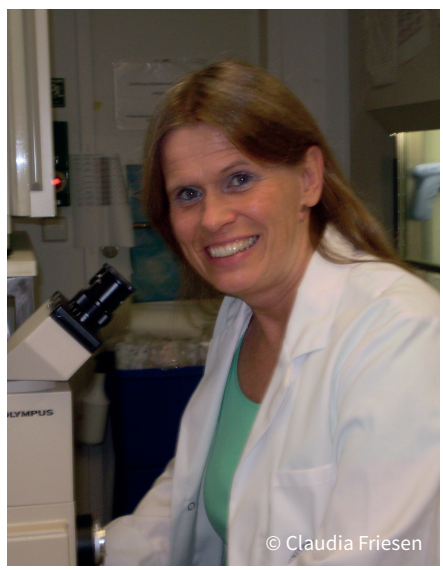
Referentin beim
18. Patienten-Arzt-Kongress
im Mai 2017

Interview mit Claudia Friesen

von PetRa Weiß

Krebspatienten können mit D,L-Methadon nur gewinnen

Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. Claudia Friesen ist seit über 20 Jahren in der Krebsforschung tätig. Sie hat in Heidelberg Chemie studiert und promoviert. Seit 1997 arbeitet sie an der Universität Ulm, wo sie ein Krebsforschungslabor leitet. Für die Erkenntnisse aus ihrer Forschung wurde sie mit einigen wissenschaftlichen Preisen ausgezeichnet, u.a. dem Franziska-Kolb-Preis, Dietrich-Schmähl-Preis und Georg-von-Hevesy-Preis. Ihre Publikationen über D,L-Methadon und seine Wirkung auf Krebszellen haben in der Fachwelt und auch in Patientenkreisen Aufmerksamkeit erregt.


© Claudia Friesen

Liebe Frau Doktor Friesen, wie kamen Sie dazu, sich der Erforschung von Krebsmedikamenten zuzuwenden? Welche Motivation treibt Sie in Ihrer Forschung an?

Schon meine Doktorarbeit befasste sich mit der Entwicklung von neuen Krebsmedikamenten. Ich habe sie selbst synthetisiert, charakterisiert und schließlich auch die krebshemmende Wirkung in der Zellkultur und im Tiermodell verifiziert. Danach wollte ich herausfinden, warum und wie diese Krebsmedikamente Tumorzellen zerstören, das heißt, welche Signalwege aktiviert werden. Ich wollte auf molekularer Ebene verstehen, warum Tumorzellen manchmal gegen Medikamente resistent werden und wo die Signalwege gestört sind, sodass die Wirkung des Krebsmedikaments verhindert wird. Auf den Gebieten der Apoptose, der Regulation der Zellteilung sowie der DNA-Schädigung und DNA-Reparatur habe ich mich spezialisiert. Mein Arbeitsgebiet fokussierte auf Krebsmedikamente und auf die verschiedenen Bestrahlungsarten. Ich untersuchte, welche Mechanismen in der Lage sind, Krebszellen zu töten.

D,L-Methadon wurde nicht entwickelt, um Krebszellen zu beeinflussen. Wieso haben Sie einen Zusammenhang zwischen D,L-Methadon und Krebs erforscht?

Im Jahre 2007 hatten wir ein Forschungsprojekt begonnen, das die molekularen Mechanismen verschiedener Opioide genauer untersuchen sollte. Für solche Untersuchungen benötigt man Kulturzellen in einer Petrischale mit passenden Voraussetzungen. Bei Opioiden braucht man Zellen mit Opioidrezeptoren. Durch sie können Opioide an der Zelle andocken. Das ist wie der Schlüssel zum passenden Schloss. In unserem Labor waren es damals u.a. Leukämiezellen, die diese Voraussetzung mitbrachten. Zu unserer großen Überraschung sind die Krebszellen gestorben, nachdem wir das Opioid D,L-Methadon in die Petrischale gegeben hatten. Das war die Geburtsstunde der Erforschung von D,L-Methadon als Krebstherapeutikum und Wirkverstärker für Krebstherapien. Natürlich wollten wir verstehen, warum D,L-Methadon die Fähigkeit besitzt, Krebszellen zu zerstören.

Was genau haben Sie dabei herausgefunden? Wie erklären Sie sich diese Effekte?

Wir haben entdeckt, dass D,L-Methadon den Opiodrezeptorsignalweg aktiviert und so den Zelltod in der Krebszelle auslösen kann, wenn sehr viele Opioidrezeptoren auf der Oberfläche sind. Wenn eine moderate Ex-

pression der Opioidrezeptoren auf der Oberfläche ist, kann D,L-Methadon als Wirkverstärker für Krebstherapien und Strahlung fungieren. Gesunde Zellen werden dabei geschont, da ihre Oberfläche wenige oder keine Opioidrezeptoren besitzt. D,L-Methadon hilft dem Krebstherapeutikum, besser und stärker in der Krebszelle zu wirken. Außerdem kann D,L-Methadon Blockaden in den Signalwegen beseitigen, die verhindern, dass die Krebszelle getötet wird. In der Fachwelt nennt man sie anti-apoptotische Moleküle. Diese können die Wirkung eines Krebsmedikaments komplett verhindern, und dadurch kann die entsprechende Therapie nicht mehr wirken. Krebszellen wehren sich gegen die Aufnahme von Zytostatika, indem sie das Medikament sehr schnell wieder herauspumpen. D,L-Methadon verhindert dieses Herauspumpen. Außerdem blockiert D,L-Methadon die Reparaturmechanismen der Krebszelle. D,L-Methadon unterstützt also die natürliche Krebsabwehr des Körpers sowie den Erfolg medikamentöser Therapien.

Konnten ähnliche Wirkungen von D,L-Methadon auch für andere Krebsarten belegt werden?

Tumorzellen besitzen generell sehr viele Opioidrezeptoren. Das ist die Voraussetzung dafür, dass Methadon an der Tumorzelle andocken und wirken kann.

Die Ergebnisse, die wir in Leukämiezellen initial gefunden haben, lassen sich heute auf zahlreiche Krebsarten übertragen, wie Brust-, Eierstock-, Lungen-, Bauchspeicheldrüsen-, Leber-, Magen-, Prostata-, Gebärmutter-, Darm- und Schilddrüsenkrebs, Hirntumoren, Sarkome und Melanome.

Gibt es Hinweise darauf, dass Ihre Laborergebnisse auf den Menschen übertragbar sein könnten?

Es gibt eine Fülle von Patientenfällen die nahelegen, dass unsere Forschungsergebnisse auf den Menschen übertragen werden können. Gerade für Betroffene, die auf die Chemotherapie nicht mehr ansprechen, ist D,L-Methadon eine hoffnungsvolle Option. Durch Zugabe von D,L-Methadon können die Zytostatika wieder wirken. Um dies jedoch evidenzbasiert zu prüfen, benötigt man Studien, die sehr teuer sind.

D,L-Methadon ist ja nicht neu. Es existieren sicher klinische Studien, die auch unerwünschte Effekte untersucht haben. Wenn das Mittel so potent ist, sind gewiss auch Nebenwirkungen zu erwarten.

D,L-Methadon kennt man schon seit über 80 Jahren als Schmerzmittel und als Substitutionsmittel für Drogenabhängige. In der Substitutionstherapie hat es sich selbst für eine Dauerbehandlung bewährt. Dort werden sehr hohe Dosen über Jahrzehnte hinweg verabreicht. Gerade hier dient D,L-Methadon dazu, die Lebensqualität zu verbessern. Als Substitution wird es in 10–20fach höherer Dosis eingesetzt als in der Schmerztherapie. Dazu gibt es zahlreiche evidenzbasierte Studien.

Natürlich gibt es auch Nebenwirkungen, die Patienten belasten können: Das sind die Übelkeit zu Anfang der Behandlung – sie tritt bei allen Opioiden oder Opiaten auf und verschwindet nach der Eingewöhnungszeit – und die Verstopfung. Beide können durch Begleitmedikamente vermieden werden. Verstopfung tritt unter D,L-Methadon vergleichsweise zu anderen Opioiden geringfügig auf. Das liegt daran, dass der Wirkstoff hauptsächlich über die Mundschleimhaut, das heißt im Mund und in der Speiseröhre, aufgenommen wird und deswegen nur eine geringe Menge in den Darm gelangt.

Wie geht die Forschung um die krebshemmende Wirkung von D,L-Methadon weiter?

Wir brauchen evidenzbasierte Studien, damit D,L-Methadon als Krebsmedikament bzw. Wirkverstärker in der Krebstherapie zugelassen werden kann. Solche Studien sind teuer, daher müssen wir zunächst Gelder einwerben. Das ist nicht ganz so einfach. An Studienteilnehmern mangelt es uns nicht. Ich erhalte jede Woche zwischen 50 und 100 Anfragen von Patienten oder Angehörigen.

Welche Krebspatienten könnten Ihrer Ansicht nach von D,L-Methadon profitieren?

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

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

D,L-Methadon kann nach heutigem Stand der Zulassung für Krebspatienten leider nur als Schmerzmittel verordnet werden. In Deutschland gibt es D,L-Methadon zur Schmerztherapie nicht als Fertigarzneimittel. Es wird als Standardrezeptur in der Apotheke hergestellt.

Wie hat eigentlich die Fachwelt auf Ihrer Forschungsergebnisse und Veröffentlichungen reagiert?

2008 veröffentlichten wir die Forschungsergebnisse erstmals in Cancer Research. Unsere Erkenntnisse sorgten in Fach- und Tagespresse für ein gewisses Aufsehen. Weltweit wurde darüber berichtet. Auch die Publikationen von 2013 und 2014 sind in der Fachwelt anerkannt und wurden nicht

© Claudia Friesen

bezweifelt. 2016 erhielt ich für diese Forschung und für die Daten der Patientenfallberichte einen Preis von den Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie einen Preis von Mamazone. Mittlerweile kooperieren viele Ärzte mit mir, um ihren Patienten eine Therapie mit D,L-Methadon zu ermöglichen; zunächst als Schmerzmittel begleitend zur Chemotherapie bzw. Bestrahlung. Evidenzbasierte Studien zu D,L-Methadon in der Schmerztherapie bei Krebspatienten gibt es ja. Wir wissen durch diese Studien, dass D,L-Methadon ein sehr gutes und auch verträgliches Schmerzmittel ist. Im Gegensatz zu anderen Opioiden kann es sogar für Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz genutzt werden. Leider erleben wir auch einen teils heftigen Gegenwind von manchen Fachgesellschaften und Kliniken. Ihr Argument ist, dass die evidenzbasierten Studien in der Tumortherapie fehlen. Daher können Patienten ohne Schmerzen D,L-Methadon nur „off label use“ bekommen, das heißt außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete.

Was sind Ihre nächsten Ziele?

Unser Ziel ist natürlich, mit evidenzbasierten Studien zu belegen, was der praktische Einsatz deutlich zeigt: Dass D,L-Methadon sich für Krebspatienten eignet, nicht nur als Schmerzmittel – was an sich schon kostbar ist –, sondern auch zur unmittelbaren und mittelbaren Unterstützung der Therapie. Zwischenzeitlich kenne ich viele Ärzte und auch Kliniken, die offen für D,L-Methadon sind. Mit ihnen werde ich kooperieren, um die notwendigen Studien durchzuführen, damit D,L-Methadon als Tumortherapeutikum zugelassen werden kann.

Liebe Frau Doktor Friesen, danke, dass Sie Ihre hoffnungsvollen Forschungsergebnisse mit unseren Lesern teilen. Wir wünschen Ihnen weiterhin gutes Gelingen.

Zum Weiterlesen

Hilscher, Hans-Jörg und Lux, Eberhardt Albert: Methadon — neben analgetischen auch antineoplastische Eigenschaften? Schmerzmedizin (2016, Jahrgang 32, Heft 1, Seiten 37–39)
Friesen, Claudia und Miltner, Erich: Opioidrezeptoraktivierung verstärkt Effektivität von Chemotherapeutika. Ärztliches Journal Onkologie (2013, Jahrgang 4, Seiten 26–27)
Auf unserer Homepage (www.biokrebs.de) finden sich auch Links für Therapeuten mit wissenschaftlichem Hintergrund.

Kontakt

Zentrum für biomedizinische Forschung und Institut für Rechtsmedizin
Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. Claudia Friesen
Helmholtzstraße 8/1
89081 Ulm
Telefon: 0731 50 06 50 81
E-Mail: claudia.friesen@uni-ulm.de
Internet: www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/rechtsmedizin/home/forschung/forschungsprojekte/methadon-in-der-krebstherapie.html