

Schmerz 2017 · 31:2–4
 DOI 10.1007/s00482-016-0183-9
 Online publiziert: 2. Januar 2017
 © Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published
 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights
 reserved 2016



H. Hofbauer¹ · M. Schenk² · K. Kieselbach³ · S. Wirz⁴

¹ Sektion Schmerztherapie, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

² Schmerzzentrum Berlin, Berlin, Deutschland

³ Interdisziplinäres Schmerzzentrum – ISZ, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

⁴ Abteilung für Anästhesie, Interdisziplinäre Intensivmedizin, Schmerzmedizin/Palliativmedizin – Zentrum für Schmerzmedizin, CURA – katholisches Krankenhaus im Siebengebirge, Bad Honnef, Deutschland

Einsatz von Methadon zur Unterstützung der onkologischen Therapie?

Eine Stellungnahme des Arbeitskreises Tumorschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft

In Medienberichten, z. B. des Bayerischen Rundfunks und der Tagesschau24, wurde darüber berichtet, dass das Opioid Methadon bzw. D,L-Methadon die Wirkung einer onkologischen Chemotherapie verstärke. Insbesondere bei bislang therapieresistenten Tumorleiden sei eine Verbesserung des Ansprechens auf die onkologische Therapie festzustellen. Ebenso finden sich im Internet Diskussionen und Berichte zu diesen Meldungen. Dies erweckt den fälschlichen Eindruck, dass Methadon einen positiven Einfluss insbesondere auf bisher therapieresistente Tumorleiden habe, z. B. bei Gliomen und Leukämieerkrankungen. Folge dieser missverständlichen Berichterstattung ist eine zunehmende Anzahl von Patientenfragen hinsichtlich eines Einsatzes von Methadon als onkologische Therapiemaßnahme, nicht aber zur Schmerztherapie.

Labor ist nicht gleich Klinik

Grundlage der Berichterstattung sind unter anderem Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Frau Dr. Friesen vom Institut für Rechtsmedizin des Universi-

tätsklinikums Ulm [6, 7]. Diese konnte unter In-vitro-Bedingungen und im tierexperimentellen Setting durch Methadon einerseits eine direkte Apoptoseinduktion in Tumorzellen nachweisen: Über Opioidrezeptoren induzieren inhibitorische G_i-Proteine eine Reduktion des zyklischen AMP, was über Caspase-Aktivierung zum Zelltod von Leukämiezellen führt. Andererseits scheint auch eine methadonbedingte Sensitivierung von Tumorzellen gegenüber dem Zytostatikum Doxorubicin über den cAMP-Mechanismus beteiligt zu sein. Die Untersuchungen wurden an etablierten Leukämie- und Gliomzelllinien und an Nackt- und SCID-Mäusen durchgeführt. Dabei handelt es sich um rein experimentelle Behandlungsansätze.

Methadon wird seit vielen Jahren zur Schmerztherapie bei Patienten mit Tumorschmerzen angewandt und hat in diesem Zusammenhang einen festen Stellenwert. Während die Razematform von Methadon hauptsächlich für die experimentellen Effekte verantwortlich zu sein scheint, weist das Enantiomer Levomethadon diese Wirkung nicht in diesem Maße auf. In der Tumortherapie kommt in Deutschland mehrheitlich das Enantiomer Levomethadon zum Einsatz.

Bezüglich einer möglichen onkologisch-therapeutischen Wirkung von

Methadon ist hervorzuheben, dass diese auch in früheren Untersuchungen nur im Rahmen vorklinischer Experimente in Zellkulturen und tierexperimentell an Nacktmäusen nachgewiesen wurde. Immer wieder werden in solchen Untersuchungen tumorreduzierende Wirkungen verschiedenster Substanzen gezeigt, die sich leider nicht auf die Patientenbehandlung übertragen lassen.

In der Vergangenheit ist eine mögliche Hemmung der Tumorzellproliferation auch in Bezug auf weitere Opioide, NMDA-Rezeptor-Antagonisten, Lokalanästhetika oder andere Substanzen untersucht und publiziert worden, ohne dass eine Übertragung der In-vitro-Ergebnisse auf die Klinik gelang [5, 9, 11, 13, 17, 18, 20]. Auch für die in den letzten Jahren diskutierte Hypothese einer potenziellen Überlebenszeitverlängerung unter dem Einsatz der perioperativen Regionalanästhesie bei onkologisch-chirurgischen Eingriffen konnten allenfalls Hinweise in retrospektiven Untersuchungen, aber kein belegbarer Beweis mit hoher Evidenzstufe dargestellt werden [3, 4, 10, 12, 16, 19]. Auf der anderen Seite konnte v. a. bei Morphin bei In-vitro- und tierexperimentellen Untersuchungen ein vermehrtes Tumorstadium (u. a. über eine verstärkte Angiogenese) beobachtet werden [8,

H. Hofbauer, M. Schenk, K. Kieselbach und S. Wirz sind Mitglieder des Arbeitskreises Tumorschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft.

15]. Auch hierfür gibt es keine validen klinischen Daten bei Patienten. Letztlich ist unklar, ob und ggf. welche dieser Effekte in der Patientenbehandlung eine Relevanz haben.

» Eine Prognosebesserung durch Methadon bei Tumorpatienten ist nicht wissenschaftlich belegt

Die in den Beiträgen der Medien oder im Internet erwähnten Patienten, die mit Methadon zur Tumorbekämpfung therapiert werden, erhalten dieses außerhalb von klinischen Studien. Inwieweit die beschriebenen Therapieerfolge auf die begleitende Chemotherapie oder auch auf andere Gründe zurückzuführen sind, kann nicht geklärt werden. Auch sind keine gut dokumentierten Einzelfallberichte publiziert.

Bereits am 26. März 2015 erfolgte eine gemeinsame Stellungnahme der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), die eine als kurativ intendierte Anwendung von Methadon bei Gliomen ablehnt [21].

Problematisch in der medialen Darstellung und im Internet ist jedoch, dass mehrere Aspekte ungenügend berücksichtigt bzw. sogar deutlich verharmlost werden: Methadon ist ein stark wirksames Opioid mit opioidtypischen Nebenwirkungen wie Obstipation, Übelkeit/ Erbrechen oder zentralen Nebenwirkungen. Ebenso sind QT-Verlängerungen mit dem Risiko für Arrhythmien beschrieben [1, 2]. Die sehr lange und teils recht unterschiedliche Halbwertszeit birgt überdies ein Kumulationsrisiko mit der Gefahr von Überdosierungen und der potenziellen Gefahr einer Atemdepression. Das atemdepressive Potenzial von Methadon ist, wie bei anderen Opioiden auch, höher, wenn es nicht zur Schmerztherapie eingesetzt wird, insbesondere bei opioidnaiven Menschen und Patienten mit einem Schlafapnoe-

syndrom [14]. Es besteht ein Gewöhnungspotenzial mit dem Risiko eines Fehlgebrauchs, das den unkritischen Einsatz problematisch macht. Zudem ist eine Umstellung von anderen Opioiden auf Methadon bisweilen schwierig und potenziell risikobehaftet, da die Äquivalenzdosen dieser Substanz zu Morphin und anderen Opioiden sehr variabel sind und so Überdosierungen oder aber auch Entzugssymptome drohen.

» Methadon ist nur zur Schmerztherapie oder zur Substitution bei Opiatabhängigkeit zugelassen

Die fertig verfügbaren Präparate sind nur für die Substitution zugelassen und dürfen als solche nur durch Substitutionsärzte rezeptiert werden. Jedoch kann jeder approbierte Arzt eine Rezeptur auf einem Betäubungsmittelrezept ausstellen, nach der vom Apotheker eine Lösung aus der Rohsubstanz gemischt wird. Eine Zulassung für die Indikation onkologische Tumorthherapie besteht nicht, sodass die Anwendung hier „off label“ erfolgt, ohne Absicherung eines Haftungsrisikos und Begründung für eine Kostenerstattung. Die Rechtfertigung eines Einsatzes von Methadon zur Tumorthherapie außerhalb der Tumorschmerztherapie ist auch bei fehlenden Alternativen im Sinne eines individuellen Heilversuchs aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar.

Generell muss festgehalten werden, dass durch die diskutierte unkritische Darstellung falsche Hoffnungen bei Patienten und Therapeuten geweckt werden können, die mit den vorliegenden wissenschaftlichen Daten nicht belegt werden können. Denkbar ist, dass durch solche Fehlinformationen Patienten eine etablierte und wissenschaftlich belegte Therapie ablehnen, um stattdessen mit Methadon behandelt zu werden.

Fazit

Zusammenfassend ist somit aus Sicht des Arbeitskreises Tumorschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft e. V. eine Anwendung von Methadon zur Tumorthherapie aus den genannten Gründen abzulehnen.



S. Wirz
Für den Arbeitskreis Tumorschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. S. Wirz
Abteilung für Anästhesie, Interdisziplinäre Intensivmedizin, Schmerzmedizin/ Palliativmedizin – Zentrum für Schmerzmedizin, CURA – katholisches Krankenhaus im Siebengebirge
Schülgenstr. 15, 53604 Bad Honnef, Deutschland
stefan.wirz@cura.org

Interessenkonflikt. H. Hofbauer, M. Schenk, K. Kieselbach und S. Wirz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Alinejad S, Kazemi T, Zamani N et al (2015) A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI J* 14:577–600
2. Anghelescu DL, Patel RM, Mahoney DP et al (2016) Methadone prolongs cardiac conduction in young patients with cancer-related pain. *J Opioid Manag* 12:131–138
3. Bajwa SJ, Anand S, Kaur G (2015) Anesthesia and cancer recurrences: the current knowledge and evidence. *J Cancer Res Ther* 11:528–534
4. Buggy DJ, Borgeat A, Cata J et al (2015) Consensus statement from the BJA Workshop on cancer and anaesthesia. *Br J Anaesth* 114:2–3
5. Bundscherer A, Malsy M, Gebhardt K et al (2015) Effects of ropivacaine, bupivacaine and sufentanil in colon and pancreatic cancer cells in vitro. *Pharmacol Res* 95–96:126–131
6. Friesen C, Hormann I, Roscher M et al (2014) Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma. *Cell Cycle* 13:1560–1570
7. Friesen C, Roscher M, Hormann I et al (2013) Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation. *Oncotarget* 4:677–690
8. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L et al (2002) Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling

- and promotes breast tumor growth. *Cancer Res* 62:4491–4498
9. Harimaya Y, Koizumi K, Andoh T et al (2002) Potential ability of morphine to inhibit the adhesion, invasion and metastasis of metastatic colon 26-L5 carcinoma cells. *Cancer Lett* 187:121–127
 10. Heaney A, Buggy DJ (2012) Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth* 109(Suppl 1):i28–i17
 11. Huang H, Benzonana LL, Zhao H et al (2014) Prostate cancer cell malignancy via modulation of HIF-1alpha pathway with isoflurane and propofol alone and in combination. *Br J Cancer* 111:1338–1349
 12. Ismail H, Ho KM, Narayan K et al (2010) Effect of neuraxial anaesthesia on tumour progression in cervical cancer patients treated with brachytherapy: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth* 105:145–149
 13. Malsy M, Gebhardt K, Gruber M et al (2015) Effects of ketamine, s-ketamine, and MK 801 on proliferation, apoptosis, and necrosis in pancreatic cancer cells. *BMC Anesthesiol* 15:111. doi:10.1186/s12871-015-0076-y
 14. Minkowitz HS, Scranon R, Gruschus SK et al (2014) Development and validation of a risk score to identify patients at high risk for opioid-related adverse drug events. *J Manag Care Spec Pharm* 20:948–958
 15. Nguyen J, Luk K, Vang D et al (2014) Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer. *Br J Anaesth* 113(Suppl 1):i4–i13
 16. Piegeler T, Votta-Velis EG, Liu G et al (2012) Antimetastatic potential of amide-linked local anesthetics: inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory Src signaling independent of sodium channel blockade. *Anesthesiology* 117:548–559
 17. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspari L et al (2000) The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 90:1411–1414
 18. Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A et al (2004) Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation* 11:255–260
 19. Snyder GL, Greenberg S (2010) Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 105:106–115
 20. Tegeger I, Grosch S, Schmidtko A et al (2003) G protein-independent G1 cell cycle block and apoptosis with morphine in adenocarcinoma cells: involvement of p53 phosphorylation. *Cancer Res* 63:1846–1852
 21. <http://www.dgn.org/presse/pressemitteilungen/3040-gliomtherapie-mit-methadon-bisher-nur-experimentell-getestet-wirkung-beim-menschen-voellig-unklar>. Zugriffen: 14.12.2016

Excellence Research Award 2016 für Akupunkturforschung

Wissenschaftliche Studie zu spinaler Wirkung der Akupunktur mit renommiertem internationalen Preis ausgezeichnet



Prof. Dr. S. N. Willich (Vorsitzender der Jury), die Preisträger Christine Wade, MPH, Prof. C. Wang, P. Bäuml, MSc, MPH, PD Dr. D. Irnich und Dr. K. Cesnulevicius (Biologische Heilmittel Heel GmbH, Baden-Baden) [v.l.n.r.]

Für ihre wissenschaftliche Studie mit dem Titel „Akupunktur-induzierte Veränderungen der Druckschmerzschwelle durch segmentale Hemmung – eine randomisierte, kontrollierte Studie“ wurde ein Forscherteam um Petra Bäuml, MSc, MPH und PD Dr. med. Dominik Irnich mit dem renommierten „Excellence in Integrated Medicine Research Award 2016“ in der Kategorie Grundlagenforschung ausgezeichnet. Petra Bäuml ist Mitglied des Wissenschaftszentrums der DÄGfA und wissenschaftliche Mitarbeiterin der Interdisziplinären Schmerzambulanz am Campus Innenstadt der LMU München. Seit 2009 führt sie klinische und experimentelle Studien im Bereich der Akupunktur und Schmerzforschung durch. Dominik Irnich ist Leiter der Interdisziplinären Schmerzambulanz am Campus Innenstadt der LMU München und 1. Vorsitzender der Deutschen Ärztesgesellschaft für Akupunktur e.V. (DÄGfA).

Die Preisträger konnten in ihrer Arbeit erstmals die besondere Bedeutung der spinalen Hemmung für die Akupunkturwirkung beschreiben (Bäuml PI, Benedikt F, Bader J, Fleckenstein J, Irnich D, Acupuncture induced changes of the pressure pain threshold are mediated by segmental inhibition – a randomized controlled trial. *PAIN*, 2015, 156(11):2245-55). Die Wirkung der Akupunktur wurde mittels einer Quantitativen Sensorischen Testung (QST) objektiviert – einem standardisierten Testverfahren, welches vom Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelt wurde. Untersucht wurde die Wirkung der manuel-

len Akupunktur und der Elektro-Akupunktur auf das sensorische Profil von gesunden Probanden im Vergleich zu keiner Intervention. Durch einen komplexen Versuchsaufbau gelang es dabei zwischen lokaler, spinaler und cerebraler Wirkung zu differenzieren.

Der seit 2012 vergebene internationale Preis berücksichtigt innovative und herausragende Wissenschaftsprojekte im Bereich der Integrativen Medizin. Jeweils 10.000 Euro in zwei unterschiedlichen Kategorien werden vergeben: in der Grundlagen- und der klinischen Forschung. Preisträger im Bereich der klinischen Forschung sind Prof. C. Wang, Boston und C. Wade, MPH, Columbia University. Die Preisverleihung fand während der diesjährigen Jahrestagung der European Society of Integrative Medicine (ESIM) in Budapest statt.

Die European Society of Integrative Medicine e.V. ist ein internationaler Verein mit dem Ziel, Wissenschaft, Forschung, Ausbildung und Fortbildung zu fördern, Evidenz basierende, herausragende medizinische Versorgung zu unterstützen und Richtlinienempfehlungen für den Bereich der Integrativen Medizin zu Verfügung zu stellen. Integrative Medizin ist die Interaktion zwischen konventioneller und komplementärer Medizin, die sich auf Evidenz basierende Forschungsergebnisse stützt. Die ESIM ist ein gemeinnütziger Verein.

DÄGfA - Deutsche Ärztesgesellschaft für Akupunktur e.V.
 Würmtalstraße 54
 81375 München
 Tel. 089 / 710 05-11; Fax 089 / 710 05-25
presse@daegfa.de; www.daegfa.de