschaft.

DR. MAX WUDY

Referent für Substitutionsfragen der ÖÄK,
Leiter der Referate für Abhängigkeitsfragen und
Medikamentenwesen der Ärztekammer für NÖ

wartungen, die sich nachteilig für die Patienten auswirken können. So gibt es Berichte, dass Patienten im Glauben an die Wirksamkeit von Methadon gut wirksame Therapiekonzepte für sich abgelehnt haben. Es muss auch erwähnt werden, dass Methadon erhebliche Nebenwirkungen haben und die Lebensqualität der Patienten deutlich einschränken kann. Dies ist gerade bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung von hoher Relevanz.“

www.uniklinik-ulm.de/service/presse/presseinformationen/archiv/ → 22. Juni 2017, Stellungnahme zur Tumorthherapie mit Methadon

Auch die Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (OeGHO) sieht die Anwendung von Methadon genauso wie die deutsche Schwesterngesellschaft (DGHO) mehr als kritisch und warnt vor der Anwendung: www.oegho.at/online-services/news/ → 23. Juni 2017, Stellungnahme - Methadon bei Krebspatienten

Ähnliche Stellungnahmen gibt es auch von der Österreichischen Schmerzgesellschaft:

„Die Anwendung von Methadon zur Tumorthherapie ist aus Sicht der Österreichischen Schmerzgesellschaft aufgrund der aktuellen Datenlage abzulehnen.“

Zur Substanz

Methadon wurde 1937 synthetisch hergestellt und ist ein Opioid mit starker schmerzstillender Wirkung. Es nimmt in der Heroinsubstitution eine so wichtige Rolle ein, dass es von der WHO in die Liste der unverzichtbaren Arzneimittel aufgenommen wurde. Als Methadon per se wird das Razemat (Levo- und Dextro-Form) bezeichnet – eine Mischung aus rechts- und linksdrehender Molekülform.

Wirkmechanismus

„Der relevante Wirkmechanismus von Methadon basiert auf dem vollständigen Agonismus am μ -Opioidrezeptor. Zusätzlich zeigt Methadon einen NMDA-Antagonismus mit vermutlich antilglutamaterger Wirkung; dieser Effekt wird der d-Form von Methadon zugeschrieben. Methadon blockiert dosisabhängig die kardialen hERG-Kanäle; dieser Effekt ist für die klinisch relevante QT-Verlängerung unter Methadon-Therapie verantwortlich...“

... Im Weiteren zeigt Methadon eine dosisabhängige sedierende Komponente, die eine klinische Relevanz in Bezug auf Verträglichkeit, Patientinnen-/Patientenpräferenzen und Fahrtauglichkeit besitzt.“

Metabolismus

„Bei oraler Einnahme zeigt Methadon eine hohe Bioverfügbarkeit (ca. 80 %) im Vergleich zur intravenösen Gabe. Der relativ langsame Anstieg der Serumkonzentration mit Peak ca. 3 Stunden nach Einnahme erklärt zum Teil die verhältnismäßig geringen euphorisierenden Effekte von Methadon. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 13–47 Stunden. Der Steady State wird 5–7 Tage nach Beginn der Substitution erreicht. Aufgrund des hohen Kumulationspotenzials ist das Risiko für Überdosierung in den ersten 3 Tagen hoch. Methadon wird hauptsächlich über das Cytochrom-P450-Enzym CYP3A4 metabolisiert. Es entstehen 2 inaktive Metaboliten: 2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin

Polio-Ausbruch in Syrien : Maßnahmen zum Krisenmanagement

Wie die WHO berichtet, ist es vergangenen Juni zu einem Polio-Ausbruch in der syrischen Provinz Deir Ez Zor (Distrikt Al-Mayadeen) gekommen. In zumindest drei Krankheitsfällen wurde molekulargenetisch eine enge Verwandtschaft zu dem vor Ort zirkulierenden Impfpoliiovirus Typ 2 (cVDPV2) nachgewiesen. Zur Begrenzung des Ausbruchs wurden Maßnahmen nach international anerkannten Protokollen in die Wege geleitet. Aufgrund der prekären Sicherheitslage in Syrien ist die Durchführung insbesondere von Impfprogrammen jedoch nur eingeschränkt möglich. Laut WHO wurde das Risiko einer internationalen Ausbreitung als mittel eingestuft. Polio kann effektiv durch die Impfung verhindert werden und es sollten intensive Maßnahmen zur Steigerung der Durchimpfungsrate (vollständige Grundimmunisierung) getroffen werden.

Für alle Länder, insbesondere jene mit Kontakt zu Polio-betroffenen Gebieten, wird Folgendes empfohlen:

- Intensivierung der AFP (akute schlaffe Lähmung)-Überwachung und anderer Überwachungssysteme (wie z.B. der Enterovirus-Surveillance), um zu gewährleisten, dass importierte Viren ehestmöglich identifiziert werden.
- Sicherstellung einer hohen Grundimmunisierungsrate auf regionaler Ebene, um die Folgen einer eventuellen Einschleppung zu verringern. Nähere Informationen finden sich im Österreichischen Impfplan 2017 unter www.bmgf.gv.at/home/Impfplan.
- Anstreben einer hohen Immunisierungsrate bei Aussiedlern, Flüchtlingen und Asylwerbern, die in Gemeinschaftsunterkünften leben, sowie dem Personal der entsprechenden Einrichtungen. Die letzte Auffrischung sollte nicht länger als 10 Jahre (ab dem vollendeten 60. Lebensjahr 5 Jahre) zurückliegen.
- Empfehlung an alle Reisenden in von Polio betroffenen Ländern, einen vollständigen Impfschutz sicherzustellen.



Foto: blackday/stock.adobe.com

OSTEOPOROSE-Fachworkshop in Wien

Neue Leitlinie und Patientenbroschüre von Arznei & Vernunft

Die Initiative Arznei & Vernunft lädt Ärztinnen und Ärzte – v.a. Allgemeinmediziner, Gynäkologen, Internisten und Orthopäden – sowie medizinische Fachkräfte ein zur Präsentation der neuen Leitlinie Osteoporose. DFP-approbierte Fortbildung für Ärztinnen und Ärzte (3 medizinische Punkte).

Zeit:

Mittwoch, 11. Oktober von 17:00–19:00 Uhr

Ort:

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger,
Kundmannngasse 21, 1030 Wien, Sitzungssaal Erdgeschoß

Vortragende:

- Univ.-Prof. Dr. Rudolf Gasser (MUI)
- Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz (KH der Barmherzigen Schwestern Wien)
- Prim. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger (Krankenhaus Hietzing, Wien)
- Univ.-Prof. Dr. Ernst Singer (MUW, medizinischer Vorsitzender der Expertengruppe Arznei & Vernunft)

Anmeldungen:

regina.maksimovic@sozialversicherung.at

Nähere Infos zum Workshop ab 26. September 2017 unter www.arzneiundvernunft.at



Arznei & Vernunft ist ein gemeinsames Projekt von Österreichischer Apothekerkammer, Österreichischer Ärztekammer, Hauptverband und Pharmig. Ziel der Initiative ist ein vernünftiger Umgang mit Arzneimitteln.

(im Harn nachweisbar und daher relevant für den Nachweis der Einnahme von Methadon) und 2-Ethyl-5-methyl-3,3-diphenylpyralin.“

Toxizität

„Die Toxizität von Methadon wird grundsätzlich als hoch eingeschätzt. Zum Ersten zeigt Methadon eine dosisabhängige Atemdepression, die sich sowohl bei Mono- als auch bei Mischintoxikation auswirkt. Zum Zweiten werden die Kumulationseffekte aufgrund der langen Halbwertszeiten unterschätzt. Zum Dritten spielt das Risiko einer QT-Verlängerung bei hohen Dosierungen und in Kombination mit anderen QT-verlängernden Substanzen eine Rolle.“

Wechselwirkungen

„Zahlreiche Substanzen entwickeln Wechselwirkungen mit Methadon. Die Interaktionen entstehen aufgrund der Induktion oder Hemmung der Cytochrom-P450-Enzyme, was entsprechend zu einem Abfall oder Anstieg der Plasmakonzentration von Methadon führen kann. Entsprechend kann Methadon die Wirksamkeit anderer Substanzen verändern.“

Nebenwirkungen

„Am häufigsten werden Schwitzen, Müdigkeit, Benommenheit, Übelkeit, Obstipation, Gewichtszunahme, Niedergeschlagenheit, Anhedonie, Antriebsarmut und Dysphorie auch endokrin-bedingte Störungen (u. a. Gynäkomastie, Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Impotenz, Osteoporose) als Nebenwirkungen von Methadon angegeben...“

(Gekürzt aus der Leitlinie - Qualitätsstandards für die Opioid-Substitutionstherapie: oegabs.at/de/lesestoff/Leitlinien)

Es muss gesagt werden, dass es keine einzige seriöse klinische Studie gibt, die den Effekt von Methadon in der Onkologie beweist. Die Behauptung, dass Methadon nebenwirkungsarm ist, ist schlichtweg falsch. Es gibt sogar Studien aus den USA (wo orales Methadon als Analgetikum im Einsatz ist), die das Gegenteil belegen. So wurde in Tennessee in einer Langzeitstudie über 22 Jahre Methadon mit oralen Morphinen verglichen. Bei über 36.000 untersuchten Patienten mit nicht tumorbedingten Schmerzen zeigte sich eine um 46 % höhere Sterblichkeit in der Methadongruppe.





Zur Verschreibung

Methadon ist in Österreich nur magistral oder als Methasan® (10 mg/ml) in diversen Gebinden (100 bis 300 ml, 500 ml = NOBOX und auch nicht lieferbar) im Handel. Zugelassen ist es einzig und alleine zur Substitutionstherapie durch zu dieser Therapie berechnete Ärzte nach chefärztlicher Bewilligung (RE1). Natürlich ist eine Verschreibung „Off Label“ jederzeit möglich, diese bedarf aber neben einer ausreichenden Indikationsstellung einer besonderen Dokumentation und Aufklärung des Patienten (siehe Christian K. (2008) „Off-label-use“ von Arzneimitteln. In: Ennöckl D., Raschauer N., Schulev-Steindl E., Wessely W. (eds) Über Struktur und Vielfalt im Öffentlichen Recht. Springer, Vienna).

Persönliche Stellungnahme von Mag. Stefan Deibl

Die pharmazeutische Abteilung der Österreichischen Apothekerkammer wird von Apothekerinnen und Apothekern genutzt, um fachliche Auskünfte zu erlangen. Waren wir in den letzten Jahren insgesamt mit wenigen Anfragen zu Methadon außerhalb der Substitutionsbehandlung konfrontiert, so erreichen uns seit der medialen Berichterstattung der letzten Wochen täglich zahlreiche Anfragen (> 10/Tag). Der sprunghafte Anstieg an Verordnungen von Methadon als unterstützendes Therapeutikum im Bereich der Onkologie lässt sich jedoch nicht auf valide Studiendaten zurückführen. Als off-label Verordnungen können Magistrale Zubereitun-

Conclusio

In der Schmerztherapie ist Methadon auf Grund des Nebenwirkungsprofils anderen Opioiden unterlegen. Ob man die doch beträchtlichen unerwünschten Wirkungen und vor allem das hohe Interaktionspotential für eine mehr als ungesicherte onkologische Wirkung in Kauf nimmt, möge jeder für sich entscheiden.

Es sei hier wertfrei das Schlusswort der Universität Ulm zitiert: „Die Medizinische Fakultät der Universität Ulm, das Universitätsklinikum Ulm und das Comprehensive Cancer Center Ulm unterstützen nachdrücklich die Durchführung klinischer Studien, um die Frage der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Methadontherapie bei Patienten mit Tumorerkrankungen nach etablierten wissenschaftlichen Standards zu klären, vorausgesetzt, dass solide präklinische Daten eine entsprechende Studie unterstützen. Diese müssen entsprechend der üblichen regulatorischen Vorgaben konzipiert und durchgeführt werden. Außerhalb klinischer Studien unterstützen alle genannten Institutionen jedoch aus den oben genannten Gründen den unkontrollierten Einsatz von Methadon in der Tumorthherapie nicht.“

MAG. STEFAN DEIBL

Pharmazeutische Abteilung
der Österreichischen Apothekerkammer

DR. MAX WUDY

Referent für Substitutionsfragen der ÖÄK,
Leiter der Referate für Abhängigkeitsfragen und
Medikamentenwesen der Ärztekammer für NÖ

gen von Methadon in Apotheken aufgrund von Suchtgiftrezepten hergestellt und expediert werden (solange sichergestellt ist, dass es sich dabei nicht um eine Umgehung der Substitutionsbehandlung handelt). Da aber die oben zitierten Fachgesellschaften eindeutig ablehnend der Anwendung von Methadon als alternativer Therapieoption in der Onkologie gegenüberstehen, ist eine Rückfrage bei der verschreibenden Ärztin oder dem verschreibenden Arzt sicherlich angebracht.

MAG. STEFAN DEIBL

Pharmazeutische Abteilung
der Österreichischen Apothekerkammer