CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

Stellenwert von Methadon in der Tumortherapie

Professor Dr. med. Volker Heinemann,
Medizinische Klinik und Poliklinik III,
LMU, Klinikum der Universität München

gefördert durch Deutsche Krebshilfe
HELFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

RHCCC Roman-Herzog-Krebszentrum Comprehensive Cancer Center

COMPREHENSIVE CANCER CENTER CCCMT KREBSZENTRUM MÜNCHEN

BAYERISCHE KREBSGESELLSCHAFT E.V.

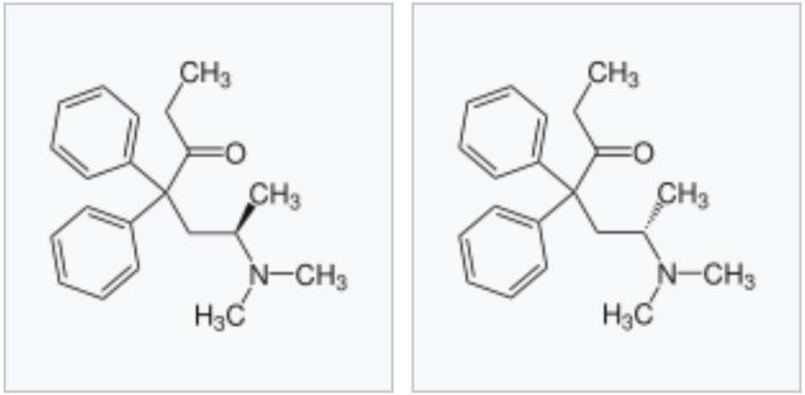
TUMORZENTRUM MÜNCHEN TZM

dkfz. Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung

Ausgangslage

- Viele Krebspatienten setzen offenbar aufgrund aktueller Medienberichte ihre Hoffnungen auf Methadon.
- Nach Fernsehbeiträgen in der **ARD** und auf „**Stern TV**“ folgte eine Vielzahl von Artikeln, die das für die Drogenersatztherapie zugelassene Arzneimittel teils fast als Wundermittel erscheinen lassen.
- So gibt es für den Einsatz in der Krebstherapie zwar Beobachtungen aus der Praxis sowie Versuche an Zellkulturen und Tiermodellen, jedoch keine kontrollierte Studie am Menschen.

Methadon



Levomethadon oder L-Methadon

Dextromethadon oder D-Methadon

- Methadon liegt in der Regel als 1:1-Gemisch (Razemat) von zwei spiegelbildlichen Molekülen vor (**D,L-Methadon**).
- Im Gegensatz zum linksdrehenden *Levomethadon* ist das rechtsdrehende *Dextromethadon* zwar ein wirksames Hustenmittel, besitzt aber keine schmerzlindernde Wirkung
- Daraus ergibt sich, dass **L-Polamidon**® (Levomethadon) doppelt so stark schmerzlindernd wirkt wie das *D,L*-Methadon.

Wirkmechanismus von D,L-Methadon

D,L-Methadon

- L-Methadon wirkt schmerzlindernd; D-Methadon wirkt hustenhemmend
- Bindet an Opioid-Rezeptoren auf Tumorzellen
- Wirkmechanismus bei Tumorzellen weitgehend unklar

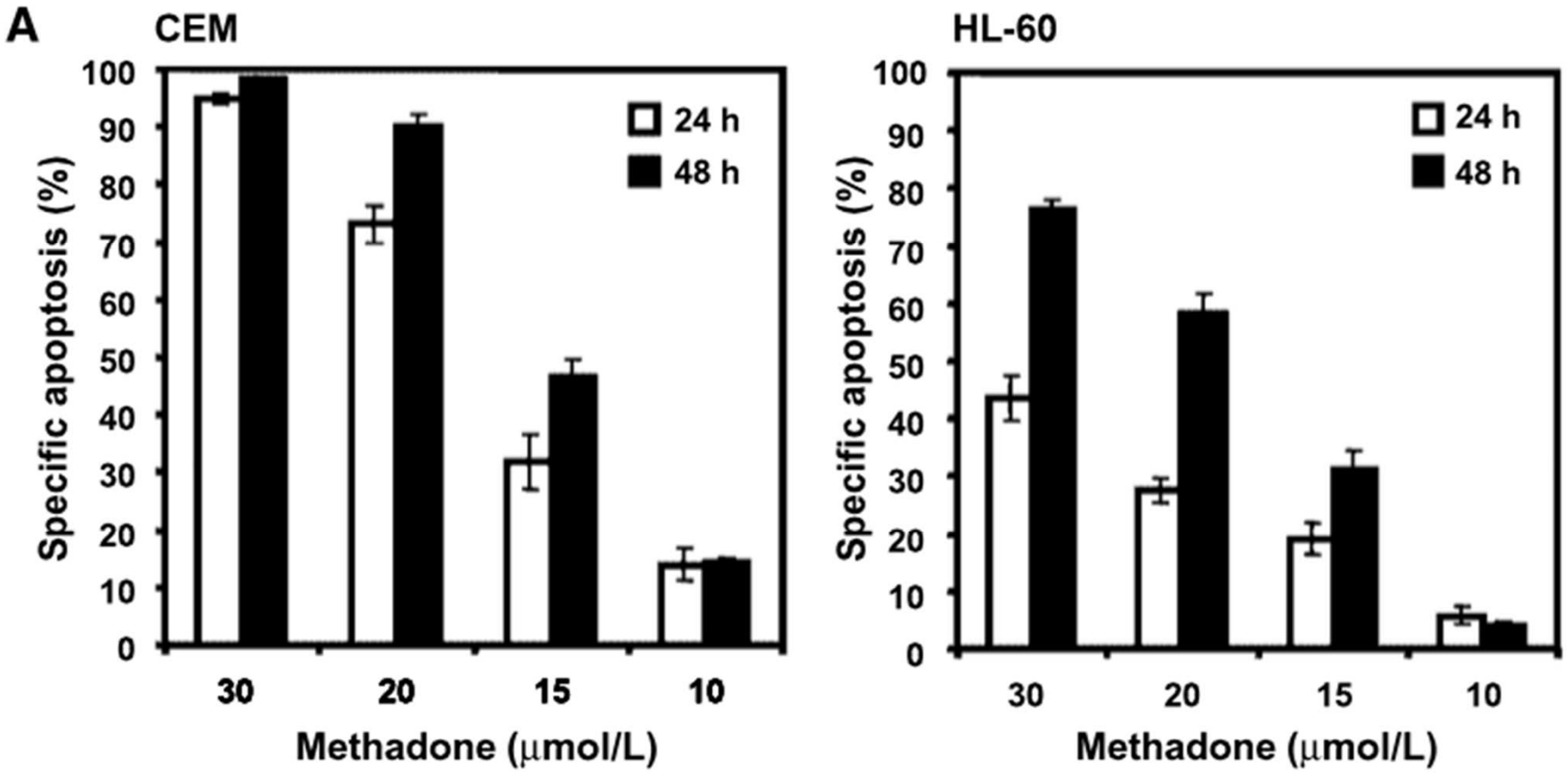
Hypothesen zum Wirkmechanismus

- Aktivierung eines Todesprogramms (Apoptose) in Tumorzellen
- Bei hoher Opioid-Rezeptordichte kann Methadon allein die Krebszelle abtöten
- Durch Hemmung der Ausschleusung von Zytostatika aus der Zelle kann Methadon die Konzentration der Zytostatika in der Krebszelle und deren Effektivität steigern

Wirksamkeit von Methadon bei Leukämiezellen

Analysen durchgeführt in Zellkulturen

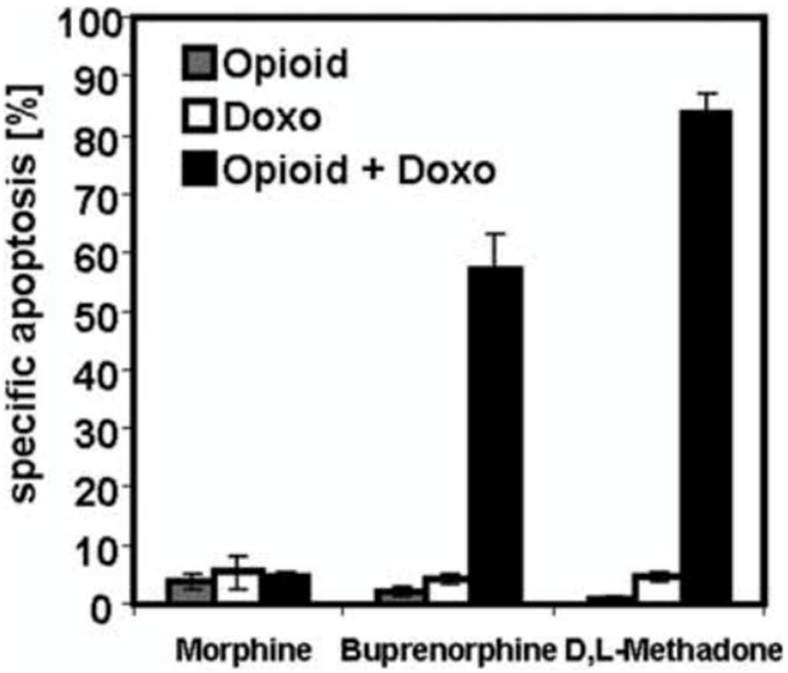
10 µmol/L = 3,1 µg/ml
30 µmol/L = 9,3 µg/ml



D,L-Methadon Spiegel im Serum:
0,1-0,6 µg/ml
Toxisch > 1µg/ml

Friesen C, et al. Cancer Research 2008

Methadon verstärkt die Wirkung von Chemotherapeutika im Zellexperiment



D,L-Methadon Spiegel im Serum:
0,1-0,6 µg/ml
Toxisch > 1µg/ml

- **Opioid Dosis** 10 µg/mL
  = subtoxische Dosis
- Nachweis einer starken **Opioid-Rezeptor** Expression auf Gliom-Zellen
- Einsatz einer **subtoxischen Doxorubicin** Dosis
- **Deutliche Wirkung**sverstärkung von Doxorubicin durch D,L Methadon und Buprenorphin
- **Keine Wirkungsverstärkung** durch Morphin

Friesen C, et al. Int J Clin Pharm Ther 2011

32nd Annual EAU Congress, 24-28 March 2017, London, United Kingdom

756

Co-treatment with L-methadone increases the efficacy of cytostatic drugs in prostate cancer cells

Eur Urol Suppl 2017; 16(3);e1305

Stadlbauer B.[1], Kozian D.[2], Stief C.[1], Buchner A.[1]

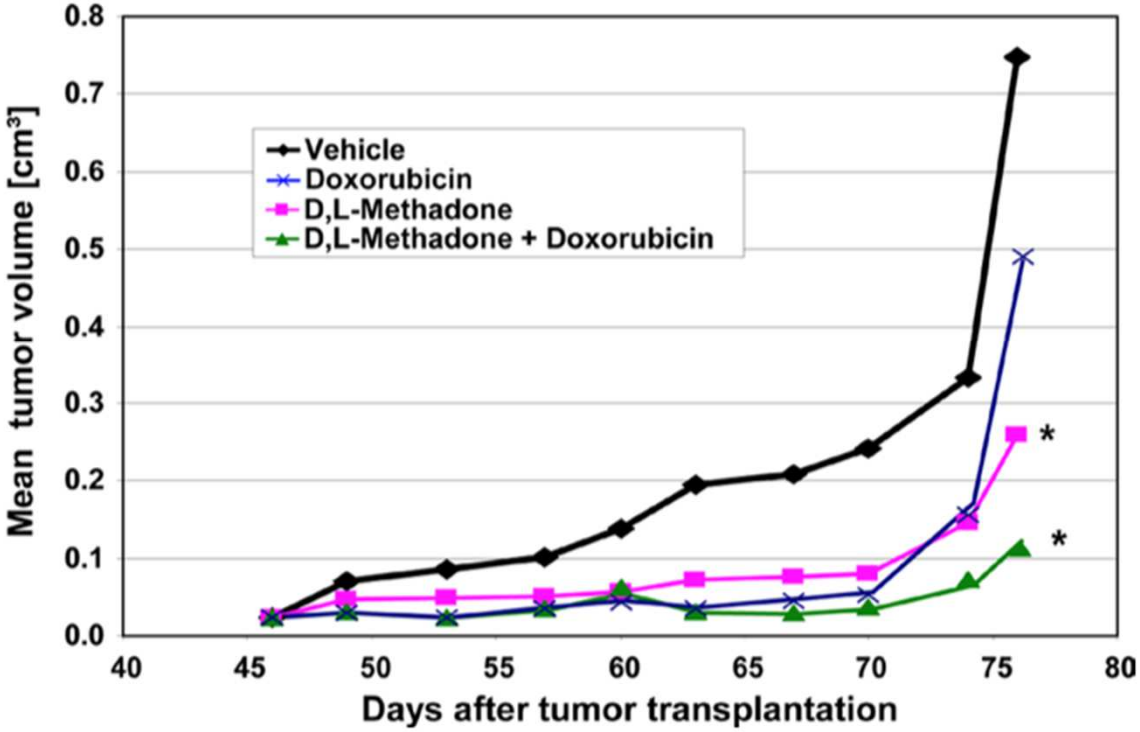
[1]Ludwig-Maximilians-University Munich, Dept. of Urology, Munich, Germany, [2]Sanofi-Aventis GmbH, Research Department, Frankfurt, Germany

cells were incubated with various concentrations of L-methadone (0-100 µg/ml). Furthermore, gene expression analysis was performed using microarrays (Affymetrix GeneChip Prime View with ca. 49,000 transcripts) to reveal changes in cell biology caused by methadone treatment.

Toxisch > 1µg/ml

even clearer results were achieved with DU145, LNCaP, RCC-26 and A172 cells: the cabazitaxel-induced apoptosis rates remained stable under L-methadone, the doxorubicin-induced apoptosis was significantly increased by L-methadone (up to 3.8-fold increase of apoptosis). Microarray analysis revealed 128 upregulated and 398 downregulated genes (≥2-fold change of expression level, $p<0.05$) caused by L-methadone in PC-3 cells.

Methadon verstärkt die Wirkung von Doxorubicin im Mausmodell



Leukämiezellen (ALL-SCID6) wurden auf Mäuse transplantiert und behandelt mit:

- Doxorubicin
- Methadon
- Doxorubicin + Methadon

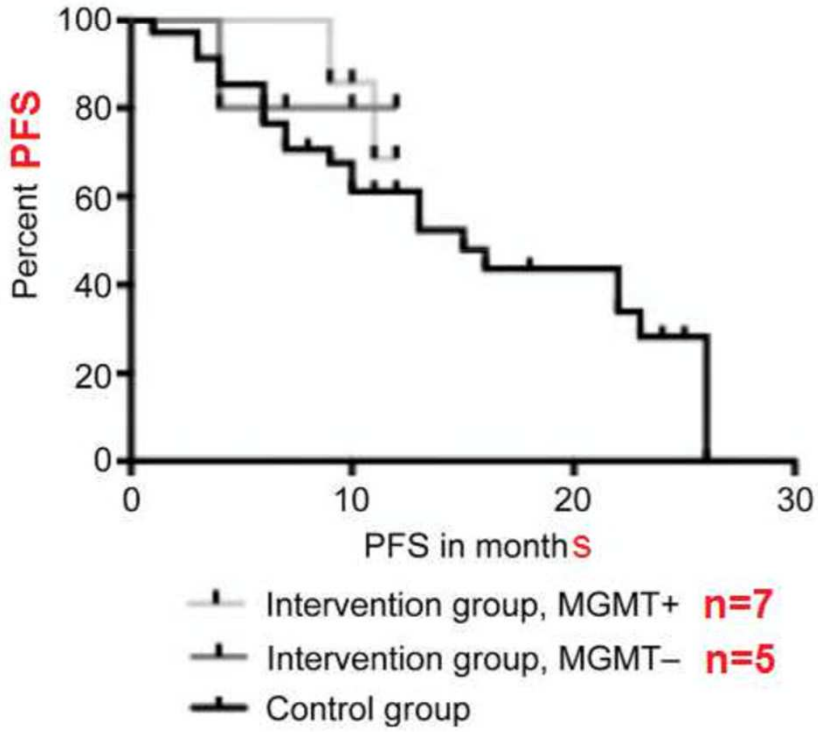
Friesen C, et al. OncoTarget 2013

Patienten mit Glioblastom

retrospektive Kontrolle

mit Methadon
Im Abstract n=27
in der PFS –Analyse n=12

Keine Überlebens-Analyse (nur Zeit bis zum nachgewiesenen Progress)



Onken,…, Friesen et al 2017%
ANTICANCER RES *37: 1227*

Frau Friesen in Interview :
Welche Krebspatienten könnten Ihrer Ansicht nach von D,L-Methadon profitieren?

Ich bin der Überzeugung,
dass D,L-Methadon **praktisch allen** Krebspatienten helfen könnte. Die Laborergebnisse und die zahlreichen Patientenfalle weisen deutlich darauf hin. Das Medikament ist seit Jahrzehnten im Einsatz, …. . Krebspatienten bekommen nur einen Bruchteil der Dosis, die sich in der Substitutionstherapie bewährt hat.
Sie können mit D,L-Methadon nur gewinnen, nicht verlieren.

D,L-Methadon ist aber hauptsachlich für Patienten gedacht, die auf Chemotherapien und/ oder Strahlung **schlecht oder gar nicht ansprechen**, oder für **Krebspatienten mit sehr ungünstigen Prognosen**. Diesen Menschen soll **D,L-Methadon ermöglichen, wieder oder überhaupt erst erfolgreich mit den vorhandenen Methoden behandelt zu werden.**

Quelle: momentum 1/2017

Uni Ulm

- In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die wissenschaftlichen Erkenntnisse, die von der Arbeitsgruppe der Chemikerin Frau Dr. Friesen am Institut für Rechtsmedizin der Universität Ulm erhoben wurden, sich ausschließlich auf vorklinische Experimente entweder mit Zellkulturen oder tierexperimentellen Studien beziehen.

- Diese Daten ließen sich nicht automatisch auf die Situation beim Patienten übertragen. Daher hält man seitens der Universität Ulm den unkritischen Einsatz von Methadon außerhalb klinischer Studien für nicht gerechtfertigt.

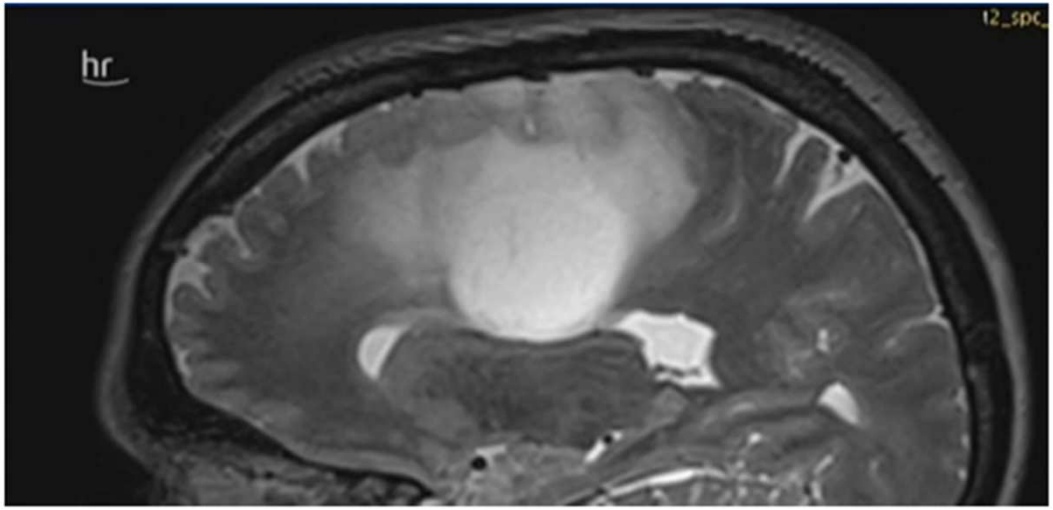
Kann es überhaupt sein,
dass etwas,
was im Labor funktioniert,
in der Klinik nicht funktioniert?

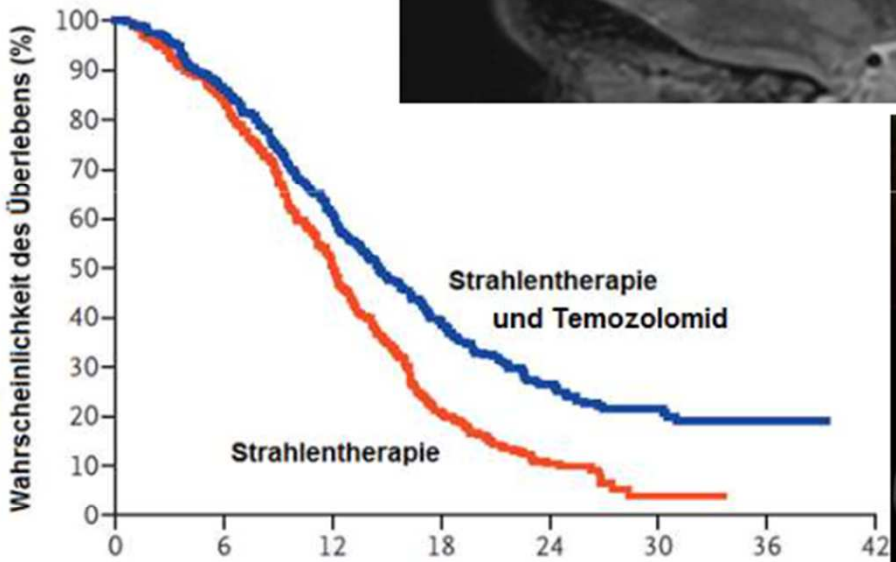
U.Schuler DGHO 2017 (Stuttgart)

Medikamentenentwicklung

Testung neuer Medikamenter	Zahl der Substanzen	Zeitrahmen
Entwicklung und Testung neuer Substanzen im Labor	10.000	ca. 5 Jahre
Testung präklinisch im Tierversuch	250	1.5 Jahre
Klinische Testung in Studien der Phase I (20-100 Freiwillige/Pat) Phase II (150-400 Patienten) Phase III (500-2000 Patienten)	5	ca. 6 Jahre
Zulassung und Testung in Phase IV Studien	<5	ca. 5 Jahre

Einzelfallbericht: Hirntumor





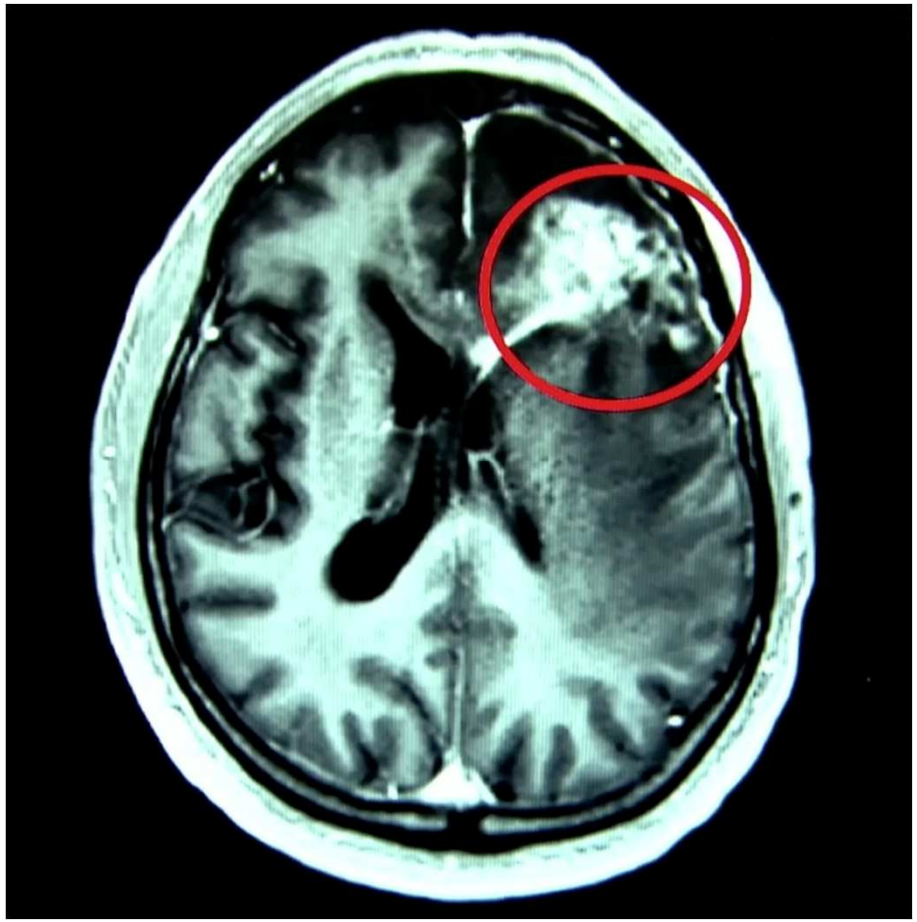
No. at Risk							
Strahentherapie	286	240	144	59	23	2	0
STR+Temo	287	246	174	109	57	27	4

Stupp et al (2005) N Engl J Med 352:987

http://www.ardmediathek.de/ Zeit 0:14

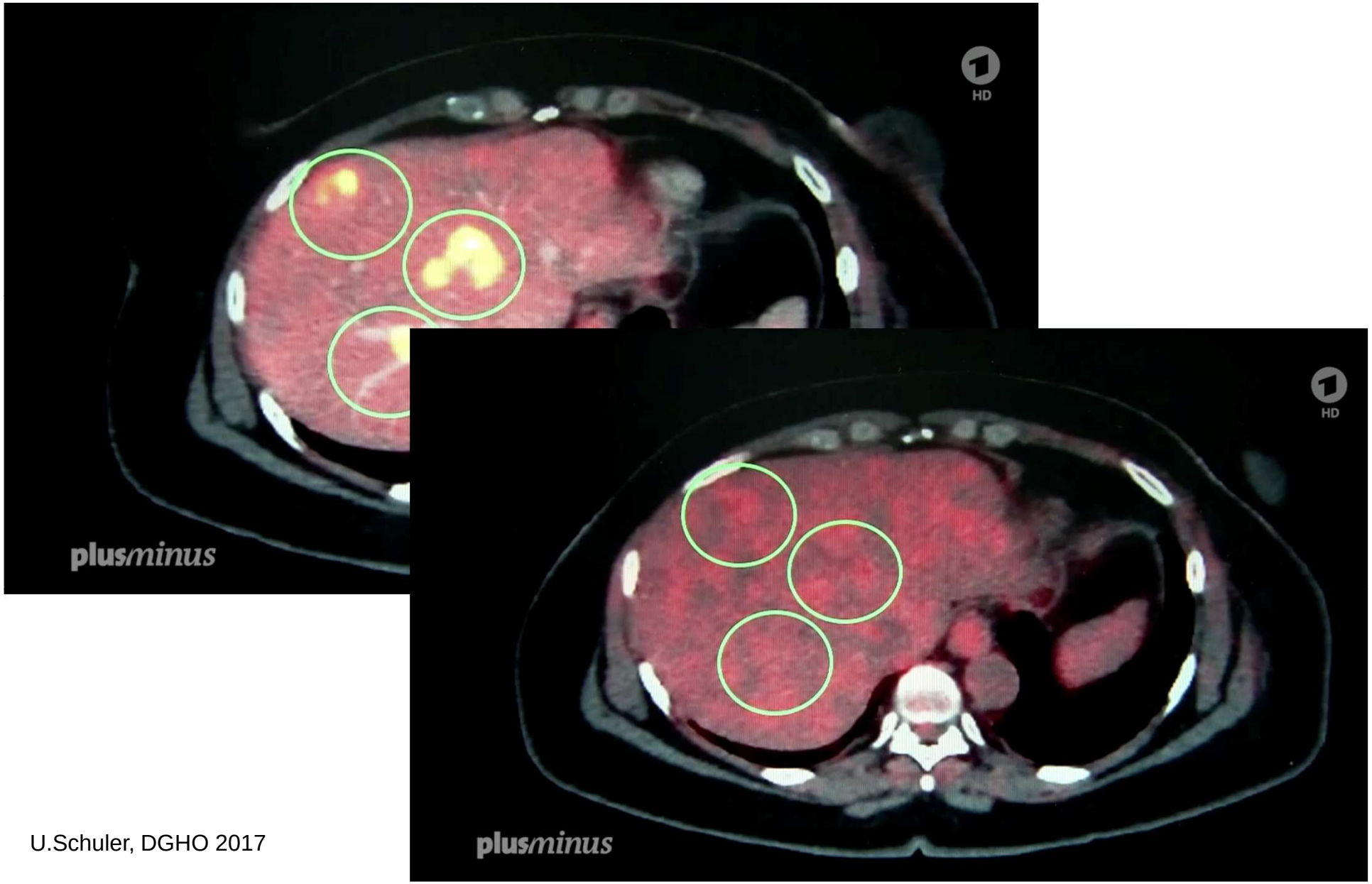
U.Schuler DGHO 2017 (Stuttgart)

Einzelfallbericht: Hirntumor



U.Schuler, DGHO 2017

Einzelfallbericht: Lebermetastasen



U.Schuler, DGHO 2017

Aus dem Bereich der Beobachtungen...

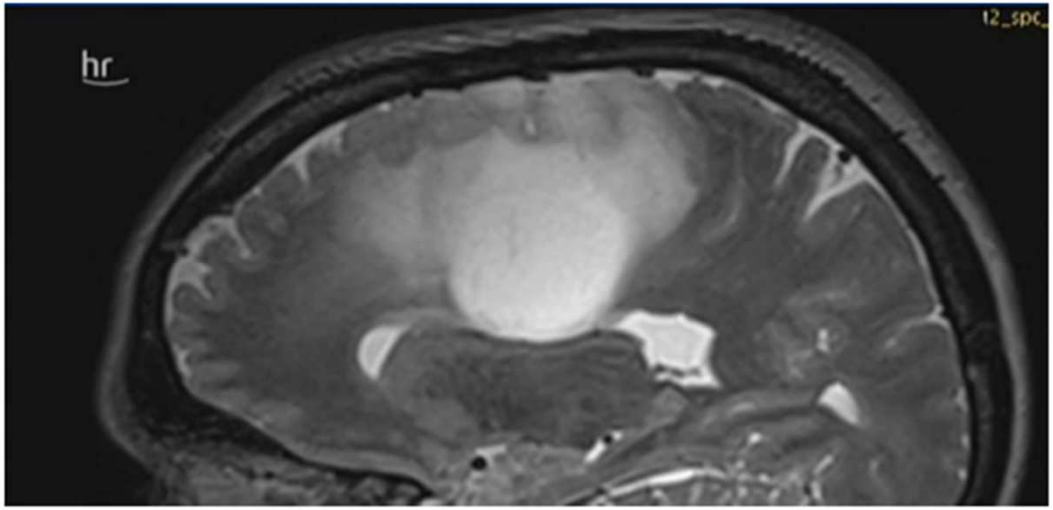
Methadon ist seit Langem auch als Schmerzmittel zugelassen.

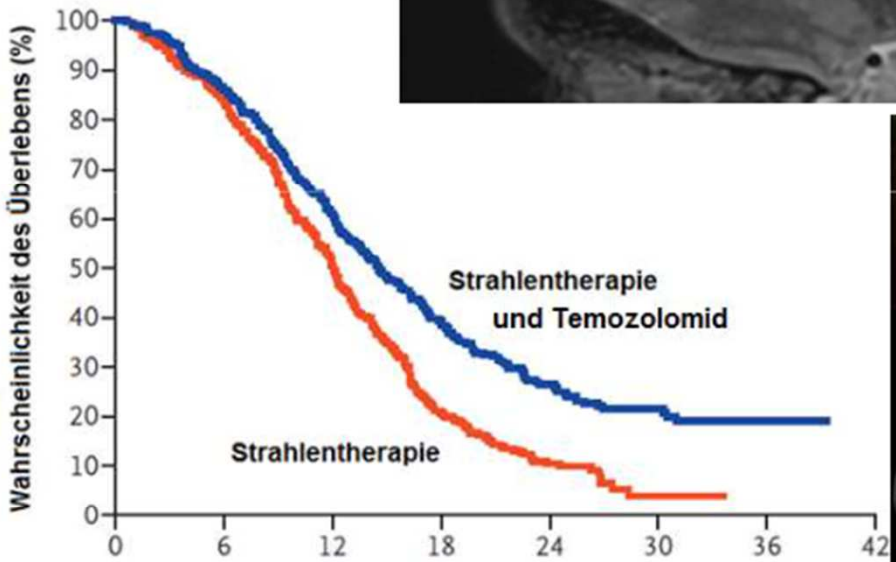
Eine ähnliche Beobachtung hat auch der Palliativmediziner Dr. Hans-Jörg Hilscher gemacht. Er leitet ein Hospiz und setzt seit mehr als 20 Jahren das Medikament als starkes Schmerzmittel ein. Auffällig war, dass die Sterberate unter den Patienten, die mit Methadon behandelt wurden, geringer war als bei anderen.

"Unärztlich und unethisch"

Für den Palliativmediziner Dr. Hans-Jörg Hilscher ist nicht nachvollziehbar, dass Kollegen die Therapie wegen Methadon verweigern.

Kann man aus Einzelfällen lernen?





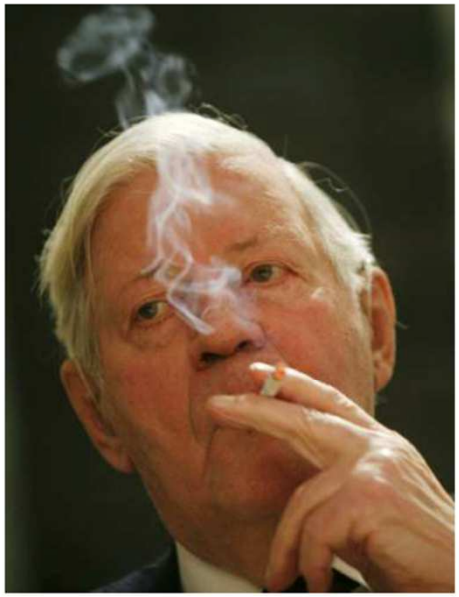
No. at Risk							
Strahentherapie	286	240	144	59	23	2	0
STR+Temo	287	246	174	109	57	27	4

Stupp et al (2005) N Engl J Med 352:987

http://www.ardmediathek.de/ Zeit 0:14

U.Schuler DGHO 2017 (Stuttgart)

Kann man aus Einzelfällen lernen?



Anteil
der Nichtraucher und Raucher,
welcher das 70. Lebensjahr erreicht

	Geburtsjahr		
	1900- 09	1910- 19	1920- 29
Raucher	58%	57%	57%
Nichtraucher	76%	80%	85%
Differenz	**18%**	**23%**	**28%**

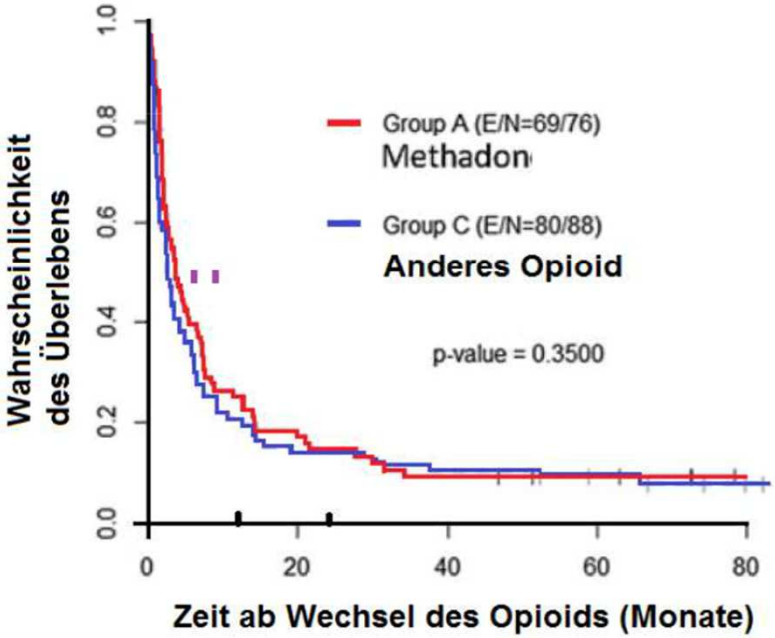
Doll et al. 2004 *BMJ* doi:10.1136

U.Schuler DGHO 2017 (Stuttgart)

Gibt es Gegenargumente?

In einer Fall-Kontroll-Studie aus USA zeigte ein Patientenkollektiv mit Wechsel auf **Methadon keinen Überlebensvorteil** gegenüber anderen Opioiden

MD Anderson Cancer Center, Houston
164 Patienten



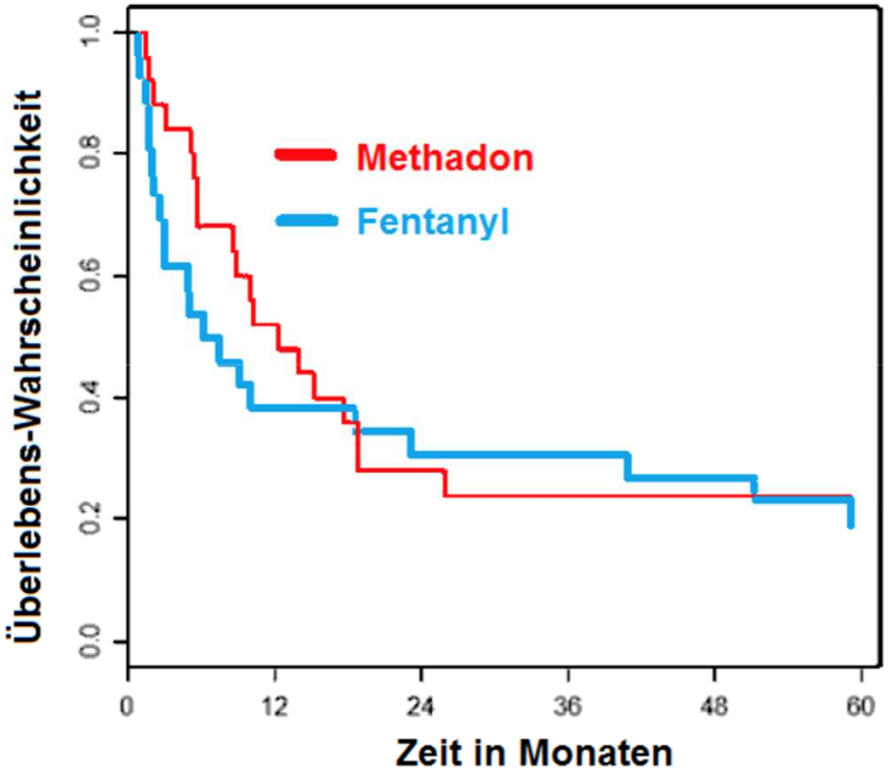
	Methad.	Andere
Chemo	29%	18%
Ch. +Targeted	8%	10%
Ch.+ Strahlen	5%	5%
Summe	42%	33%

Akhila Reddy et al. (2017)
J OF PALLIATIVE MEDICINE

U.Schuler, DGHO 2017

… eine randomisierte Studie (n=52) aus Holland zeigt ebenfalls keinen Überlebensvorteil (HNO-Tumore)

- Im Vergleich zu Fentanyl hat Methadon Vorteile in der Schmerztherapie (primärer Endpunkt)…
- … aber keinen Überlebensvorteil (post-hoc-Analyse)



J. Haumann et al.
European Journal of Cancer 65 (2016) 121e129

van den Beuken-van Everdingen et al.
J of Palliative Medicine e-pub (2017)

ARD-MAGAZIN „PLUSMINUS“

Methadon: Ärzte warnen vor unkritischem Einsatz

REMAGEN - 21.08.2017, 10:00 UHR

0

Ein Bericht im ARD-Magazin Plusminus war ein Mitauslöser des „Methadonhypes“, vergangene Woche hat die Sendung das Thema erneut aufgegriffen. (Foto: dpa)

Häufige Nebenwirkungen

- Verwirrtheit
- Benommenheit
- Schwindel
- Übelkeit
- Erbrechen
- Obstipation (Verstopfung)
- Schwitzen

Fachinformation zu Methadon

Methadon bei Chemotherapie

Was kann da passieren?

- Beispiel: Hochemetogene Chemotherapie

Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Aprepitant 125 mg oral	Aprepitant 80 mg oral	Aprepitant 80 mg oral	
Setron			
Dexa 12 mg	Dexa 8 mg	Dexa 8 mg	Dexa 8 mg

Chemotherapie

- Methadon wird über CYP3A4 abgebaut
- Aprepitant (Emend®) ist ein CYP3A4-Hemmer

  -> Steigerung der Methadon-Wirkspiegel möglich

U.Schuler, DGHO 2017

Stellung der Pharmaindustrie in der Medikamentenentwicklung

- Es steht die Behauptung im Raum, dass der vergleichsweise niedrige Preis von Methadon der weiteren Erforschung im Weg stehe.

- Gleichzeitig gibt es derzeit kaum einen Bereich, in dem so viel in die Forschung investiert wird, wie im Bereich der Biotechnologie und pharmazeutischen Industrie

- Die zunehmend hohen technischen und bürokratischen Auflagen haben in den letzten Jahren zu einer dramatischen Steigerung der Entwicklungskosten neuer Medikamente beigetragen (teils >2 Mrd Euro)

Aussicht auf klinische Studien?

- Mit den Daten von Frau Dr. Friesen will Prof. Seufferlein (Uni Ulm) jetzt eine klinische Studie zu Darmkrebs und Methadon anschieben.
- Prof. Wick (Sprecher der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) teilte mit, dass er, auch wegen des öffentlichen Drucks, eine Studie zu Methadon und Hirntumoren beantragt habe.

Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft

- Die Angaben zum Erfolg der Behandlung beruhen nicht auf wissenschaftlichen Publikationen und sind für uns nicht überprüfbar.

- Es lässt sich daher nicht beurteilen, ob bei den behandelten Patienten ein möglicher Therapieerfolg auf Grund der Einnahme von Methadon eingetreten ist.

- Dr. Johannes Bruns Generalsekretär der Deutschen Krebsgesellschaft äußert sich kritisch: „...wir bedauern, dass Hypothesen, also Ideen für eine Therapie, so dargestellt werden, als würde man bereits wissen, dass Verfahren oder das Medikament nachgewiesenermaßen hilft.“

Deutsches Ärzteblatt

- Das Beispiel Methadon zeigt, welche Macht Medien entfalten können;
- Medien lösen durch häufige Berichte von „Durchbrüchen“ hohe Erwartungen bei den Patienten aus.
- Forscher unterliegen dem hohen Druck, nicht nur in Fachmedien zu publizieren, sondern auch in der Öffentlichkeit wahrgenommen zu werden.
- Zuletzt entsteht statt Hoffnung Druck auf Patienten, Ärzte und das gesamte System.

Jutta Hübner, et al. Deutsches Ärzteblatt 114: 33-34; 2017

Die Wirkung zählt

Als betroffene Krebspatientin möchte ich gerne wissen: Was ist eine gefährliche Hoffnung? Oder eine falsche Hoffnung? Ich erlebe dauernd, dass zugelassene Chemos falsche Hoffnungen gemacht haben, gepaart mit einem heftigen Verlust der Lebensqualität. Hoffnung kann nicht gefährlich oder falsch sein. Hoffnung kann immer nur positiv wirken.

Mehr Chance als Risiko

Auch wenn keine klinischen Studien vorliegen (warum auch immer), waren vorläufige Tierversuche und Laborexperimente im Hinblick auf Lebenserwartung und Wohlbefinden ermutigend. Meine Kritik zielt auf die einseitige Berichterstattung. Eine Patientin mit einer Lebenserwartung von Wochen oder Monaten hat nach Abwägung deutlich größere Chancen als Risiken.