



Frühstücksseminar, Conclusio 1+2 - Ebene C2

23.03.2017, 08:00 – 08:50

## Methadon - ein Opioid mit Zusatznutzen



Der Schmerz

February 2017, Volume 31, [Issue 1](#), pp 2–4

## Einsatz von Methadon zur Unterstützung der onkologischen Therapie?

Eine Stellungnahme des Arbeitskreises Tumorschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft



Frau c. Friesen:  
Diplom Chemikerin  
Krebsforschungslabor Uni Ulm

2007 Forschungsprojekt :  
Untersuchung der molekulare  
Mechanismen verschiedener Opioid-  
Leukämiezellen



Dr. med. Hans-Jörg Hilscher    Bild: Birgit Rauter

Herr Dr. Hilscher  
HA u Palliativmediziner in Iserlohn



Herr Dr. Hilscher  
HA u Palliativmediziner in Iserlohn

Patienten, die mit Methadon zur Schmerztherapie behandelt wurden lebten länger und hatten bessere Lebensqualität

Frau c. Friesen:  
Diplom Chemikerin  
Krebsforschungslabor Uni Ulm

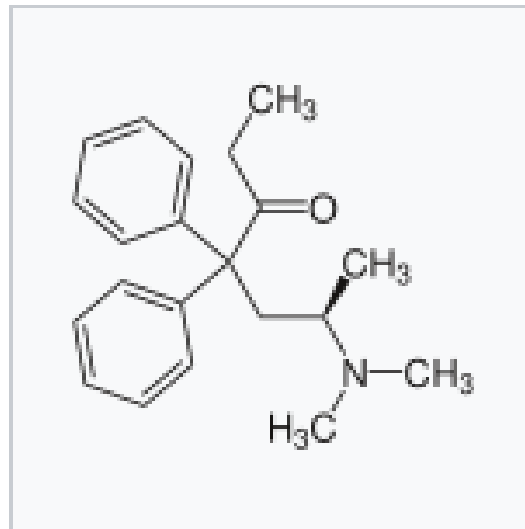
Leukämiezellen unter Zugabe von D,L Methadon starben



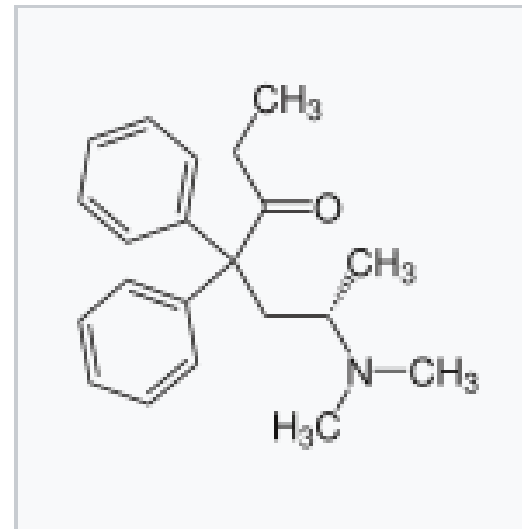
## Methadon - Historie

- synthetisches Opioid
- 1939 durch die Firma IG Farben in Deutschland auf den Markt
- 1941 patentiert; 1945 Aufhebung d Patentes
- 1947 als Analgetikum zugelassen
- 1949 von Höchst das L -Polamidon auf den Markt
- L - Polamidon reiner Agonist am mü Rezeptor (doppelt so stark)
- Methadon seit 1960 als Substitutionsmittel

## Racemant: 1:1 Gemisch von 2 spiegelbildlichen Molekülen



Levomethadon oder L-  
Methadon



Dextromethadon oder D-  
Methadon

- Levomethadon : mü Agonist
- Dextromethadon : Agonist am NMDA Rezeptor



## D,L Methadon

- lipidlöslich
- wird über die Leber synthetisiert
- lange HWZ
- 1xtgl. Gabe
- Eliminations HWZ schwankt von 7- 65h
- Metabolisierung folgt über Cyt P4503A4



## D,L Methadon

Studie von Palmiere et al 2011:

- lokale Wirkung z.B. Mykositits
- offene Wunden dort als Pulver angewandt



## Wirkung von D,L Methadon auf die Tumorzelle

- Tumorzellen besitzen 1000 bis 10000fach mehr  $\mu$  Rezeptoren als gesunde Zellen
- verhindert die Downregulation der  $\mu$ Rezeptoren
- Apoptoseinduktor über cAMP
- beseitigt antiapoptische Moleküle
- in Kombination mit Zytostatika führt es zu einer Wirkverstärkung, indem es die Exkretion d. Zytostatika aus der Zelle hemmt
- verhindert Reperaturmechanismen der Krebszelle





Cell Cycle. 2014;13(10):1560-70. doi: 10.4161/cc.28493. Epub 2014 Mar 12.

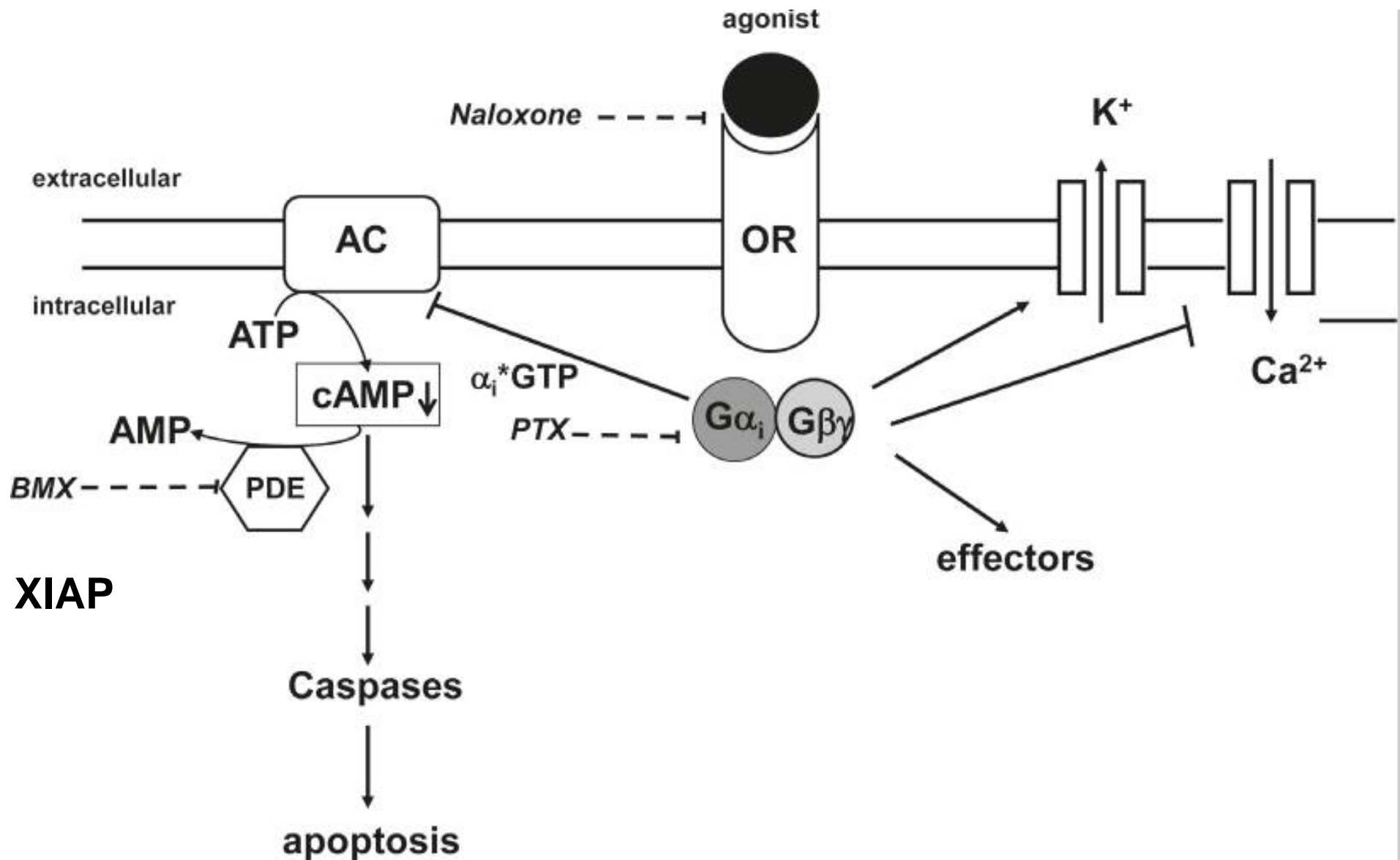
## **Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma.**

Friesen C<sup>1</sup>, Hormann I<sup>1</sup>, Roscher M<sup>1</sup>, Fichtner I<sup>2</sup>, Alt A<sup>3</sup>, Hilger R<sup>4</sup>, Debatin KM<sup>5</sup>, Miltner E<sup>1</sup>.

## **Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation**

Claudia Friesen,<sup>1,2</sup> Mareike Roscher,<sup>1,2</sup> Inis Hormann,<sup>1,2</sup> Iduna Fichtner,<sup>3</sup> Andreas Alt,<sup>2</sup> Ralf A. Hilger,<sup>4</sup> Klaus-Michael Debatin,<sup>5</sup> and Erich Miltner<sup>1,2</sup>

[Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ►



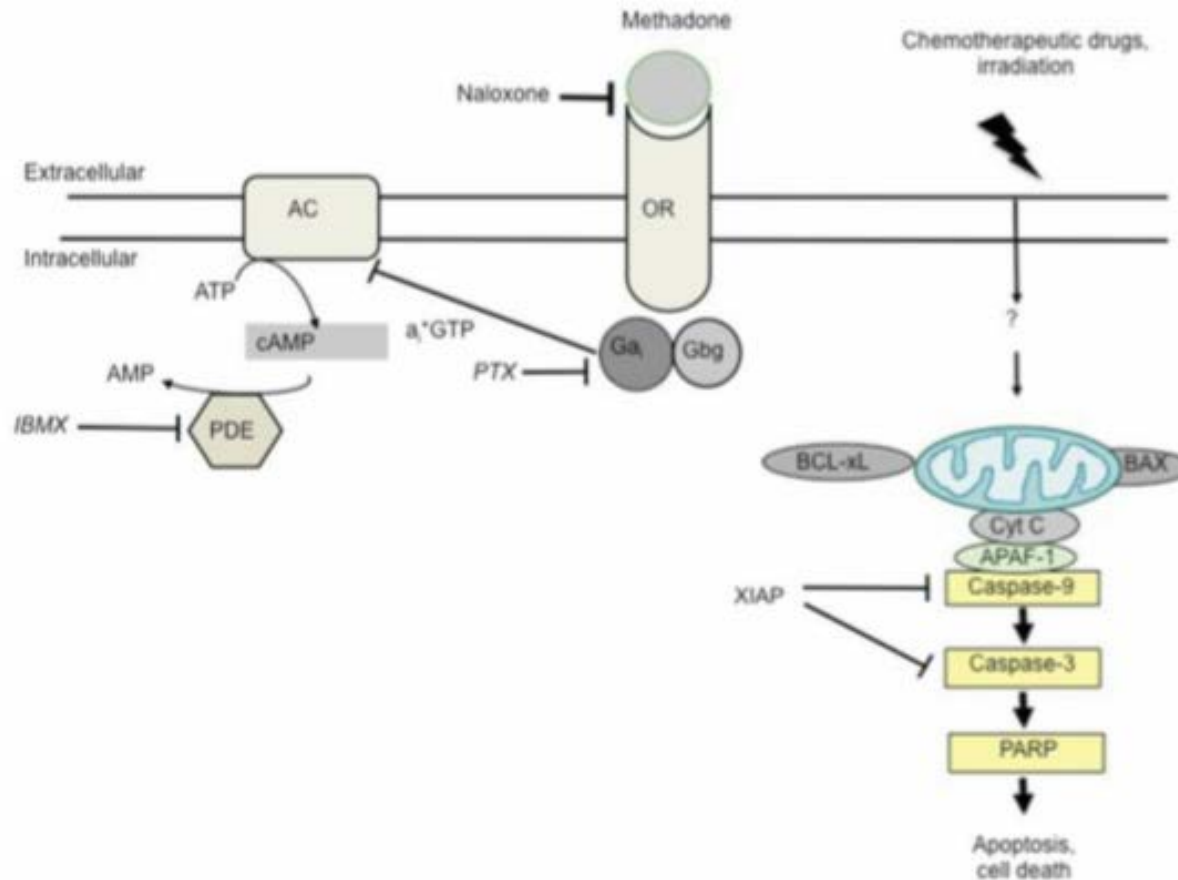
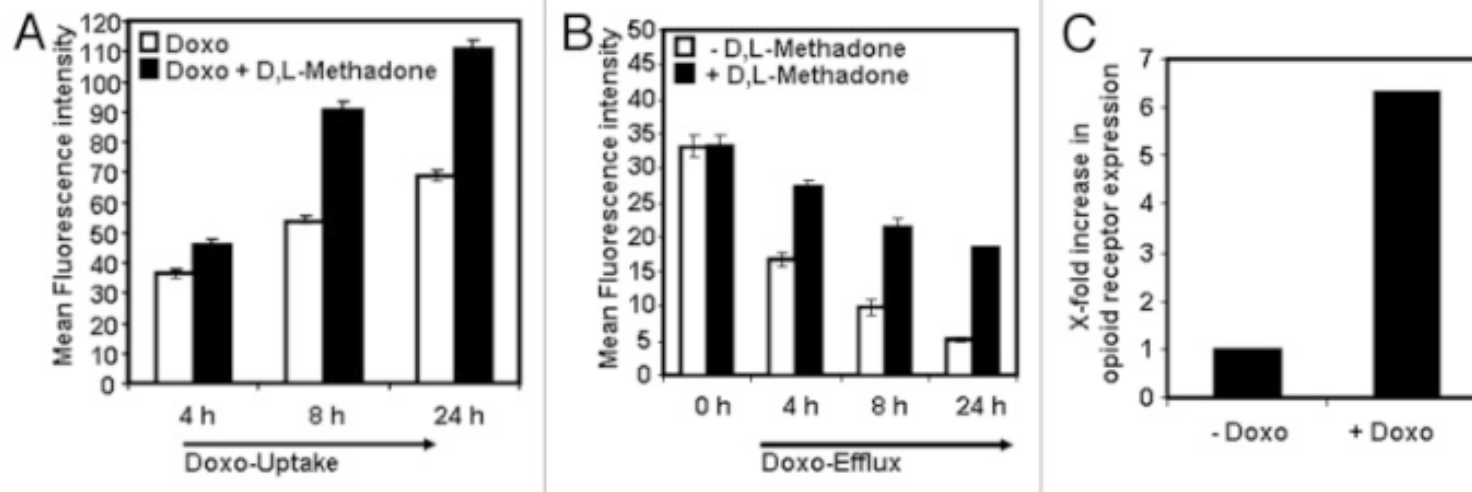
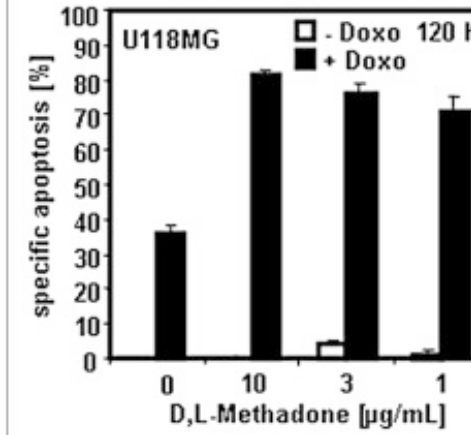
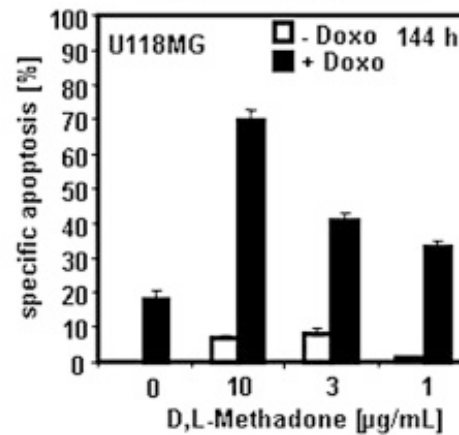
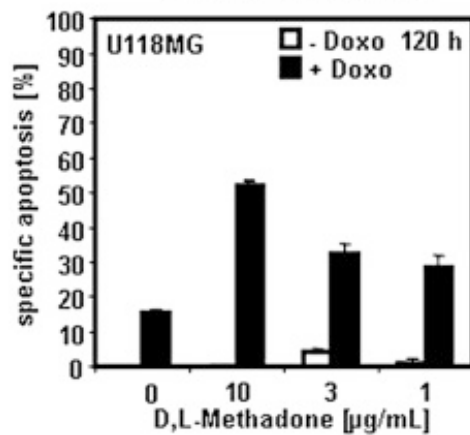
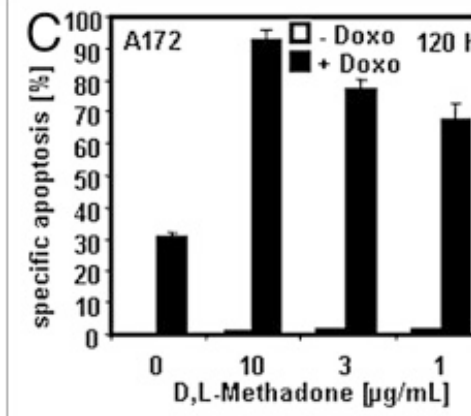
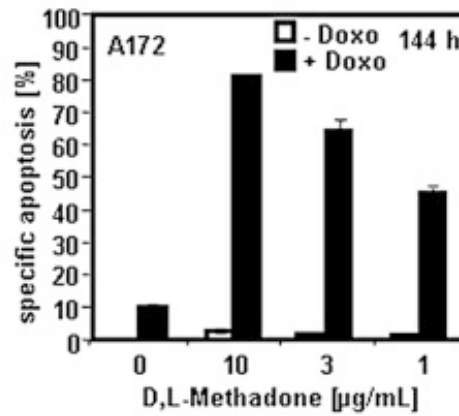
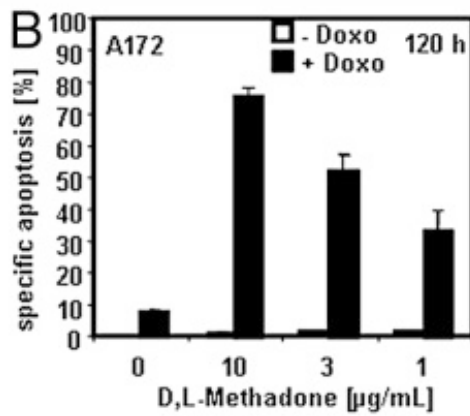
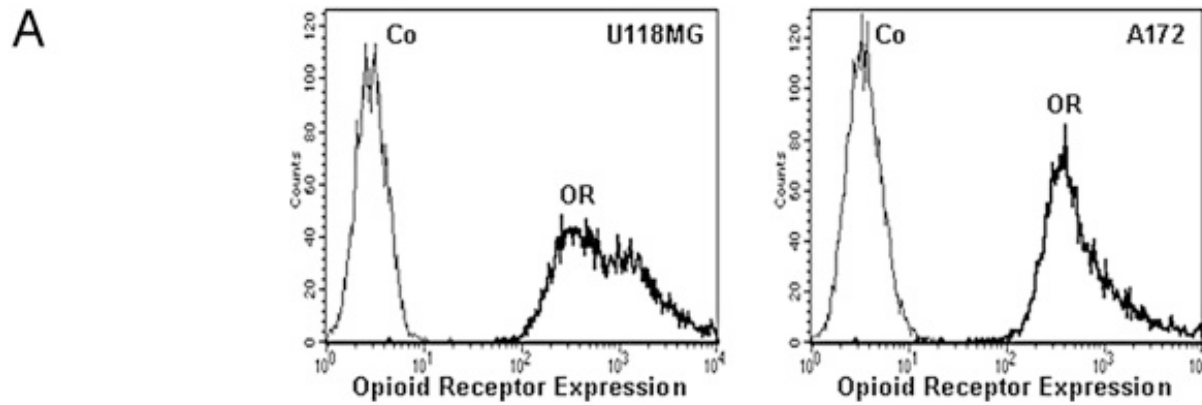
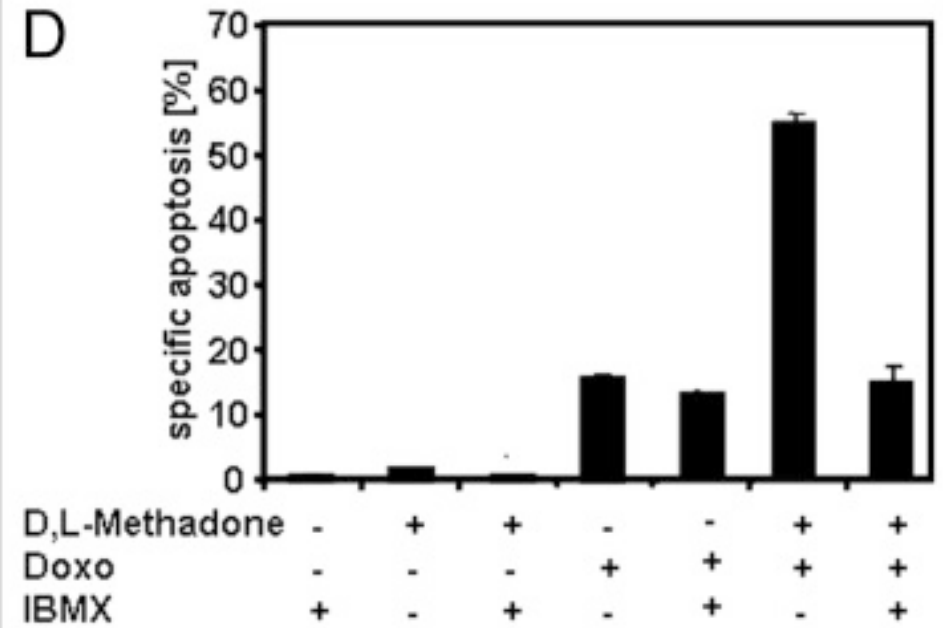
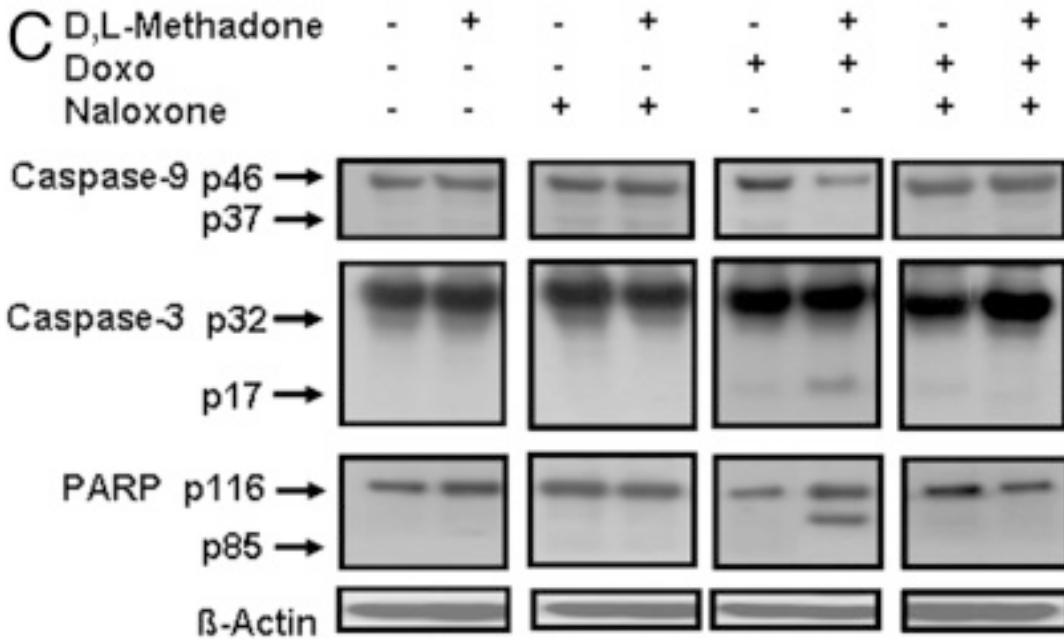
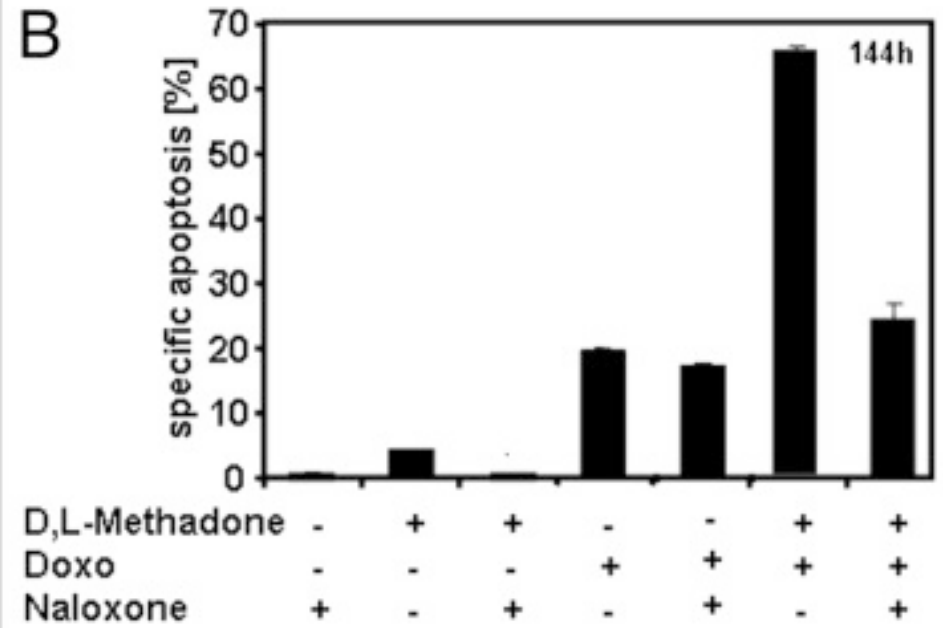
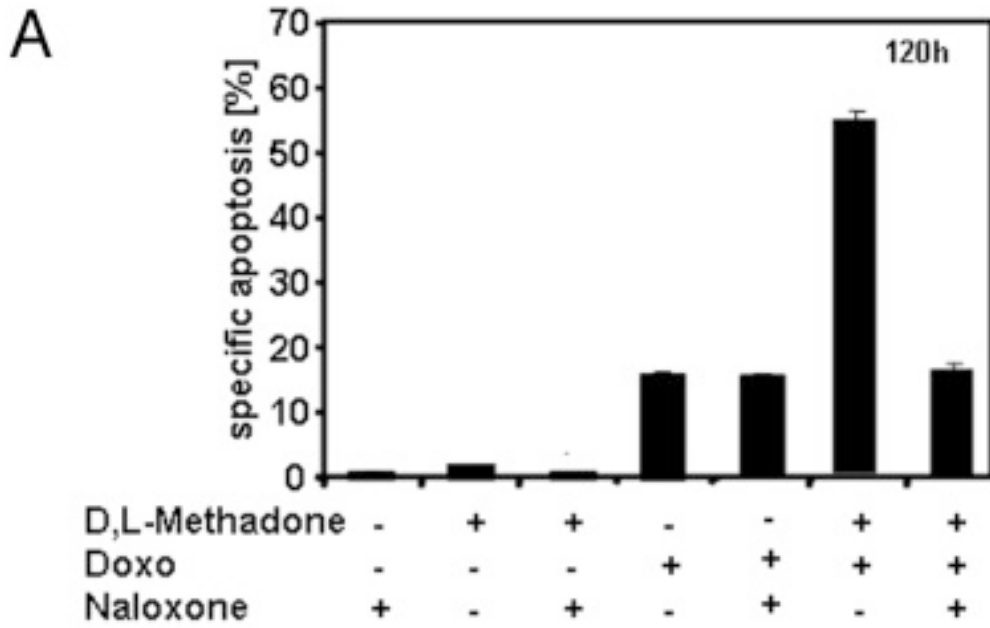


Figure 1. *D,L*-Methadone and signaling pathways. *D,L*-Methadone (Methadone) sensitizes tumor cells to anticancer therapy and induces apoptosis via activation of opioid receptor signaling pathways. Triggering opioid receptors (OR) using *D,L*-methadone leads to down-regulation of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) which further down-regulates the anti-apoptotic proteins X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) and B-cell lymphoma-extra large (BCL-XL) and activates caspase-9 and caspase-3, cleaving poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), inducing apoptosis. Blocking opioid receptor signaling pathways using naloxone, 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX) or pertussis toxin (PTX) inhibits *D,L*-methadone, sensitizing tumor cells to anticancer treatment and blocks *D,L*-methadone-related apoptosis induction. AC: Adenylate cyclase, APAF-1: apoptosis protease activating factor-1, AMP: adenosine monophosphate, ATP: adenosine triphosphate, BAX: BCL-2-associated X protein, cyt C: cytochrome c, G: G proteins (Ga, Gβ/Gγ subunits), OR: opioid receptor, PDE: phosphodiesterase.



**Figure 5.** D,L-methadone enhances doxorubicin uptake and inhibits its efflux whereas doxorubicin enhances opioid receptor expression. (A) D,L-Methadone enhances doxorubicin-uptake in glioblastoma cells A172. A172 were incubated with 0.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  doxorubicin alone (Doxo, white columns) or in combination with 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  D,L-methadone (Doxo + D,L-Methadon, black columns). After 4, 8, and 24 h incubation, the fluorescence intensity of doxorubicin was determined using flow cytometry analysis. The graphic depicts the relative doxorubicin uptake. Columns, mean of triplicates; bars, SD < 10%. Similar results were obtained in 3 independent experiments. (B) D,L-methadone inhibits doxorubicin-efflux out of glioblastoma cells A172. A172 were incubated with 0.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  doxorubicin for 4 h. After washing doxorubicin-treated A172 cells, A172 cells were either left untreated (-D,L-methadone) or treated with 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  D,L-methadone (+D,L-Methadone) and incubated for different points in time (4 h, 8 h, 24 h). Doxorubicin efflux was analyzed via doxorubicin fluorescence in cells using flow cytometry. Columns, mean of triplicates; bars, SD < 10%. Similar results were obtained in 3 independent experiments. (C) Doxorubicin enhances opioid receptor expression. The glioblastoma cell line A172 was treated for 120 h with 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  doxorubicin. After staining of doxorubicin-treated (+Doxo) and untreated cells (-Doxo)



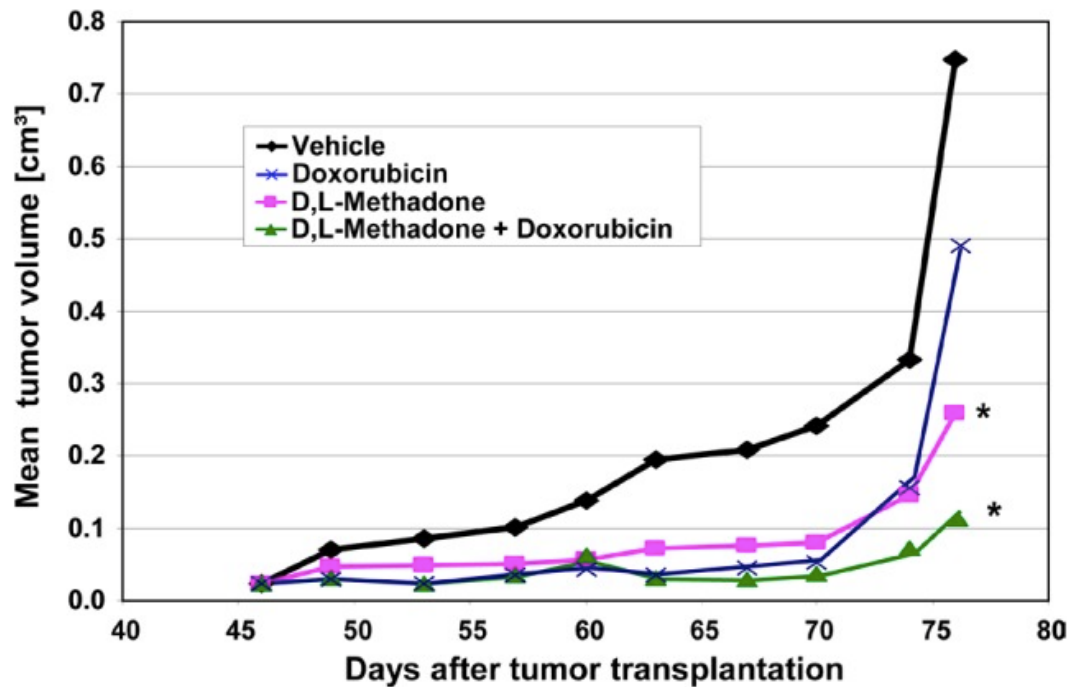




PMC full text: [Oncotarget. 2013 May; 4\(5\): 677–690.](#)  
Published online 2013 Apr 16. doi: [10.18632/oncotarget.952](#)  
[Copyright/License](#) ▶ [Request permission to reuse](#)

<< Prev Figure 6 Next >>

Figure 6



**Opioid receptor activation by D,L-methadone inhibits growth of leukemia xenografts and increases doxorubicin sensitivity *in vivo***

Fragments of an *in vivo* passage of a patient-derived T-ALL (ALL-SCID6, see also Figure 1) were transplanted into male NSG mice. Mice were treated with D,L-methadone alone (n=8, orally day 1-76, D,L-Methadone), with doxorubicin alone (n=8, i.v. day 46,53,60,76, Doxorubicin) or with a combination treatment with D,L-methadone and doxorubicin (n=8,

Oncotarget

Oncotarget



- **Chemotherapieverstärkung durch D,L-Methadon *in vivo* u.a. bei**

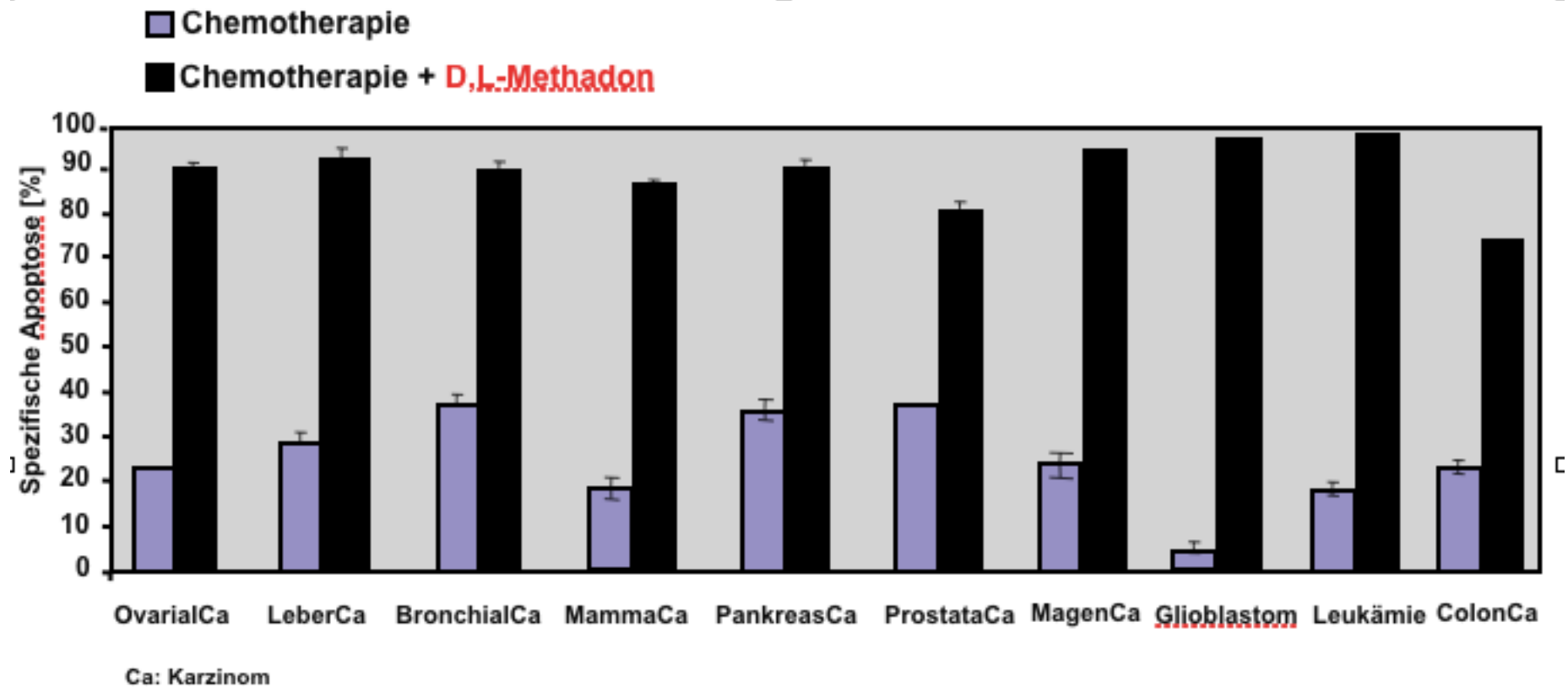
- Taxanen u.a. Paclitaxel
- Platinderivaten u.a. Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin
- Antracyclinen u.a. Doxorubicin, Epirubizin, Idarubizin
- Topoisomerase-Hemmer u.a. Irinotecan, Etoposid
- Pyrimidinanaloga u.a. Gemcitabine
- Alkylantien u.a. Temozolomid, CCNU (Nitroseharnstoffe)
- Inhibitor der Mikrotubuli-Dynamik u.a. Eribulin
- Folsäureantagonist Methotrexat

- **Verstärkung der Bestrahlung durch D,L-Methadon *in vivo***

- **Komplettremission der Peritonealkarzinose durch D,L-Methadon:**

Komplettremission von malignen Ascites und malignen Pleuraergüssen:  
Punktionen sind nach der Behandlung mit D,L-Methadon nicht mehr nötig.





**D,L-Methadon** zeigt seine Wirkung als Tumorthapeutikum und Wirkverstärker für konventionelle Therapien bei einer großen Zahl von Tumorentitäten: u.a. Pankreascarcinom, Ovarialcarcinom, cisplatin-resistentes Ovarialcarcinom, HER2-resistentes Mammacarcinom, hormonresistentes Prostatacarcinom, Glioblastom, Glioblastomstammzelle, Leukämie (ALL, AML, CLL, fludarabinresistent, doxorubizinresistent), Colonicarcinom, Lebermetastasen, non-Hodgkin-Lymphom, MagenCa, ColonCa



**D,L-Methadonhydrochlorid 1,0 g (1% Lösung)**

**Sorbinsäure 0,06 g**

**Zitronensäure 0.08 g**

**Aqua purificata ad 100 ml**



## Opioidnaiver Patient, Dosierungsintervall bei 2 mal täglich = 12 h:

**1. Tag: 2 x 5 Tropfen (2 x 2,5 mg)**

**2. Tag: 2 x 10 Tropfen (2 x 5 mg)**

**3.- 6.Tag: 2 x 15 Tropfen (2 x 7,5 mg)**

**7. Tag: 2 x 20 Tropfen (2 x 10 mg)**

- Wichtig ist eine ca.15 Minuten vor der Methadongabe durchgeführte Antiemese mit 5- 10 Tropfen Haloperidol für 2-3 Wochen.
- Bei unzureichender Antiemese oder sonstiger Inappetenz 8-16 mg Dexamethason am Morgen.
- Ergänzend: z.B. Movicol gegen Ostipation.

(ab 40 Tropfen Dosierung 3 mal täglich, Dosierungsintervall = 8 h)



**Tab. 2: Dosisäquivalente Methadon zu Morphin [3]**

Morphindosis	Morphin zu Methadon	Methadondosis in % der Morphindosis
< 100 mg	3 zu 1	33,3
101–300 mg	5 zu 1	20,0
301–600 mg	10 zu 1	10,0
601–800 mg	12 zu 1	8,3
801–1,000 mg	15 zu 1	6,7
> 1,001 mg	20–30 zu 1	5,0–3,3



- **ohne** Zusätze:

gute Aufnahme in der Mundschleimhaut, auch bei Schluckstörungen anwendbar,  
Tropfen gut dosierbar, Einnahme pur.

- in Pipettenflasche (wichtig für die konstante Tropfengröße)
- Tropfflasche: **20 Tropfen = 1 ml = 10 mg D,L-Methadon**
- **Ansprechen** ab **2 x 20 Tropfen** (2 x 10 mg) kann ein Ansprechen beobachtet werden.  
Die meisten Patienten nehmen **2 x 35 Tropfen** (2 x 17,5 mg) täglich.
- Je mehr D,L-Methadon, um so besser ist das Ansprechen. Dies ist aber von der Verträglichkeit beim jeweiligen Patienten abhängig.
- **Schmerztherapie:** 2 x 20 Tropfen bis 3 x 100 Tropfen täglich
- **Drogensubstitutionstherapie:** bis zu 2 x 600 Tropfen täglich
- 100 ml 1% Lösung D,L-Methadonlösung kostet: 8 – 20 Euro
- **Keine** anderen Opioide/Opiate nur D,L-Methadon, da diese die gleichen Rezeptoren belegen und Wirkung von D,L-Methadon blockieren
- D,L-Methadon wird **kontinuierlich** verabreicht, auch in der chemofreien Zeit

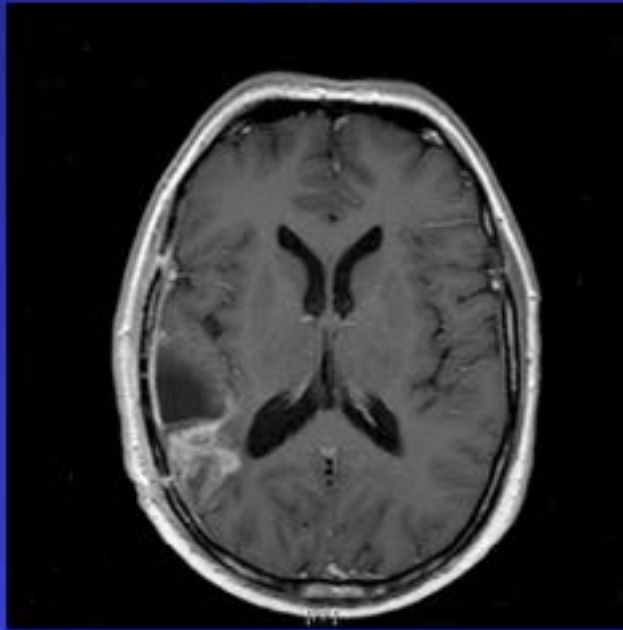


**Patient 49 Jahre**

**Diagnose: Glioblastoma multiforme IV, MGMT negativ**

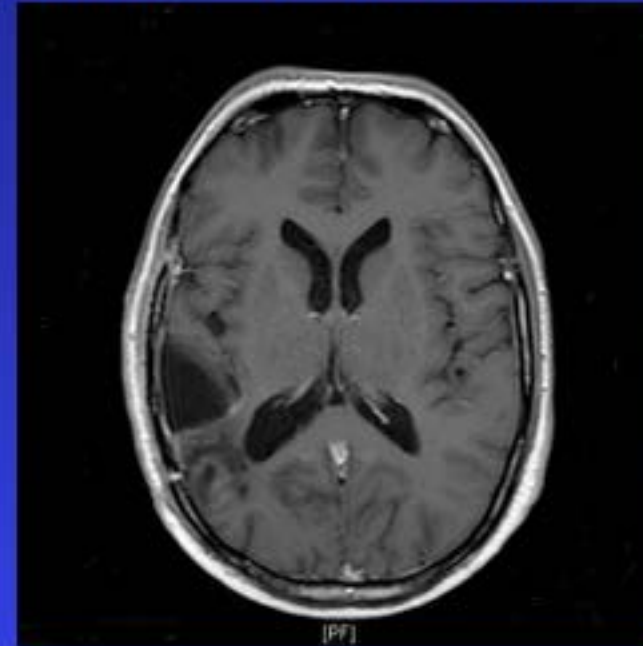
06.12.2014

**Temodal**



23.01.2015

**Temodal + D,L-Methadon**



Seit 06.12.2014 D,L-Methadon



## D,L Methadon Nebenwirkungen Kardiotoxizität

QT Zeit Verlängerung

tödliche Rhythmusstrg: Torsades de point

Tako Tsubo Syndrom



D,L Methadon Nebenwirkungen  
QT Zeit Verlängerung

Dosisabhängig?

es gibt keinen cut off für sichere Dosis





## D,L Methadon Nebenwirkungen QT Zeit Verlängerung

### Komedikation?

cave:

- Amiodaron
- Chloroquin
- Clarithromycin
- Erythromycin
- Haloperidol
- Lithium
- Venlafaxin
- Grapefruitsaft



# D,L Methadon Nebenwirkungen QT Zeit Verlängerung

## Kofaktoren

cave:

- Hypokaliämie
- weibliches Geschlecht
- Leberzirrhose
- Niereninsuffizienz
- Gabe von Diazepam
- Behandlungsdauer

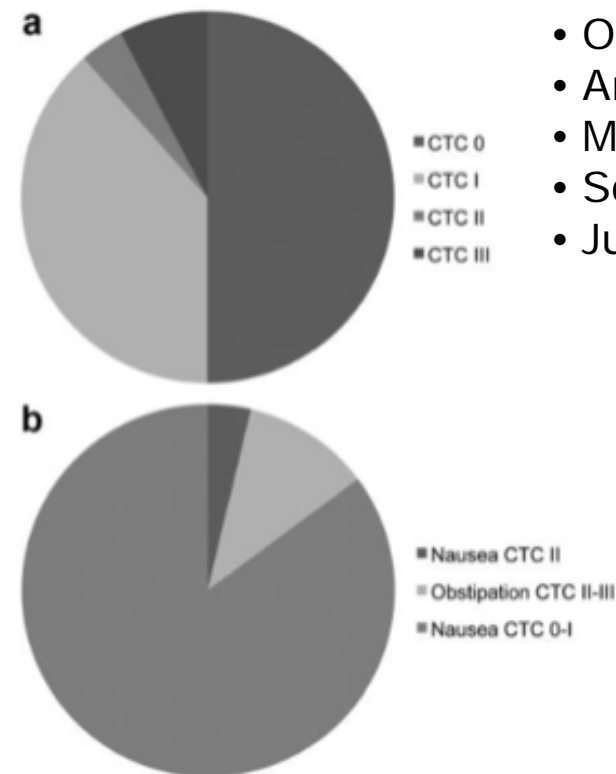
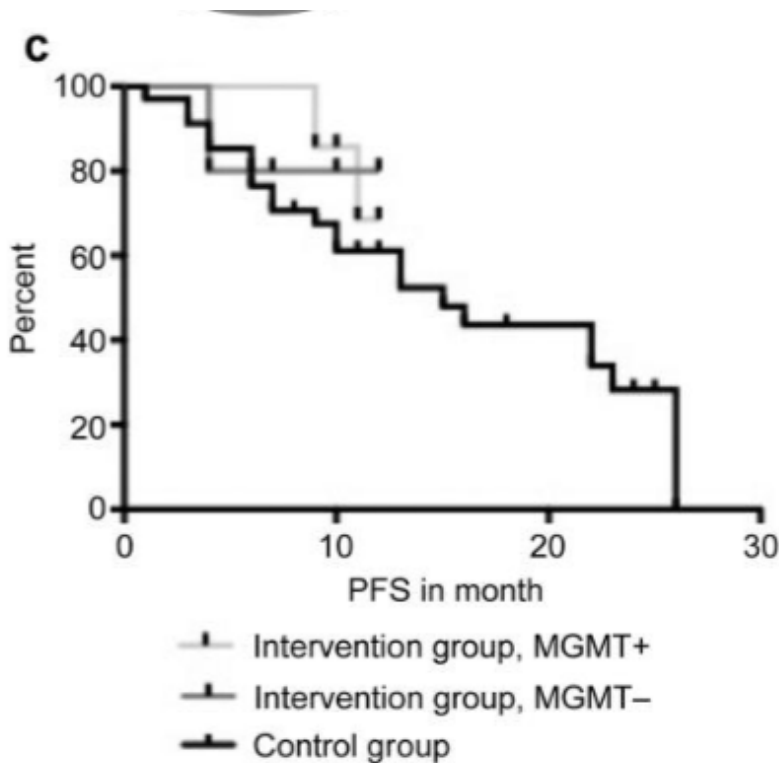


## D,L Methadon Kardiotoxizität Empfehlungen

- K Kontrolle und Normokaliämie
- Gabe von Mg
- achten auf Komedikation
- EKG Kontrollen insbesondere 4-7 Tage nach Dosiserhöhung



retrospektive Studie aus der Charité, an 27 an einem Gliom erkrankten Pat.  
zur Verträglichkeit



- Übelkeit 48%
  - schwer 7%
- Obstipation 11%
- Angst 7%
- Müdigkeit 7%
- Schwitzen
- Juckreiz



330

a-t im Internet: [www.arznei-telegramm.de](http://www.arznei-telegramm.de)

**6/17** Die Information für Ärzte und Apotheker  
Neutral, unabhängig und anzeigenfrei

# arznei-telegramm<sup>®</sup>

48. Jahrgang, 2. Juni 2017

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

**IM BLICKPUNKT** ..... 49

Methadon gegen Krebs?

**Im Blickpunkt**

**@\* METHADON GEGEN KREBS?**

die Deutsche Gesellschaft f. Hämatologie u. Onkologie warnt aktuell vor unrealistischen Erfahrungen und mögl. Gefahren von Methadon. Wir raten von der unzureichend begründeten off label Anwendung von Methadon zur unterstützenden Tumortherapie ab.



## Merkblatt Methadon Therapie:

Lieber Patient,

Sie haben sich an uns gewandt zwecks Methadontherapie einer Tumorerkrankung. Wir verordnen mitunter **Methadon zur Schmerztherapie** auch bei Tumorerkrankungen.

Bitte beachten Sie dass es keine wissenschaftlich erwiesenen Studien zu Methadon und dem Tumorwachstum gibt. Es gibt Hinweise in experimentellen Versuchen, dass Methadon den Zelluntergang von Tumorzellen begünstigt und als Wirkverstärker von Chemotherapeutikern agiert.

Wie alle Medikamente hat Methadon Nebenwirkungen. Die häufigsten **Nebenwirkungen** sind Übelkeit/Erbrechen und Verstopfung. Dagegen werden unsererseits schon prophylaktisch mit der Verordnung von Methadon Maßnahmen angeordnet.

Bitte beachten Sie, dass wie bei jeder Opiat Therapie, in der Einstellungsphase und bei Dosiserhöhung die **Fahrtüchtigkeit** zunächst nicht gegeben ist und Ihrerseits in der stabilen Phase selbst eingeschätzt werden muss.

Methadon wird von den Patienten sehr unterschiedlich abgebaut. Daher kann es sein, dass es sich bei manchen Patienten im Körper ansammelt und nach einer stabilen unauffälligen Phase es zu vermehrten **kognitiven Störungen** wie zunehmende Müdigkeit und Benommenheit kommen kann. Begünstigt wird dies bei Lebererkrankungen. Von daher sind regelmäßige ärztliche Besuche im Abstand von vier Wochen notwendig.

Die gefährlichsten Nebenwirkungen sind **tödliche Herzrhythmusstörungen**. Diese Herzrhythmusstörungen treten unabhängig von der Dosierung auf. Begünstigt werden diese durch einen niedrigen Kaliumsspiegel und sogenannten Komedikamenten (z.B. Antibiotika). Wichtig sind EKG Kontrollen ca. eine Woche nach Eindosierung bzw. nach Dosiserhöhung, und regelmäßige (4 Wochen) Kontrollen des Kaliumshaushaltes. Prophylaktisch können sie Magnesium einnehmen.

Durch meine Unterschrift bestätige ich, heute umfangreich über Wirkung und Nebenwirkung von Methadon aufgeklärt worden zu sein.



## Fazit

- D,L Methadon ist ein gutes Analgetikum
- aufgrund der Wirkung am NMDA Rezeptor insbesondere bei Neuropathie
- in vivo hat es Einfluss auf die Tumorzellapoptose
- es blockiert cAMP, antiapoptotische Enzyme, verhindert den Efflux des Zytostatikums aus der Zelle, keine Downregulation der mü Rezeptoren
- Einzelfallberichte lassen hoffen, dass die Ergebnisse auf die Klinik übertragbar sind
- es fehlen noch klinische Studien
- gefürchtete NW ist die QT Zeit Verlängerung
- Vorsichtsmaßnahmen : beachten von Kofaktoren