



# ST. GEORG KLINIKUM EISENACH

Akademisches Lehrkrankenhaus  
des Universitätsklinikums Jena



# Cannabis und Methadon in der Onkologie und Palliativmedizin



## Hanf (Cannabis)

- einjährige Kurztagpflanze (braucht 12h Dunkelheit)
- Verbreitung von Zentralasien nach Europa
- in vielen Kulturen als Nutz- und Heilpflanze verwendet
  - Antikes China: Fieber, Konzentrationsstörungen
  - 19. Jhd. in Europa/USA: Schmerzen, Asthma, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit

### Systematik:

Hanf (*Cannabis sativa* L.)

Kultur-Hanf (*Cannabis sativa* var. *sativa*)

Wild-Hanf (*Cannabis sativa* var. *spontanea* Vav.)

Indischer Hanf (*Cannabis indica* Lam.)



### Cannabis sativa

- enthält ca. 120 verschiedene Inhaltsstoffe (Cannabinoide)
- Hauptwirkstoffe:
  - Delta - 9 - Tetrahydrocannabinol (THC, Internationaler Freiname: Dronabinol)  
Wirkung: psychotrop, analgetisch, antioxidativ, neuroprotektiv
  - Cannabidiol (CBD):  
Wirkung: nicht psychotrop, antiemetisch, angstlösend, anti-inflammatorisch

## Cannabinoidrezeptoren

### Cannabinoid-1-Rezeptor (CB1):

- hohe Dichte im ZNS, z.T. von Tumorzellen exprimiert
- Schmerzverarbeitung, psychotrope Effekte, Emotionen, Appetitregulation

### Cannabinoid-2-Rezeptor (CB2):

- hohe Dichte im Immunsystem (Milz, Tonsillen, B-Zellen, T-Zellen, Monozyten)
- immunsuppressive (-modulatorische) Wirkung, entzündungshemmend

### Cannabinoidwirkung an anderen Rezeptorensystemen:

- Verminderung von Übelkeit und Erbrechen durch Antagonismus am 5-Hydroxytryptamin (HT)-3-Rezeptor
- schmerzlindernd über Stimulation des Vanilloid-1-Rezeptors

### 1992 Nachweis endogener Cannabinoidrezeptor-Agonisten = Endocannabinoide

- Anandamid
  - 2-Arachidonoylglycerol
- Endocannabinoide besitzen zahlreiche physiologische Wirkungen

## In Deutschland verfügbare Cannabispräparate

- THC (Dronabinol)
  - als Fertigarzneimittel oder Rezepturarzneimittel verschreibungsfähig
  - kapsuliertes Fertigpräparat (Kapseln 2,5 , 5 , 10 mg); ölige Tropfen 2,5%
- Nabilon (*Canemes*<sup>®</sup>)
  - synthetischer THC-Abkömmling, Fertigarzneimittel
  - seit 2016 zur Therapie chemotherapieinduzierter Übelkeit zugelassen
  - Wirkstärke: 1 mg Nabilon ~ 7–8 mg Dronabinol.
- Nabiximols (*Sativex*<sup>®</sup>)
  - alkoholischer Cannabisextrakt, THC : CBD ~ 1 : 1
  - in Dt. seit 2011 für Indikation Spastik bei MS zugelassen
  - Dosierpumpe: 1 Hub enthält 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD
- Cannabisblüten
  - in Dt. 14 Sorten rezeptierbar
  - THC-Konzentration zw. 1% und 22%; CBD-Konzentration zw. 0,05 und 10%

## Cannabisblüten

**TABELLE 1**

**Derzeit verschreibungsfähige Sorten von Cannabisblüten**

| Sorte                 | Gehalt THC* | Gehalt CBD*   |
|-----------------------|-------------|---------------|
| Bedrocan              | ca. 22 %    | bis zu 1 %    |
| Bedrobinol            | ca. 13,5 %  | bis zu 1 %    |
| Bedica granuliert     | ca. 14 %    | bis zu 1 %    |
| Bediol granuliert     | ca. 6,3 %   | ca. 8 %       |
| Bedrolite granuliert  | bis zu 1 %  | ca. 9 %       |
| Princeton (MCTK007)   | ca. 16,5 %  | bis zu 0,05 % |
| Houndstooth (MCTK001) | ca. 13,5 %  | bis zu 0,05 % |
| Penelope (MCTK002)    | ca. 6,7 %   | bis zu 10,2 % |
| Argyle (MCTK005)      | ca. 5,4 %   | ca. 7 %       |
| Pedarios 22/1         | ca. 22 %    | bis zu 1 %    |
| Pedarios 18/1         | ca. 18 %    | bis zu 1 %    |
| Pedarios 16/1         | ca. 16 %    | bis zu 1 %    |
| Pedarios 14/1         | ca. 14 %    | bis zu 1 %    |
| Pedarios 8/8          | ca. 8 %     | ca. 8 %       |

\* THC= Tetrahydrocannabinol, CBD= Cannabidiol

*Dtsch Arztebl 2017; 114(8): A 352–6*

## Therapiemöglichkeiten mit Cannabis in Deutschland

- Beantragung einer Ausnahmeerlaubnis zum Erwerb von Cannabisblüten bei der Bundesopiumstelle ( § 3 Abs. 2 BtMG) i.R. einer medizinisch betreuten und begleiteten Selbsttherapie
- seit 10. März 2017 dürfen alle Fachärzte (keine Zusatzqualifikation notwendig): „Pat. mit schwerwiegenden Erkrankungen bei fehlenden Therapiealternativen“ Cannabinoide zu Lasten der GKV verordnen:
  - getrocknete Blüten: „medizinisches Cannabis“
  - standardisierte Extrakte: Dronabinol, Fertigarzneimittel THC/CBD-Spray (*Sativex*®)
  - synthetisch hergestellte Cannabisanaloga (*Nabilon*®)

## Indikation / Kostenübernahme (gem. § 31 Abs 6 SGB V)

- keine spezifischen Indikationen aufgeführt  
→ Cannabisblüten und -extrakte können theoretisch für jede Indikation verordnet werden,  
  
wenn:
  - „eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung im Einzelfall nicht zur Verfügung steht“
  - „eine Therapie im Einzelfall... unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes...nicht zur Anwendung kommen kann“
  - „eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht“



## Indikation / Kostenübernahme (gem. § 31 Abs 6 SGB V)

- vor Beginn einer Off-Label-Verordnung (per Kassenrezept) muss eine Genehmigung der Krankenkasse erteilt werden
  - Antragsstellung auf Versorgung mit Cannabis (GOP 01626: 143 Punkte / 15,06 €)
  - Aufklärung über verpflichtende Datenerhebung (GOP 01460: 28 Punkte / 2,95 €)
  - Datenerfassung und elektronische Übermittlung an BfArM (GOP 01461: 92 Punkte / 9,70 €):  
für jeden Patient (anonymisiert): Alter, Geschlecht, Diagnose, frühere und aktuelle Behandlungen, Verordnungsgrund für die Behandlung mit Cannabis, Dosis, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität ...
- Antrag darf „nur in begründeten Ausnahmefällen“ von GKV abgelehnt werden
- Frist: 3-5 Wochen; bei SAPV-Verordnung: 3 Tage
- Verordnung mittels Privatrezept jederzeit mgl. (Kosten: ~ 22 € / 1 g Cannabisblüten)

## Dosierempfehlung von Cannabinoiden

- einschleichend!
- Tag 1:
  - Dronabinol: 1-2 x 2,5mg
  - Nabilon: 1x1mg
  - Nabiximols (Sativex): 1x1 Sprühstoß
  - Dosis alle 1-3 Tage um eine Einheit steigern, bis erwünschte Wirkung oder NW eintritt
- Cannabisblüten: Dosierung nach THC-Gehalt
  - THC-Gehalt > 10 %: 25–50 mg Cannabisblüten (in 3 Einzelgaben)
  - THC-Gehalt < 10 %: maximal 100 mg Cannabisblüten (in 3 Einzelgaben)
  - Steigerung alle 3 Tage je nach Sorte um ca. 25–100 mg Cannabis
  - Erhaltungsdosis je nach Cannabissorte 200 bis 3000mg
- zugelassene / empfohlene Tageshöchstdosen:
  - Dronabinol: 5 bis 30 (50)mg (je nach Indikation und individuellem Ansprechen)
  - Nabilon: 1 bis 3 (6)mg
  - Sativex: max. 12 Hübe
  - Cannabisblüten: 100g Blüten in 30 Tagen (unabh. vom THC/CBD-Gehalt)
    - max. verordnete THC-Menge schwankt zw. 1.000 und 22.000 mg
- im Therapieverlauf oft Dosissteigerung durch Toleranzentwicklung notwendig

## Evidenz für Cannabinoide in der Schmerz- und Palliativmedizin

*Selektive Literaturrecherche an >100 klinischen Studien ab 1975:  
Dtsch Arztebl Int 2012; 109(29–30): 495–501.*

- Reservemedikament bei zytostatikainduzierter Übelkeit und Erbrechen
- Appetitlosigkeit bei HIV-Patienten:  
positive Wirkung von Dronabinol und gerauchtem Cannabis
- kleine randomisierte, kontrollierte Studien mit pos. Ergebnissen:  
Harnblasendysfunktion bei MS, Tics / Tourette-Syndrom,  
levodopainduzierte Dyskinesien bei M. Parkinson, Lennox-Gastaut-Syndrom

*Übersicht systematischer Reviews und prospektiver Beobachtungsstudien:  
Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 627–34.*

- wirksam bei (chronisch) neuropathischem Schmerz und Schmerzen bei MS,  
jedoch eingeschränkte Evidenz (Drittlinientherapie)
- keine ausreichende Evidenz: Appetitverlust bei Krebserkrankungen und HIV/AIDS,  
Fibromyalgiesyndrom, Morbus Crohn, muskuloskelettale Schmerzen,  
rheumatoide Arthritis, chronische Pankreatitis, Tumorschmerz

## Ölige Dronabinol-Tropfen 25 mg/mL mit neuem Einsatz

Wir möchten Sie darüber informieren, dass wir die Dronabinol-Tropfen von nun an mit Oralspritzen sowie einem passenden Aufsatz abgeben, da sich dies als praktikabler und sicherer erwiesen hat.

Die **Dokumentation** sollte von nun an also massenbasiert in mg oder volumenbasiert in mL erfolgen.

Für die **Umrechnung** können Sie sich an folgender Tabelle orientieren:

| Wirkstoffgehalt           | Volumen         |
|---------------------------|-----------------|
| 2,5 mg                    | 0,1 mL          |
| 5,0 mg                    | 0,2 mL          |
| 7,5 mg                    | 0,3 mL          |
| 10,0 mg                   | 0,4 mL          |
| 12,5 mg                   | 0,5 mL          |
| 15,0 mg                   | 0,6 mL          |
| 17,5 mg                   | 0,7 mL          |
| 20,0 mg                   | 0,8 mL          |
| <b>1 Flasche enthält:</b> | <b>250,0 mg</b> |
|                           | <b>10,0 mL</b>  |

In der Flasche kann ein Restvolumen zurückbleiben, das sich nicht ohne Weiteres bestimmungsgemäß entnehmen lässt. Es liegt unter 0,5 mL.

### Anwendung und Dosierung

- als *Appetitstimulans* kann die zweimal tägliche Gabe von **2,5 mg** Dronabinol ausreichen,
- als *Antiemetikum* werden **5 mg bis 20 mg** 1 bis 3 Stunden vor der Chemotherapie, dann alle 2 bis 4 Stunden mit bis zu sechs Gaben pro Tag nach Ende der Chemotherapie eingenommen,
- als *Muskelrelaxans und Analgetikum bei Multipler Sklerose* werden Tagesdosen von **2,5 mg bis 10 mg** bei zweimal täglicher Gabe genannt.

Ölige Dronabinol-Tropfen 25 mg/mL sollten **nicht** mit Wasser verdünnt eingenommen werden. Es besteht die Gefahr der Unterdosierung, da der Wirkstoff als Ölfilm im Glas zurückbleibt. Fettreiche Mahlzeiten gelten hingegen als resorptionsverbessernd.

Die verschlossene Flasche sollte möglichst **aufrecht gelagert** und nicht geschüttelt werden.

## Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen

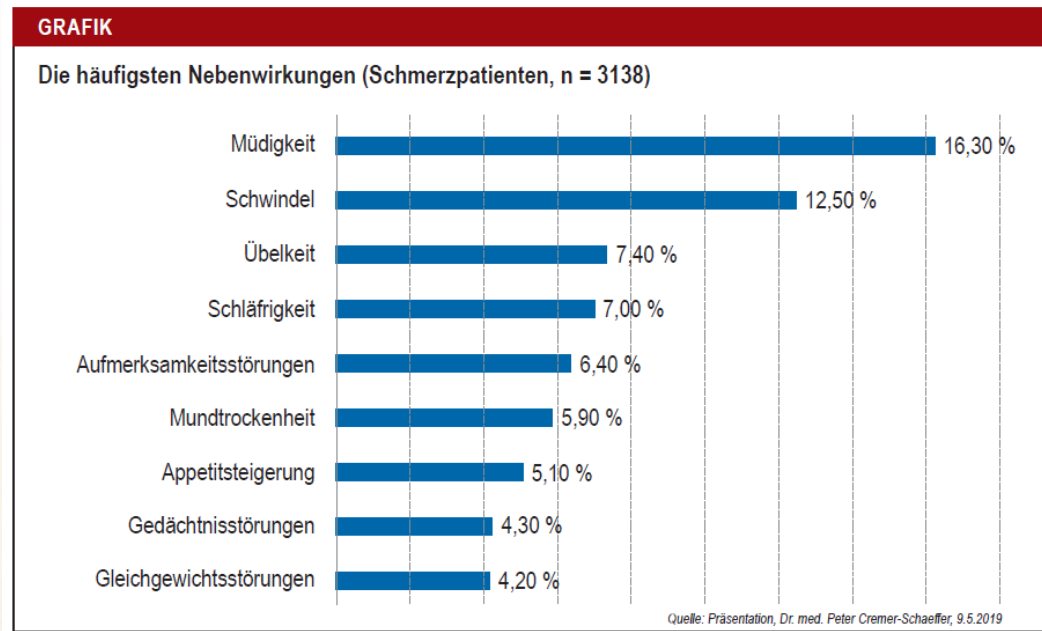
- schwere Persönlichkeitsstörungen und psychotische Erkrankungen
- Überempfindlichkeit gegen einzelne Bestandteile der Präparate

### strenge Indikationsstellung

- Schwangerschaft und Stillzeit (mögliche kindl. Entwicklungsstörungen)
- Kinder und Jugendliche (vor der Pubertät): Anwendung vom Hersteller unter 18 Jahren nicht empfohlen
- ältere Menschen (höhere Anfälligkeit für zentrale und kardiovaskuläre NW)
- schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Hepatitis C (kann Entstehung einer Leberzirrhose beschleunigen)
- Suchterkrankungen

## Zwischenbilanz der Begleiterhebung (Daten bis März 2019 erfasst)

- 2018: 18.400 Anträge auf Kostenerstattung, davon zwei Drittel bewilligt
- Indikation:
  - 69% Schmerzpatienten; 11% Spastik; 8% Anorexie/Wasting; 7% MS;
  - 5% Übelkeit und Erbrechen, Depressionen, ADHS
  - bei 22% bestand eine Tumorerkrankung
- Präparat:
  - 63% Dronabinol; 21% Cannabisblüten; 13% *Sativex*<sup>®</sup>
- Abbruchrate:
  - > 1/3 vor Ablauf eines Jahres; hiervon > 50% wg. unzureichender Wirkung, 31% wg. NW
- Nebenwirkungen:



## Fazit

- Gesetzgeber hat Verordnungsmöglichkeit eingeführt, obwohl sich BÄK wegen fehlendem wissenschaftlichen Nutzen dagegen aussprach
- Standard der Europäischen Arzneimittel-Agentur missachtet:  
mind. 2 ausreichend gepowerte, kontrollierte Studien über min. 12 Wochen
- keine Indikationen benannt (Dt. einziges Land in Europa);  
Grund: Fehlen von Wirksamkeitsnachweisen zum Zeitpunkt des Gesetzes
- keine konkreten Empfehlungen zum Mischungsverhältnis von THC/CBD und Dosierung
- zurückhaltende Einschätzung in den aktuellen europäischen Leitlinienempfehlungen und Fachgesellschaften (u.a. Psychiatrie, Suchtmedizin, Schmerz- und Palliativmedizin)
- Einsatz von Cannabinoiden meist individueller Heilversuch
- „unkritische Darstellung“ in den Medien  
→ Diskrepanz zwischen öffentlicher Wahrnehmung und Evidenz / Nutzen

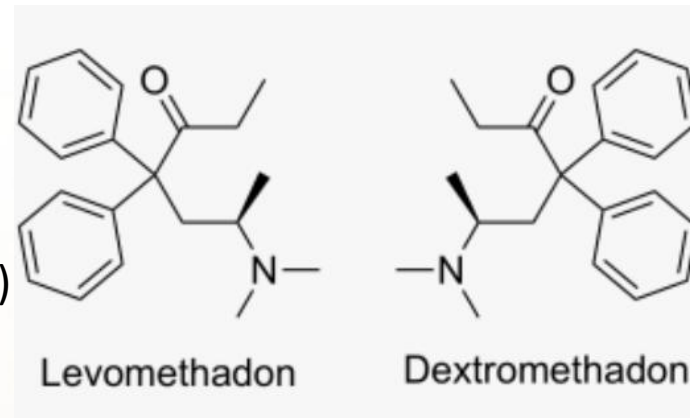
# Methadon





## Methadon

- vollsynthetisches Opioid
  - Levomethadon (L-Methadon)
  - Dextromethadon (D-Methadon)
  - Racemat (D,L-Methadon, kurz: Methadon)



- sehr lange, individuelle HWZ (10 bis 75 h; durchschnittl. 24 h)
  - zu Therapiebeginn Nebenwirkungen verzögert mgl.
  - bei zu schneller Dosissteigerung gefährliche Überdosierung mgl.
- Metabolisierung in der Leber am CYP3A4 (cave: Interaktionen)
- Nebenwirkungen:
  - wie andere stark wirksame Opioid
  - spezifisch: QT-Zeitverlängerung (bes. bei Pat. mit Herzinsuffizienz oder Hypokaliämie Gefahr von TdP-TK)

## Wirkung / Anwendung:

- Aktivierung von  $\mu$ -Opioidrezeptoren, v.a. durch das L-Isomer (Levomethadon)
- Antagonismus am NMDA(N-methyl-D-Aspartat)-Rezeptor (zentrale Schmerzweiterleitung, Entwicklung von Opioidtoleranz, Opiathyperalgesie)
- wahrscheinlich Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmung in präsynaptische Nervenendigungen
- 2005 in die Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO aufgenommen
  
- **D,L-Methadon Fertigarzneimittel**
  - zugelassen „zur Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit bei Erwachsenen i.R. medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen“(BfArM)
  - Anwendung in Schmerz- und Tumorthherapie stellt Off-Label-Use dar!
  
- **Levomethadon-haltige Fertigarzneimittel**
  - L-Polamidon zugelassen „für starke Schmerzen“ als Injektionslösung oder Tropfen

**TABELLE**

**On- und Off-Label-Use Methadon**

|   | Zugelassen für ... | Off-label bei ...  | Anwendungsgebiet laut DAC/NRF |
|---|--------------------|--------------------|-------------------------------|
| <b>D,L-Methadonhydrochlorid (Racemat)</b>                                     |                    |                    |                               |
| Fertigarzneimittel als Lösung (Beispiel: Methaliq®)                           | Opiat-Substitution | Schmerztherapie    | –                             |
| Rezepturvorschrift als Lösung (NRF 29.1.)                                     | –                  | –                  | Opiat-Substitution            |
| Rezepturhinweis als Tropfen bzw. Lösung (NRF-Vorschrift für 2018 geplant)     | –                  | –                  | Schmerztherapie*              |
| <b>L-Methadonhydrochlorid</b>   |                    |                    |                               |
| Fertigarzneimittel (L-Polamidon® Injektion und Tropfen)                       | Schmerztherapie    | Opiat-Substitution | –                             |
| Fertigarzneimittel (Beispiel: L-Polamidon® Tablette und Lösung)               | Opiat-Substitution | Schmerztherapie    | –                             |
| Rezepturvorschrift als Lösung (NRF 29.4.; Fertigarzneimittel als Bestandteil) | –                  | –                  | Opiat-Substitution            |

\*noch nicht standardisiert

## Hype um Methadon zur unterstützenden Tumorthherapie

- Arbeitsgruppe um Chemikerin Dr. rer. nat. C. Friesen (Ulm)
  - experimentelle Befunde an Glioblastom- und Leukämiezellen
- TV - Reportagen:
  - „Methadon als Lebensretter für hoffnungslose Krebspatienten“; plusminus (ARD) April 2017
  - „Methadon gegen Krebs?“ mit Diskussionsrunde; stern. TV (RTL) Juni 2017
  - „Methadon als Krebsmittel – Die Reaktionen“; plusminus (ARD) August 2017
- große Resonanz in der Öffentlichkeit
- Methadon als vielversprechende Therapie gegen Krebs propagiert
- tendenziöse Darstellungsweise (*Fake News!*):
  - *Fakten aus dem Kontext* gerissen oder ignoriert
  - persönliche Meinungen als wissenschaftliche Nachweise präsentiert
  - Befürworter der Methadontherapie als Anwälte von Patienteninteressen und Vorkämpfer einer lebensrettenden Therapie dargestellt
  - Kritiker der Methadongabe als Lobbyisten der Pharmaindustrie diffamiert
  - „Big Pharma“ versuche, methadonbasierte Therapie und klinische Forschung zu verhindern, um weiterhin Profit mit Chemotherapeutika zu machen

## Evidenz der Wirksamkeit von Methadon als Krebstherapeutikum

### Pro:

- drei Studien an In-vitro-Glioblastom- und Leukamiezellen (Dr. rer. nat. Friesen, Ulm)
  - D,L-Methadon verbessert die Wirksamkeit von Chemotherapeutika (1-3)
    1. Friesen et al. Oncotarget 2013; 4 (5): 677–90.
    2. Friesen et al. Cell Cycle 2014; 13 (10): 1560–70.
    3. Friesen et al. Cancer Res 2008; 68 (15): 6059–64.
- retrospektive Fallsammlung mit 27 Patienten mit Gehirntumoren
  - lediglich Nebenwirkungsarmut dokumentiert, erhebliche Studienmängel
- Erfahrungsbericht von Dr. med. Hilscher (Allgemein- und Palliativmediziner)
  - „vielen Patienten Methadon verordnet...erstaunlich positive Krankheitsverläufe“

## Evidenz der Wirksamkeit von Methadon als Krebstherapeutikum

### Kontra:

- Friesen postuliert Verstärkungseffekte von Doxorubicin; keine Anwendung bei Hirntumoren
- genetisch identische Zellenlinien (Glioblastom- und Leukamiezellen) untersucht, Tumore sind jedoch genetisch heterogen, sogar beim selben Patienten  
→ Übertragbarkeit auf die In-vivo-Situation sehr limitiert
- In-vitro-Studie des Deutschen Krebsforschungszentrums an kultivierten Glioblastom-Zelllinien: keinerlei Wirkung von Methadon nachweisbar
- kein Effekt von D,L-Methadon bei primären Zellkulturen aus Hirntumoren nachweisbar

Oppermann et al. Cancer Chemother Pharmacol (2019) 83: 1017.

- Stimulation der Opioidrezeptoren zeigte in anderen Arbeiten eine Progression des Tumorwachstums (z.B. Mamma oder Lungentumor)
- bislang keine prospektiven klinischen Studien hinsichtlich der anti-tumoralen Effekte

## Problematik im klinischen Alltag

- terminal-krankte Patienten sehen in Methadontherapie ihre letzte Hoffnung
- Online-Befragung an 500 Hämatonkologen: >80% sehr oft zu Methadon befragt
- Patienten fordern Methadon z.T. vehement ein, drohen Chemotherapie abzubrechen
- Methadonverordnung ohne Absprache mit behandelnden Onkologen
- Fachgesellschaften gegen voreilige Akzeptanz von Methadon in der Onkologie  
(u.a. Gesellschaft für Hämatologie und Med. Onkologie, Dt. Gesellschaft für Palliativmedizin)
- „Außerhalb von klinischen Studien ist von einer ‚supportiven‘ Methadontherapie des Glioblastoms dringend abzuraten“ (Deutsche Gesellschaft für Neurologie )

→ Konflikte in Arzt-Patienten-Beziehung

### Was nun?

„Lieber einen Überlebens-Strohalm ohne Evidenzbeleg als einen leitliniengerechten Exitus letalis.“ (*Leserbrief*) ?

*Dtsch Arztebl 2017; 114(39): A-1764 / B-1501 / C-1471*

## Patienteninformation

○ Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) hat im Auftrag der KBV und der BÄK Patienteninformation verfasst

→ aktuelle wissenschaftlich belegte Erkenntnisse zusammengefasst:

<https://www.patienten-information.de/kurzinformationen/krebs/methadon>

- kann Patienten ergänzend zum Gespräch übergeben werden
- Hinweis: von etwa 5.000 bis 10.000 Stoffen, für die man im Labor „Anzeichen“ für einen Nutzen findet, ist nur ein einziger bei Menschen wirklich wirksam





## PATIENTENINFORMATION



### ▶ Methadon

Oktober 2017

## BISLANG KEIN NUTZEN BELEGT: METHADON IN DER KREBSBEHANDLUNG

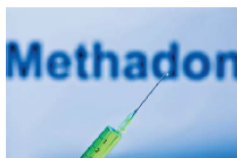


Foto: © Tino Netz / Fotolia

### LIEBE LESERIN, LIEBER LESER,

Sie haben fortgeschrittenen Krebs und fragen sich, ob Methadon Ihnen helfen kann? In dieser Information lesen Sie, was man über die Wirkung von Methadon und mögliche Risiken weiß. Sie erfahren, warum Experten derzeit einstimmig davon abraten, es gegen Krebs einzusetzen. Sie lernen außerdem, wie sich die Wirksamkeit von Medikamenten nachweisen lässt und wie gut diese Nachweise sein müssen, um Menschen auch außerhalb von Studien damit zu behandeln.

#### Auf einen Blick: Methadon

- Methadon ist ein künstlich hergestellter Wirkstoff, der dem Opium ähnlich ist. Es kommt bei der Behandlung starker Schmerzen zum Einsatz. Bekannt geworden ist Methadon auch als Heroin-Ersatz.
- Ob Methadon gegen Krebs wirksam ist, ist derzeit unklar. Es gibt keine guten Studien dazu. Einige Versuche an Tieren und an Krebszellen im Labor könnten ein Anhaltspunkt sein, diese Frage genauer zu erforschen. Das reicht aber nicht, um es regelmäßig bei Menschen einzusetzen. Experten raten davon ab.
- Methadon kann Schäden verursachen. Belegt sind zum Beispiel Herz-Rhythmus-Störungen und Atembeschwerden.

### ▶ WAS IST METHADON?

Methadon ist ein künstlich hergestelltes *Opioid*. Also ein Stoff, der dem Opium ähnlich ist. Deshalb wird es auch ähnlich eingesetzt wie Opium: Zum einen, um Heroin zu ersetzen. Zum anderen, um starke Schmerzen zu behandeln, wenn Betroffene andere Opioiden nicht vertragen. Deshalb gibt es schon lange Erfahrung mit Methadon. Vor allem, was Nebenwirkungen und Risiken betrifft.

### ▶ METHADON ALS KREBSMITTEL?

Immer wieder entdecken Forscher neue Einsatzmöglichkeiten für alte Wirkstoffe. Das ist nichts Ungewöhnliches. Für Opium-ähnliche Wirkstoffe diskutieren Experten derzeit, ob sie möglicherweise gegen Krebszellen wirken. Laborversuche liefern erste Anzeichen dafür. Dies betrifft nicht nur Methadon, sondern auch andere Opiode.

Ein Verdacht aus dem Labor reicht aber nicht aus, um einen Wirkstoff regelmäßig einzusetzen. Denn ein Mensch ist ein kompliziertes Lebewesen. Er „funktioniert“ anders als einzelne Zellen in einer Glasschale:

- Experten schätzen: Von etwa 5.000 bis 10.000 Stoffen, für die man im Labor „Anzeichen“ für einen Nutzen findet, ist nur ein einziger bei Menschen wirklich wirksam.

### ▶ BERICHTE VON „ERFOLGREICHEN“ BEHANDLUNGEN – WAS IST DRAN?

Derzeit machen in den Medien Geschichten von Patientinnen und Patienten die Runde, deren Krebs angeblich erfolgreich mit Methadon behandelt wurde. Hier ist es wichtig zu prüfen, wie zuverlässig diese Berichte sind. Dazu müssen sie für andere nachprüfbar veröffentlicht werden. Mündliche Erzählungen sind keine gute Forschungsquelle.

Bislang gibt es nur wenige Veröffentlichungen dazu. Sie erlauben keine sicheren Aussagen darüber, ob sich damit Krebs behandeln lässt:

- Eine sehr kleine Studie mit 27 Patienten hat getestet, ob Methadon zusammen mit einer Chemotherapie überhaupt verträglich ist. Ob es wirksam war, wurde nicht untersucht.
- Zwei sehr kleine, unzureichende Studien haben Krebspatienten beobachtet, die bei der Schmerzbehandlung auf Methadon umgestiegen sind. Es hat sich dabei kein Effekt gegen den Krebs gezeigt.

Damit bleibt unklar, ob Methadon gegen Krebs wirkt.

## PATIENTENINFORMATION

### ▶ Methadon

#### ▶ WIE GUT MÜSSEN STUDIEN SEIN?

Tests mit Medikamenten müssen hohe Anforderungen erfüllen. Erzählungen über Betroffene, denen es nach einer Behandlung besser geht, helfen nicht weiter. Denn man weiß nicht, ob es ihnen auch ohne die Behandlung besser gegangen wäre. Um eine Wirkung sicher nachzuweisen, muss eine Studie so aussehen:

- Es müssen zwei Patientengruppen miteinander verglichen werden: eine, die den neuen Wirkstoff erhält und eine, die ein Schein-Medikament erhält.
- Die Patienten müssen zufällig auf die beiden Gruppen verteilt werden.
- Die Patienten und die behandelnden Ärzte dürfen nicht wissen, wer welche Behandlung erhält.
- Die Patientengruppen müssen ansonsten völlig gleich behandelt werden.
- Die Patientengruppen müssen groß genug sein.

#### ▶ GIBT ES GUTE STUDIEN FÜR METHADON?

Solche Studien gibt es für Methadon in der Krebsbehandlung bislang nicht. Eine hochwertige Studie wird gerade auf den Weg gebracht. Es dauert längere Zeit, bis sichere Ergebnisse vorliegen können. Solange der Nutzen aber völlig unklar ist, sollte Methadon nicht gegen Krebs eingesetzt werden. Denn auch wenn es für manche Menschen in einer schwierigen Situation ein Strohhalm zu sein scheint: Methadon kann Schäden verursachen. Das weiß man sicher.

#### ▶ WAS WEISS MAN ÜBER SCHÄDEN?

Methadon wird schon lange bei der Behandlung von Sucht oder Schmerzen eingesetzt. Deshalb weiß man aus Erfahrung mit sehr vielen Patientinnen und Patienten, welche Nebenwirkungen es verursachen kann.

#### ▶ MEHR INFORMATIONEN

##### Quellen, Methodik und weiterführende Links

Diese Patienteninformaton beruht auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen.

Methodik und benutzte Quellen: [www.patienten-information.de/kurzinformationen/quellen-und-methodik/methadon](http://www.patienten-information.de/kurzinformationen/quellen-und-methodik/methadon)

Weitere Kurzinformationen für Patienten: [www.patinfo.org](http://www.patinfo.org)

1. Auflage, 2017. DOI: 10.6101/AZQ/000394

Verantwortlich für den Inhalt:

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)  
Im Auftrag von: Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)  
und Bundesärztekammer (BÄK)  
Telefax: 030 4005-2555  
E-Mail: [patienteninformation@azq.de](mailto:patienteninformation@azq.de)  
[www.patinfo.org](http://www.patinfo.org)  
[www.azq.de](http://www.azq.de)



#### ▶ WAS WEISS MAN ÜBER SCHÄDEN?

- Es kann zu gefährlichen Herz-Rhythmus-Störungen kommen.
- Der Atemtrieb kann gedämpft werden. Dann ist der Körper schlechter mit Sauerstoff versorgt. Das kann die Organe schädigen.
- Es kann zu Wassereinlagerungen im Körper oder zu Verstopfung kommen.
- Es kann zu einer gefährlichen Überdosierung kommen.
- Methadon kann die Wirkung anderer Krebsmedikamente ungünstig beeinflussen.
- Es gibt Hinweise, dass Methadon möglicherweise sogar die Sterblichkeit erhöht.

#### ▶ EXPERTEN RATEN VON METHADON AB

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften wamen einstimmig vor dem Einsatz von Methadon bei Krebs. Sie sehen nach den derzeit vorliegenden Daten keinen ausreichenden Anhaltspunkt für einen Nutzen, aber Belege für Schäden.

#### ▶ WAS SIE SELBST TUN KÖNNEN

- Wenn Sie betroffen sind: Verzichten Sie für Methadon keinesfalls auf eine wirksame Behandlung. Fordern Sie eine ausführliche Aufklärung über Nutzen und Schaden der Behandlung.
- Prüfen Sie Berichte kritisch. Wer eine Wirkung ohne Nebenwirkung verspricht, ist nicht vertrauenswürdig. Wer Wirksamkeit mit Erlebnisberichten belegt, ebenso wenig.
- Informieren Sie sich aus zuverlässigen Quellen. Dazu zählen unter anderem:
  - [www.patienten-information.de](http://www.patienten-information.de)
  - [www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)
  - [www.gesundheit.sinformation.de](http://www.gesundheit.sinformation.de)

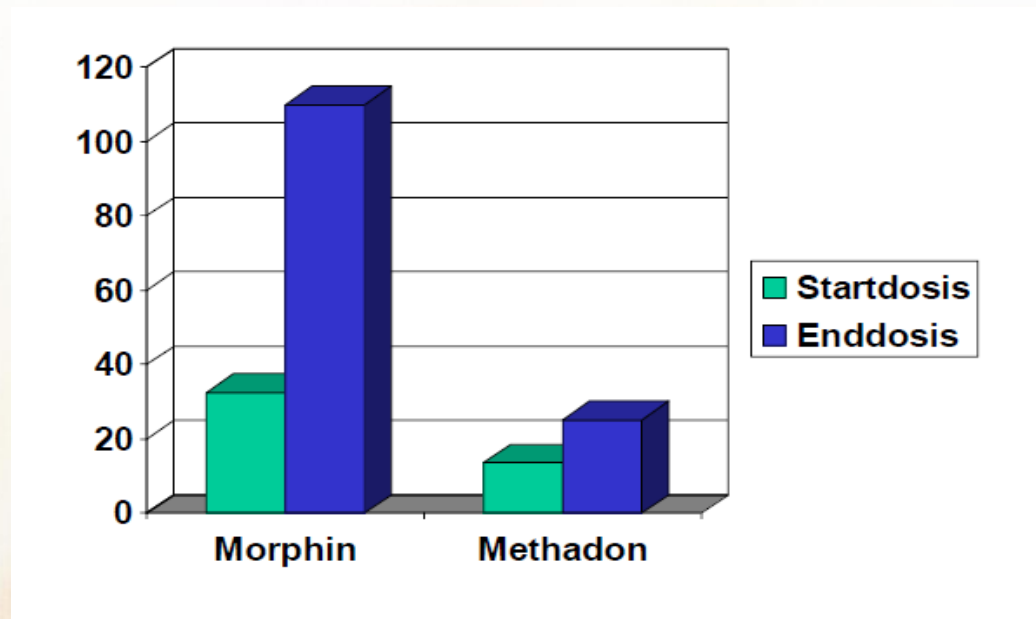
Mit freundlicher Empfehlung

## Methadon aus Sicht des Schmerztherapeuten / Palliativmediziners

### ○ Indikation:

- chronischer, v.a. neuropathischer Schmerz
- hohen Opioiddosen (ab Morphintagesdosis ca. 400-600 mg/d) und unzureichender Wirkung / inakzeptable Nebenwirkung
- Toleranzentwicklung

prospektiv, randomisiert, 40 Pat. mit fortgeschrittenem Karzinom



Mercadante (1998). J Clin Oncol Nov;16(11):3656-61.

## Methadon aus Sicht des Schmerztherapeuten / Palliativmediziners

### ○ Indikation:

- chronischer, vordergründig neuropathischer Schmerz
- hohen Opioiddosen (ab Morphintagesdosis ca. 400-600 mg/d) und unzureichender Wirkung / inakzeptable Nebenwirkung
- Toleranzentwicklung
- V.a. opioidinduzierte Hyperalgesie
- (lange Therapiedauer)

### ○ Äquivalenzdosis:

L-Methadon : Morphin = 1 : 2 bis 1 : 8 (nach Morphintagesdosis)



## Opioid-Umrechnungstabelle - Dauertherapie (Tagesdosis in mg)

|  |      |     |      |     |      |     |      |     |     |      |
|--|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|-----|------|
| Tramadol (Tramal®) p.o./rekt.                                  | 300  | 600 | -    | -   | -    | -   | -    | -   | -   | -    |
| Tramadol (Tramal®) s.c./i.v.                                   | 200  | 400 | -    | -   | -    | -   | -    | -   | -   | -    |
| Tilidin (Valoron®) p.o.  | 300  | 600 | -    | -   | -    | -   | -    | -   | -   | -    |
| BuprenorphinTTS (Norspan®, Transtec®) µg/h                     | 5-20 | 35  | 52,5 | 70  | 87,5 | 105 | 140  | -   | -   | -    |
| Buprenorphin (Subutex®, Temgesic®) s.l.                        | 0,4  | 0,8 | 1,2  | 1,6 | 2,0  | 2,4 | 3,2  | (4) | (8) | (12) |
| Fentanyl TTS (Durogesic®) µg/h                                 | 12,5 | 25  | 37,5 | 50  | 62,5 | 75  | 82,5 | 100 | 200 | 300  |
| Hydromorphon (Palladon®, Journista®) p.o.                      | 4    | 8   | 12   | 16  | 20   | 24  | 28   | 40  | 80  | 120  |
| Hydromorphon (Palladon®) s.c., i.v.                            | 2    | 4   | 6    | 8   | 10   | 12  | 14   | 20  | 40  | 60   |
| Levomethadon (L-Polamidon®) p.o.                               | 20   | 40  | 60   | 70  | 80   | 90  | 100  | 110 | 120 | 130  |
| Morphin (MST®, MSR®) p.o./rekt.                                | 30   | 60  | 90   | 120 | 150  | 180 | 210  | 300 | 600 | 900  |
| Morphin (MorphinMerck®) s.c./i.v.                              | 10   | 20  | 30   | 40  | 50   | 60  | 70   | 100 | 200 | 300  |
| Oxycodon (Targin®, Oxygesic®) p.o.                             | 10   | 20  | 40   | 60  | 80   | 100 | 120  | 150 | 300 | 450  |
| Oxycodon (Oxygesic®) s.c./i.v.                                 | 7,5  | 15  | 22,5 | 30  | 37,5 | 45  | 52,5 | 60  | 120 | 180  |
| Piritramid (Dipidolor®) i.v.                                   | 15   | 30  | 45   | 60  | 75   | 90  | 105  | 150 | 300 | 450  |
| Sufentanil (Sufenta®) i.v. µg/h<br>(nur unter ICU-Monitoring!) | 7,5  | 15  | 22,5 | 30  | 37,5 | 45  | -    | -   | -   | -    |
| Tapentadol (Palexia®) p.o.                                     | 100  | 100 | 200  | 200 | 300  | 300 | 400  | 500 | -   | -    |

## Methadon aus Sicht des Schmerztherapeuten / Palliativmediziners

### ○ Indikation:

- chronischer, vordergründig neuropathischer Schmerz
- hohen Opioiddosen (ab Morphintagesdosis ca. 400-600 mg/d) und unzureichender Wirkung / inakzeptable Nebenwirkung
- Toleranzentwicklung
- V.a. opioidinduzierte Hyperalgesie
- (lange Therapiedauer)

### ○ Äquivalenzdosis:

L-Methadon : Morphin = 1 : 2 bis 1 : 8 (nach Morphintagesdosis)

### ○ analgetische Potenz:

Levomethadon : D,L-Methadon = 2 : 1

## Beginn Methadontherapie (Nauck-Schema)

Handelsübliche Lösung mit L-Polamidon 5mg/ml (1 ml = 20 gtt = 5 mg)

Vorbestehende Opiatmedikation mit Therapiebeginn absetzen!

Tag 1:

Beginn mit Levomethadon 2,5 -5mg per os alle 4h  
Bedarfsmedikation analog Einzeldosis bis 1x/Stunde

Tag 2 -3:

Einzeldosis weiterhin 4h stündl.; Einzeldosis ggf. bis zu 30% steigern  
Bedarfsmedikation analog Einzeldosis bis 1x/Stunde

Tag 4:

24h-Bedarf aus Tag 3 errechnen; 24h-Gesamtdosis verteilt auf 3 Einzeldosen (alle 8h)  
applizieren

Bedarfsmedikation analog Einzeldosis bis 1x alle 3h

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

## Quellen:

1. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. Ann Pharmacother 1993; 27: 827–31.
2. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? BMJ 2004; 329: 253.
3. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. J Clin Oncol 2006; 24: 2932–47.
4. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 45: 545–54.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis, V.3.2008. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf).
6. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(29–30):495–501.
7. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 627–34.
8. Dtsch Arztebl 2017; 114(8): A 352–6
9. Hübner et al (2017) „Strohhalmfunktion“ ohne Evidenz. Dtsch Arztebl 114(33–34):A1530–A1538
10. . Onken et al (2017) Safety and tolerance of d,l-methadone in combination with chemotherapy in patients with glioma. AnticancerRes37(3):1227–1235
11. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update. Eur. J. Intern. Med. 2018 Jan 8. pii: S0953-6205 (18) 30003-7
12. Steger et al Methadon gegen Krebs. Ethische Aspekte. Onkologe (2018) 24: 915. <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0445-5>
13. Dtsch Arztebl 2019; 116(21): A-1054 und 55 ff.
14. Efficacy of low-dose and/or adjuvant methadone in palliative medicine. BMJ Support Pallat Care (2019) pii: bmjspcare-2018-001695
15. Stellungnahme der BÄK, KBV und der AkdÄ zu den Anträgen „Medizinische Verwendung von Cannabis erleichtern“ und „Cannabis zur medizinischen Behandlung freigeben“; 16(14)0420(9). Deutscher Bundestag, Ausschuss für Gesundheit.
16. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/08/31/teure-cannabisblueten-mythen-und-fakten/chapter:3>