



22.09.2017

Methadon gegen Krebs: viel Aufregung, wenig Aussagekraft

Anlass

Eine deutsche Forscherin berichtet in Wissenschaftsjournalen, dass Krebszellen im Labor besser absterben, wenn Methadon zu Anti-Krebs-Mitteln dazugegeben wird. Im November 2016 berichtet darüber die „Welt am Sonntag“ [I], im April 2017 und August 2017 die Sendung „plusminus“ im Ersten [II] [III] – inklusive Einzelschicksalen von Krebspatienten, denen das Schmerzmittel angeblich geholfen habe, die Krankheit zurückzudrängen. Wegen der Berichterstattung bitten vermehrt Krebspatienten ihre Ärzte, mit Methadon behandelt zu werden [1]. Die meisten Onkologen lehnen den Wunsch ihrer Patienten jedoch ab [1] – vor allem mit Hinweisen darauf, dass Methadon ein gefährliches Medikament mit bekannten Nebenwirkungen und unbekanntem Wechselwirkungen ist und dass es keine wissenschaftlichen Belege dafür gibt, dass eine Kombination aus Chemotherapie und Methadon Krebs wirksam bekämpft und das Leben verlängert. Daraufhin wenden sich enttäuschte Patienten an Journalisten, samt Vorwürfen gegen die Ärzteschaft und die Pharmaindustrie, die angeblich eine preiswerte Therapiealternative für Krebspatienten blockiere. Was dabei übersehen wird: Evidenzbasierte Medizin und der Ablauf der Forschung von präklinischen Studien über klinische Studien bis hin zur Zulassung eines Wirkstoffs dienen vor allem dem Patientenschutz, d. h. dem Schutz Kranker vor unnötigem weiterem Leid. Dabei sind jene Dosen von Methadon, die in Zellkultur-Studien und in ersten Tierexperimenten eine statistisch signifikante Wirkung erzielt haben, so hoch, dass sie übertragen auf den Menschen wohl toxisch sind – also nicht praktikabel. Außerdem mangelt es an verlässlicher Evidenz, dass Methadon die Überlebenszeit von Krebskranken verlängert oder gar Krebs heilen kann.

Dieses Fact Sheet möchte Journalisten (und anderen Interessierten) einen Gesamtüberblick über die aktuelle Faktenlage liefern, Argumentationen und Trugschlüsse im Kontext der aktuell vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse aufzeigen und Einsichten in die verschiedenen Perspektiven von Betroffenen und Ärzten geben.

Übersicht

Methadon – ein Steckbrief.....	2
Levomethadon in der Tumorschmerz- bzw. Palliativ-Behandlung.....	4
Wie Levomethadon oder Racemat-Methadon in Kombination mit Chemotherapie zur Krebstherapie eingesetzt werden könnte	5
Verhältnis und Kommunikation zwischen Arzt und Patient.....	7
Trugschlüsse in der bisherigen Diskussion: „Ja ..., aber ...“	9



Stellungnahmen von Fachgremien	15
Mögliche Auswege	17
Die Fachpublikationen von Claudia Friesen im Detail.....	19
Weitere Fachpublikationen im Detail.....	23
Literaturstellen, die zitiert wurden.....	25
Weitere Recherchequellen	28

Methadon – ein Steckbrief

- ▶ Vollsynthetisches, stark wirksames Opioid
- ▶ Wird in zwei Schritten abgebaut, wobei die Geschwindigkeit von der Funktion der Leber abhängt [2]
- ▶ Halbwertszeit 15 bis 60 Stunden, im Durchschnitt 24 Stunden [2]
- ▶ Als „opioidnaiv“ wird bezeichnet, wer (noch) nicht an Methadon oder andere Opiode gewöhnt ist.

- ▶ **Chemische Formen [3]**
 - ▶ Methadon ist **chiral**, d. h. es gibt zwei spiegelbildliche Formen (Enantiomere)
 - ▶ **L-Methadon (Levomethadon):**
 - Linksdrehendes Enantiomer
 - Stärker schmerzstillend als D- und D,L-Methadon
 - Einsatzgebiet v. a. zur Behandlung von Schmerzen bei Neuropathien und Schmerzen bei Krebserkrankungen
 - ▶ **D-Methadon (Dextromethadon):**
 - Rechtsdrehendes Enantiomer
 - Hustenstillend
 - Kaum schmerzstillend
 - ▶ **D,L-Methadon:**
 - Racemat, d. h. Gemisch, das je zur Hälfte aus D-Methadon und L-Methadon besteht
 - Etwa halb so gute schmerzstillende Wirkung wie L-Methadon
 - Einsatzgebiet v. a. zur Substitutionstherapie bei Abhängigkeit von Heroin, anderen Opioiden und Opiaten

- ▶ **Einsatzgebiete [4] [5]**
 - ▶ Zur Substitutionstherapie bei Abhängigkeit von Heroin, anderen Opioiden und Opiaten; v. a. in Form von D,L-Methadon
 - ▶ Zur Behandlung von Schmerzen bei Neuropathien und Schmerzen bei Krebserkrankungen; v. a. in Form von L-Methadon
 - ▶ In der Onkologie NICHT zugelassen zur Behandlung des Krebses an sich, d. h. der Tumoren oder Metastasen, sondern nur zur Schmerztherapie – was vor allem im Endstadium der Fall ist und somit im Rahmen einer Palliativ-Behandlung statt einer Tumor-Behandlung.



► **Nebenwirkungen von Levomethadon und Racemat-Methadon [6] [7]**

- Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit bis hin zur Benommenheit und andere kreislaufbedingte Reaktionen aufgrund des dämpfenden Effekts auf das Zentralnervensystem (häufig, d. h. > 1/100 Behandelte bzw. > 100/10.000 Behandelte)
- Verwirrtheit, Desorientiertheit und andere Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit (häufig, d. h. > 1/100 Behandelte bzw. > 100/10.000 Behandelte)
- Verstopfung (Obstipation) (häufig, d. h. > 1/100 Behandelte bzw. > 100/10.000 Behandelte)
- Unwillkürliche Zuckungen einzelner Muskeln (Myoklonie) (häufig, d. h. > 1/100 Behandelte bzw. > 100/10.000 Behandelte)
- Wasseransammlung im Gewebe (Ödeme) (gelegentlich, d. h. > 1/1000 Behandelte bzw. 11-100/10.000 Behandelte)
- Verlangsamte, abgeflachte Atmung (Atemdepression) (gelegentlich, d. h. > 1/1000 Behandelte bzw. 11-100/10.000 Behandelte)
- Kardiotoxische Wirkungen, die sich im Elektrokardiogramm äußern, insbesondere verlängerte QT-Intervalle, d. h. Erregung im Herzmuskel kann verzögert werden, sodass eine Herzrhythmusstörung entstehen kann (genauer: Kammertachykardie), welche wiederum zu Kammerflimmern führen kann und daraufhin zum Herz-Kreislauf-Stillstand und Tod (selten, d. h. > 1/10.000 Behandelte bzw. 2-10/10.000 Behandelte)

► **Weitere Warnhinweise [6] [7]**

- Kann süchtig machen (körperliche oder geistige Abhängigkeit sowie Gewöhnungseffekt)
- Kann Wechselwirkungen mit zahlreichen anderen Arzneimitteln haben, zum Teil mit lebensbedrohlichen Folgen
- Kann leicht überdosiert werden, denn:
 - Alle Formen von Methadon sind lipophil, d. h. die Substanz sammelt sich zunächst im Fettgewebe und wird dann verstoffwechselt. Das geschieht allerdings nicht kontinuierlich, denn der Abbau erfolgt in zwei Schritten und die Halbwertszeit kann stark schwanken. Der Effekt des Wirkstoffs tritt also mit einer gewissen Verzögerung auf. Deswegen ist insbesondere für Laien nicht einfach abzusehen, wann die (schmerzstillende) Wirkung eintritt und in welchem Ausmaß. Deshalb besteht die Gefahr, dass zu früh und unnötigerweise nachdosiert wird und es dann in der Folge zu einer Überdosis kommt.
 - 94 Prozent methadonbedingter Todesfälle geschahen aus Versehen und nicht als Selbstmord, so das Ergebnis einer Studie; hingegen bei den Schmerzmitteln Tramadol 55 Prozent und bei Codein 43 Prozent [7].

► **Darreichungsform (je nach Produkt) [6] [7]**

- Wirkstoff in Form von Methadonhydrochlorid bzw. Levomethadonhydrochlorid
- als Tablette zum Schlucken
- als Lösung zum Einnehmen in Form dosierter Tropfen



► **Abgabeform**

- Betäubungsmittel

► **In Deutschland:**

verkehrsfähig und verschreibungspflichtig laut Betäubungsmittelgesetz (Anlage III, BtMG) [8]

► **in Österreich:**

verkehrsfähig und verschreibungspflichtig laut Bundesgesetz über Suchtgifte, psychotrope Stoffe und Drogenausgangsstoffe (Suchtmittelgesetz, SMG) [9] [10]

► **In der Schweiz:**

verkehrsfähig und verschreibungspflichtig laut Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe (Betäubungsmittelgesetz, BetmG) [11]

Levomethadon in der Tumorschmerz- bzw. Palliativ-Behandlung

► **Auszug aus der Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ [12]:**

- „Bei Patienten mit mittleren bis starken Tumorschmerzen *sollen* Stufe-III-Opioide verwendet werden.“
(Empfehlung Nr. 6.5.; Hervorhebung im Original)
- „Als Stufe-III-Opioide der ersten Wahl *können* Morphin, Oxycodon und Hydromorphon verwendet werden.“
(Empfehlung Nr. 6.6.; Hervorhebung im Original)
- „Bei Patienten mit mittleren bis starken Tumorschmerzen *kann* Levomethadon als Stufe-III-Opioide der ersten oder späteren Wahl verwendet werden.“
(Empfehlung Nr. 6.7.; Hervorhebung im Original)
- „Levomethadon *soll* aufgrund seines komplexen pharmakokinetischen Profils mit einer unvorhersehbaren Halbwertszeit nur von erfahrenen Ärzten eingesetzt werden.“
(Empfehlung Nr. 6.8.; Hervorhebung im Original)
- „Was Deutschland betrifft, wird Methadon (als Racemat) nur zur Substitutionsbehandlung eingesetzt. Für die Schmerzbehandlung ist nur Levomethadon als Fertigarzneimittel im Handel erhältlich und ist deshalb Thema der o.g. Empfehlungen.“

► **Andere Opioide**, die Palliativmediziner für gewöhnlich eher als Levomethadon empfehlen zur Behandlung von Schmerzen bei nicht heilbarem Krebs:

- Morphin
- Hydromorphon
- Oxycodon
- Fentanyl (in Form von Pflastern, wenn Patienten nicht mehr schlucken können)

► Levomethadon nur als Reserve-Medikament und deswegen selten eingesetzt

► Levomethadon-Therapiebeginn möglichst nur stationär, um Patienten kontrolliert richtig einstellen zu können

► In den meisten Fällen findet zum Zeitpunkt der Palliativbehandlung eine Krebstherapie, insb. Chemotherapie, nicht (mehr) statt.

► Studien, die über Nebenwirkungen von Methadon in der Palliativmedizin berichten, erfassen somit nur unzureichend bis gar nicht, wie Methadon mit Zytostatika wechselwirken und welche unerwünschten Arzneimittelwirkungen dabei auftreten (neben der erwünschten, klinisch nicht belegten, Arzneimittelwirkung in Form der Wirkverstärkung des Chemotherapeutikums).



Wie Levomethadon oder Racemat-Methadon in Kombination mit Chemotherapie zur Krebstherapie eingesetzt werden könnte

- ▶ Nicht möglich wären:
Individueller Heilversuch, Härtefall-Programm, On Label Use
- ▶ Möglich wären:
Off Label Use, Klinische Studie (nur unter bestimmten Voraussetzungen)
- ▶ **Individueller Heilversuch [13] [14]**
 - ▶ Patient erhält ein Medikament, das überhaupt nicht zugelassen ist – weder für den vorliegenden Fall noch für einen anderen Fall, z. B. eine andere Krankheit oder Altersgruppe
 - ▶ Nur im Einzelfall, nur im Ausnahmefall
 - ▶ Nur, wenn alle anderen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind
 - ▶ In Deutschland nicht gesetzlich geregelt und nicht meldepflichtig
 - ▶ Ein Fertigarzneimittel ohne die erforderliche Zulassung oder Genehmigung in den Verkehr zu bringen, ist strafbar nach §96 Nr. 5 AMG (Arzneimittelgesetz) – und kann deswegen ein Problem für den Hersteller sein. Abhilfe schafft hier unter Umständen der „rechtfertigende Notstand“ nach §34 StGB (Strafgesetzbuch) [15] [16].
 - ▶ Arzt entscheidet allein, aus eigener Initiative und wenn wissenschaftliche Erkenntnisse einen Nutzen für den Patienten vermuten lassen – im Rahmen der Therapiefreiheit und mit Zustimmung des Patienten.
 - ▶ Die Verantwortung für die Anwendung und die Konsequenzen und somit auch die Haftung trägt der behandelnde Arzt.
 - ▶ Die Anwendung und Ergebnisse müssen genau dokumentiert werden; diese Informationen müssen auf Wunsch an den Hersteller übermittelt werden.
 - ▶ Wer für die Kosten des Medikaments aufkommt (Patient, Arzt, Hersteller oder Krankenkasse), muss individuell verhandelt werden.
 - ▶ **Für den Einsatz von Levomethadon und Racemat-Methadon als Ergänzung zu Zytostatika in der Krebsbehandlung bedeutet dies:**
Individueller Heilversuch nicht möglich – weil beide Wirkstoffe bereits für andere Indikationen zugelassen sind.
- ▶ **Härtefall-Programm [13] [14] [17]**
 - ▶ Auch „**Compassionate Use**“ oder „**Anwendung aus Mitgefühl**“ genannt
 - ▶ Nur für Arzneimittel, die in einer noch nicht abgeschlossenen Studie getestet werden oder die noch im Zulassungsverfahren sind, d. h. Zeit zwischen Phase-3-Studie und Markteinführung
 - ▶ **Listen der Härtefall-Programme** mit Angaben zu Wirkstoff, Darreichungsform, Anwendungsart, Dosierung und Indikationen gibt es beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI; für Impfstoffe, Antikörper und Immunglobuline, Gentherapeutika, biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, Blutprodukte u. a.) [18] und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM; für alle anderen Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen) [19].
 - ▶ **§21 Abs. 2 AMG sieht unter Nr. 6 vor:**
„(2) Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die [...] unter den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen kostenlos für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung



gestellt werden, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können; dies gilt auch für die nicht den Kategorien des Artikels 3 Absatz 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugehörigen Arzneimitteln; Verfahrensregelungen werden in einer Rechtsverordnung nach §80 bestimmt.“ [20]

- ▶ Dazugehörige Verordnung:
Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen [21]
- ▶ Nur im Einzelfall
- ▶ Fließschema „Entscheidungsdiagramm zur Arzneimittel-Härtefall-Programmen“ des BfArM [22]
- ▶ Hersteller muss das Medikament kostenfrei zur Verfügung stellen.
- ▶ Behandelnder Arzt muss die Anwendung erfassen und dem Hersteller ein anonymisiertes Behandlungsprotokoll zur Verfügung stellen, um die Anwendung wissenschaftlich auszuwerten.
- ▶ **Für den Einsatz von Levomethadon und Racemat-Methadon als Ergänzung zu Zytostatika in der Krebsbehandlung bedeutet dies:
Härtefall-Programm nicht möglich** – weil beide Wirkstoffe in keinem Härtefall-Programm sind.
- ▶ **Off Label Use [13] [14]**
 - ▶ Patient erhält ein Medikament, das eine Zulassung von den Behörden hat, aber für einen anderen Fall als jenen des Patienten, z. B. andere Krankheit, anderes Stadium der Krankheit, andere Dosierung
 - ▶ Gesetzlich zulässig nach §2 Abs. 1a SGB V
 - ▶ Wer für die Kosten des Medikaments aufkommt (Patient, Arzt, Hersteller oder Krankenkasse), muss individuell verhandelt werden.
 - ▶ Nur im Einzelfall
 - ▶ Entscheidung auf Grundlage dessen, was „nach medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnis und/oder praktisch ärztlicher Erfahrung innerhalb der Profession akzeptiert ist“ [23]
 - ▶ Arzt und Patient müssen individuell und sorgfältig abwägen, ob Nutzen größer sein wird als Risiko.
 - ▶ Nur, wenn Patient umfassende Aufklärung, Sicherungsaufklärung, Selbstbestimmungsaufklärung bekommen hat und schriftliche Einverständniserklärung abgegeben hat und für den Fall, dass die Behandlung und Ergebnisse detailliert dokumentiert werden [23].
 - ▶ Spannungsfeld für den Arzt entsteht zwischen Sozialrecht, Zulassungsrecht, Haftungspflicht, Wirtschaftlichkeit, Haftung und Patientenwunsch [24].
 - ▶ Haftung, etwa für medizinische Folgeschäden, trägt der behandelnde Arzt – nicht der Hersteller, nicht der Patient.
 - ▶ Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) treten bei Off Label Use häufiger auf als bei On Label Use, siehe z. B. Ergebnisse einer kanadischen Kohorten-Studie mit rund 46.000 Patienten in Krankenhäusern mit Grundversorgung: 19,7-mal je 10.000 Personen-Monate (Off Label Use) vs. 12,5-mal je 10.000 Personen-Monate (On Label Use), statistisch signifikanter Unterschied [25].
 - ▶ **Für den Einsatz von Levomethadon und Racemat-Methadon als Ergänzung zu Zytostatika in der Krebsbehandlung bedeutet dies:
Off Label Use möglich** – wenn Arzt und Patient beide einverstanden sind und damit gewissermaßen zu einem Experiment außerhalb einer klinischen Studie bereit sind.



► **Klinische Studien**

- ▶ Patient nutzt ein Arzneimittel im Rahmen einer klinischen Studie, bei der insbesondere geprüft wird, ob bzw. wie gut ein bestimmter Wirkstoff gegen eine bestimmte Erkrankung hilft, welche Dosis und Dosierhäufigkeit sinnvoll ist, welche unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie häufig auftreten und inwiefern die zu testende Substanz einen Zusatznutzen hat gegenüber der bisherigen Standardtherapie
- ▶ Nur mit Einverständnis des Versuchsteilnehmers („informed consent“)
- ▶ **Für den Einsatz von Levomethadon und Racemat-Methadon als Ergänzung zu Zytostatika in der Krebsbehandlung bedeutet dies:**
Teilnahme an klinischen Studien eventuell möglich – sofern entsprechende klinische Studien in Zukunft anlaufen und Patient die Einschlusskriterien erfüllt (z. B. „passende“ Krebserkrankung).

► **On Label Use [23]**

- ▶ Patient nutzt ein Arzneimittel so, wie es zugelassen wurde, d. h. im zugelassenen Anwendungsgebiet, in der zugelassenen Altersgruppe, im bestimmungsgemäßen Gebrauch (Dosis, Dosisintervall, Darreichungsform, Behandlungsdauer), wobei Kontraindikationen und Begleiterkrankungen berücksichtigt werden.
- ▶ **Für den Einsatz von Levomethadon und Racemat-Methadon als Ergänzung zu Zytostatika in der Krebsbehandlung bedeutet dies:**
On Label Use nicht möglich – weil diese Indikation nicht auf der Indikationsliste steht und somit keine Zulassung für dieses Einsatzgebiet hat.

Verhältnis und Kommunikation zwischen Arzt und Patient

- ▶ Das Verhältnis zwischen Arzt und Patient beruht formal auf einem Dienstvertrag (§§611 ff. BGB), d. h. der Arzt schuldet dem Patienten eine sachverständige Behandlung nach den Standards der ärztlichen Heilkunst – aber keine Heilung [26] [27].
- ▶ Das Verhältnis zwischen Arzt und Patient beruht praktisch im besten Fall auch auf gegenseitigem Vertrauen und gegenseitiger Wertschätzung.
- ▶ Ärzte, insbesondere Onkologen, wissen sehr wohl um die Verzweiflung und das Leiden ihrer Patienten im Besonderen und von Krebskranken im Allgemeinen.
- ▶ In Deutschland gibt es das „Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“, in Kraft getreten im Februar 2013 [28].
- ▶ Patienten haben Rechte, aber auch Pflichten. So, wie Ärzte Pflichten haben, aber auch Rechte.

► **Beispiele, die im Kontext von Methadon und Krebs wichtig sein könnten**

- Patienten haben eine Mitwirkungspflicht (§630c Abs. 1 BGB), d. h. Patienten müssen dem Arzt alle Informationen mitteilen, die für die Behandlung relevant sein könnten, d. h. Patienten sollten auch den Onkologen darüber informieren, wenn sie sich anderweitig Levomethadon oder Racemat-Methadon besorgt haben und einnehmen.
- Patienten haben ein Selbstbestimmungsrecht (§2 Abs. 1 GG). Einen Patienten gegen seinen Willen zu behandeln, ist rechtswidrig und kann als Körperverletzung angesehen werden (§223 StGB) [29].
- Patienten haben meistens ein Recht auf freie Arztwahl (gesetzlich Versicherte entsprechend §76 SGB V; privat Versicherte entsprechend der jeweiligen Versicherungsvereinbarung) [30].
- Patienten können eine Zweitmeinung einholen. Diese sollte wie die Erstmeinung in einer sogenannten Tumorkonferenz erstellt werden, d. h. einer Besprechung mit verschiedenen



Fachdisziplinen. Die Kosten muss die Krankenkasse übernehmen, sofern es sich um eine anstehende Operation bei einer gesetzlich krankenversicherten Person handelt; in allen anderen Fällen (keine Operation, private Krankenversicherung) muss individuell geklärt werden, wer die Kosten für die zusätzliche Arztmeinung übernimmt. Für gewöhnlich sind Krankenkassen kulant, wenn es um Zweitmeinungen im Bereich der Onkologie geht.

- Ärzte haben das Recht auf Therapiefreiheit, und damit auch das Recht, den Einsatz eines Arzneimittels als Off Label Use zu befürworten oder zu verweigern.
- Der Hippokratische Eid und das Genfer Gelöbnis haben zwar keine Rechtswirkung, werden aber im Medizinstudium gelehrt. Für die Zulassung als Arzt (Approbation) müssen Leistungen im sogenannten Querschnittsbereich Geschichte, Theorie, Ethik der Medizin nachgewiesen werden [31].

▶ **Vier ethisch-moralische Prinzipien für die medizinische Behandlung als heutiger Standard im Arztalltag [32]**

▶ **Autonomie (autonomy)**

- = Der Patient hat ein Selbstbestimmungsrecht.
- Der Arzt ist deswegen zum einen verpflichtet, dem Patienten ausreichende verständliche Informationen über Prognose, Therapieoptionen etc. zu geben, damit dieser ein informiertes Einverständnis geben kann („informed consent“).
- Zum anderen ist der Arzt verpflichtet, die Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Therapieoption zu respektieren.

▶ **Schadensvermeidung (non-maleficence)**

- = „Erstens nicht schaden.“
- Ist wichtiger Grundsatz des Hippokratischen Eids und Anfang des Leitspruchs „primum non nocere, secundum cavere, tertium sanare“ (Erstens nicht schaden; zweitens vorsichtig sein; drittens heilen)
- Z. B. kann bei einer Krebserkrankung im fortgeschrittenen Stadium eine Chemotherapie eventuell mehr schaden als nützen und sollte deswegen vielleicht nicht fortgeführt werden.

▶ **Fürsorge (beneficence)**

- = Zum Wohle des Patienten aktiv Erkrankung behandeln, Leiden lindern, Krankheiten vermeiden.
- Kann im Widerspruch zur Schadensvermeidung stehen

▶ **Gerechtigkeit (justice)**

- = Medizinische Leistungen sollten gerecht über mehrere Patienten verteilt werden.

▶ Auch **Beauchamp-Childress-Modell** genannt, weil diese vier Maximen erstmals im Buch „Principles of Biomedical Ethics“ von Tom Lamar Beauchamp und James Frankling Childress beschrieben wurden

▶ Diese vier Prinzipien haben keine bestimmte Rangordnung.

▶ Um allen vier Prinzipien gerecht zu werden und jedem einzelnen Prinzip eine gewisse Gewichtung zu geben, müssen Arzt und Patient miteinander kommunizieren und gemeinsam abwägen.

▶ **Umfrage unter den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [1]**

▶ Online-Umfrage 27.07.2017 bis 04.08.2017

▶ 3207 angeschriebene Personen (DGHO-Mitglieder)

▶ 563 Personen teilgenommen (17,6 Prozent von allen angeschriebenen Personen)



- ▶ davon 473 Fragebogen komplett ausgefüllt (14,7 Prozent von allen angeschriebenen Personen)
- ▶ Antworten auf Aussage „Ich wurde in letzter Zeit von Patientinnen und Patienten auf eine Methadon-Therapie angesprochen“:
 - „oft oder sehr oft“: 82,66 Prozent
 - „gelegentlich“: 12,47 Prozent
 - „nie oder selten“: 4,65 Prozent
 - nicht beantwortet: 0,21 Prozent.
- ▶ Antworten auf Frage „Haben Sie Methadon rezeptiert, um die Wirksamkeit einer anderen (Chemo-)Therapie zu verstärken oder eine direkte Tumorstärke zu erzielen?“:
 - „oft oder sehr oft“: 1,06 Prozent
 - „gelegentlich“: 3,17 Prozent
 - „nie oder selten“: 95,56 Prozent
 - nicht beantwortet: 0,21 Prozent.

Trugschlüsse in der bisherigen Diskussion: „Ja ..., aber ...“

- ▶ **Methadon soll in Studien belegt haben, dass es gegen Krebs hilft.**
- ▶ Ja, aber: Das ist sehr allgemein formuliert und zu kurz gegriffen. Bislang gibt es lediglich einige wenige Studien mit Zellkulturen, noch weniger Studien mit aussagekräftigen Tierexperimenten und nur eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit Krebspatienten. Insofern ist nicht belegt, dass Levomethadon oder Racemat-Methadon die klinische Wirksamkeit von Zytostatika verstärken oder Resistenzen gegen Zytostatika aufheben und somit den Krebs bekämpfen. Zumal alle bisher veröffentlichten Experimente Schwachpunkte haben, zum Beispiel bisher nur sehr wenige Zelllinien untersucht wurden und somit die verschiedenen Subtypen innerhalb einzelner Krebsarten nicht abdeckt wurden, und dass meist nur jene Dosen einen Effekt gezeigt hatten, die umgerechnet auf den Menschen toxisch sein dürften. Außerdem muss unterschieden werden zwischen Levomethadon und Racemat-Methadon. Insofern handelt es sich momentan bloß um eine wissenschaftliche Hypothese, nicht um verlässliche Beweise, dass Levomethadon oder Racemat-Methadon gegen Krebs hilft. Die bisherigen in vitro gewonnenen Ergebnisse können nicht extrapoliert werden – weder auf in vivo (Tiere, Menschen) noch auf andere als bislang untersuchte Krebsarten.
- ▶ **Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat Methadon in die Liste der unentbehrlichen Arzneimittel aufgenommen.**
- ▶ Ja, aber: Die WHO hat D,L-Methadon nur für den Einsatz als Heroin-Ersatzstoff und „für das Management von Krebs-Schmerzen“ vorgesehen, d. h. weder explizit noch implizit zur Behandlung von Krebserkrankungen, also zu einer antitumoralen Therapie an sich [33] [34].
- ▶ **Bisher traten schwere Komplikationen nur selten auf; Methadon ist nebenwirkungsarm.**
- ▶ Ja, aber: Bislang wurde und wird Methadon bei Menschen eingesetzt, die gar nicht oder nicht mehr gegen Krebs behandelt werden, also insbesondere Heroinabhängige während einer Substitutionstherapie oder Krebskranke, die keine antitumorale Therapie mehr erhalten. In der aktuellen Diskussion hingegen geht es darum, Zytostatika mit Levomethadon oder Racemat-Methadon zu kombinieren und gemeinsam zur Krebstherapie einzusetzen statt zur Palliativbehandlung.



- ▶ Ja, aber: Nebenwirkungen und Komplikationen wurden und werden vermieden, weil die Therapie meist stationär, also in einem Krankenhaus, begonnen wird, wo Fachpersonal den Patienten umsichtig einstellen und fortlaufend kontrollieren können, sodass z. B. eine Überdosis vermieden wird, insbesondere, weil Methadon in zwei Schritten abgebaut wird und sich die Dosis akkumulieren kann.
- ▶ Ja, aber: Die Patienten, die in den einzelnen Medienberichten vorkommen und Methadon selbst dosieren und verabreichen und dabei keine Nebenwirkungen oder lebensbedrohlichen Komplikationen haben, sind (Einzel-)Fälle, die offensichtlich bereits gut eingestellt sind und Methadon schon länger nehmen – was etwas Anderes ist, als mit der Einnahme von Methadon zu beginnen und das ohne Supervision.
- ▶ Ja, aber: Mittlerweile gibt es auch erste Fallberichte von Krebspatienten, die Levomethadon zur Tumorthherapie eingesetzt haben, und bei denen dies einen lebensbedrohlichen oder gar tödlichen Verlauf genommen hat [2]. Es kann auch passieren, dass solche negativen Verlaufsfälle nicht entdeckt werden, etwa, weil der behandelnde Onkologe nicht erfährt, dass der Patient Methadon erhalten hat.
- ▶ **Die Deutsche Krebshilfe hat einen Forschungsantrag von Claudia Friesen nicht genehmigt.**
- ▶ Ja, aber: Der Antrag auf Forschungsförderung mit dem Titel „Opioide sensitivieren Ovarialkarzinome für konventionelle Therapien“ wurde nicht genehmigt, weil die Gutachter skeptisch waren hinsichtlich des Studiendesigns und des Forschungsziels und weil sie eine klinische Studie (also am Menschen, in vivo) für relevanter erachteten als eine weitere präklinische Studie (mit Zellkulturen, in vitro) [35].
- ▶ In einer Stellungnahme der Deutschen Krebshilfe vom Juli 2017 heißt es konkret:
„Von gutachterlicher Seite wurden seinerzeit gravierende Kritikpunkte angeführt und Fragen aufgeworfen. Die Gutachter äußerten sich kritisch, insbesondere zum Arbeitsprogramm (zum verwendeten Zell-Modell-System), aber auch zum Innovationspotential des Forschungsvorhabens. Die Kritikpunkte wurden Frau Dr. Friesen mitgeteilt, ebenso der Hinweis, dass nach den vorliegenden Erkenntnissen der grundsätzlich interessante Ansatz - Einsatz von Methadon zur Behandlung von Tumorerkrankungen - vielmehr im Rahmen einer klinischen Studie (Therapiestudie) überprüft werden sollte. Ihr wurde somit deutlich signalisiert, dass die Förderung einer klinischen Studie, beispielsweise zur Glioblastom-Therapie mit Methadon, durch die Deutsche Krebshilfe grundsätzlich möglich ist.“ [35]
- ▶ **Der Pharmaindustrie wird unterstellt, sie habe kein Interesse daran, Methadon als Krebsmedikament zu testen.**
- ▶ Ja, aber: Die Begründung, dass dies geschehe, weil Methadon keinen Gewinn einbringen würde, ist eine Unterstellung und reine Spekulation.
- ▶ Ja, Levomethadon und Racemat-Methadon sind relativ preiswerte Medikamente, weil das Patent längst abgelaufen ist und mehrere Firmen Generika herstellen. Aber auch mit patentfreien Wirkstoffen werden immer wieder klinische Studien durchgeführt, wenn diese medizinisch erfolgversprechend erscheinen. Sollten die klinischen Studien Hinweise auf Wirksamkeit und Sicherheit ergeben, dann kann der Hersteller ein sogenanntes Verwendungspatent beantragen. Wenn dieses genehmigt wird, kann der Hersteller den Preis für das Präparat bei der neuen Indikation festsetzen. Andere Hersteller können Präparate mit demselben Wirkstoff dann nicht für diese neue Indikation anbieten; diese Präparate wären dann zwar preiswerter, müssten aber als Off Label Use angewendet werden – weswegen der Arzt bei einer solchen Anwendung in der Haftung wäre, nicht die Pharmafirma.
- ▶ Ja, aber: Die Universität Ulm selbst hat im Juli 2008 beim Europäischen Patentamt ein Anwendungspatent eingereicht unter dem Titel „Use of opioids of the methadone group for the treatment of resistant cancer patients“ (dt.: Verwendung von Opioiden der Methadongruppe zur Behandlung von Patienten mit resistentem Krebs; Patentnummer: EP2149372) [36]. Als einer der drei Erfinder wird Claudia Friesen genannt. Dieses Verwertungspatent wurde genehmigt und ist nach wie vor in mehreren europäischen



Ländern gültig. Die Erfinder bekommen gemäß dem Gesetz über Arbeitnehmererfindungen 30 Prozent der Erlöse [37].

- ▶ Ja, aber: Es ist nicht korrekt, pauschal zu sagen, dass die Pharmaindustrie kein Interesse an Methadon in der antitumoralen Behandlung von Krebs hat. Zum Beispiel hat die Sanofi-Aventis GmbH mindestens eine Zellkultur-Studie durchführen lassen, um den Effekt von Levomethadon als Ergänzung zu Zytostatika bei verschiedenen Zelllinien, z. B. für Prostatakrebs, systematisch zu testen [38].
- ▶ Ja, aber: Die Hypothese, die Pharmaindustrie behindere die Forschung zu Methadon als mögliches Krebs-Medikament, wird offensichtlich von einigen Betroffenen, Medien und anderen übernommen, ohne sie zu hinterfragen. Die Hypothese geht wohl auf einen Bericht in der „Welt am Sonntag“ [1] zurück, in dem bekannte Pharmakritiker zu Wort gekommen sind, – während aber wichtige Gegenargumente unerwähnt bleiben, zum Beispiel:
 - Die Kosten für ein zu testendes Arzneimittel machen nur einen sehr geringen Teil der Gesamtkosten einer klinischen Studie aus. Ein Großteil der Kosten entsteht durch die Logistik und die Arbeitszeit für das Team aus verschiedenen Fachleuten, die die Studie planen, die Genehmigungen einholen, die Versuche durchführen, die Versuchsteilnehmer überwachen und die Daten auswerten.
 - Für die Genehmigung von medizinischen Studien mit Menschen (klinischen Studien) müssen nicht nur erfolgversprechende Forschungsergebnisse aus Zellkultur-Studien vorliegen (wie jene von Claudia Friesen [39]), sondern auch verlässliche Daten aus Tierversuchen – die es allerdings bislang so gut wie gar nicht gibt (außer jene von ebenfalls Claudia Friesen [40] [41]). Denn: Was in vitro funktioniert, muss nicht im Labortier funktionieren; und was im Labortier funktioniert, muss nicht im Menschen funktionieren.
 - Insbesondere in der Onkologie gibt es zudem andere Quellen für Forschungsförderung, sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der klinischen Forschung. Mittel gibt es zum Beispiel vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft oder der Stiftung Deutsche Krebshilfe [42].
 - Die Deutsche Krebshilfe hatte auch explizit in einer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass sie grundsätzlich bereit sei, eine Studie mit Patienten zu fördern, um Methadon als potenziellen Wirkverstärker von Chemotherapeutika zu untersuchen. Die Pharmaindustrie könnte auch erst dann aktiv werden, wenn Forschungseinrichtungen den medizinischen Nutzen von Methadon in der Krebs-Behandlung belegen würden und daraufhin einzelne Pharmafirmen eine entsprechende Zulassung beantragen wollten [35].

▶ **Die meisten behandelnden Ärzte verweigern ihren Krebspatienten Methadon als Anti-Krebs-Medikament.**

- ▶ Ja, aber nicht, weil sie von der Pharmaindustrie dazu gedrängt werden oder weil sie den Wunsch ihrer Patienten ignorieren, sondern aus anderen Gründen, insbesondere:
 - Weil es in §630a BGB bzw. Patientenrechtegesetz heißt: „Die Behandlung hat nach den zum Zeitpunkt der Behandlung bestehenden, allgemein anerkannten fachlichen Standards zu erfolgen, soweit nicht etwas anderes vereinbart ist.“ [43]
 - Weil sie sich an evidenzbasierter Medizin und an medizinischen Leitlinien orientieren, die den Stand der wissenschaftlichen Forschung wiedergeben und empfehlen, wie welche Krankheit nach aktuellem Kenntnisstand am besten zu behandeln ist
 - Weil sie als Einzelpersonen und als Fachgesellschaften keine ausreichenden wissenschaftlichen Belege für den Nutzen sehen
 - Weil sie Levomethadon wie auch Racemat-Methadon als nicht triviales Medikament ansehen und Patienten nicht ohne Weiteres solch einem Medikament und den damit verbundenen möglichen Nebenwirkungen und Komplikationen aussetzen möchten



- Weil sie also (derzeit) die Risiken als gewichtiger einschätzen als den eventuellen Nutzen
 - Weil sie ihren Patienten keine falschen Hoffnungen machen möchten
 - Weil es nicht nur die Vorzeige-Beispiele gibt, die in Medienberichten auftauchen, sondern auch Beispiele mit verheerendem Ausgang [2]
 - Weil es bisher an einer Sammlung von „Best Cases“ fehlt, in der die Befürworter ihre am besten dokumentierten Patienten-Behandlungen detailliert und überprüfbar darstellen, damit diese von unabhängigen Dritten analysiert werden können. Eine Art „Sammelstelle“ und Standardformular, um alle relevanten Informationen einheitlich abzufragen, gibt es derzeit (noch) nicht.
- ▶ Interessenkonflikte können – müssen aber nicht – sich daraus geben, dass Ärzte zum Beispiel an Patenten beteiligt sind oder Geld bzw. geldwerte Zuwendungen etwa für Vorträge oder wissenschaftliche Arbeiten erhalten. Wenn Ärzte überhaupt keine Beziehungen zur Pharmaindustrie hätten, dann könnten deren Patienten nicht an klinischen Studien teilnehmen, um neue Arzneimittel zu testen. Es handelt sich also zunächst immer nur um einen *möglichen* Interessenkonflikt. Inwiefern ein *tatsächlicher* Interessenkonflikt besteht, muss im Einzelfall geprüft und bewiesen werden (siehe dazu auch das SMC Fact Sheet „Der Transparenzkodex und Interessenkonflikte in der Medizin“ [44]).
- ▶ Inwiefern behandelnde Ärzte einen relevanten eventuellen Interessenkonflikt haben, lässt sich auf verschiedene Arten prüfen, zum Beispiel:
- Datenbank der gemeinnützigen Recherchedaktion Correctiv „Euro für Ärzte“ (inklusive „Null-Euro-Ärzte“), die sich aus Veröffentlichungen von Pharmafirmen im Zuge des „Transparenzkodex“ speist bzw. aus der Eintragung einzelner Mediziner, die selbst angeben „kein Geld oder geldwerte Leistungen von Pharmafirmen angenommen“ zu haben [45]
 - Zusatzdokument „Erklärungen über Interessenkonflikte“, das ergänzend zu Leitlinien erstellt wird und im Online-Portal der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) veröffentlicht wird (z. B. für die Leitlinie „Gliome“ [46])
 - Als Patient oder Angehöriger den behandelnden Arzt direkt ansprechen und fragen.
- ▶ **Die Tierversuche von Claudia Friesen waren doch erfolgreich.**
- ▶ Ja, in den Tierversuchen von Claudia Friesen wurden Nacktmäusen täglich über mehr als vier Wochen steigende Mengen von Methadon oral verabreicht (von 60 bis 120 mg/(kg*d) bei Versuchen mit Mäusen und Tumoren aus Zellen Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) [40] bzw. von 60 über 120 bis hin zu 240 mg/(kg*d) bei Versuchen mit Mäusen und Tumoren aus Glioblastom-Zellen [41]) und die Tumorzellen wuchsen daraufhin angeblich langsamer als bei jenen Nacktmäusen, die kein Racemat-Methadon erhalten hatten.
- ▶ Ja, aber: Die Tumoren in den Versuchstieren schrumpften erst bei hohen Dosen erkennbar; ein signifikanter Unterschied zwischen jenen Mäusen, die mit D,L-Methadon behandelt wurden, und einer Kontrollgruppe, die ein Oberflächentensid statt D,L-Methadon erhalten hatten (siehe [40, Abb. 6] und [41, Abb. 7]), bestand nur bei der jeweiligen maximalen Tagesgesamtdosis. Im Falle von 240 mg/(kg*d) entspräche das übertragen auf den Menschen:
- 16.416 mg bzw. 16,416 g D,L-Methadon pro Tag für Frauen beim Durchschnittsgewicht der Frauen in Deutschland von 68,4 kg [47]
 - 20.232 mg bzw. 20,323 g D,L-Methadon pro Tag für Männer beim Durchschnittsgewicht der Männer in Deutschland von 84,3 kg [47].
- ▶ Ja, aber: Selbst, wenn sehr hohe Methadon-Dosen verabreicht wurden, wuchs der Tumor aus den injizierten Glioblastom-Zellen, wenn auch langsamer, d. h. die Nacktmäuse wurden nicht geheilt.
- ▶ Ja, aber: Dies heißt noch nicht, dass diese Ergebnisse sich auf den Menschen übertragen lassen und zudem auch für andere Krebsarten gelten. Immerhin:



- Von jenen neuen Wirkstoffen gegen Krebs, die im Tierversuch erfolgreich waren, werden weniger als acht Prozent schließlich für die Behandlung von Menschen zugelassen. Ärzte und Forscher sprechen deswegen von „Lost in Translation“ – weil beim Übergang vom Tier zum Mensch, von den präklinischen Studien über die klinischen Studien der Phase 1, 2 und 3 bis hin zur Zulassung viele anfangs Erfolg versprechende Kandidaten verloren gehen [50]. Manche entpuppen sich im Menschen als wirkungslos, andere gar als schädlich.
- Es gibt noch keine wissenschaftlichen Fachpublikationen, die klären – weder in Zellkultur, noch im Tierversuch –, in welcher chemischen Form des Methadons gegebenenfalls die Chemotherapie verstärkt wird, d. h. ob es am L-Methadon liegt oder am D-Methadon oder an der Mischform, dem Racemat. Die Mäuse in den Tierversuchen von Claudia Friesen haben nur das Racemat-Methadon bekommen; Levomethadon und Dextromethadon einzeln wurden nicht untersucht.
- Es gibt bislang keine systematische Untersuchung, welche Tumoren die Opioid-Rezeptoren tragen, die für die Wirkung des Methadons wichtig sind, und wie viele solcher Rezeptoren jeweils vorhanden sind.

► Die Mäuse in den Tierversuchen von Claudia Friesen haben die Dosis doch vertragen.

- Ja, aber: Das heißt nicht, dass auch Menschen die im Tierversuch verwendete Dosis vertragen.
- Zum Vergleich:
 - In der retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von Claudia Friesen und der Charité [48] erhielten die Menschen mit einem Hirntumor D,L-Methadon mit einer Tagesgesamtdosis, die anfangs 2,5 mg betrug und dann kontinuierlich gesteigert wurde auf bis zu 35,0 mg. Das 469- bis 1011-Fache dieser Menge wäre nötig, um beim Menschen auf eine Dosis (mg Arzneimittel je kg Körpergewicht) zu kommen, die im Tierversuch einen statistisch signifikanten Effekt erzeugt hatte.
 - In der Substitutionstherapie für Heroinabhängige – die also an Opiode gewöhnt sind – wird eine Tagesgesamtdosis von 60 bis 120 mg D,L-Methadon empfohlen, wobei mit maximal 30 mg D,L-Methadon begonnen und täglich um maximal 10 mg D,L-Methadon erhöht wird, bis die Erhaltungsdosis erreicht ist [49].
 - Menschen, die nicht an Opiode gewöhnt sind und Methadon zur Schmerzbehandlung bekommen, wird eine geringere Anfangsdosis empfohlen.
 - Als tägliche Höchstmenge von D,L-Methadon für Menschen, die anfangs opioidnaiv sind (nicht-opioidsüchtig, nicht an Opiode gewöhnt), geben Beipackzettel eine Dosis von etwa 60 mg/d an [7]. Je nach Quelle gilt 40 bis 60 mg/d auch bereits als letale Dosis LD50, d. h. jene Dosis, bei der 50 Prozent der Menschen sterben [49]. So oder so: Diese Dosis entspricht also lediglich einem Bruchteil jener Menge, die ein Mensch zu sich nehmen müsste, um auf jene Dosis zu kommen, die im Tierversuch einen Effekt gezeigt hatte (240 mg täglich *und* je kg Körpergewicht).
- Außerdem muss der Plasmaspiegel berücksichtigt werden, also wie viel von dem verabreichten D,L-Methadon im Blutplasma „ankommt“.
 - In der Studie mit Menschen mit Hirntumor ([48], siehe unten Abschnitt „Die Fachpublikationen von Claudia Friesen im Detail“):
198 bis 206 ng/ml
 - In der Studie mit Mäusen mit Tumoren aus Glioblastom-Zellen ([41], siehe unten Abschnitt „Die Fachpublikationen von Claudia Friesen im Detail“):
136 bis 1608 ng/ml
 - Toxisch für Menschen, die opioidnaiv sind, d. h. (noch) nicht an Methadon oder andere Opiode gewöhnt sind:
100 ng/ml



- Toxisch für Menschen, die nicht (mehr) opioidnaiv sind, d. h. (mittlerweile) an Methadon oder andere Opiode gewöhnt sind:
1000 ng/ml
- ▶ Ein Rechenbeispiel:
 - 30 mg/d Dosis bei jenem Probanden, für den/die Plasmaspiegel für D,L-Methadon bestimmt wurde [48]
./ 84,3 kg durchschnittliches Körpergewicht eines Mannes in Deutschland [47]
= 0,356 mg/(kg*d), d. h. Dosis im Menschen je kg Körpergewicht und Tag.
 - 240 mg/(kg*d) Höchstdosis in Maus in jenen Tierversuchen zum Glioblastom [41]
vs.
0,356 mg/(kg*d) Dosis im Menschen
bedeutet:
674,4-mal die Dosis vom Mann nötig, um auf annähernd ähnlichen Plasmaspiegel in der Maus zu kommen.
 - Analog für eine Frau in Deutschland mit durchschnittlichem Körpergewicht von 68,4 kg [47]:
547,2-fache Dosis in der Maus nötig, um auf annähernd ähnlichen Plasmaspiegel zu kommen.
- ▶ Einschränkung für diese Rechnungen:
 - Nagetiere haben einen höheren Stoffwechsel; insofern brauchen Mäuse eher mehr von einem Wirkstoff als Menschen, um ein gewisses Level dieses Wirkstoffs im Blut bzw. Blutplasma zu erzielen.
 - Ob die rund 600-fache Dosis im Tier in diesem Fall (vorangegangenes Rechenbeispiel) verhältnismäßig ist, bleibt zunächst unklar.
- ▶ Hier zeigt sich, wie wichtig das sogenannte Therapeutische Fenster bzw. die Therapeutische Breite ist, also der Abstand zwischen einer Dosis, die einen therapeutischen Effekt hat, und einer Dosis, die einen toxischen Effekt hat. Es müsste also zunächst eine Studie der Phase 1 durchgeführt werden, um zu ermitteln, bei welchen Dosen welche erwünschten Wirkungen und welche unerwünschten Nebenwirkungen der Substanz zu erwarten sind und welche Dosis für weitere Studien und eventuell die klinische Anwendung sinnvoll ist.
- ▶ **Es gibt Fallberichte, denen zufolge Krebspatienten mit Chemotherapie und zusätzlich Methadon länger überlebt haben.**
- ▶ Ja, aber: „Länger“ meinte wohl meistens „länger, als durchschnittlich zu erwarten war“ – also Statistik ist. Für verschiedene Krebsarten und Therapien gibt es andere Prognosen, wie viel Prozent der Patienten ein, zwei, fünf, zehn Jahre nach der Diagnose noch leben.
 - Beispiel Glioblastome: [51]
 - Inzidenz (Anzahl Neuerkrankungen): 3,19 je 100.000 Menschen und Jahr
 - Wahrscheinlichkeit, ZWEI Jahre nach der Diagnose noch zu leben:
14 Prozent, d. h. 14 von 100 bzw. „etwa jeder siebte Patient“
 - Wahrscheinlichkeit, FÜNF Jahre nach der Diagnose noch zu leben:
5 Prozent, d. h. 5 von 100 bzw. „jeder 20. Patient“
- ▶ Außerdem ist unklar, ob jene in den Medien geschilderten Fälle der Durchschnittsfall von Chemotherapie mit Methadon sind oder ob es Einzelfälle sind, die so oder so überdurchschnittlich lange überlebten, etwa als Folge einer Operation mit anschließender Chemotherapie wie beim Glioblastom.
- ▶ Ja, aber: In den Zellkultur-Studien und in den Tierversuchen wurden nie alle Krebszellen abgetötet, d. h. es ist unklar, ob eine kombinierte Krebstherapie mit Zytostatika und Methadon den Krebs völlig verschwinden lässt und schließlich heilt.



- ▶ Ja, aber: Neben der Behandlung mit Methadon erhielten die bisher bekannten dokumentierten Patienten weitere Therapien, z. B. einige Glioblastom-Patienten etwa den Antikörper Bevacizumab [48], der in Einzelfällen einen Rückgang des Tumors bewirkt, was sich aber in klinischen Studien nicht häufig genug bestätigte, um in Deutschland zugelassen zu werden [52] [53].
- ▶ Ja, aber: Wenn Methadon erfolgreich den Schmerz nimmt, kann dies mitunter die Lebensqualität dermaßen verbessern, dass palliativ behandelte Krebspatienten noch etwas länger leben, ohne dass der Krebs ursächlich bekämpft wird.
- ▶ **Krebspatienten können sich Methadon auch vom Hausarzt verschreiben lassen und zu Hause selbst dosieren und einnehmen.**
- ▶ Ja, aber: nur als Off Label Use und im gegenseitigen Einverständnis; zudem sollten andere Behandler, insbesondere Onkologen, darüber informiert werden (was derzeit selten geschieht, weil z. B. Hausärzte auf Wunsch des Patienten Methadon verschreiben).
- ▶ Ja, aber: nur in dem Bewusstsein, dass es zu lebensgefährlichen Komplikationen kommen kann. Eine verkannte und deswegen nicht behandelte Verstopfung kann zum Beispiel zum Darmverschluss führen, zum anderen für solche Schmerzen sorgen, dass noch mehr Methadon selbst dosiert wird. Noch gefährlicher sind Atemdepression, Müdigkeit und erhöhte Sturzgefahr sowie die Verlängerung der QT-Zeit und damit Herzrhythmusstörungen.
- ▶ **Die Stellungnahmen der Fachgesellschaften raten alle davon ab, (Levo-) Methadon zur Krebstherapie einzusetzen.**
- ▶ Ja, aber: Die Stellungnahmen tun dies, weil der mögliche Nutzen nicht nachgewiesenermaßen größer ist als der mögliche Schaden, d. h. sie behaupten nicht, es gebe Belege GEGEN die Wirkung von Levomethadon bzw. Racemat-Methoden als Wirkverstärker für Zytostatika, – sondern sie sagen aus, dass es (noch) KEINE fundierten bzw. ausreichenden Belege DAFÜR gibt. Alle Stellungnahmen sprechen sich dafür aus, klinische Studien durchzuführen, um die Evidenz zu erhöhen.

Stellungnahmen von Fachgremien

▶ **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO),**

26.04.2017

▶ **Quelle:**

<http://bit.ly/2uPszZm> [54]

▶ **Anlass:**

„plusminus“-Fernsehbericht vom 12.04.2017 [II]

▶ **Inhalt:**

- „Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. beschäftigt sich intensiv mit neuen Krebsmedikamenten, auch mit komplementären Verfahren. Bei Methadon hat sie Anlass, vor unrealistischen Erwartungen und möglichen Gefahren zu warnen.“
- Hinweise auf frühere Stellungnahmen anderer Fachgesellschaften und Institutionen, in denen z. B. vor den Risiken unkontrollierter Off-Label-Anwendungen gewarnt wird und darauf hingewiesen wird, dass sich anhand der Datenlage nicht klären lässt, ob Methadon für den beobachteten Therapieerfolg gesorgt hat.
- Hinweise auf weitere Studien zur Wirksamkeit, insbesondere [55]



► **Schlussfolgerungen:**

„Die vorgelegten Daten zur Wirksamkeit von Methadon bei Patienten mit Gliomen beruhen auf einer einzigen, unkontrollierten Studie. Diese Daten müssen in kontrollierten Studien überprüft werden, idealerweise in einer randomisierten Studie, alternativ in einer Fall-Kontroll-Studie. Eine kurzfristige Option ist die Durchführung einer Bestfall-Analyse anhand der vorliegenden Dokumentationen. Hierbei kann die DGHO unterstützend tätig werden. Auf der Basis der bisher vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und des möglichen Risikos einer erhöhten Sterblichkeit ist eine unkritische Off-Label-Anwendung von Methadon nicht gerechtfertigt.“

► **Deutsche Krebshilfe (DKH), Juli 2017**

► **Quelle:**

<http://bit.ly/2fT6um6> [35]

► **Anlass:**

„Nachfragen zu ‚Methadon in der Krebstherapie‘ sowie geförderten Forschungsarbeiten/klinischen Studien von Frau Dr. Friesen, Universitätsklinikum Ulm, Institut für Rechtsmedizin, Molekularbiologisches Forschungslabor“

► **Inhalt:**

- Informationen zu einem 2009 bewilligten Antrag von Claudia Friesen auf Forschungsförderung
- Begründung zu einem nicht genehmigten Antrag von Claudia Friesen auf Forschungsförderung
- Informationen zu einem 2017 eingereichten (und bislang nicht entschiedenen) Antrag von Forschern mehrerer Universitäten auf Förderung einer klinischen Therapiestudie der Phasen 1 und 2 mit Glioblastom-Patienten und Methadon, bei dem Claudia Friesen keine Antragstellerin ist, aber als „Mitglied des Wissenschaftlichen Komitees“ eingebunden ist.

► **Schlussfolgerungen:**

„Demnach liegen Erkenntnisse beispielsweise aus dem von der Deutschen Krebshilfe geförderten Grundlagen-Forschungsprojekt vor, die bisher jedoch nicht in der klinischen Situation unter kontrollierten Studienbedingungen überprüft wurden. Vor diesem Hintergrund hält es die Deutsche Krebshilfe derzeit für ethisch geboten, Patienten, die nach diesem Behandlungsansatz fragen, dahingehend zu informieren, dass es für diese Form der Krebstherapie momentan noch keine belastbaren Daten aus klinischen Studien gibt. Auf der Basis der bisher vorliegenden Daten ist ein Einsatz von Methadon als Krebsmedikament außerhalb von klinischen Studien nicht gerechtfertigt.“

► **Deutsche Schmerzgesellschaft (DSG), Juli 2017**

► **Quelle:**

<http://bit.ly/2wk5JGD> [56]

► **Anlass:**

Medienberichte „über eine angebliche onkologisch-therapeutische Wirkung des Opioids Methadon“

► **Inhalt:**

- Dazu, dass Medienberichte über Studien mit Zellkulturen und Tierexperimenten und eine retrospektive Studie mit 27 Gliom-Patienten den Eindruck erwecken, „dass Methadon vor allem für therapieresistente Tumorleiden eine erfolgversprechende Therapieoption sei“: „Das ist falsch. Was im Labor und in sehr kleinen Studien funktioniert, hat bei Patienten in der breiten Anwendung nicht zwangsläufig die gleiche Wirkung.“
- Über die Folgen der bisherigen Medienberichterstattung: „erheblicher Druck auf Ärzte, Methadon zu verschreiben“ und Befürchtung, „dass Patienten durch solche Fehlinformationen eine etablierte und wissenschaftlich belegte Therapie ablehnen könnten, um stattdessen eine Methadon-Therapie zu fordern, deren Wirksamkeit nicht erwiesen ist.“



- Empfiehlt, dass überprüft werden sollte, ob die Wirkung von Methadon tatsächlich über die Aktivierung von Opioid-Rezeptoren an Tumorzellen wirkt – und wenn ja, dann „muss doch an Tumorzellen zunächst getestet werden, ob die klinisch ohnehin breit eingesetzten Opiode wie Morphin, Fentanyl oder Oxycodon die gleiche Wirkung haben“ und „man den gleichen Effekt nicht auch mit einer nebenwirkungsärmeren Substanz erzielen kann“ als mit Racemat-Methadon bzw. Levomethadon.

▶ **Schlussfolgerungen:**

„Das Opioid Methadon sollte nicht zur Tumorthherapie eingesetzt werden. Die derzeit vorliegenden Daten aus Labor- und Tierversuchen sowie einer Studie mit 27 Krebspatienten reichen nicht aus, um eine Behandlung zu rechtfertigen.“

Mögliche Auswege

▶ **Tiermodell-Studien**

- ▶ Um die Ergebnisse aus den Zellkultur-Studien zunächst an Tieren zu replizieren und zu bestätigen oder zu widerlegen – und somit Hinweise darauf zu erhalten, für welche Krebsarten und Zytostatika sich klinische Studien mit Menschen lohnen
- ▶ Um den eventuell vorhandenen Wirkmechanismus von Methadon genauer zu studieren, denn bislang gibt es lediglich erste Hinweise, wie Methadon die Wirkung von Zytostatika verbessert bzw. Resistenzen gegen Zytostatika umkehrt
- ▶ Um zu klären, welche Krebszellen Opioid-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche tragen und wie viele solcher Rezeptoren vorhanden sind

▶ **„Best Case Series“ und „Worst Case Series“**

- ▶ „Best Case Series“: Befürworter der Methodik und Ärzte, die Krebspatienten mit Methadon in Kombination zu Chemotherapie kurativ behandelt haben, tragen einige ihrer besten Fälle zusammen, damit diese dann von unabhängigen Forschern analysiert werden können. Eine Art „Sammelstelle“ und Standardformular, um alle relevanten Informationen einheitlich abzufragen, gibt es derzeit (noch) nicht.
- ▶ „Worst Case Series“: Ärzte, die Krebspatienten mit Methadon in Kombination zu Chemotherapie kurativ behandeln, melden Fälle mit Komplikationen.
- ▶ Zusammen lassen sich so Hinweise auf z. B. Indikation und Kontraindikation finden und dann entsprechend Studien planen und durchführen.

▶ **Klinische Studien nach guter wissenschaftlicher Praxis, um Levomethadon oder Racemat-Methadon als Anti-Krebs-Medikament zu testen und ggf. Wirkung und Wirksamkeit zu eruieren**

- ▶ Um zu klären, ob bzw. wie gut Levomethadon und Racemat-Methadon in Kombination mit verschiedenen Zytostatika im Menschen wirkt, etwa bei welcher Dosis welcher Effekt eintritt und wie häufig welche Nebenwirkungen sind
- ▶ Um bestimmte Konditionen einzubeziehen, die nur im Tier oder Mensch vorliegen, aber nicht in Zellkulturen unter künstlichen Laborbedingungen, z. B. Pharmakokinetik, Pharmakogenomik, Mindestdosis, Tumor-Vaskularität (Sichtbarkeit des Tumors), Tumor-Heterogenität, physikalische Bedingungen vor Ort, Einfluss der Mikroumgebung, Einfluss des Immunsystems, früherer Einnahme anderer Medikamente und gesundheitliche Verfassung des einzelnen Patienten



- ▶ Um zu klären, auf welche Form des Methadons der ggf. beobachtete Effekt zurückzuführen ist, also entweder auf Levomethadon oder auf Racemat-Methadon
- ▶ Deutsche Krebshilfe hat Unterstützung signalisiert
- ▶ Als randomisierte, kontrollierte Studie (prospektiv) oder als Fall-Kontroll-Studie (retrospektiv)
- ▶ Als Studienarme wären sicherlich sinnvoll:
 - Nur Zytostatikum
 - Zytostatikum + Levomethadon
 - Zytostatikum + Racemat-Methadon
 - wobei Levomethadon bzw. Racemat-Methadon jeweils in verschiedenen Maximal-Dosierungen verabreicht würden
 - Weitere Studienarme mit „nur Levomethadon“, „nur Racemat-Methadon“ und mit „nur Placebo“, also ohne jegliche Chemotherapie, dürften aus ethischen Gründen nicht legitim sein, denn sofern eine Standardtherapie verfügbar ist, muss gegen diese getestet werden, nicht gegen ein Scheinpräparat oder gar nichts.
- ▶ In jeder Untersuchungsgruppe müssten ausreichend viele Probanden sein, um zu prüfen, ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zufällig auftreten oder wahrscheinlich wegen der Therapie-Kombination (Fallzahl-Analyse, Power-Berechnung nötig).
- ▶ Die Studien müssten für verschiedene Krebsarten und Chemotherapeutika bzw. Zytostatika-Kombinationen durchgeführt werden.
- ▶ Zu klären wäre auch, inwiefern Phase-1-Studien übersprungen werden könnten – oder nicht –, also Studien, bei denen die Probanden gesund sind und der Wirkstoff auf Sicherheit getestet wird. Dies wäre eventuell möglich – muss es aber nicht –, sofern Dosis, Dosishäufigkeit und Anwendungsart ähnlich sind wie für die bereits zugelassenen Indikationen. Ansprechpartner wäre in diesem Fall das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), das – sofern die Studien der Phase 2 und 3 stattfinden und auch erfolgreich verlaufen – über eine Zulassung und somit Ergänzung der Indikationsliste entscheidet.
- ▶ Eigentlich müsste, bevor eine klinische, kontrollierte Studie durchgeführt werden kann, erst einmal eine sogenannte Dosis-Findung-Studie durchgeführt werden, mitunter sogar mehrere, d. h. für verschiedene Tumorarten und Chemotherapeutika.
- ▶ Aktuell (Stand: 22.09.2017) sind keine klinischen Studien zugelassen, in denen untersucht werden soll, inwiefern Racemat-Methadon oder Levomethadon als Wirkverstärker für Chemotherapeutika in der Behandlung von Krebspatienten funktionieren.
 - Thomas Seufferlein, Universitätsklinikum Ulm, plant eine entsprechende klinische Studie zu Darmkrebs.
 - Wolfgang Wick, Universitätsklinikum Heidelberg, plant eine entsprechende klinische Studie zu Hirntumoren.

▶ **Scientific Literacy der Patienten fördern**

- ▶ Mehr Vertrauen in Fachpublikationen und Fachpresse und mehr Skepsis bei Social Media und Nicht-Wissenschaftsjournalismus – statt andersherum.
- ▶ Informationsportale empfehlen, die wissenschaftlich fundiert sind und sich an Patienten richten, z. B. Krebsinformationsdienst vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) [57] und gesundheitsinformation.de vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [58]



- ▶ Patienten-Leitlinien lesen, d. h. jene Fassung von medizinischen Leitlinien, die für Laien geschrieben sind und Ratgeber für Betroffene und deren Angehörige sein sollen, z. B. mit Hilfe der Leitlinien-Suche der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [59]

Die Fachpublikationen von Claudia Friesen im Detail

▶ **Sicherheit und Toleranz von D,L-Methadon in Kombination mit Chemotherapie bei Hirntumor-Patienten (2017)**

▶ **Quelle:**

Onken J et al. (2017): Safety and Tolerance of D,L-Methadone in Combination with Chemotherapy in Patients with Glioma. *Anticancer Res*;37(3):1227-1235. DOI: 10.21873/anticancer.11438. URL: <http://bit.ly/2wa2vrw> [48]

▶ **Experiment:**

- Retrospektive Studie
- 27 Menschen mit einem Gliom (Hirntumor) hatten zusätzlich zur neuroonkologischer Chemotherapie von einem Palliativmediziner oder Onkologen eine einprozentige D,L-Methadon-Lösung bekommen – entweder nach dem Angebot eines Onkologen oder auf Wunsch des Patienten.
- Dosierung: anfangs 2,5 mg b.i.d. (Tagesgesamtmenge, verteilt auf zwei Dosen), stufenweise Steigerung alle drei bis fünf Tage um jeweils 2,5 mg b.i.d. pro Tag bis zu einem Maximum von 20 bis 35 mg b.i.d.
- Nachträglich wurden verschiedene Informationen von den Patienten erhoben, z. B. zur Dosierung, Dauer der Therapie und Nebenwirkungen, Art des Hirntumors, unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Fatigue
- Durchgeführt an der Charité – Universitätsmedizin Berlin

▶ **Ergebnis:**

- 13 der 27 der Patienten berichteten, dass sie zu Beginn der Therapie Nebenwirkungen hatten, v. a. Übelkeit.
- Über dauerhafte Verstopfung berichteten drei Patienten; eine Person hat deswegen Therapie abgebrochen.
- Andere berichtete Nebenwirkungen waren Angst, Schläfrigkeit, Schwitzen, Schuppenflechte (je ein Proband).
- Keine Todesfälle innerhalb der drei Monate Therapie mit D,L-Methadon
- Progressionsfreies Überleben nach sechs Monaten (PFS-6) „mindestens vergleichbar mit historischen Kontrollen“, also zu Patienten, die nicht zusätzlich zur Therapie Methadon erhalten hatten und deswegen nachträglich zum Vergleich herangezogenen wurden.
 - Diese Aussage bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, dass der Tumor innerhalb von sechs Monaten sich nicht weiterentwickelt, NICHT statistisch signifikant unterschiedlich war zwischen Patienten mit bzw. ohne Methadon zusätzlich zur Therapie
 - Diese Aussage bedeutet also NICHT, dass Patienten mit Methadon-Therapie länger überlebt haben als jene Patienten ohne Methadon-Therapie.

▶ **Evidenzlevel gemäß Evidenz-basierter Medizin:**

4 – Case-series (and poor quality cohort and case-control studies) [60]

▶ **Kritikpunkte:**

- Uneinheitliche Gruppe mit Probanden: verschiedene Formen und Stadien des Hirntumors
- Uneinheitliche Kombinationen zu Methadon: verschiedene Zytostatika, Bestrahlung



- Details zu den einzelnen Patienten nicht publiziert: z. B. fehlende Dokumentation der Co-Medikation der Patienten (einige Krebskranke erhielten zum Beispiel zusätzlich den Antikörper Bevacizumab)
- Wahrscheinlichkeit, drei Monate nach Therapie- bzw. Studienbeginn noch zu leben, hängt zunächst davon ab, um welchen Tumor und welches Stadium es sich handelt, wann die Diagnose gestellt wurde und welche Therapie gewählt wurde (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung, Kombination dieser Optionen)
- Kein Nachweis, dass Patienten mit Kombinationstherapie „Zytostatikum plus Methadon“ länger überleben als Kontroll-Patienten mit Mono-Therapie „Zytostatikum ohne Methadon“
- Andere für Levomethadon und Racemat-Methadon bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht explizit abgefragt, z. B. Atemdepression, Myoklonie, QT-Verlängerung
- Plasmaspiegel nur ein und zwei Stunden nach der letzten Dosis bestimmt – obwohl Halbwertszeit viel länger sein kann und somit unklar bleibt, inwiefern der Plasmaspiegel (zumindest bei dieser einen Person) später doch noch in den toxischen Bereich kommt.
- Plasmaspiegel von D,L-Methadon nur an einem Versuchsteilnehmer bestimmt: 182 ng/ml als Grundwert, 206 ng/ml eine Stunde nach der letzten Dosis und 198 ng/ml zwei Stunden nach der letzten Dosis.
Zum Vergleich die Plasmaspiegel von D,L-Methadon in der Maus-Studie mit Glioblastom:
136 ng/ml halbe Stunde nach der letzten Gabe von D,L-Methadon
und 1608 ng/ml vier Stunden nach der letzten Gabe von D,L-Methadon [41]
- Rechnet man die maximal verabreichten Dosen um in jene Dosen für Tierexperimente, dann befände man sich in einem Bereich, in dem die Zugabe von Methadon (noch) keinen Effekt haben kann.

► Opioid-Rezeptor-Aktivierung sorgt dafür, dass cAMP herunterreguliert wird, und verbessert so die Wirksamkeit von Anti-Krebs-Medikamenten bei der Behandlung von Glioblastomen (2014)

► Quelle:

Friesen C et al. (2014): Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma. Cell Cycle;13(10):1560-70. DOI: 10.4161/cc.28493. URL: <http://bit.ly/2wpxEHe> [41]

► Experiment:

- In vitro: Zelllinien A172 und U118MG (Glioblastom) mit Zytostatikum Doxorubicin und D,L-Methadon in verschiedenen Kombinationen und Konzentrationen
- In vivo: 16 Mäuse bekamen Glioblastom-Zellen der Zelllinie U87MG unter die Haut, die Hälfte von ihnen bekam dann täglich D,L-Methadon oral verabreicht, in der ersten Woche 60 mg/(kg*d), in der zweiten Woche 120 mg/(kg*d), in der dritten Woche 240 mg/(kg*d), d. h. vor Beginn des Experiments waren die Mäuse „opioidnaiv“, waren also (noch) nicht an Opiode gewöhnt; am Ende des Experiments waren die Mäuse nicht mehr opioidnaiv, d. h. sie hatten sich nun an das Opioid gewöhnt. Die anderen Mäuse bekamen ein Kontrollmittel. In beiden Gruppen bekam keine Maus Doxorubicin oder ein anderes Zytostatikum.

► Ergebnis:

- In vitro:
 - D,L-Methadon sensitiviert Glioblastom-Zellen, auf dass Doxorubicin programmierten Zelltod auslöst.
 - Glioblastom-Zellen, die wohl für Resistenz gegen Chemo- und Strahlentherapie verantwortlich sind, starben bei der kombinierten Gabe von D,L-Methadon und Doxorubicin.



- Verantwortlich sei, dass der Opioid-Rezeptor von dem Methadon aktiviert wird.
- In vivo:
 - Tumor wuchs bei jenen Mäusen, die nur D,L-Methadon erhalten hatten, langsamer als in der Kontrollgruppe (statistisch signifikant bei Höchstdosis am Ende der Untersuchung).
 - Das heißt zum einen: Nachweis in vivo, dass Methadon alleine und in hohen Dosen das Tumorstadium verzögern könnte – unabhängig von einer Chemotherapie.
 - Das heißt zum anderen: Kein Nachweis in vivo, dass Methadon den Effekt von Zytostatika verstärken könnte oder eine Resistenz gegen Zytostatika aufheben könnte.
 - Die Mäuse verloren im Durchschnitt neun Prozent an Körpergewicht.
- ▶ **Evidenzlevel gemäß Evidenz-basierter Medizin:**

5 – „Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles” [60]
- ▶ **Kritikpunkte:**
 - Antitumoraler Effekt trat erst bei einer Dosis auf, die – übertragen auf Menschen – die tödliche Dosis für einen Menschen um ein Vielfaches übersteigt (siehe Abschnitt „Die Tierversuche von Claudia Friesen waren doch erfolgreich.“)
 - Die Mäuse erhielten lediglich entweder D,L-Methadon oder ein Kontrollpräparat, also in keinem Fall ein Zytostatikum. Deswegen kann das Ergebnis aus den Versuchen in Zellkultur – dass die Kombination von D,L-Methadon und Doxorubicin Opioid-Rezeptoren aktiviert – NICHT auf die Versuche mit Mäusen übertragen werden.
 - Doxorubicin ist kein Standard-Chemotherapeutikum bei Glioblastom.
- ▶ **Zelltod-Sensibilisierung von Leukämie-Zellen durch Opioid-Rezeptor-Aktivierung (2013)**
- ▶ **Quelle:**

Friesen C et al. (2013): Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation. *Oncotarget*;4(5):677-90. DOI: 10.18632/oncotarget.952. URL: <http://bit.ly/2uYYjXP> [40]
- ▶ **Experiment:**
 - In vitro:
 - kranke T-Zellen der Zelllinien ALL-SCID6, ALL-SCID3, kranken B-Vorläuferzellen (BCP, pre-B-ALL-SCID)
 - mit D,L-Methadon alleine oder mit Doxorubicin alleine oder mit Kombination von D,L-Methadon und Doxorubicin
 - In vivo:
 - Akute lymphatische Leukämie (ALL) in Mäusen erzeugt mit Hilfe von kranken T-Zellen der Zelllinien ALL-SCID6
 - vier Mäuse bekamen dann D,L-Methadon alleine, acht Mäuse Doxorubicin alleine, fünf Mäuse eine Kombination aus beiden
 - D,L-Methadon oral verabreicht, in den ersten zwei Wochen 30 mg/(kg*d), in darauffolgenden Wochen 60 mg/(kg*d), dann zwei Wochen 120 mg/(kg*d)
 - Kontrollgruppe mit Nacktmäusen, die weder Methadon noch Zytostatikum erhalten hat, stattdessen ein Oberflächentensid („10% Tween in saline“)
- ▶ **Ergebnis:**
 - In vitro:



- D,L-Methadon allein hat die Apoptoserate kaum verändert, in Kombination mit Doxorubicin hingegen schon.
- In vivo:
 - D,L-Methadon bindet an Opioid-Rezeptoren, löst dadurch aus, dass cAMP herunterreguliert wird, woraufhin Leukämie-Zellen programmierten Zelltod starten bzw. die Zellen empfindlicher werden für Doxorubicin-Wirkung
 - Bis Tag 70 hatte die Kombination von D,L-Methadon und Doxorubicin einen ähnlichen antitumoralen Effekt wie D,L-Methadon alleine und wie Doxorubicin alleine.
 - Danach Tumorwachstum langsamer bei Mäusen mit Kombination von D,L-Methadon und Doxorubicin.
 - Nach 76 Tagen statistisch signifikanter Unterschied in der Tumorgroße zwischen D,L-Methadon allein vs. Kontrollgruppe, die weder Methadon noch Zytostatikum erhalten hatte
 - Nach 76 Tagen auch statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kombination aus D,L-Methadon und Doxorubicin vs. Kontrollgruppe ohne die beiden Wirkstoffe

► **Evidenzlevel gemäß Evidenz-basierter Medizin:**

5 – „Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles” [60]

► **Kritikpunkte:**

- Tumor innerhalb von 76 Tagen gewachsen auf Volumen zwischen ca. 0,1 und 0,75 Kubikzentimeter (ccm), d. h. zwischen 100 und 750 Kubikmillimeter (cmm) – aber keine Angaben zu möglichen Messfehlern und Bias
- Extrem artifizielles Tiermodell
- Es bleibt unklar, inwiefern ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen D,L-Methadon allein und Kombination aus D,L-Methadon und Doxorubicin bestand.
- Es bleibt auch unklar, inwiefern ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Doxorubicin allein und Kombination bestand und somit die postulierte Chemotherapie-verstärkende Wirkung von Methadon belegt oder widerlegt wird. Zumal gerade dieser Vergleich zwischen Zytostatikum vs. Kombination von Zytostatikum und Methadon wichtig wäre, weil in der Humanmedizin neue Therapieoptionen gegen bestehende Standardtherapie getestet wird.
- Das Maus-Experiment, das in diesem Paper vorgestellt wird, stammt aus einer Dissertation [61]. In der Dissertation wird ein weiteres Maus-Experiment beschrieben, das ähnlich aufgebaut ist, aber zu einem anderen Ergebnis kommt (siehe unten, Abschnitt „Weitere Fachpublikationen im Detail“). Dieses Maus-Experiment wird im hiesigen Paper nicht erwähnt und entsprechend wird auch nicht erklärt, warum für die Journal-Publikation selektiert wurde.

► **Methadon tötet Leukämie-Zellen und überwindet Chemoresistenz (2008)**

► **Quelle:**

Friesen C et al. (2008): Methadone, commonly used as maintenance medication for outpatient treatment of opioid dependence, kills leukemia cells and overcomes chemoresistance. *Cancer Res*;68(15):6059-64. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1227. URL: <http://bit.ly/2whzhYn> [39]

► **Experiment:**

- Zellen der Zelllinie HL-60 (Myeloische Leukämie) und der Zelllinie CEM (lymphatische T-Zell-Leukämie) mit D,L-Methadon in verschiedenen Konzentrationen versetzt (10, 15, 20, 30 µmol/l)
- Periphere Lymphozyten aus dem Blut gesunder Menschen mit D,L-Methadon in verschiedenen Konzentrationen versetzt (10, 15, 20, 30 µmol/l)
- Sowie Zellen der Zelllinie CEM, die entweder gegen das Zytostatikum CD95 oder gegen das Zytostatikum Doxorubicin resistent waren, mit D,L-Methadon in verschiedenen Konzentrationen versetzt (10, 15, 20, 30 µmol/l)



► **Ergebnis:**

- Apoptoserate stieg bei Krebszellen mit D,L-Methadon im Laufe von 48 Stunden an.
- Ähnliche Apoptoserate bei Krebszellen, die resistent waren gegen Doxorubicin, d. h. die Resistenz wurde überwunden.
- Apoptose „mit nicht-toxischen Effekten“ in nicht-leukämischen, gesunden peripheren Lymphozyten.

► **Evidenzlevel gemäß Evidenz-basierter Medizin:**

5 – „Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles” [60]

► **Kritikpunkte:**

- „nicht-toxischer Effekt in nicht-leukämischen peripheren Blutzellen“ fragwürdig, denn relativ betrachtet, hat sich die Apoptoserate durchaus in etwa verdoppelt, wenn auch absolut betrachtet die Apoptoserate der gesunden Zellen zu Beginn niedriger war als der Krebszellen und am Ende die Apoptoserate der gesunden Zellen immer noch unter der anfänglichen Rate der Krebszellen war.
- Keine Angaben dazu, wie hoch die Konzentration von D,L-Methadon im Blutserum war, also jenem Teil des Blutes ohne Blutzellen und ohne Gerinnungsfaktoren (bzw. Blutplasma, d. h. Blutserum und Gerinnungsfaktoren). In der Schmerztherapie entfaltet sich die schmerzstillende Wirkung bei etwa bei 0,1 bis 0,5 mg/l (bei Opiat-Abhängigen) bzw. bei 0,1 bis 0,3 mg/l (bei Nicht-Süchtigen)

Weitere Fachpublikationen im Detail

► **L-Methadon verstärkt in vitro die Zytostatika-Wirkung bei Prostatakarzinomzellen und bei anderen Tumorarten (2017)**

► **Quelle:**

Stadlbauer B et al. (2017): L-Methadon verstärkt in vitro die Zytostatika-Wirkung bei Prostatakarzinomzellen und bei anderen Tumorarten. DOI: 10.3205/17oegu006. URL: <http://bit.ly/2iF3meo> [38]

► **Experiment:**

Zelllinien von Prostatakrebs (PC-3, LNCaP, DU144) und Gliom (A172) mit verschiedenen Zytostatika (u. a. Doxorubicin) und mit Opioiden (L-Methadon, D,L-Methadon) bzw. als Kontrollen das Opioid Fentanyl und den Opioid-Antagonisten Naloxon in verschiedenen Kombinationen und Dosierungen. Einer der Mitautoren ist Mitarbeiter von Sanofi-Aventis GmbH, die das Zytostatikum Cabazitaxel gegen Prostatakrebs und das Opioid L-Methadon herstellt.

► **Ergebnis:**

- Krebszellen plus ein Zytostatikum ohne Opioid vs. plus ein Zytostatikum mit Opioid:
Je nach Kombination erhöhte sich die Apoptoserate (oder nicht), sodass Levomethadon die Wirkung des Zytostatikums erhöhen könnte (oder nicht)
 - z. B. PC-3-Zellen plus Cabazitaxel plus L-Methadon hatte keine andere Apoptoserate als ohne L-Methadon, d. h. kein synergistischer Effekt zu beobachten
 - z. B. PC-3-Zellen plus Doxorubicin plus L-Methadon hat eine bis zu 2,4-fache Apoptoserate gegenüber ohne L-Methadon (je nach Dosis).
- Krebszellen plus ein Opioid (entweder L-Methadon oder D,L-Methadon oder Fentanyl; ohne Zytostatikum):



- Die Apoptoserate veränderte sich nicht, d. h. mit und ohne jeglichen Zusatz starben gleich viele Krebszellen den programmierten Zelltod, d. h. Methadon alleine ist kein Heilmittel gegen Krebs.

► **Evidenzlevel gemäß Evidenz-basierter Medizin:**

5 – „Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles” [60]

► **Kritikpunkte:**

- Lediglich Präsentation bei einer Konferenz – bisher keine begutachtete Publikation in einem Fachjournal.
- Mit welchen Dosierungen gearbeitet wurde, bleibt anhand des öffentlich frei zugänglichen Konferenz-Abstracts unklar.

► **Studien zur Optimierung von Leukämie- und non-Hodgkin-Lymphom-Therapien durch den Einsatz von Opioiden, Chemotherapeutika und Radioimmuntherapien (2012)**

► **Quelle:**

Roscher M (2012): Studien zur Optimierung von Leukämie- und non-Hodgkin-Lymphom-Therapien durch den Einsatz von Opioiden, Chemotherapeutika und Radioimmuntherapien. Dissertation. DOI: 10.18725/OPARU-2900. URL: <http://bit.ly/2hhluea> [61]

► **Experiment (u. a.):**

- Kohorte 1:
 - 25 Mäusen wurde ein Tumor transplantiert, der aus der Zelllinie ALL-SCID6 (humane akute lymphatische Leukämie) gewonnen wurde
 - davon bekamen 4 Mäuse D,L-Methadon, 8 Mäuse Doxorubicin, 5 Mäuse Kombination aus D,L-Methadon und Doxorubicin, 8 ein Oberflächentensid („10% Tween in saline“) als Kontrolle
 - D,L-Methadon aufdosiert von anfangs 30 mg/(kg*d) bis maximal 120 mg/(kg*d)
- Kohorte 2:
 - 30 Mäusen wurde ein Tumor transplantiert, der aus der Zelllinie ALL-SCID6 (humane akute lymphatische Leukämie) gewonnen wurde
 - davon bekamen 7 Mäuse D,L-Methadon, 8 Mäuse Doxorubicin, 7 Mäuse Kombination aus D,L-Methadon und Doxorubicin, 8 ein Oberflächentensid („10% Tween in saline“) als Kontrolle
 - D,L-Methadon aufdosiert von anfangs 20 mg/(kg*d) bis maximal 120 mg/(kg*d)

► **Ergebnis:**

- In beiden Kohorten wuchs der Tumor in der Kontrollgruppe bei fast allen Mäusen stetig.
- In beiden Kohorten wuchs der Tumor bei Mäusen mit Doxorubicin allein etwa halb so stark wie in der Kontrollgruppe.
- Bei Kohorte 1: nach 72 Tagen kein Tumorwachstum bei Gruppe mit Mäusen, die nur D,L-Methadon erhalten hatten und stark verzögertes Tumorwachstum bei der Gruppe mit Mäusen, die Kombination von D,L-Methadon und Doxorubicin erhalten hatte
- Bei Kohorte 2: nach 76 Tagen verzögertes Tumorwachstum bei Mäusen, die Kombination aus D,L-Methadon und Doxorubicin erhalten hatten, und weniger gut verzögertes Wachstum bei Mäusen, die nur D,L-Methadon erhalten hatten



► **Evidenzlevel gemäß Evidenz-basierter Medizin:**

5 – „Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles” [60]

► **Kritikpunkte:**

- In Kohorte 1 sieht es so aus als ob D,L-Methadon allein am wirksamsten das Tumorwachstum verlangsamt, hingegen bei Kohorte 2 die Kombination aus D,L-Methadon und dem Zytostatikum Doxorubicin – eine schlüssige Erklärung oder zumindest Diskussion fehlt. Ob der Unterschied zwischen den beiden Therapie-Gruppen „D,L-Methadon alleine“ und „Kombination aus D,L-Methadon und Doxorubicin“ signifikant ist in einer der beiden Kohorten oder in beiden Kohorten, lässt sich anhand der publizierten Angaben nicht feststellen. Ein nicht signifikanter Unterschied würde zum Beispiel bedeuten: In der Abbildung mag die eine Therapie wirksamer erscheinen als die andere, aber dies kann auf Zufall beruhen statt auf einem tatsächlich vorhandenen Vorteil der einen Therapie gegenüber der anderen.
- Nur das zweite Tierexperiment in der Fachpublikation Friesen et al. 2013 [40] vorgestellt; die Kohorte 1 wird in dem Paper nicht erwähnt.
- Keine Erklärungsansätze, warum Methadon allein besser wirken soll als das bewährte Zytostatikum Doxorubicin allein.

Literaturstellen, die zitiert wurden

- [I] Dowideit A (2016): Leben hat seinen Preis. Welt am Sonntag. 13.11.2016. URL: <http://bit.ly/2gGLmvM>
- [II] Cichy C (2017a): Methadon. Warum ein preiswertes Mittel für Krebspatienten nicht erforscht wird. Das Erste, Sendung „plusminus“. 12.04.2017. URL: <http://bit.ly/2rN89ua>
- [III] Cichy C (2017b): Methadon als Krebsmittel: Wie Patienten, Ärzte und Verbände auf einen Plusminus-Bericht reagieren. Das Erste, Sendung „plusminus“. 16.08.2017. URL: <http://bit.ly/2xJNtdj>
- [1] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2017): Ergebnisse der DGHO-Online-Umfrage „Methadon in der Krebstherapie“. Stand: 28.08.2017. URL: <http://bit.ly/2eYGxO8>
- [2] Hübner J et al. (2017): Methadon in der Onkologie: „Strohhalmfunktion“ ohne Evidenz. Deutsches Ärzteblatt; 114(33-34): A1530-1535. URL: <http://bit.ly/2vPzzTj>
- [3] PubChem Open Chemistry Database: Methadone; PubChem CID: 4095. URL: <http://bit.ly/2vLwvGG>
- [4] Gelbe Liste: Levomethadon. URL: <http://bit.ly/2f388kY>
- [5] Gelbe Liste: Methadon. URL: <http://bit.ly/2vRwTDH>
- [6] Gelbe Liste: Wirkstoff Levomethadonhydrochlorid. URL: <http://bit.ly/2eTPE2K>
- [7] Gelbe Liste: Wirkstoff Methadonhydrochlorid. URL: <http://bit.ly/2vRMjb6>
- [8] Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz, BtMG) Anlage III (zu §1 Abs. 1) verkehrsfähige und verschreibungsfähige Betäubungsmittel. BGBl 2001, 1189-1195. (Deutschland). URL: <http://bit.ly/2j2UBer>
- [9] Bundesgesetz über Suchtgifte, psychotrope Stoffe und Drogenausgangsstoffe (Suchtmittelgesetz, SMG). BGBl Nr. 112/1997. (Österreich). URL: <http://bit.ly/2w6pboC>
- [10] Verordnung der Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales über den Verkehr und die Gebarung mit Suchtgiften (Suchtgiftverordnung, SV). BGBl. II Nr. 374/1197. (Österreich), Stand: 06.09.2017. URL: <http://bit.ly/1APkRvo>
- [11] Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe. Betäubungsmittelgesetz, BetMG. (Schweiz). Stand: 01.05.2017. URL: <http://bit.ly/2eFnp7E>



- [12] AWMF: S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“, insb. Kurzfassung. Stand: 01.05.2015 (in Überarbeitung). Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). URL: <http://bit.ly/2xOWYoe>
- [13] Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa): Behandlung mit Medikamenten, die noch nicht zugelassen sind. URL: <http://bit.ly/2q2h5zk>
- [14] Krebsinformationsdienst: Krebstherapie: Noch nicht zugelassene Medikamente – Chance oder Risiko? Stand: 21.12.2014. URL: <http://bit.ly/2xOuN95>
- [15] Rechtfertigender Notstand. StGB §34. URL: <http://bit.ly/2gGghbO>
- [16] Koyuncu A (2014): Die strafrechtliche Rechtfertigung individueller Heilversuche und das Verhältnis von §34 StGB zu §21 Abs. 2 Nr. 6 AMG. Pharma Recht; 3(91-98). URL: <http://bit.ly/2xa9Msp>
- [17] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Härtefallprogramme / Compassionate use. URL: <http://bit.ly/2wG8zYA>
- [18] Paul-Ehrlich-Institut (PEI): Liste der Härtefallprogramme des Paul-Ehrlich-Instituts. Stand: 14.07.2017. URL: <http://bit.ly/2gM2299>
- [19] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Liste der Härtefallprogramme des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte. Stand: 12.09.2017. URL: <http://bit.ly/2wFWUJ5>
- [20] Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG), §21 Zulassungspflicht. URL: <http://bit.ly/2f32jAA>
- [21] Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen. BGBl. I S. 935. Stand: 14.07.2010. URL: <http://bit.ly/2w6x9y5>
- [22] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Entscheidungsdiagramm zu Arzneimittel-Härtefallprogrammen (PDF). URL: <http://bit.ly/2eF9nTB>
- [23] Janzen R (2016): Off-Label-Use im Behandlungsalltag. Arzneiverordnung in der Praxis; 43(3). URL: <http://bit.ly/2xaCfhE>
- [24] Thalheimer M: Off labe use – Umgang in der Klinik. Seminar der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie „DRG 2013“. Stand: 15.01.2013. URL: <http://bit.ly/2gMb4CN>
- [25] Eguale T et al. (2016): Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. JAMA International Medicine; 176(1):55-63. DOI: 0.1001/jamainternmed.2015.6058. URL: <http://bit.ly/2f2xzTI>
- [26] Bundeszentrale für politische Bildung (bpb): Arztrecht. Duden Recht A-Z. Fachlexikon für Studium, Ausbildung und Beruf. 3. Aufl. Berlin: Bibliographisches Institut 2015. URL: <http://bit.ly/2fghyXb>
- [27] Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) §611 Vertragstypische Pflichten beim Dienstvertrag. URL: <http://bit.ly/2gGJgfo>
- [28] Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten (Patientenrechtegesetz). URL: <http://bit.ly/2jjDWU1>
- [29] Strafgesetzbuch (StGB) §223 Körperverletzung. URL: <http://bit.ly/2f2ALeX>
- [30] Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung – §76 Freie Arztwahl. URL: <http://bit.ly/2f37e8a>
- [31] Approbationsordnung für Ärzte vom 27.06.2002 (BGBl. I S. 2405; geändert durch Artikel 5 des Gesetzes vom 17.07.2017, aber dokumentarisch noch nicht abschließend bearbeitet). URL: <http://bit.ly/2vKY07n>
- [32] UK Clinical Ethics Network (UKCEN): Ethical Frameworks – The four principles of biomedical ethics. URL: <http://bit.ly/2wYICVh>
- [33] Weltgesundheitsorganisation (2017): WHO Model List of Essential Medicines. 20th List, March 2017. URL: <http://bit.ly/2sAS4J6>
- [34] Weltgesundheitsorganisation (2005): WHO Drug Information; 19(3). URL: <http://bit.ly/2eT0VA5>



- [35] Deutsche Krebshilfe (2017): Stellungnahme der Deutschen Krebshilfe zur aktuellen Nachfrage zu „Methadon in der Krebstherapie“ sowie geförderten Forschungsarbeiten/klinischen Studien von Frau Dr. Friesen. URL: <http://bit.ly/2fT6um6>
- [36] Europäisches Patentamt. Patent „Verwendung von Opioiden der Methadongruppe zur Behandlung von Patienten mit resistentem Krebs“ mit der Patentnummer EP2149372. URL: <http://bit.ly/2xpWyH0>
- [37] Gesetz über Arbeitnehmererfindungen (ArbnErfG) URL: <http://bit.ly/2wDP9oD>
- [38] Stadlbauer B et al. (2017): L-Methadon verstärkt in vitro die Zytostatika-Wirkung bei Prostatakarzinomzellen und bei anderen Tumorarten. Meeting Abstract. DOI: 10.3205/17oegu006. URL: <http://bit.ly/2iF3meo>
- [39] Friesen C et al. (2008): Methadone, commonly used as maintenance medication for outpatient treatment of opioid dependence, kills leukemia cells and overcomes chemoresistance. *Cancer Res*; 68(15):6059-64. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1227. URL: <http://bit.ly/2whzhYn>
- [40] Friesen C et al. (2013): Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation. *Oncotarget*; 4(5):677-90. DOI: 10.18632/oncotarget.952. URL: <http://bit.ly/2uYYjXP>
- [41] Friesen C et al. (2014): Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma. *Cell Cycle*; 13(10):1560-70. DOI: 10.4161/cc.28493. URL: <http://bit.ly/2wpxEHe>
- [42] Forschung zu Methadon zur Tumor- und Schmerzbehandlung. Antwort der Bundesregierung auf eine kleine Anfrage (2017). Drucksache 18/13253. URL: <http://bit.ly/2gGjGaG>
- [43] Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) §630a Vertragstypische Pflichten beim Behandlungsvertrag. URL: <http://bit.ly/2w6l2A1>
- [44] Science Media Center Germany (2016): Der Transparenzkodex und Interessenkonflikte in der Medizin. Stand: 28.06.2016. URL: <http://bit.ly/2f3kE0s>
- [45] Correctiv: „Euros für Ärzte“ und „Null-Euro-Ärzte“, Datenbank. URL: <http://bit.ly/226fodh>
- [46] AWMF: S2k-Leitlinie Gliome, insb. Interessenkonflikt-Erklärungen. Stand: 01.03.2014 (in Überarbeitung). Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). URL: <http://bit.ly/2xaXjVY>
- [47] Statistisches Bundesamt: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse des Mikrozensus 2013. URL: <http://bit.ly/2vWEp0c>
- [48] Onken J et al. (2017): Safety and Tolerance of D,L-Methadone in Combination with Chemotherapy in Patients with Glioma. *Anticancer Res*; 37(3):1227-1235. DOI: 10.21873/anticancer.11438. URL: <http://bit.ly/2wa2vrw>
- [49] Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin (DGS): Leitlinie „Therapie der Opiatabhängigkeit – Teil 1: Substitutionsbehandlung“. Stand: 29.01.2014. URL: <http://bit.ly/2ffCHAO>
- [50] Mak IWY et al. (2014): Lost in translation: animal models and clinical trials in cancer treatment. *American Journal of Translational Research*; 6(2): 114–118. PMID: 24489990. URL: <http://bit.ly/2w6EWMx>
- [51] Dolecek TA et al. (2012): CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-oncology*; 14 Suppl 5:v1-49. DOI: 10.1093/neuonc/nos218. URL: <http://bit.ly/2f3jGEV>
und Korrektur des Papers: *Neuro Oncology* 2013; 15(5):646-7. DOI: 10.1093/neuonc/nos218. URL: <http://bit.ly/2w6tuAl>
- [52] Wick W et al. (2016): Evaluation of pseudoprogression rates and tumor progression patterns in a phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncology*; 18(10):1434-41. DOI: 10.1093/neuonc/now091. URL: <http://bit.ly/2xa8EFl>
- [53] Sandmann T et al. (2014): Patients With Proneural Glioblastoma May Derive Overall Survival Benefit From the Addition of Bevacizumab to First-Line Radiotherapy and Temozolomide: Retrospective Analysis of the AVAglio Trial. *Journal of Clinical Oncology*;33(25):2735-44. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.5005. URL: <http://bit.ly/2y205cR>



- [54] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2017): Methadon bei Krebspatienten: Zweifel an Wirksamkeit und Sicherheit. Stellungnahme. Stand: 15.07.2017. URL: <http://bit.ly/2uPsZm>
- [55] Reddy A et al. (2017): Overall Survival among Cancer Patients Undergoing Opioid Rotation to Methadone Compared to Other Opioids. Journal of Palliative Medicine;20(6):656-661. DOI: 10.1089/jpm.2016.0316. URL: <http://bit.ly/2gKPluY>
- [56] Deutsche Schmerzgesellschaft: Schmerzmittel Methadon ist kein Krebsheilmittel. Pressemitteilung vom 18.07.2017. URL: <http://bit.ly/2wk5JGD>
- [57] Krebsinformationsdienst. URL: <http://bit.ly/1OptWz1>
- [58] gesundheitsinformation.de. URL: <http://bit.ly/2wnib6V>
- [59] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Leitlinien-Suche. URL: <http://bit.ly/2jknsuW>
- [60] Centre for Evidence-based Medicine (2009): Levels of Evidence. URL: <http://bit.ly/1IT1qLL>
- [61] Roscher M (2012): Studien zur Optimierung von Leukämie- und non-Hodgkin-Lymphom-Therapien durch den Einsatz von Opioiden, Chemotherapeutika und Radioimmuntherapien. Dissertation. DOI: 10.18725/OPARU-2900. URL: <http://bit.ly/2hhluea>

Weitere Recherchequellen

- Kang SM et al. (2017): Genome-wide loss-of-function genetic screening identifies opioid receptor μ 1 as a key regulator of L-asparaginase resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Oncogene. DOI: 10.1038/onc.2017.211. URL: <http://bit.ly/2wX5S3g>
- Ojanperä I et al. (2016): Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. International Journal of Legal Medicine; 130(5):1209-16. DOI: 10.1007/s00414-016-1358-8. URL: <http://bit.ly/2xObM6J>
- Balasubramanian G et al. (2016): An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states. Intractable Rare Dis Res; 5(4): 244–254. DOI: 10.5582/irdr.2016.01054. URL: <http://bit.ly/2vC6uJa>
- Europäische Arzneimittelbehörde (EMA): Compassionate Use. URL: <http://bit.ly/1UqT5Ms>



fact sheet

Ansprechpartner in der Redaktion

Franziska Badenschier

Redakteurin für Medizin und Lebenswissenschaften

Volker Stollorz

Redaktionsleiter und Redakteur für Medizin und Lebenswissenschaften

Telefon +49 221 8888 25-0

E-Mail redaktion@sciencemediacenter.de

Disclaimer

Dieses Fact Sheet wird herausgegeben vom Science Media Center Germany. Es bietet Hintergrundinformationen zu wissenschaftlichen Themen, die in den Schlagzeilen deutschsprachiger Medien sind, und soll Journalisten als Recherchehilfe dienen.

SMC-Fact Sheets verstehen sich nicht als letztes Wort zu einem Thema, sondern als eine Zusammenfassung des aktuell verfügbaren Wissens und als ein Hinweis auf Quellen und weiterführende Informationen.

Dieses Fact Sheet wurde von Experten aus der Wissenschaft auf Korrektheit geprüft.

Leider ist es uns nicht überall gelungen, den Anforderungen an eine gendersensible Sprache gerecht zu werden. Aus Gründen der Lesbarkeit beschränken wir uns in einigen Fällen auf die zurzeit noch häufiger gebrauchte männliche Form. Gemeint sind in jedem Fall alle Menschen, unabhängig von ihrem Geschlecht.

Sie haben Fragen zu diesem Fact Sheet (z. B. nach Primärquellen für einzelne Informationen) oder wünschen Informationen zu anderen Angeboten des Science Media Center Germany? Dann schicken Sie uns gerne eine E-Mail an redaktion@sciencemediacenter.de oder rufen Sie uns an unter +49 221 8888 25-0.

Impressum

Die Science Media Center Germany gGmbH (SMC) liefert Journalisten schnellen Zugang zu Stellungnahmen und Bewertungen von Experten aus der Wissenschaft – vor allem dann, wenn neuartige, ambivalente oder umstrittene Erkenntnisse aus der Wissenschaft Schlagzeilen machen oder wissenschaftliches Wissen helfen kann, aktuelle Ereignisse einzuordnen. Die Gründung geht auf eine Initiative der Wissenschafts-Pressekonferenz e.V. zurück und wurde möglich durch eine Förderzusage der Klaus Tschira Stiftung gGmbH.

Nähere Informationen: www.sciencemediacenter.de

Diensteanbieter im Sinne RStV/TMG

Science Media Center Germany gGmbH
Schloss-Wolfsbrunnenweg 33
69118 Heidelberg
Amtsgericht Mannheim
HRB 335493

Redaktionssitz

Science Media Center Germany gGmbH
Rosenstr. 42–44
50678 Köln

Vertretungsberechtigte Geschäftsführer

Mirko Meurer, Beate Spiegel, Volker Stollorz

Verantwortlich für das redaktionelle Angebot (Webmaster) im Sinne des §55 Abs.2 RStV

Mirko Meurer, Volker Stollorz

