

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdrucks und der Vervielfältigung der PPT-Folien bzw. der daraus erzeugten PDF-Dateien oder Teilen daraus bleiben Herrn Dr. Hannes Hofbauer vorbehalten und sind nur mit schriftlicher Zustimmung durch ihn zulässig. Sie dürfen die PPT-Folien bzw. PDF-Dateien nur zum Zweck der persönlichen Information verwenden und keinesfalls an Dritte weitergeben.

Methadon zur Behandlung von Tumoren Was wir wissen und was nicht?

Dr. Hannes Hofbauer, MBA
Sektion Schmerztherapie
Universitätsklinikum Ulm

Gliederung

- Mediale Berichterstattung und die Folgen
- In vitro- und in vivo-Studien
- D,L-Methadon
- Erste klinische Daten
- Fazit



Der ADAC

Nachrichten > Gesundheit > Tumorerkrankungen

Präparat gegen Tumorerkrankungen

Wie Methadon
Heilung



Do

13:02

Tumorerkrankungen sind schwer zu zerstören. In vielen Fällen kommen die Chemotherapeutika gar nicht dagegen an und prallen regelrecht von der Zelle ab. Zudem ist eine Chemotherapie sehr teuer und eine große Anstrengung für den Körper. Nun soll ein bekanntes Präparat Krebskranken neue Hoffnung geben.

★★★★★ 7

Stellungnahmen gegen Methadon zur Tumorthherapie

26.03.2015	Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)
23.08.2016	Comprehensive Cancer Center Ulm
01/2017	Arbeitskreis Tumorschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft
26.04.2017	Dt. Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)
05.07.2017	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin

Kasuistiken

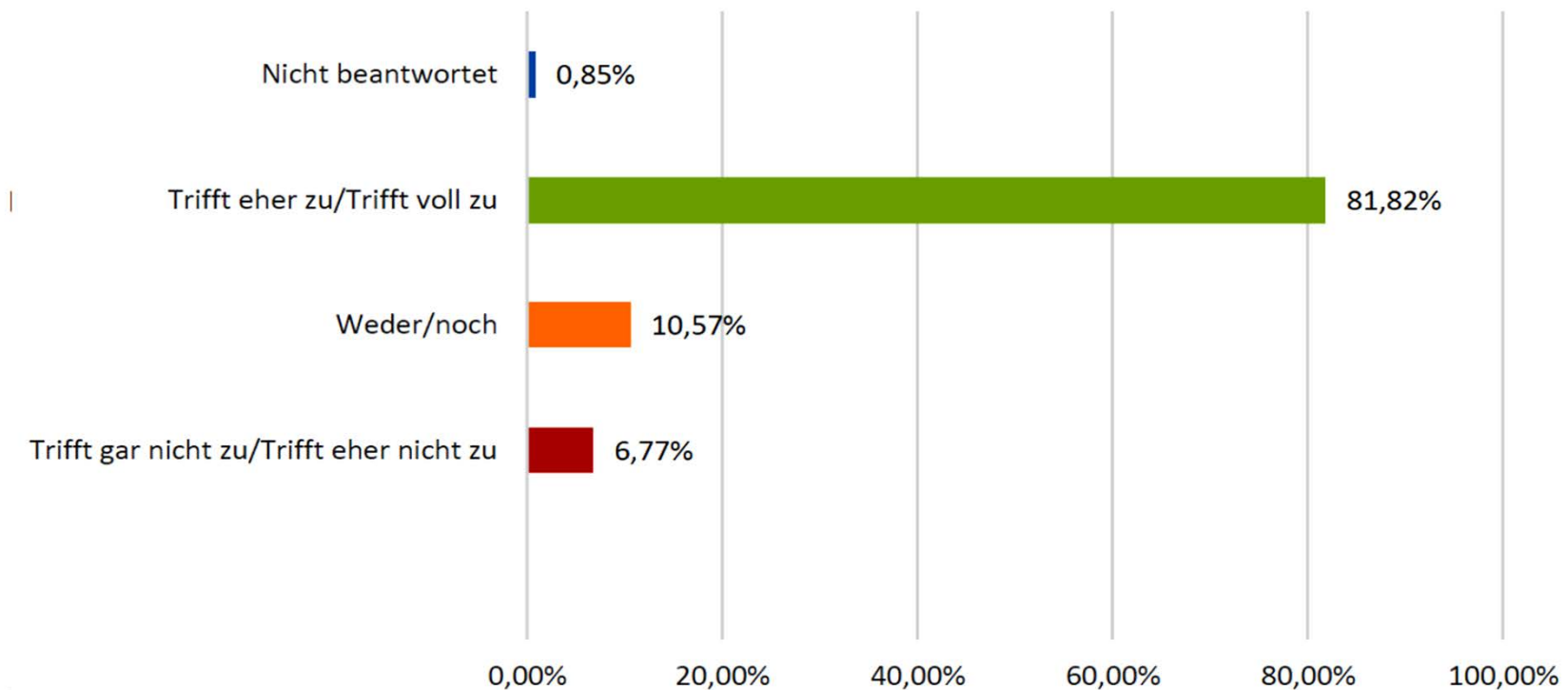
1. 78 J. ♂ Prostata-Ca: Aufnahme komatös auf die Palliativstation nach Methadoneinnahme ohne vorbestehende Schmerzen
2. 61 J. ♀ ossär metastasiertes Mamma-Ca mit pathologischen Frakturen: Methadon zur „Tumorthherapie“, Novamin. Verweigerung anderer Opioide zur Schmerztherapie
3. 67 J. ♂ Prostata-Ca: Progress trotz Methadon, nach Absetzen seit Monaten quälende Übelkeit verschwunden
4. Kollegen der Onkologie: „Patienten verweigern Chemotherapie, dafür „nebenwirkungsarme“ Methadontherapie gewünscht“

Ergebnisse der DGHO-online-Umfrage „Methadon in der Krebstherapie“



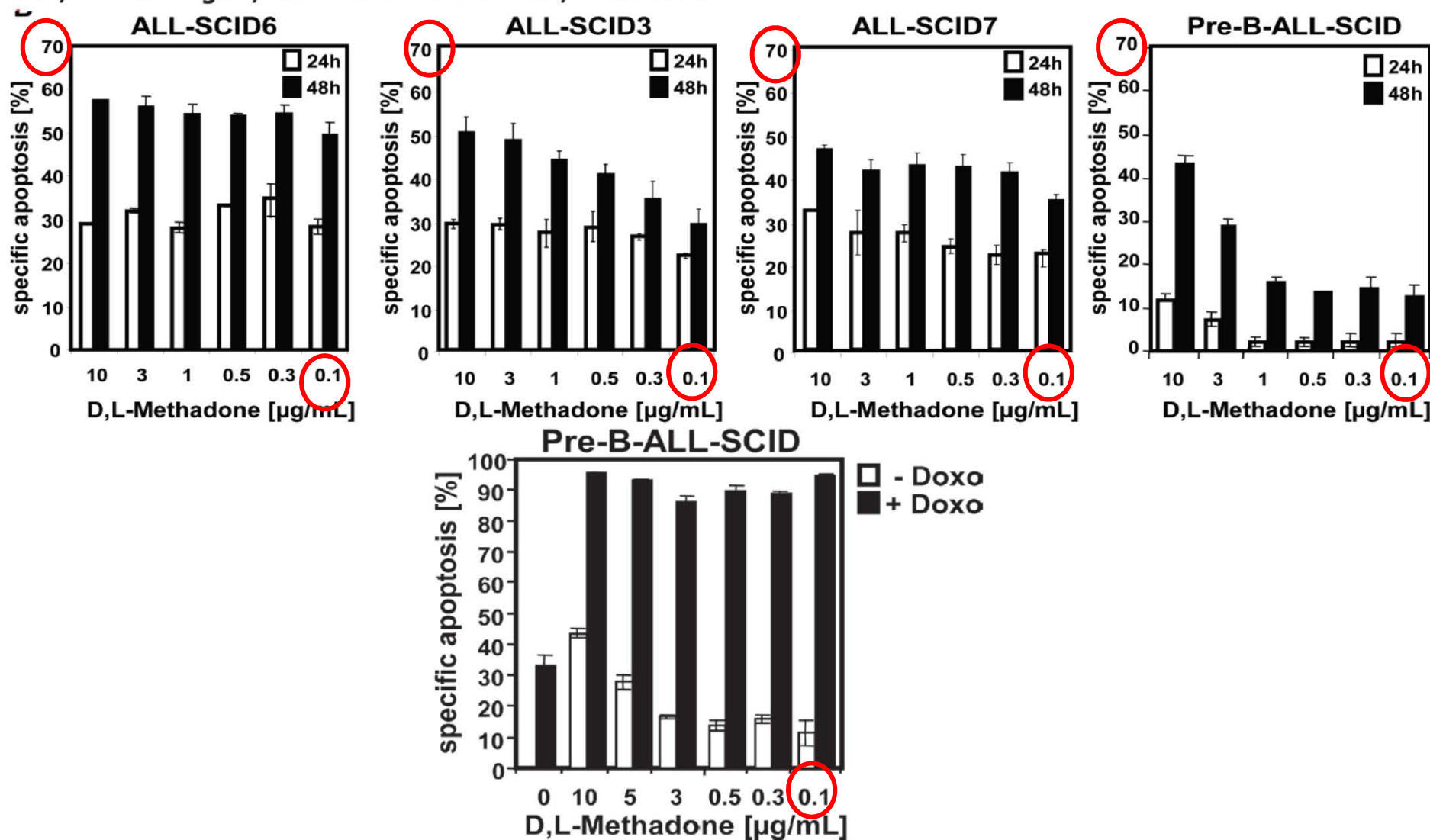
DGHO Mitglieder 27.7.17 bis 4.8.17: 3.207 angeschrieben, Rücklauf n=563

Gespräche über METHADON führen seitens der Patientinnen
und Patienten zu Enttäuschungen.



Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation

Claudia Friesen^{1,2}, Mareike Roscher^{1,2}, Inis Hormann^{1,2}, Iduna Fichtner³, Andreas Alt², Ralf A. Hilger⁴, Klaus-Michael Debatin⁵, Erich Miltner^{1,2}

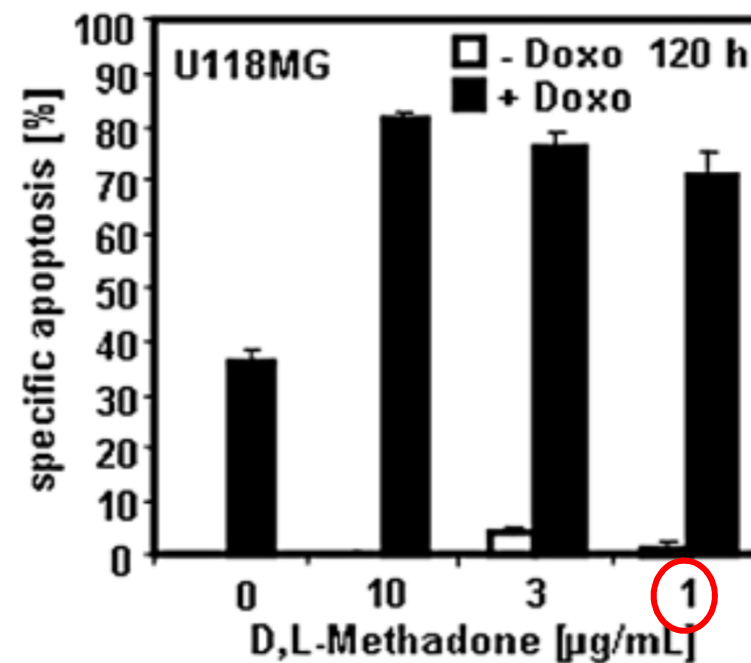
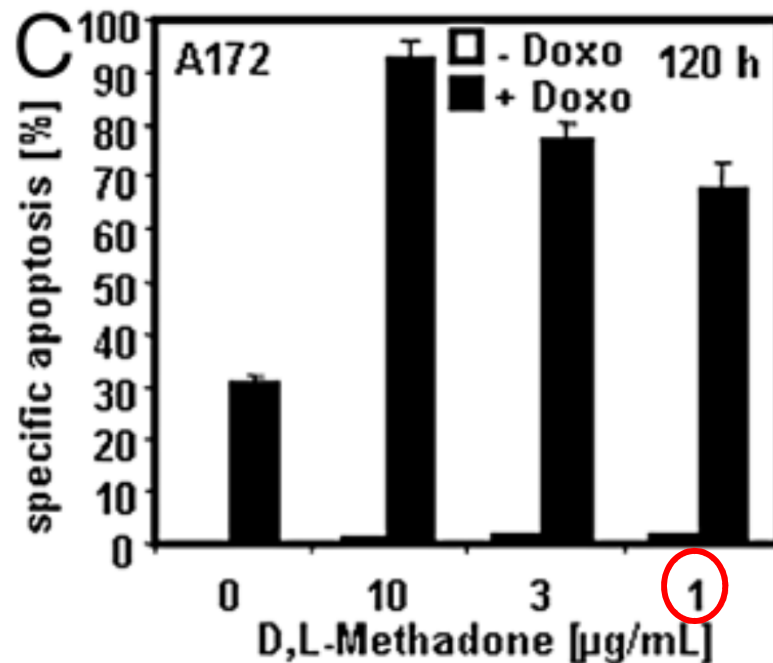


Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma



Claudia Friesen^{1,2,*}, Inis Hormann^{1,2}, Mareike Roscher^{1,2}, Iduna Fichtner³, Andreas Alt², Ralf Hilger⁴, Klaus-Michael Debatin⁵, and Erich Miltner^{1,2}

Doxorubicin 0,3 µg/ml



Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation

Claudia Friesen^{1,2}, Mareike Roscher^{1,2}, Inis Hormann^{1,2}, Iduna Fichtner³, Andreas
Alt², Ralf A. Hilger⁴, Klaus Michael Debatin⁵, Erich Miltner^{1,2}

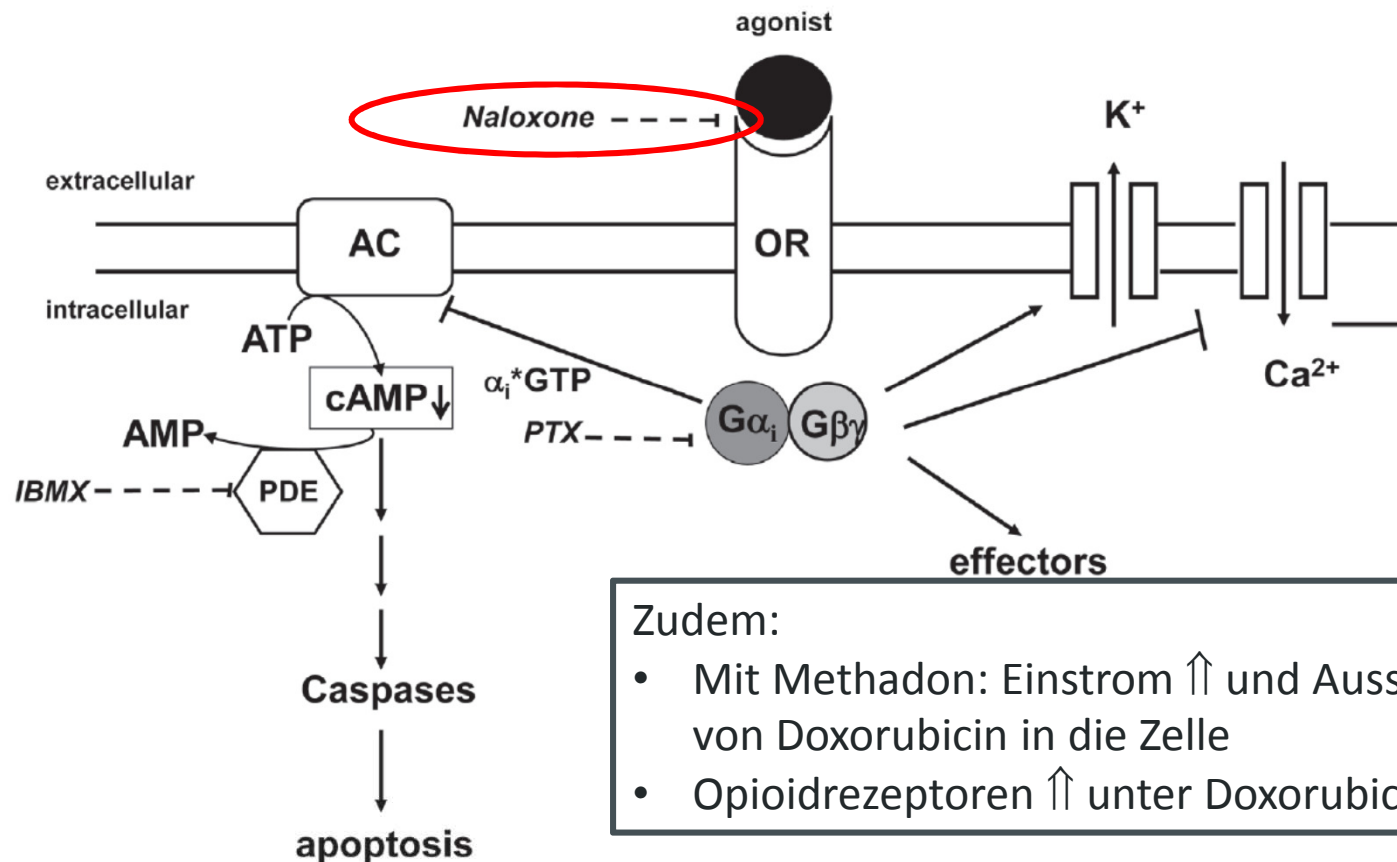
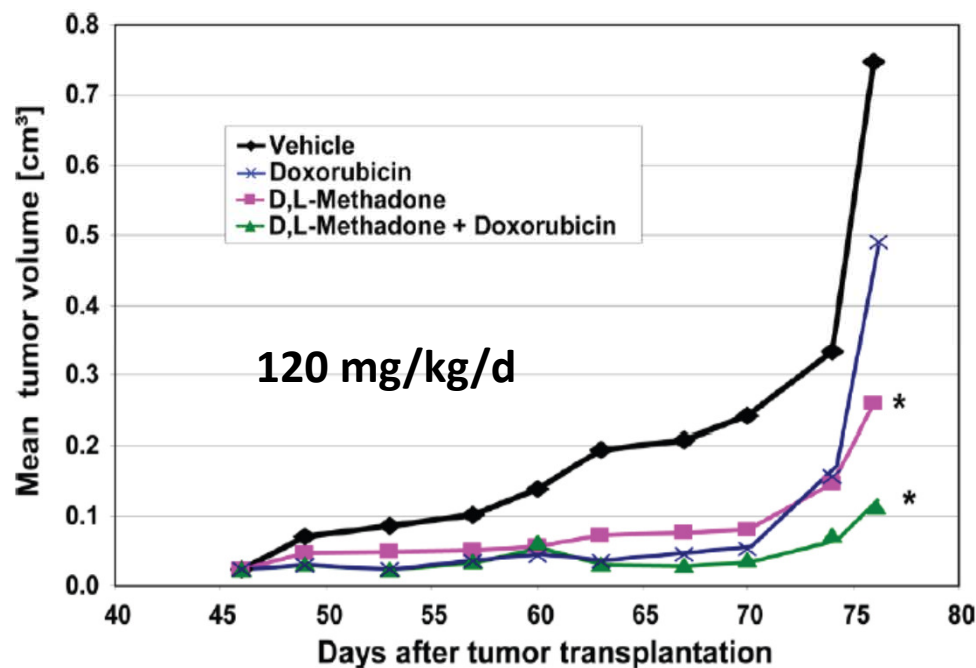


Figure 7: Opioid receptor signaling. Stimulation of opioid receptors (OR) by agonists like D,L-methadone leads to an activation of the inhibitory G_i -protein. The α_i -subunit inactivates adenylyl cyclases (AC) resulting in a reduction of cAMP levels within the cell which in turn leads to apoptosis. Naloxone as opioid receptor antagonist inhibits competitively opioid receptors. PTX (pertussis toxin) inactivates G_i -proteins and blocks downregulation of cAMP. IBMX (3-isobutyl-1-methylxanthine) inhibits phosphodiesterase activity (PDE) and increases cAMP levels.

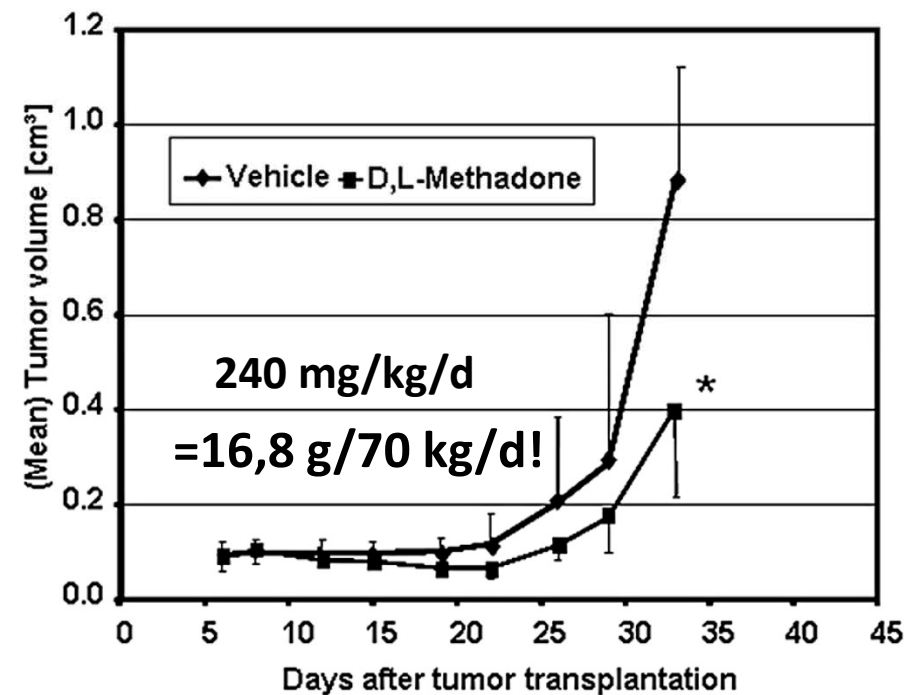
In-vivo-Untersuchungen an Mäusen

T-ALL-Zellen, immunsupprimierte Mäuse



Friesen C et al. Oncotarget. 2013; May;4(5):677-90

Glioblastomzellen, Nacktmäuse



Friesen C et al. Cell Cycle. 2014;13(10):1560-70.

Signifikant gegenüber Kontrolle (vehicle) $p < 0,05$; jeweils $n = 8$ pro Gruppe

D,L-Methadon

- Fertigpräparate nur zur Substitution zugelassen
- Anwendung zur „Tumorthherapie“ „off-label“
⇒ Haftungsrisiko
- Stark unterschiedliche HWZ (20-80 h)
- Bei Opioidwechsel: Äquivalenzdosen v.a. dosisabhängig sehr unterschiedlich
- Interaktionspotential über CYP₄₅₀-Metabolismus, Polymorphismen
- Risiko QT-Verlängerung
- Empfohlene Zieldosis bei Opioidnaiven zur „Tumorthherapie“: 2x 10 – 2x 15 mg/d ¹

¹ Hilscher HJ, Lux EA Schmerzmedizin 2016; 32 (1); 37-39

Typische Plasmaspiegel von D,L-Methadon

- **Tumorschmerzpatienten:**
 - 0,08 µg/ml (Dosis: 10 mg p.o. /d)¹
 - 0.029 ± 0.014 µg/ml (Dosen zwischen 5 und 20 mg/d)²
- **Substitutionspatienten:**
 - 0,86 µg/ml (Dosis 100 bis 120 mg/d)³
 - $0,22 \pm 0,13$ bis $0,36 \pm 0,20$ µg/ml (Tal- und Spitzenspiegel; mittlere Tagesdosis 50.9 ± 25.3 mg)⁴
- **„Fachinfo“ Roxane Laboratories USA:**
 - 0,065 to 0,63 µg/ml (im Steady-state; Dosis 10 bis 225 mg/d)⁵
- **„Leukämiestudie“:** niedrigste getestete Dosis 0,1 µg/ml
„Glioblastomstudie“: niedrigste getestete Dosis 1 µg/ml

¹ Paazlow et al. Acta anaesth. scand. 1982, Suppl. 74, 55-58

² Gourlay GK et al. Pain, 25 (1986) 297-312

³ Inturrisi C.E and Verebely K Clin. Pharmacol. Ther. 13 (1972) 923-930

⁴ Jiang H et al. Neurosci Bull. 2016 Dec;32(6):538-544

⁵ www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/087393Orig1s033lbl.pdf Abrufdatum 14.11.2017

Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation

Claudia Friesen^{1,2}, Mareike R Alt², Ralf A. Hilger⁴, Klaus-M

methadone (Figure 1B). We used therapeutic plasma concentrations of D,L-methadone ($\leq 3\mu\text{g/mL}$) and included $10\mu\text{g/mL}$ D,L-methadone, because levels of D,L-methadone in lymphatic tissue and marrow might be higher [23]. Therapeutic plasma concentrations of

Induction of apoptosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) cells by the therapeutic opioid methadone and effective synergy with Bcl-2 inhibition

Anjali Singh^a, Aarthi Jay Leukemia Research 35 (2011) 1649–1657
Aru Narendran^{a,*}

Nonetheless, therapeutic plasma levels required to produce 50% maximum pain relief have been reported to be 40–1300 ng/ml [30] and others report the therapeutic serum level of methadone to be in the range of 400–1000 ng/ml [21]. Levels in lymphatic tissue and marrow may be higher, but have not been measured. We have observed substantial reduction in leukemia cell

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain

Charles E. Inturrisi, Ph.D., Wayne Raymond W. Houde, M.D., and

CLIN PHARMACOL THER
APRIL 1987

I. Pharmacodynamic parameters estimated by simultaneously cur-
gesic effect data after intravenous administration of methadone to

Pt. No.	$t_{1/2 \text{ keo}}$ (min)	$C_{SS(SD)}$ ($\mu\text{g/ml}$)
1	6.3	0.04
2B	1.3	1.13
5	2.7	0.12
6A	23.1	0.22
6B	6.9	0.18
7	2.9	0.22
8	7.7	0.09
Mean $\pm$ SD	3.6*	0.29 ± 0.38

2.0

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

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

- Das heißt:
 - bei Cabazitaxel hat L-Methadon in der Zellkultur keinen Effekt
 - bei Doxorubicin mit L-Methadon 3,8 fach erhöhte Apoptose
 - Aber Dosierungen bis 100 µg/ml L-Methadon
- Publikation steht noch aus!

Safety and Tolerance of D,L-Methadone in Combination with Chemotherapy in Patients with Glioma

JULIA ONKEN^{1,2}, CLAUDIA FRIESEN^{3,4}, PETER VAJKOCZY¹ and MARTIN MISCH¹

- 27 Pat., unterschiedliche Gliomstadien
- Kombination mit unterschiedlichen Chemotherapeutika (nicht Doxorubicin)
- Primärer Endpunkt: Verträglichkeit von D,L-Methadon, **nicht** „Tumoreffektivität“
- Progressionsfreies Überleben nach 6 Mon. gleich zu historischen Kontrollen

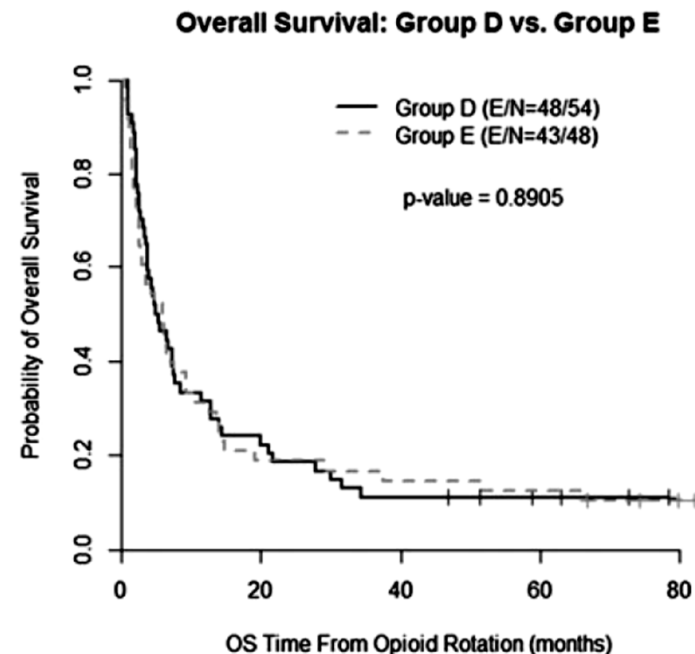
Erste Beobachtungsstudie zu Methadon bei Tumorkranken

- N = 167 Pat.
- 87 % fortgeschrittene Tumorerkrankung
- Opioidwechsel entweder zu Methadon oder anderem starken Opioid
- Überlebensrate nicht unterschiedlich

Overall Survival: Patients who returned for a follow-up visit after undergoing OR to methadone vs. other opioids

Group D: Methadone group

Group E: Other opioids group



Reddy A. et al.: Overall Survival among Cancer Patients Undergoing Opioid Rotation to Methadone Compared to Other Opioids
J Palliat Med. 2017 Jun;20(6):656-661

Response to the Article “Overall Survival
among Cancer Patients Undergoing Opioid Rotation
to Methadone Compared to Other Opioids”
JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE

Marieke H.J. van den Beuken-van Everdingen, MD, PhD^{1,2}
Sander M.J. van Kuijk, PhD^{1,3} and Elbert A. Joosten, PhD^{1,4}

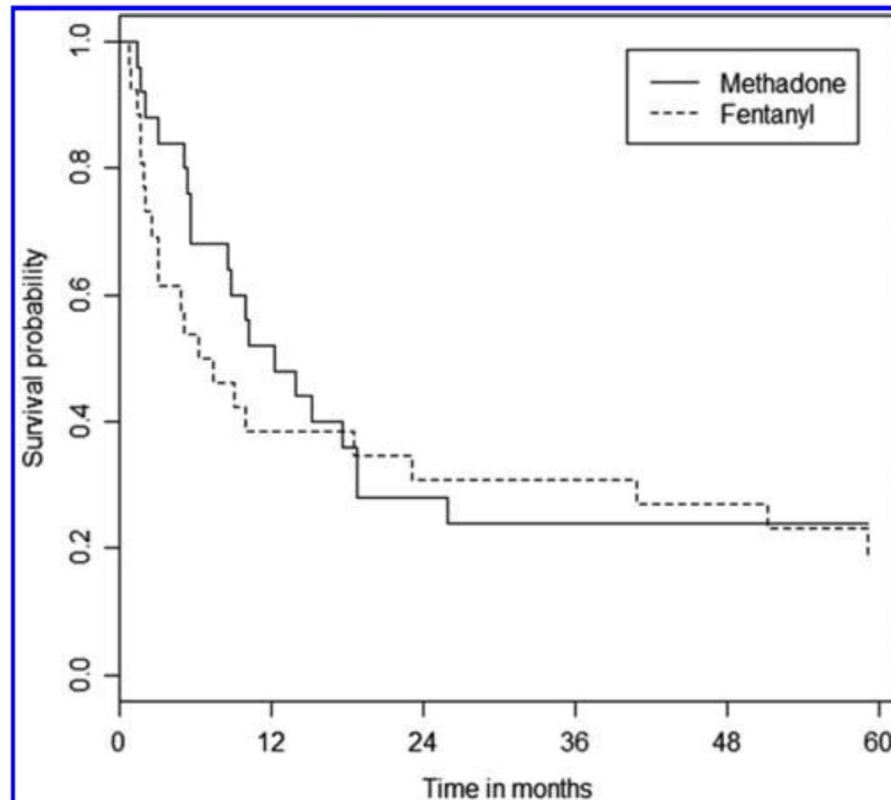


FIG. 1. Kaplan-Meier curves of the overall survival.

- Studie zur Effektivität Methadon vs. Fentanyl zur Behandlung von neuropathischem Schmerz bei Kopf-Hals-Tumoren (n=52)
- Ad-hoc Analyse zur Überlebensrate
- Verstorben:
 - Methadon: n = 20
 - Fentanyl: n = 21

Methadone maintenance and cancer risk: An Israeli case registry study

Alexander Grinshpoon^a, Micha Barchana^b, Irena Lipshitz^b, Paula Rosca^c,

Standardized incidence rates (SIRs) of cancer in opioid-dependent individuals under methadone maintenance treatment by gender and population group.

Site	Population group	Gender	Cases		SIR	95% CI	
			Observed	Expected		Lower	Upper
All sites	Jewish	Male	127.48	118	0.93	0.76	1.09
		Female	30.89	33	1.07	0.70	1.43
	Arab	Male	32.41	33	1.02	0.67	1.37
		Female	0.51	0	0.00	0.00	0.00
	Total	Male	227.37	200	0.88	0.76	1.00
		Female	45.23	48	1.06	0.76	1.36
Lung	Jewish	Male	21	10.65	1.97	1.13	2.82
		Female	1	0.65	1.54	0.00	4.55
	Arab	Male	8	5.31	1.51	0.46	2.55
Larynx	Jewish	Male	39	20.17	1.93	1.33	2.54
		Female	4	0.99	4.04	0.08	8.00
	Arab	Male	8	2.21	3.62	1.11	6.13
Liver	Jewish	Female	2	0.15	13.33	0.00	31.81
		Male	3	0.34	8.82	0.00	18.81
	Arab	Male	7	1.03	6.80	1.76	11.83
Cervix uteri	Jewish	Female	1	0.05	20.00	0.00	59.20
		Male	1	0.48	2.08	0.00	6.17
	Arab	Male	11	4.56	2.41	0.99	3.84
Bladder and Kidney	Jewish	Female	15	15.03	1.00	0.49	1.50
		Male	0	0.58	0.00	0.00	0.00
	Arab	Male	3	3.39	0.88	0.00	1.89
Lymphoma	Jewish	Male	13	12.84	1.01	0.46	1.56
		Female	1	1.72	0.58	0.00	1.72
	Arab	Male	4	3.98	1.01	0.00	1.99
Colorectal	Jewish	Male	6	13.15	0.46	0.09	0.82
		Female	0	1.52	0.00	0.00	0.00
	Arab	Male	3	4.15	0.72	0.00	1.54
Breast	Jewish	Female	4	11.12	0.36	0.00	0.71

Morphin und Tumorwachstum



[CANCER RESEARCH 62, 4491–4498, August 1, 2002]

Morphine Stimulates Angiogenesis by Activating Proangiogenic and Survival-promoting Signaling and Promotes Breast Tumor Growth¹

Kalpna Gupta,² Smita Kshirsagar, Liming Chang, Robert Schwartz, Ping-Y. Law, Doug Yee, and Robert P. Hebbel

Departments of Medicine [K. G., L. C., R. S., D. Y., R. P. H.] and Pharmacology [S. K., P-Y. L.], University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota 55455

Methylnaltrexone inhibits opiate and VEGF-induced angiogenesis: role of receptor transactivation.

Singleton PA, Lingen MW, Fekete MJ, Garcia JG, Moss J.

Department of Medicine, University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA.

Microvasc Res. 2006 Jul-Sep;72(1-2):3-11

Morphine suppresses tumor angiogenesis through a HIF-1alpha/p38MAPK pathway.

Koodie L, Ramakrishnan S, Roy S.

Department of Pharmacology, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, MN 55455, USA.

Am J Pathol. 2010 Aug;177(2):984-97. Epub 2010 Jul 8.

Was wissen wir aus den Laborstudien

- Wohl unzureichende Wirkung von D,L-Methadon als Monosubstanz, aber in Kombination mit Doxorubicin
- Doxorubicin vermehrt die Anzahl Opioidrezeptoren
- D,L-Methadon
 - fördert die zelluläre Aufnahme und vermindert den Ausstrom von Doxorubicin
 - Über Reduzierung der cAMP-Spiegel kommt es zu einer verstärkten Caspase-Wirkung $\Rightarrow$ Apoptose
- Chemotherapieresistenz kann in der Kombination mit D,L-Methadon überwunden werden
- Effekte sind mit Naloxon blockierbar

Was wissen wir nicht:

- Wirkung Methadon + Doxorubicin im „Gesamtorganismus“ Mensch
- Toleranzentwicklung der (synergistischen) Wirkung Methadon (+ Doxorubicin)?
- Zusammenspiel Methadon mit anderen Chemotherapeutika
- Übertragbarkeit auf andere Opioide, speziell L-Methadon?
- Kombination Methadon mit Opioiden?

Rate zugelassener Medikamente nach erstmaliger Anwendung beim Menschen

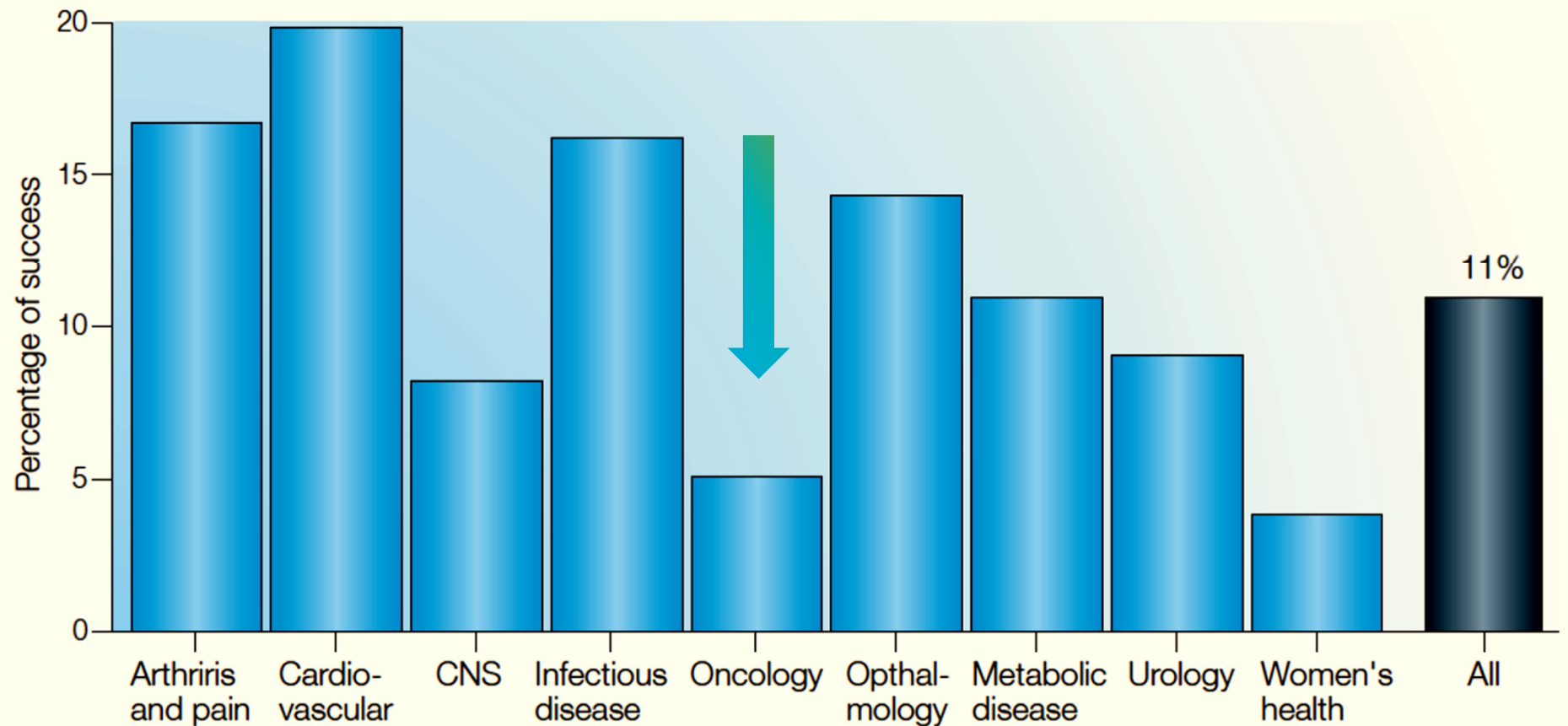


Figure 1 | **Success rates from first-in-man to registration.** The overall clinical success rate is 11%.

Kola I, Landis J: Nature Reviews Drug Discovery 3, 711–716 (2004)

Im Blickpunkt

METHADON-HYPE BEI KREBS

... Emotionen ersetzen Wirksamkeitsbelege

■ Medienberichte, die das Opioid Methadon off label als Wirkverstärker bei Krebs propagieren, ohne eindeutig vor der geringen Aussagekraft der vorhandenen Erkenntnisse und dem Fehlen klinischer Daten zu warnen, erachten wir als unverantwortlich. Unerfüllbare Erwartungen werden geweckt und in der Folge Ärzte zu Gefälligkeitsverordnungen geradezu genötigt.

■ Wir raten von der Verwendung des Betäubungsmittels als Krebsmittel außerhalb klinischer Studien ab. Die erforderlichen Diskussionen über die fehlenden Nutzenbelege sind allerdings angesichts der hohen Erwartungen der Patienten oft emotionsgeladen und zeitaufwändig.

Ein paar Denkanstöße...

- Warum untersucht man Glioblastomzelllinien mit einem hierfür nicht verwendeten Chemotherapeutikum?
- Wenn man mit Chemotherapeutikum + Methadon länger lebt, warum sollten Pharmafirmen **nicht** interessiert sein?
- Methadon wird im Ausland seit Jahrzehnten eingesetzt zur Tumorschmerztherapie: Müsste dann nicht eine Verbesserung der Überlebenszeit aufgefallen sein?

Fazit

- Wirksamkeit bislang rein in Laborstudien gezeigt
 - Erste klinische Daten zeigen keinen Effekt
 - Methadonkonzentrationen in den In-vitro-Studien als Plasmaspiegel sehr fraglich erreichbar
 - „Mono“-Methadon wohl unzureichend wirksam
 - Methadon: Opioid mit erhöhtem Nebenwirkungsrisiko
 - Argumentationsproblem bei begleitendem Schmerz
 - Problem: die mediale Darstellung macht falsche Hoffnungen ⇒ gestörtes Arzt-Patienten-Verhältnis
- Klinische Studien nötig, um Einsatz zu rechtfertigen