

## **Warum gehen Wissenschaftler massiv und mit unwissenschaftlichen Methoden gegen die Verwendung von Methadon bei der Krebsbehandlung vor?**

**Rainer Ullmann 9.6.2018**

### Zusammenfassung

Seit 25 Jahren haben verschiedene Forschergruppen Opioidrezeptoren in einigen Tumorzelllinien nachgewiesen und einen Zusammenhang mit dem Tumorwachstum gezeigt. In den letzten 10 Jahren wurde gezeigt, dass Methadon in einigen Tumorzelllinien die zelltötende Wirkung von Zytostatika verstärkt. Einige Zytostatika führen dazu, dass mehr Opioidrezeptoren exprimiert werden; Methadon wirkt besonders dann, wenn sich viele Opioidrezeptoren auf der Krebszelle befinden.

Die öffentliche Diskussion dieses Effektes hat dazu geführt, dass onkologische Fachgesellschaften die Verordnung von Methadon außerhalb von Studien - die bisher nicht begonnen wurden - vehement mit dem wissenschaftlich nicht haltbaren Hinweis auf die Nebenwirkungen ablehnen.

Es wird überlegt, ob eine Abhängigkeit der Ärzte, die Arzneimittelstudien durchführen, von pharmazeutischen Unternehmen, die Arzneimittelstudien finanzieren, zu der Ablehnung führt. Pharmazeutische Unternehmen können an einem billigen onkologischen Arzneimittel nicht interessiert sein, da aktuell für neue onkologische Arzneimittel trotz oft geringer Wirkung sehr hohe Preise erzielt werden.

### **Opioidrezeptoren bei Krebszelllinien**

Seit etwa 25 Jahren wird beschrieben, dass Opioidrezeptoren beim Wachstum von Krebszellen eine Rolle spielen und dass einige Krebszellen Opioidrezeptoren exprimieren (Gliom: 1-7; Mamma: 8,9; Bronchialca.: 10 - 13). Die Befunde zu den verschiedenen Opioidrezeptoren und zur Wirkung von Agonisten und Antagonisten sind widersprüchlich und noch nicht verstanden (Zusammenfassung bei 14-16). Nach Befunden von Friesen u.a. steigert Methadon in Kombination mit einem Zytostatikum den Zelltod in mehreren Tumorzelllinien; in ihren Experimenten zeigte sie, dass die Zahl der Opioidrezeptoren von Krebszellen durch Doxorubicin vermehrt wird und dass Methadon über die Wirkung an den Opioidrezeptoren zu einer besseren Wirkung von Doxorubicin führt (Leukämiezellen: 17,18; Glioblastom : 19,20; Pankreas- . Mamma-, Ovarial- und Prostataca (21). Andere Gruppen fanden entsprechende Effekte mit Cisplatin beim Blasen- (22) und mit Doxorubicin, aber nicht mit Cabazitaxel beim Prostatacarcinom (23). 2008 meldete die Universität Ulm - wie bei Entdeckungen und Erfindungen im universitären Bereich üblich - ein Patent beim Europäischen Patentamt für die "Verwendung von Opioiden der Methadongruppe zur Behandlung von Patienten mit resistentem Krebs" an. Das Patent wurde 2014 erteilt (21).

2009 wurde Frau Friesen ein Forschungsprojekt "Opioide als neuer Therapieansatz für die Behandlung von malignen Hirntumoren" für drei Jahre mit insgesamt 300.000,-- Euro von der Deutschen Krebshilfe bewilligt; das wurde in einer jetzt gelöschten Pressemitteilung (PM) des

Universitätsklinikum Ulm (24) und der Deutschen Krebshilfe (25) gewürdigt. Auf Friesens Arbeiten wurde in mehreren PM hingewiesen (26,27; die PM des Universitätsklinikums Ulm (28,29) wurden gelöscht, sind aber über idw-online abrufbar). In der PM des Universitätsklinikums Ulm in Kooperation mit der deutschen Krebshilfe am 30.9.14 heißt es: " Sogar Glioblastome, die sich als sehr widerstandsfähig gegen die bisherigen Therapien erwiesen haben, wurde durch die Kombination Chemotherapie und Methadon fast komplett zerstört. ... Auch die berüchtigten Tumorstammzellen, die einen Rückfall auslösen können, hatten dem schlagkräftigen Duo Chemotherapie und Methadon nichts entgegenzusetzen." (30)

### **Zu den Äußerungen der Fachgesellschaften**

Ein halbes Jahr später reagierte die Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) auf diese PM in einer gemeinsamen Stellungnahme am 26.3.15 (31). Dort heißt es:

"Bis heute gibt es keinen Nachweis für die Wirksamkeit der Methadontherapie bei menschlichen Gliomen. ... Durch eine Pressemitteilung der Autoren der tierexperimentellen Studie wurde bei vielen Patienten der Eindruck erweckt, dass eine Behandlung von Glioblastomen mit Methadon die Wirkung von Chemotherapie verstärkt und die Tumorzellen fast vollständig zerstört, sodass selbst „austherapierte“ Patienten von einer solchen Behandlung profitieren könnten. Die Aussagen beruhen größtenteils auf Experimenten in der Zellkulturschale. Sie reflektieren nicht den wissenschaftlichen Stand dieses Therapieansatzes und sind auf die Situation beim Menschen nicht übertragbar." Diese Aussage ist teilweise richtig: Die Behandlung mit Methadon ist bis jetzt keine wissenschaftlich überprüfte Behandlungsmethode. 7 Jahre nach Veröffentlichung der ersten interessanten experimentellen Daten mit einer altbekannten Substanz wurde noch keine Arzneimittelstudie begonnen. Es gab aber nicht nur "Experimente in Zellkulturschalen", sondern auch entsprechende Ergebnisse im Tierversuch, und Ärzte sahen oft unerwartete Besserungen bei Patienten. Diese Beobachtungen wurden allerdings bisher nicht veröffentlicht.

Dann folgt: "Methadon ist potenziell reich an unerwünschten Wirkungen, die die Lebensqualität der Patienten unnötig einschränken." Dieser Hinweis befremdet aus 2 Gründen: die Nebenwirkungen dieses seit Jahrzehnten bekannten und in der Substitutionsbehandlung Opiatabhängiger jahrelang hochdosiert eingesetzten Opioids sind bei korrekter Dosierung gering. Das könnten auch Onkologen wissen. Zum anderen sind gerade die von Onkologen eingesetzten Medikamente nicht nur potenziell, sondern tatsächlich reich an beeinträchtigenden und manchmal lebensbedrohlichen unerwünschten Wirkungen. Für an einem Glioblastom erkrankte Patienten wäre ein nebenwirkungsarmes Medikament wie Methadon, das die Wirkung der Chemotherapie verbessert, ein erheblicher Fortschritt.

Nach einem Beitrag im Bayerischen Rundfunk, in dem positiv über den Effekt von Methadon bei Krebs berichtet wurde, lehnten die Medizinische Fakultät, das Universitätsklinikum Ulm und das Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU) in einer PM am 24.8. 16 den Einsatz von Methadon außerhalb klinischer Studien ab (32). Es gäbe Berichte, dass Patienten im Glauben an die Wirksamkeit von Methadon gut wirksame Therapiekonzepte für sich

abgelehnt hätten. In dieser Stellungnahme wird nicht beschrieben, welche gut wirksamen Therapiekonzepte es beim Glioblastom gibt.

2017 lehnte die Deutsche Krebshilfe einen 2014 eingereichten Antrag auf Forschungsförderung von Frau Dr. Friesen mit dem Titel "Opioide sensitivieren Ovarialkarzinome für konventionelle Therapien" ab (33). Gutachter hatten sich jetzt kritisch zum verwendeten Zell-Modell-System und zum Innovationspotential geäußert (vgl. den Titel des Forschungsprojektes von 2009). In diesem Jahr äußerten sich weitere Fachgesellschaften in PM kritisch zu den Nebenwirkungen des Methadon; genannt werden Obstipation, Übelkeit/Erbrechen und das atemdepressive Potenzial (34,35). Die Deutsche Schmerzgesellschaft fordert, zunächst andere (angeblich nebenwirkungsärmere wie Morphin oder Fentanyl) zu untersuchen (36). Das hatte Frau Friesen allerdings bereits 6 Jahre zuvor mit dem Ergebnis getan, dass Fentanyl, Morphin und Buprenorphin nicht zum Zelltod führten (6).

In einem Artikel im Deutschen Ärzteblatt (37) wurde eine kleine Studie aus der Charité (38), die die gute Verträglichkeit des Methadon beschrieb, ausführlich kritisiert. Ungewöhnlich ist, dass sich ein Autor der Studie im Rahmen dieses Artikels von seiner Arbeit distanziert. Üblich ist es, dass andere Wissenschaftler ihre abweichende Meinung in einem Leserbrief oder in einem eigenen Artikel zum Thema äußern. Weniger streng gehen die Autoren mit Untersuchungen um, die auf die Nebenwirkungen von Methadon hinweisen und die Wirksamkeit bezweifeln. Sekundär ausgewertete Studien mit anderer Fragestellung, Studien, die den Wechsel von einem Opioid zu einem anderen bei der Schmerzbehandlung über wenige Wochen mit der Frage untersuchten, ob Methadon das Überleben bei Krebspatienten vermindert, manchmal kleine Patientenzahlen, kurze Beobachtungszeiten und fehlende statistisch gesicherte Aussagekraft werden herangezogen, um auf die Nebenwirkungen oder den fehlenden Effekt von Methadon hinzuweisen (39-42). Keine der zitierten Studien untersuchte den Effekt der Kombination von Methadon mit einem Zytostatikum bei Krebszellen mit Opioidrezeptoren.

Die Diskussion über die Nebenwirkungen wird ausführlich wiederholt. Bei den Fallbeschreibungen wird eine eindeutig kunstfehlerhafte Überdosierung beschrieben, bei den beiden anderen Patienten kann der Einfluss des Methadon wegen fehlender Angaben zur Dosis bzw. zur Einnahmedauer nicht beurteilt werden. Dem Bericht ist nicht zu entnehmen, ob die angenommene Methadonintoxikationen in der Klinik erkannt und angemessen behandelt wurde. Die DGHO ließ über die Frage abstimmen: "Ist Methadon zur Wirkverstärkung einer Chemotherapie geeignet?" (43). Die Ergebnisse einer Mitgliederbefragung (nur wenige der wenigen antwortenden Mitglieder hatten eigene Erfahrungen mit Methadon) über eine häufig von den Ärzten genannte Enttäuschung von Seiten der Patienten wurde missverständlich wiedergegeben (44). Die Enttäuschung bezog sich nicht auf die Wirkung des Methadon, sondern enttäuscht waren die Patienten darüber, dass ihnen ihre Onkologen von Methadon abrieten, wie das Onlineportal Gesundheitsstadt Berlin von der DGHO auf Nachfrage erfuhr (45). Befragungen und Abstimmungen gelten nicht als wissenschaftliche Methoden der Wahrheitssuche.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass Frau Friesen 2016 ein Posterpreis im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie für den folgenden Beitrag verliehen worden war: "D,L-Methadon erhöht den therapeutischen Erfolg konventioneller Krebstherapien" (46).

Eine neue Qualität gewannen die Angriffe, als beim 33. Deutschen Krebskongress vom 21.-24.2.2018 in einem Poster beschrieben wurde, dass auf den untersuchten Gliomzellen nur wenige Opioidrezeptoren gefunden worden seien, dass Methadon keinen antitumorösen Effekt habe und auch nicht die Wirkung von Temozolamid verstärke (47). Herr Schlegel (Sprecher des Moduls Neuroonkologische Tumoren in der Deutschen Krebsgesellschaft) hält mit diesen Daten die Hypothese für widerlegt, dass "Methadon beim Glioblastom die Wirkung einer Chemotherapie in der Zelle verstärkt." Diese Äußerung auf der Grundlage eines Kongressposters erscheint angesichts zahlreicher Befunde verschiedener Arbeitsgruppen gewagt; in mehreren Experimenten war gezeigt worden, dass Gliomzellen Opioidrezeptoren exprimieren (1-7). Dass Methadon nur bei Zellen mit Opioidrezeptoren wirken kann, ist leicht vorstellbar. Es ist nicht ungewöhnlich, dass Wissenschaftler zu widersprüchlichen Ergebnissen kommen und diese diskutieren. Ungewöhnlich ist, dass die Ergebnisse eines Kongressposters zu einer Pressemitteilung Anlass geben, bevor die Ergebnisse in einer wissenschaftlichen Zeitschrift mit den Daten veröffentlicht wurden, die eine Überprüfung erlauben (48). In den folgenden Monaten diskreditierten Onkologen in verschiedenen Vorträgen Frau Friesens Publikationen fälschlich als geschönt und verfälscht. Gegen diese Rufschädigung konnte sich Frau Friesen erfolgreich mit einer Unterlassungsklage zur Wehr setzen (49). Es ist zu hoffen, dass in Zukunft mit wissenschaftlichen Argumenten und sorgfältiger argumentiert wird.

In einer Sendung des Deutschlandfunk vom 8.4.2018 (50) wird berichtet, dass Herr Wick, Sprecher der neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft und einer der entschiedensten Gegner der Behandlung mit Methadon, jetzt bei der Deutschen Krebshilfe eine Studie beantragt hat. Teilnehmen sollen 250 Glioblastom-Patienten, denen die Standardtherapie bereits gut geholfen hat und die man möglichst lange vor einer Rückkehr des Tumors bewahren will. In der Sendung heißt es: "Wick hat eine Reihe von Substanzen ausgewählt, bei denen Labordaten und Beobachtungen an Patienten vielversprechend sind. Er sagt dazu: "Das sind alles Substanzen, die gut ins Gehirn gehen, die relativ nebenwirkungsarm sind, die verfügbar sind, regelmäßig genommen werden können, Medikamente aus der Gruppe der Blutdruckmedikamente, der Zuckermedikamente, es sind Nahrungsergänzungsmittel, es sind infektvorbeugende Medikamente und nicht zuletzt auch das Methadon." Weiter heißt es: "Das Methadon bezieht Wick in die Studie ein, obwohl er selbst sich keine großen Hoffnungen macht. Seine eigenen Untersuchungen hätten die Ergebnisse aus Friesens Labor nicht bestätigt, sagt Wick". Wenn man nicht wissen will, ob Methadon die Wirkung der Chemotherapie verstärkt, ist eine solche Versuchsanordnung sicher geeignet. Die typische Untersuchungsanordnung einer Arzneimittelstudie ist: Standardtherapie vs. neues Medikament oder Standardtherapie plus/minus neues Medikament. Sinnvoll wäre bei den experimentellen Daten und den Beobachtungen bereits mit Methadon behandelnder Ärzte eine randomisierte Untersuchung bei den Patienten, die wegen eines Rezidivs oder wegen Metastasierung erneut chemotherapeutisch behandelt werden müssen.

## **Überlegungen zu den Gründen, Methadon abzulehnen**

Die zentrale Frage ist für mich: Warum lehnen einige Wissenschaftler und Ärzte eine zusätzliche Behandlung mit dem in seinen Nebenwirkungen gut beherrschbaren Methadon bei der Behandlung einer bösartigen Erkrankung mit sehr schlechter Prognose so heftig ab? Warum wurde in den letzten 6 Jahren keine vergleichende Studie mit Methadon durchgeführt, obwohl viele Forscher, die sie hätten durchführen können, jetzt das Fehlen solcher Studien als wesentliches Argument für ihre Ablehnung anführen und obwohl eine Studie mit einer bekannten Substanz wie Methadon sehr viel weniger aufwändig als mit einer unbekanntem Substanz durchgeführt werden kann?

Aus der Sicht der Patienten soll ein Medikament helfen und geringe Nebenwirkungen haben. Aus der Sicht derer, die die Behandlung bezahlen, ist es wünschenswert, wenn dieses Medikament wenig kostet. Ein wirksames und billiges Medikament, das weniger Nebenwirkungen hat als die üblichen Chemotherapeutika, hätte aus Sicht der Patienten, der behandelnden Ärzte und der Krankenkassen Vorteile. Aus der Sicht pharmazeutischer Unternehmen, die onkologische Medikamente herstellen, ist das nicht so. Pharmazeutische Unternehmen sind interessiert, dass das eingesetzte Geld einen möglichst großen Gewinn bringt. In einem marktwirtschaftlich organisierten Gesundheitswesen hätte ein Produzent dann einen Vorteil vor seinen Konkurrenten, wenn er ein besseres Medikament anbieten kann als die Konkurrenz oder ein gleichwertiges Medikament preiswerter. Auf dem Arzneimittelmarkt wird dem Anbieter eines neuen Arzneimittels für viele Jahre (während der Patentfrist) eine Monopolstellung zugebilligt - etwas, was sonst in einer Marktwirtschaft möglichst vermieden werden soll. Wenn das bei Automobilunternehmen so wäre, könnte für ein Auto mit einem Sicherheitsgurt - der bei Unfällen mit Sicherheit einigen Autofahrern das Leben rettet - der 10fache Preis verlangt werden, solange die Patentfrist für Sicherheitsgurte besteht und niemand sonst Sicherheitsgurte in ein Auto einbauen darf.

Arzneimittelforschung, die Nutzen und Risiken neuer Arzneimittel untersucht, wird fast nur von pharmazeutischen Unternehmen bezahlt. Das bedeutet, dass Ärzte, die Arzneimittelwirkungen untersuchen wollen, auf das Geld pharmazeutischer Unternehmen angewiesen sind. Die unterschiedlichen Interessen (möglichst großer Nutzen bei möglichst geringem Schaden für die Patienten vs. möglichst großer Ertrag für das eingesetzte Kapital) sind klar. Es ist üblich, dass pharmazeutische Unternehmen darüber entscheiden, ob Untersuchungsergebnisse veröffentlicht werden oder nicht. So konnte gezeigt werden, dass veröffentlichte Arzneimittelstudien, die von pharmazeutischen Unternehmen finanziert werden, häufiger ein für das pharmazeutische Unternehmen vorteilhaftes Ergebnis ergeben als aus anderen Quellen finanzierte Untersuchungen. Der Vorteil ist manchmal dann nicht mehr nachweisbar, wenn alle durchgeführten Studien ausgewertet werden (51,52). Dieser Interessenkonflikt ist den Ärzten, die vom pharmazeutischen Unternehmen bezahlte Studien durchführen, sicher bewusst. Für neue onkologische Arzneimittel werden in den letzten Jahren horrend Preise gefordert (53-57). Um die hohen Preise neuer Medikamente zu begrenzen, wurde 2010 in Deutschland das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG)

verabschiedet. Nun muss der Nutzen neuer Onkologika mit dem Nutzen der vorhandenen Medikamente verglichen werden. Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss bei einem neuen, teuer angebotenen Medikament einen Zusatznutzen fest, müssen der GKV-Spitzenverband und der Hersteller einen Preis aushandeln. Bei den aktuellen Forderungen der pharmazeutischen Unternehmen ist dieser Preis sehr viel höher als der Preis der bisher durchgeführten Therapie. Später angebotene Medikamente können dann zum selben Preis verkauft werden, wenn sie einen ähnlichen Effekt wie das vorherige haben. D.h., sobald einmal ein hoher Preis vereinbart ist, können auch für Nachahmerprodukte hohe Preise verlangt werden. In diesem System würde eine preiswertes Medikament sehr stören: wenn gezeigt wird, dass die Wirkung bekannter Zytostatika mit dem billigen Methadon verbessert werden kann, müssen neue Onkologika besser als diese Kombination sein. Wenn sie nicht besser sind, wird ein Preis festgesetzt, der so hoch (oder niedrig) ist wie diese Kombination. Pharmazeutische Unternehmen können kein Interesse daran haben, dass gezeigt wird, dass das billige Methadon eine wirksame Ergänzung zur Standardtherapie ist.

Die Fachgesellschaften, die Methadon in der Krebstherapie so vehement ablehnen, müssen diese Ablehnung erklären: die Nebenwirkungen können es nicht sein. Kritisiert wurden auch angebliche Heilsversprechen mit Methadon. Die Kritiker sollten beachten, dass Superlative bei der Beschreibung neuer Onkologika - auch bei mäßigem Effekt - nicht ungewöhnlich sind (58).

- Selbst wenn der Optimismus, dass der Verlauf vieler Malignome mit Methadon günstig beeinflusst werden kann, zu groß ist,

- selbst wenn einzelne günstige Verläufe fälschlich Methadon zugeschrieben werden statt einem günstigen Spontanverlauf,

- selbst wenn Patienten Methadon "als letzten Strohalm" verlangen (weil die leitliniengerechte Behandlung erfolglos blieb oder weil nur eine nebenwirkungsreiche Behandlung mit geringer Erfolgsaussicht angeboten werden kann),

erklärt das nicht, dass diese Substanz nicht schon längst in kontrollierten Studien untersucht wurde. Die experimentellen Daten und die Beobachtungen von Ärzten rechtfertigen die Einleitung einer kontrollierten Studie. Das Risiko für die Patienten ist bei dieser lange bekannten Substanz viel geringer als bei der Erprobung neuer Substanzen.

Welchen Grund gibt es?

Literatur beim Verfasser: r.ullmann@gmx.de