

Methadon – ein essentielles Medikament in der Palliativmedizin

Hans-Jörg Hilscher, Iserlohn

Methadon weist gegenüber den Opiaten mit ihrem teils hochkomplexen Stoffwechsel ebenso wie im Vergleich zu transdermalen Opioidsystemen viele Vorteile auf. Die Referenzsubstanz Morphin zum Beispiel braucht eine funktionierende Leber, die viele Palliativpatienten, unter anderem wegen Metastasen oder Zytostaseschäden, nicht mehr haben, um in die eigentliche Wirksubstanz Morphin-6-Glucuronid verstoffwechselt zu werden.

Bei der Umwandlung in das aktive (analgetisch wirksame) Morphin-6-Glucuronid entsteht leider auch die neurotoxische Substanz Morphin-3-Glucuronid, die epileptogen ist (Jackson-Anfälle) und für die bisweilen auftretende Hyperalgesie verantwortlich ist [1, 2]. Ausscheidungsorgan für die Glucuronide aller Opiate also auch von Oxycodon und Hydromorphon ist die Niere, ein in der Palliationssituation häufig nicht verlässliches Organ.

Ursachen für Niereninsuffizienz bei Palliativpatienten gibt es viele: Alter, Zytostatikatherapie, Exsikkose, Diabetes und nicht zuletzt die Kachexie. Glucuronide haben des Weiteren häufig Wirkungen wie Steroidhormone auf Sexualfunktionen und die Regulation der Glucose. Sie bewirken Dysphorien und erzeugen so den „grantelnden Patienten“. Neuerdings werden Opiatnebenwirkungen oft mit Cannabinoiden maskiert, was aber auch zur Erwei-

terung des Nebenwirkungsspektrums der Opiate um das der Cannabinoide führt. Toxische Stoffwechselprodukte von Hydromorphon und Oxycodon, eben jene Glucuronide, kumulieren in der Langzeittherapie. Der unter allen Opiaten/Opioiden durch μ -Rezeptoren in der Hypophyse vermittelte Hypogonadismus wird durch sie verstärkt [3].

Enteral retardierte Opiate

Die enterale Retardierung der Opiate ist vielen Störungen unterworfen und fragil gegenüber Alkohol sowie dem versehentlichen Zerkauen, was beides zu Intoxikationen führen kann. Schon 20%ige alkoholische Lösungen wie Likör können die Gesamtmenge der Retardtablette extrahieren [4]. Die dramatische atemdepressorische Wirkung der somit rasch anflutenden Substanz Oxycodon wird in den USA in Kombination mit Midazolam zu Hinrichtungszwecken missbraucht [5], der Kick der bei dieser schnellen Resorption auftritt führte zur dortigen Opiatepidemie. Jeden Tag sterben in den USA 170 Menschen an Oxycodon und Fentanyl. Die Zahlen der durch Methadon zu Tode kommenden Menschen sind hingegen seit Jahren rückläufig, da Methadon keinen „Kick“ auslöst. Trotz dieser erschreckenden Bilanz wird in Deutschland die Verwendung von Fentanyl, Oxycodon und Hydromorphon für sicherer erachtet als die von Methadon. Fentanyl ist aus den „verbrauchten“ Pflastern leicht durch Kochen oder Alkohol zu extrahieren. Alle Pflaster haben Restinhalte von 10–70 %, was der absoluten Menge von 7–17 mg bei einem 75 $\mu\text{g}/\text{h}$ Pflaster entspricht. Das sind 840–2040 mg Morphinäquivalent und 80 mg Methadonäquivalent (~160 Tropfen).

Die langsame Freisetzung der enteral retardierten Opiate über die volle Länge des Darms führt zu hohen Konzentrationen dieser obstipierenden Substanzen im gesamten Lumen. Kombinationen



Dr. med. Hans-Jörg Hilscher
info@pkdnil.de

mit Opiatantagonisten, die auf diese Weise das Problem der Obstipation lösen wollen, führen zu weiteren, leider oft nicht beachteten Problemen. Der First-Pass-Effekt des zu laxierenden Zwecken hinzugefügten Naloxons in der Leber klappt oft nicht – z. B. bei durch Metastasen oder anderweitig geschädigter Leber (siehe oben). Es kommen also Agonist sowie Antagonist gleichzeitig in den großen Kreislauf und es kann so keine Analgesie entstehen.

Methadon – aktueller Stand

Methadon weist derartig komplexe Probleme trotz gegenteiliger Beschreibungen in den deutschsprachigen Lehrbüchern nicht auf. Diese Lehrbücher beziehen sich auf Erkenntnisse aus Hochdosisstudien aus den 50ern und 60ern des letzten Jahrhunderts. Auch die darin vielfach beschriebene starke atemdepressorische Wirkung ist nicht anders als bei anderen Opiaten/Opioiden und setzt erst ein, wenn eine über die vollständige Analgesie hinausgehende, also zu hohe Dosierung,

Tabelle 1: Umrechnungstabelle analgetische Potenz Morphin/Methadon zur Interpolation (mod. nach [6]).

Morphindosis	Morphin zu Methadon	Methadondosis in Prozent Morphin
≤ 100 mg	3 zu 1	33,3
101 bis 300 mg	5 zu 1	20,0
301 bis 600 mg	10 zu 1	10,0
601 bis 800 mg	12 zu 1	8,3
801 bis 1000 mg	15 zu 1	6,7
≥ 1001 mg	20–30 zu 1	5,0–3,3

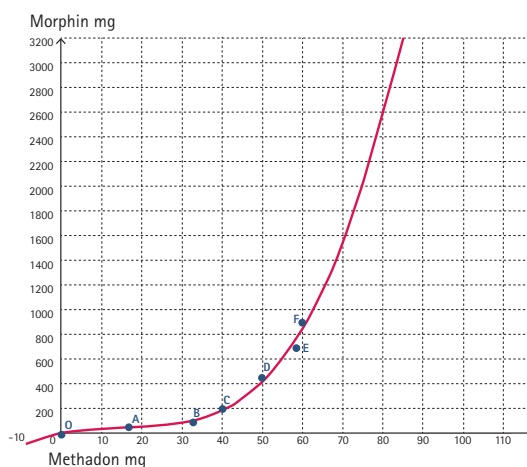


Abbildung 1: Graph nach Äquivalenztabelle von Ayonrinde [6] zur besseren Interpolation.

verwendet wird. Erst seit der Australier Ayonrinde sich 2000 erneut dem Thema des Methadons in der (Tumor-)Schmerztherapie widmete, entstanden neue Daten und eine verlässliche Umrechnungstabelle [6] (Tabelle 1, Abbildung 1).

Die Plasmahalbwertszeit von Methadon liegt bei idealen 20–24 Stunden. Die vielfach beschriebenen ewig langen Ausscheidungszeiten (teils mehr als 72 Stunden) basieren auf seiner hohen Lipophilie und der damit verbundenen Depotbildung in ZNS und vor allem in der Lunge (150fache des Plasmaspiegels) sowie in Fettgewebe und Muskulatur. Es

bildet sich ein Fließgleichgewicht aus, ohne welches eine jahrzehntelange Substitutionsbehandlung wegen der vielfach kolportierten Kumulationsgefahr immer tödlich enden müsste. Methadon wird kompetitiv renal und hepatisch ausgeschieden, als EDDP (2-Ethyl-1,5-dimethyl-3,3-diphenyl-pyrrolidin) oder eben als Methadon [7]. Interaktionen mit Medikamenten, die den enzymatischen Abbau über Cytochrom P450 (CYP) in EDDP blockieren, haben deswegen auch nur marginale klinische Effekte, da in diesem Fall die Ausscheidung des nicht metabolisierten Methadons ansteigt. Alkalischer Urin ist ein Exkretionshindernis für den renalen Weg, aber in der Palliativmedizin ein sehr unwahrscheinliches Geschehen, da die Patienten meist katabol, d. h. azidotisch sind. Schwankende Wirkspiegel, die die sogenannten „Durchbruchsschmerzen“ bei den enteral retardierten Opiaten durchlassen, sind schon nach zwei Tagen nicht mehr vorhanden, es tritt ein *steady state* ein. Die mentalen Einschränkungen (das Gefühl, den Kopf nicht frei zu kriegen), die von Opiaten hervorgerufen werden, sind nicht vorhanden, im Gegenteil, adrenerge, noradrenerge und serotoninerge Effekte machen wach und reduzieren Depressionen. Patienten beschreiben den Effekt durch die Rotation auf Methadon als ein „Wachwerden“. Dies ist ein Grund, warum die serotoninergen Antidepressiva unter Methadon in reduzierter Dosis gegeben werden sollten (Cave! serotoninerges Syndrom).

Methadon ist die einzige chirale Substanz unter den Opioiden/Opiaten und besteht somit aus zwei Wirksubstanzen nämlich Dextromethadon (D-Methadon) und Levomethadon (L-Methadon, L-Polamidon R) bei gleicher Strukturformel.

Levomethadon gehört zu den stärksten μ -Agonisten die ambulant zur Verfügung stehen, nur Fentanyl ist potenter, aber wegen der kurzen Wirkdauer nur als transdermales Retardsystem verfügbar, welches ein vorhandenes Unterhautfettge-

webe und eine funktionierende kapilläre Perfusion der Haut erfordert. Beides sind Voraussetzungen, die der Palliativpatient im Laufe der Zeit immer weniger bietet, was vor allem in der Terminalphase zu sicherlich nicht mehr ausreichender Analgesie führt. In der Tabelle sind die Äquivalenzdosen von Methadon zu Fentanylplastern angegeben.

Bewährt hat sich (mittlerweile mehrere hundert Mal) beim Wechsel von transdermalen Systemen sowie parenteralen Applikationsformen auf orales Methadon das folgende Vorgehen: Um 17:00 Uhr Pflaster abnehmen bzw. Pumpe, Infusomat oder Perfusor abstellen, dann um 20:00 Uhr mit der halben errechneten Tagesäquivalenzdosis beginnen und im Rhythmus 8:00 Uhr/20:00 Uhr fortfahren, schmerzadaptierte Änderungen nach oben oder unten in Schritten von 5–10 Tropfen morgens und abends (Tabelle 2). Eine Rescuemedikation wäre bis 2 x 10 Tropfen zusätzlich, dann Tagesdosisanpassung!

Tabelle 2: Äquivalenzdosen Fentanyl TTS / Methadon.

12 µg Fentanyl TTS ~ 2 x 10 Tr. Methadon
25–50 µg Fentanyl TTS ~ 2 x 20–25 Tr. Methadon
75–100 µg Fentanyl TTS ~ 2 x 30–35 Tr. Methadon
125–175 µg Fentanyl TTS ~ 2 x 40–50 Tr. Methadon
Die µg-Angaben bedeuten jeweils einschließlich beider Pflastergrößen

Vorteile des Razemates

Dextromethadon, das bei der Methadonsynthese zu 50 % mit Levomethadon zusammen entsteht, ist das stärkste bekannte Antitussivum (wie viele Patienten mit pulmonalen Affektionen werden von Husten gequält!) sowie ein NMDA-Rezeptor-Antagonist ähnlich dem Ketamin [8]. Dies bedeutet, dass diese rechtsdrehende Substanz zwei weitere Vorteile in das Paket Methadonrazemat einbringt:

Methadon ist gut gegen neuropathische Schmerzen wirksam und blockiert über den NMDA-Rezeptor die Downregulation der μ -Rezeptoren, bzw. hebt sie bereits bei der ersten Anwendung auf. So wird die Toleranzentwicklung unmöglich und beim Wechsel von anderen reinen μ -Agonisten auf Methadon antagonisiert. Die vielzitierte QT-Zeitverlängerung die über die Herg-Kanäle vermittelt wird, wird erst bei Dosen über 100 mg Methadon pro Tag feststellbar. Dies entspricht 2 x 100 Tropfen! bzw. über 3 g Morphin. Das bedeutet, dass 90 % aller Tumorschmerzpatienten ohne kardiale Nebenwirkungen therapiert werden können [9]. Die Apoptoseinduktion über diese Kanäle ist aber bereits in Dosen unter dieser Grenze feststellbar [10, 11].

Einer der großen Vorteile dieses Razemates (chirale Mischung) ist, dass sie transmucosal wirksam ist, also nicht geschluckt werden muss, sondern bis zum letzten Atemzug buccal verabreicht werden kann. Dies ermöglicht eine sichere Analgesie bis zum Tod. Sollten Durchbruchsschmerzen, die unter diesem Regime selten sind, auftreten, kann jederzeit mit demselben Medikament reagiert werden. Durch die rasche transmucosale Resorption tritt eine Analgesie mit zirka fünf Minuten ähnlich schnell ein wie bei nasalem Fentanyl, welches am liegenden Patienten kaum zu applizieren ist. Ein ideales Medikament für die Tumorschmerztherapie, die von den deutschen Onkologen wohl nicht ausreichend beherrscht wird [12–15].

Nebenwirkungen

- Bis auf die Obstipation verschwinden alle Nebenwirkungen in Tages- bis Wochenfrist. Als Abführmittel stehen Macrogol und Natriumpicosulfat auf die Dauer zur Verfügung (bei schweren Fällen: drei Esslöffel Mannitol in 100 ml Rotwein gemischt mit 100 ml Orangensaft).

- Übelkeit entsteht durch Triggerung des Brechzentrums im Hirn. Dies kann meist vollständig durch Levomepromazin blockiert werden. Das Hirn gewöhnt sich meist nach 14 Tagen an die Anwesenheit von Methadon.
- Benommenheit und Schwindel müssen manchmal für ein paar Tage toleriert werden.
- Alpträume können bei allen Opioiden/Opiaten lästig werden.
- Verwirrtheit ist kein Zeichen für eine Nebenwirkung oder Überdosierung. Dafür gibt es in der analgetischen Therapie immer eine andere Ursache.
- Muskelzuckungen und unerträgliche Müdigkeit sind Zeichen von zu hoher Dosis. Bei Kombination mit Pregabalin auftretendes Muskelzucken ist meist Folge des Pregabalins.

Methadon und Tumoren

Methadon und Tumoren sind ein Thema, seit Frau Dr. Friesen 2007 ihre Beobachtungen der μ -Rezeptor vermittelten Apoptoseinduktion sowie der ebenfalls dadurch vermittelten intrazellulären Konzentrationssteigerung von Zytostatika an multiplen Tumorzellen veröffentlichte. Tumorzellen sind laut diesen Arbeiten mit μ -Rezeptordichten versehen, die um 100–1000-mal höher sind als die gesunder Zellen [16]. Nicht nur ich sehe Tumorpatienten, die unter Methadon länger und besser leben als unter retardiertem Morphin, auch die größte Studie die es dazu gibt von Krebs et al. von der US-Behörde *Department of Veterans Affairs* sieht das mit Signifikanz an fast 30.000 Patienten [17]. Opiate scheinen darüber hinaus Tumorpromotoren zu sein [18].

Durch Zufall stieß ich auf einen Effekt, der seit zehn Jahren für mich eine Crux in der Palliativmedizin erträglicher gestaltet. Eine Kombination aus 0,2 mg MTX/kg Körpergewicht oral pro Woche mit vorausgehender Supplementierung von 5 mg Folsäure über drei Tage (Mucositisprophylaxe)

sowie 8 mg Dexamethason, 25 mg Spironolacton und 10 mg Torasemid am Morgen, lassen maligne Ergüsse wie Aszites etc. verschwinden, wenn nicht schon mit dem Albuminablassen (Punktion) begonnen wurde. Das onkotische Defizit, das entsteht, wenn einmal mehrere Liter eiweißhaltiger Erguss abgelassen wurde, ist nicht mehr kompensierbar. Alles natürlich unter einer Gabe von ca. 2 x 10 mg Methadon (entspricht 2 x 20 Tropfen der Rezeptur).

Glioblastome sind unter der Wirkverstärkung durch Methadon nebenwirkungsfreier und effektiver durch eine sogenannte metronomische Therapie mit Temozolomid angebar, d. h. man gibt täglich ein DreiBigstel der monatlichen Kumulativdosis der Standardtherapie (Stupp), was meist so um 60 mg/Tag liegt, eventuell mit einmal wöchentlicher Gabe von 40 mg Lomustin kombiniert. Tabelle 3 zeigt mein Ausdosierungsschema.

Tabelle 3: Mein Ausdosierungsschema

	8:00 Uhr	20:00 Uhr
Tag 1	5 Tr.	5 Tr.
Tag 2	10 Tr.	10 Tr.
Tag 3	15 Tr.	15 Tr.
Ab Tag 7	20 Tr.	20 Tr.

- Wenn 2 x 20 Tr. gut vertragen werden, individuelle Steigerung auf 2 x 25–35 Tr.
- Wichtig ist für die ersten 14 Tage eine begleitende Antiemese mit 2 Tr. Levomepromazin 15 min. vor dem Methadon.
- Bei nicht ausreichender antiemetischer Wirkung von Levomepromazin und/oder Inappetenz anderer Ursache 4 mg Dexamethason morgens für 7–10 Tage.

Rechtliche Aspekte

Methadon ist in Deutschland nicht als Fertigarzneimittel zur Schmerztherapie im Handel. Möchte man dieses Arzneimittel dennoch verschreiben, muss der Arzt zur Rezeptur greifen. Auf das Betäubungsmittelrezept (BtM-Rezept) gehört dann Folgendes:

- Methadonhydrochlorid 1g
- Kaliumsorbat 0,14 g
- Zitronensäure wasserfrei 0,07 g
- Aqua purificata ad 100 ml in Pipettenflasche (wichtig für konstante Tropfengröße!)
- gemäß schriftlicher Anweisung

Erläuterungen: Ein Gramm Methadonhydrochlorid ist das Racemat aus 500 mg Levomethadon und 500 mg Dextromethadon. Eine Pipettenflasche ist wichtig für die konstante Tropfengröße.

Alle Fertigarzneimittel mit dem racemischen Methadon sind in der Bundesrepublik nur mit der Indikation Drogensatztherapie zugelassen, was bedeutet, dass man zur Verschreibung dieser Spezifikationen die Zulassung zur Drogensatztherapie der zuständigen KV braucht. Da Methadon zur Tumorschmerztherapie seit Mitte 2017 von der WHO als essenzielles Medikament gelistet ist [19] und die Bundesopiumstelle kein Hindernis für diese Indikation sieht, ist die Verordnung des Razemates zur Schmerztherapie auch kein Off-Label-Use. Die Indikation einer Rezeptur ergibt sich aus der Indikation der Grundsubstanz, siehe dazu WHO. Jeder Arzt in Deutschland und Österreich ist zur Verordnung der Rezeptur berechtigt.

Patienten dürfen nach 14 Tagen konstanter Therapiedosis wie unter anderen Opiaten/Opioiden ein KFZ führen. Innerhalb des Schengenraums sollte ein Opioidausweis mitgeführt werden, außerhalb eine Notwendigkeitsbescheinigung der Gesundheitsämtes nach Artikel 75 des Schengener Abkommens. ●

Referenzen

1. Freye E. Opiode in der Medizin. 7. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2008: 132.
2. Christrup LL. Morphine metabolites. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41(1 Pt 2): 116–22.
3. Hashiguchi Y, Molina PE, Abumrad NN. Morphine-3-glucuronide: hyperglycemic and neuroendocrine potentiating effects. Brain Res 1995; 694(1-2): 13–20.
4. Retardierte Opiode und das Alkohol-Interaktionsrisiko. Deutsche Apotheker Zeitung 2010; 32: 26.
5. Wikipedia Dennis McGuire (Mörder). Verfügbar unter [https://de.wikipedia.org/wiki/Dennis_McGuire_\(M%C3%B6rder\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Dennis_McGuire_(M%C3%B6rder)) [Letzter Zugriff: 12.09.18].
6. Ayonrinde OT, Bridge DT. The rediscovery of methadone for cancer pain management. Med J Aust 2000; 173(10): 536–40.
7. Kluschke M, Bruggmann P, Falcato L. Methadon und Stereochemie. Arud Zentren für Suchtmedizin. Evaluation und Forschung. Info 02/2011.
8. Patentanmeldung DE69837387T2 13.12.2007 EP Veröffentlichungsnummer 0001003494 Titel (d)-Methadon, ein nicht-opioides Schmerzmittel.
9. Stallvik M, Nordstrand B, Kristensen Ø et al. Corrected QT interval during treatment with methadone and buprenorphine – relation to doses and serum concentrations. Drug Alcohol Depend 2013; 129(1-2): 88–93.
10. Wang H, Zhang Y, Cao L et al. HERG K+ channel, a regulator of tumor cell apoptosis and proliferation. Cancer Res 2002; 62(17): 4843–8.
11. Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ et al. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. J Pharmacol Exp Ther 2002; 303(2): 688–94.
12. Tumorpatienten bei Schmerztherapie unterversorgt. Verfügbar unter: <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/article/945554/online-befragung-zeigt-tumorpatienten-schmerztherapie-unterversorgt.html> [Letzter Zugriff 12.09.18].
13. Tumorschmerz, lass nach! Medical Tribune 53. Jahrgang Nr. 20, 18. Mai 2018.
14. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. J Clin Oncol 2001; 19(11): 2898–904.
15. Hanks GW, Conno F, Cherny N et al.; Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001; 84(5): 587–93.
16. Friesen C, Roscher M, Alt A 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.
17. Krebs EE, Becker WC, Zerzan J et al. Comparative mortality among Department of Veterans Affairs patients prescribed methadone or long-acting morphine for chronic pain. Pain 2011; 152(8): 1789–95.
18. Singleton PA, Moss J, Karp DD et al. The mu opioid receptor: A new target for cancer therapy? Cancer 2015; 121(16): 2681–8.
19. WHO updates Essential Medicines List with new advice on use of antibiotics, and adds medicines for hepatitis C, HIV, tuberculosis and cancer. Verfügbar unter: <http://www.who.int/news-room/detail/06-06-2017-who-updates-essential-medicines-list-with-new-advice-on-use-of-antibiotics-and-adds-medicines-for-hepatitis-c-hiv-tuberculosis-and-cancer> [Letzter Zugriff 12.09.18].