

Methadon ein Adjuvans in der Krebstherapie

Dr. Claudia Friesen

Institut für Rechtsmedizin, Universität Ulm, Prittwitzstraße 6, 89075 Ulm, Germany

Entwicklung von Resistenzen gegenüber konventionellen Therapien ist eine wesentliche Einschränkung für eine erfolgreiche Behandlung bei Krebs. Daher ist es erforderlich neue Behandlungsstrategien zu entwickeln, um den therapeutischen Erfolg bei Krebs zu verbessern.

Methadon ist ein vollsynthetisch hergestelltes Opioid, das seit Jahren nicht nur als Substitutionsmittel für Heroin zur Milderung der Entzugserscheinungen von Drogenabhängiger, sondern auch als Schmerzmittel eingesetzt wird. Methadon wurde im Jahr 2017 von der WHO in die Liste der essentiellen Medikamente (EML) zur Schmerzbehandlung bei Krebspatienten für Erwachsene und Kinder aufgenommen.

Das Razemat D,L-Methadon besteht aus dem Levomethadon (L-Methadon) und Dextromethadon (D-Methadon). L-Methadon bindet an Opioidrezeptoren und das D-Methadon kann über die Bindung an NMDA-Rezeptoren die Herunterregulierung der Opioidrezeptoren verhindern und wirkt somit einer Toleranzentwicklung entgegen.

Krebszellen exprimieren Opioidrezeptoren auf ihrer Zelloberfläche. Dadurch können Opioide an die Krebszelle binden und wirken. Methadon, das an Opioidrezeptoren binden kann, hat *in vitro* und im Mausmodell *in vivo* gezeigt, dass die zytotoxischen Wirkung von Chemotherapeutika und auch von Strahlung durch Methadon verstärkt werden kann. Diese Ergebnisse konnten von verschiedenen Arbeitsgruppen national wie auch international bestätigt werden u.a. der Universität Ulm, Freiburg, Tübingen, München, Würzburg, Australien, Spanien, China, Norwegen, Malaysia, Pakistan gefunden werden.

Chemotherapeutika und auch die Strahlung induzieren in Leukämien als auch in soliden Tumoren Apoptose und aktivieren Apoptose-Signalwege. Treten Defekte bzw. Blockaden in diesen Signalwegen auf, kann es zu Resistenzen führen, was zur Folge hat, dass konventionelle Therapien bei der Krebsbehandlung fehlschlagen oder den therapeutischen Erfolg sehr stark einschränken.

D,L-Methadon kann durch die Aktivierung der Opioidrezeptoren die Aktivierung der apoptotischen Signalwege von Chemotherapeutika und Strahlung verstärken bzw. Resistenzen überwinden, indem es die Blockaden bzw. antiapoptotischen Moleküle der Apoptosesignalwege u.a XIAP, Bcl-xL, die für die Resistenzen verantwortlich sind, beseitigen. Dadurch kann Methadon die Aktivierung der Apoptosesignalwege durch Chemotherapeutika oder Bestrahlung wieder ermöglichen und Resistenzen überwinden.

Desweiteren kann D,L-Methadon zu einer stärkeren Aufnahme von Chemotherapeutika in Tumorzellen führen, indem es das Multidrug-Resistance-Protein 1 (MDR1), auch genannt PGP(*permeability glycoprotein*)-Pumpe blockiert, welche als aktiven Transporter Chemotherapeutika aus der Zelle herauspumpen kann. Durch die Blockaden von PGP-Pumpen durch Methadon in der Krebszelle, wird das Herauspumpen der Chemotherapeutika aus der Krebszelle verhindert und damit kann eine höhere Konzentration des Chemotherapeutikums in der Krebszelle länger verweilen und wirken. Chemotherapeutika können außerdem die Anzahl der Opioidrezeptoren auf der Zelloberfläche von Krebszellen erhöhen. Das Opioid D,L-Methadon und das Chemotherapeutikum können sich somit gegenseitig in ihrer zytotoxischen Wirkung verstärken.

Des Weiteren wurden in Fallstudien von Krebspatienten eine starke Hemmung des Tumorwachstums, eine Reduktion von Metastasen, eine Verringerung der

Tumorgröße und eine Verringerung von Tumormarkern nach der Behandlung mit D,L-Methadon zusätzlich zu den konventionellen Therapien beobachtet. Die Tumore waren progressiv und / oder refraktär gegenüber den konventionellen Therapien.

D,L-Methadon scheint eine vielversprechende Strategie zur Verbesserung der derzeitigen konventionellen Therapien bei Brust-, Eierstock-, Blasen-, Pankreas-, Lungen-, Prostata-, Leber-, Dickdarm-, Magen-, Haut-, Nieren-, Rhabdoid- und Gehirntumoren sowie Leukämien zu sein. Der zusätzliche Einsatz von D,L-Methadon könnte den Behandlungserfolg konventioneller Therapien verbessern. Eine erste klinische Studie zu Darmkrebs mit Methadon und der Chemotherapiekombination mit Folfox (Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin) wurde an der Uniklinik Ulm initiiert. Des Weiteren wurde 2019 auch ein Verein zu Methadon in der Krebsbehandlung Deutschland gegründet, damit sich Ärzte wie auch Patienten untereinander austauschen können.