

Opioide, Tumor und Patienten Hoffnung - Lösung Methadon?

S. Wirz

CURA – eine Betriebsstätte der GFO-Kliniken Bonn
Abteilung für Anästhesie, Interdisziplinäre Intensivmedizin, Schmerztherapie,
Palliativmedizin; Zentrum für Schmerzmedizin (CA Priv.-Doz. Dr S. Wirz)





Teleflex®



Dräger

smiths medical

bringing technology to life



B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

Interessenkonflikte? Na klar!



KYOWAXIRIN



develco
pharma



CareFusion

Wir leben Verantwortung



FRESENIUS



esaote
Creativity in Healthcare



Bayer

Stellen Sie sich mal vor: jemand, dem es wirklich schlecht geht,

- fragt Sie um einen Gefallen. Sie sollen ihm/ihr ein gewisses Medikament verschreiben.
- Das (Über-)Leben hängt davon ab.
- Sie selber sind davon nicht überzeugt.
- Der Patient/die Patientin besteht aber darauf, weil in einer Uniklinik dazu geforscht worden sei und im Fernsehen der Fall einer unheilbaren Patientin gezeigt wurde, der dieses Medikament geholfen habe.

Stellen Sie sich vor:

- dass dieses Medikament billig ist.
- bisher kaum Forschung dazu erfolgt ist; im Gegensatz zu Substanzen, die teurer angeboten werden.
- dieses Medikament für andere Indikationen zugelassen ist, aber nicht für diese.

Wie gehen Sie nun vor?

- Ablehnung: Ende der Patientenbeziehung, Außerdem wird sich dieser Patient einen anderen Verschreibenden suchen und sicherlich finden.

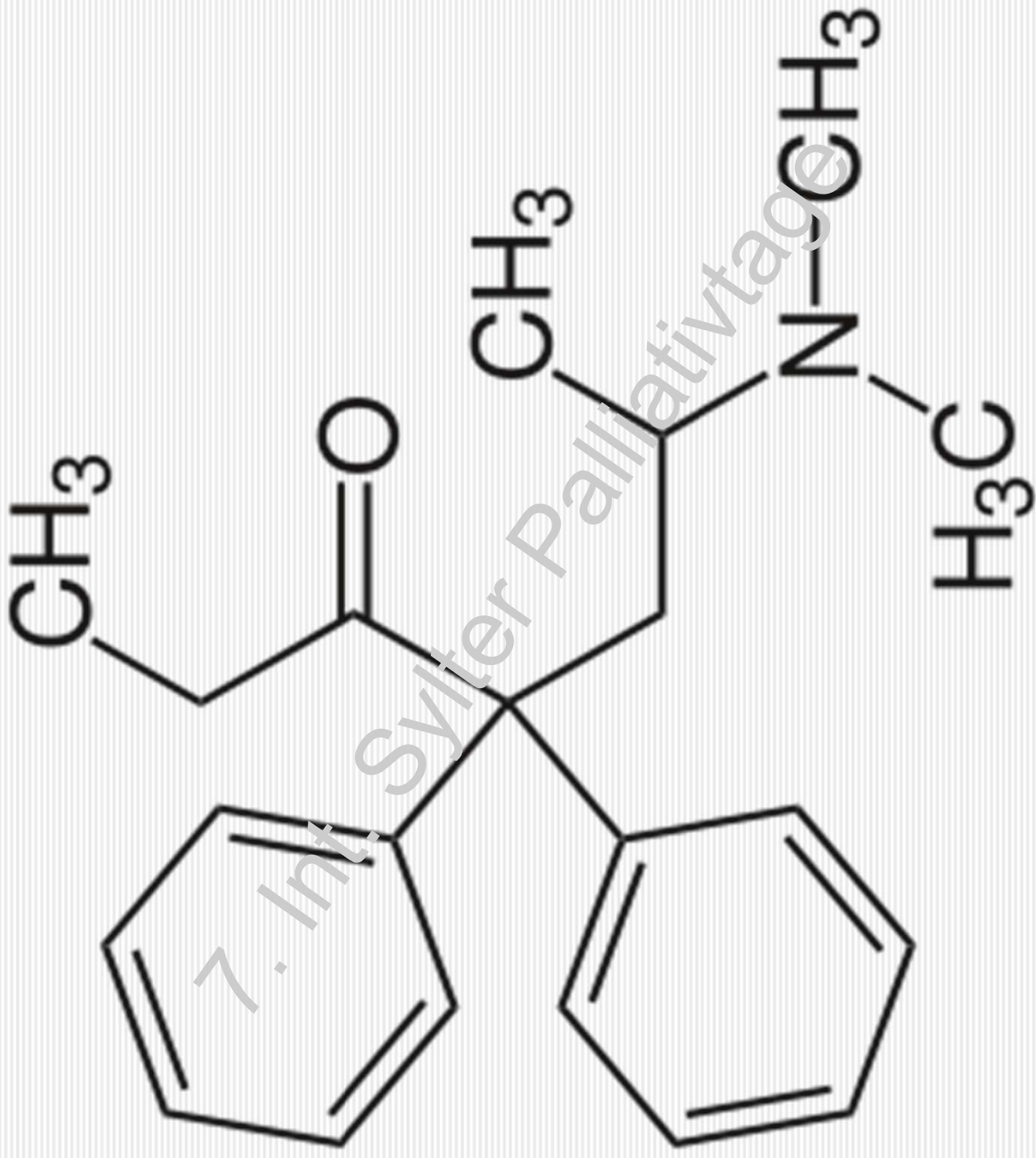
Sie stehen dahinter

- Zustimmung und Verschreibung:
A. Patient ist zufrieden und fühlt sich subjektiv wohl.
B. Es treten Nebenwirkungen auf, aber der Patient nimmt diese in Kauf.

Sie stehen nicht dahinter

- Verschreibung trotz fehlender Zustimmung:
 - A. Patient ist zufrieden und fühlt sich subjektiv wohl.
 - B. Es treten Nebenwirkungen auf, aber der Patient nimmt diese in Kauf.

Aber Sie fühlen sich dabei nicht wohl.





PHARMAINDUSTRIE verhindert erfolgreiches
Krebsmedikament METHADON aus PROFITGIER!



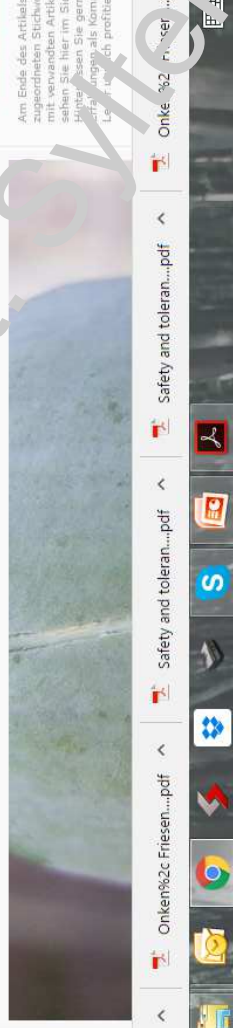
Allgemeinmedizin & klassische Homöopathie
Integrative Medizin
= Schul- & Komplementär-Medizin

Dr.med. Helmut B. Retzek

Ordination > Gesundheits-Recherchen > Homöopathie Blog

Methadon als Krebsmittel und Chemo-Verstärker

erstellt von Heilr am 19. Februar 2015



ÄrzteZeitung
Print App Newsletter

Sie befinden sich hier: Home » Medizin » Krankheiten » Krebs » ZNS-Tumoren

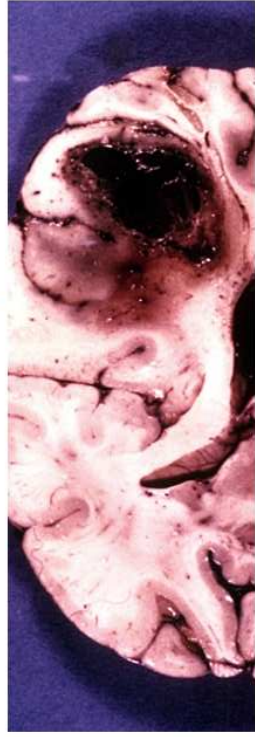
Ärzte Zeitung, 06.10.2014

Kommentieren (0)

Glioblastom

Methadon löst Massensterben von Krebszellen aus

Das Schmerzmittel Methadon könnte die Wirkung einer Chemotherapie bei Glioblastomen verstärken. Für Patienten bedeutet das vor allem weniger Nebenwirkungen.



METHADON ALS KREBSMITTEL

Ulm (gb) – Methadon führt in Kombination mit einer Chemotherapie zum massenhaften Absterben von Gehirntumorzellen.

Methadon – bisher vor allem als Mittel gegen körperliche Entzugerscheinungen bei Heroinabhängigen bekannt – ist in den vergangenen Jahren als potentes Krebsmedikament in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Bereits 2008 konnten Forscher aus Ulm zeigen, dass Methadon Leukämiezellen in den Zelltod treiben kann.



STARTSEITE RÜCKBLICK DAS LETZTE WORT CLEMENS BRATZLER KONTAKT

Kein Geld für Medizinstudie

Hilft Methadon gegen Krebs?

"Methadon hat mir das Leben gerettet", sagt die Krebskranke Andrea Manhillen aus Rutesheim. Eine Wissenschaftlerin aus Ulm hat ihr geholfen, doch die kommt mit ihrer Forschung nicht weiter.



ZUR SACHE!
BADEN-WÜRTTEMBERG

Sendung verpasst?
Unsere Themen im
Rückblick

MEHR ZUM THEMA IM WWW:

Methadon in der Krebstherapie

aus der Sendung vom

Do, 11.5. | 20.15 Uhr
SWR Fernsehen BW

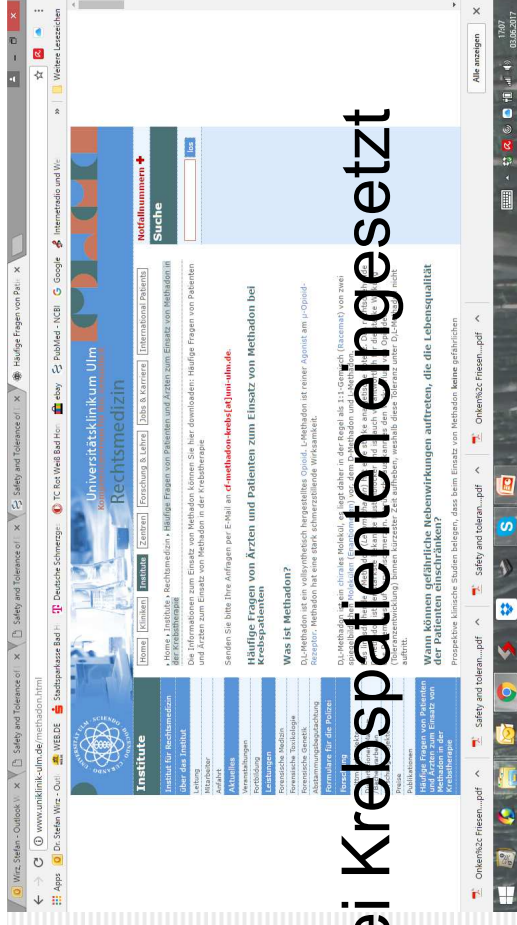
Kann man mit Methadon die Krebserkrankung heilen?

Methadon kann in der Schmerztherapie bei Krebspatienten eingesetzt werden.

Dabei hat es sich gezeigt, dass Krebstherapien besser bzw. wieder bei Patienten wirken können und die Krebspatienten deutlich länger und mit besserer Lebensqualität leben können als mit anderen Schmerzmitteln.

.... müssen jedoch für jede Krebsart randomisierte prospektive klinische Studien durchgeführt werden. Eine retrospektive klinische Studie zu Hirntumoren und Methadon wird demnächst veröffentlicht.

Homepage Rechtsmedizin Uni Ulm (mittlerweile entfernt)



Was geht da vor?

- Methadone, commonly used as Maintenance Medication for Outpatient Treatment of Opioid Dependence, kills Leukemia cells and overcomes chemoresistance. Cancer Research 2008, 68, 6059-6064
- Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation. Oncotarget 2013, 4, 656-690
- Opioidrezeptoraktivierung verstärkt Effektivität von Chemotherapeutika. Ärztliches Journal Onkologie 2013, 4, 26-27
- Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma. Cell Cycle 2014, 13(10), 1560-1570

Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation

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

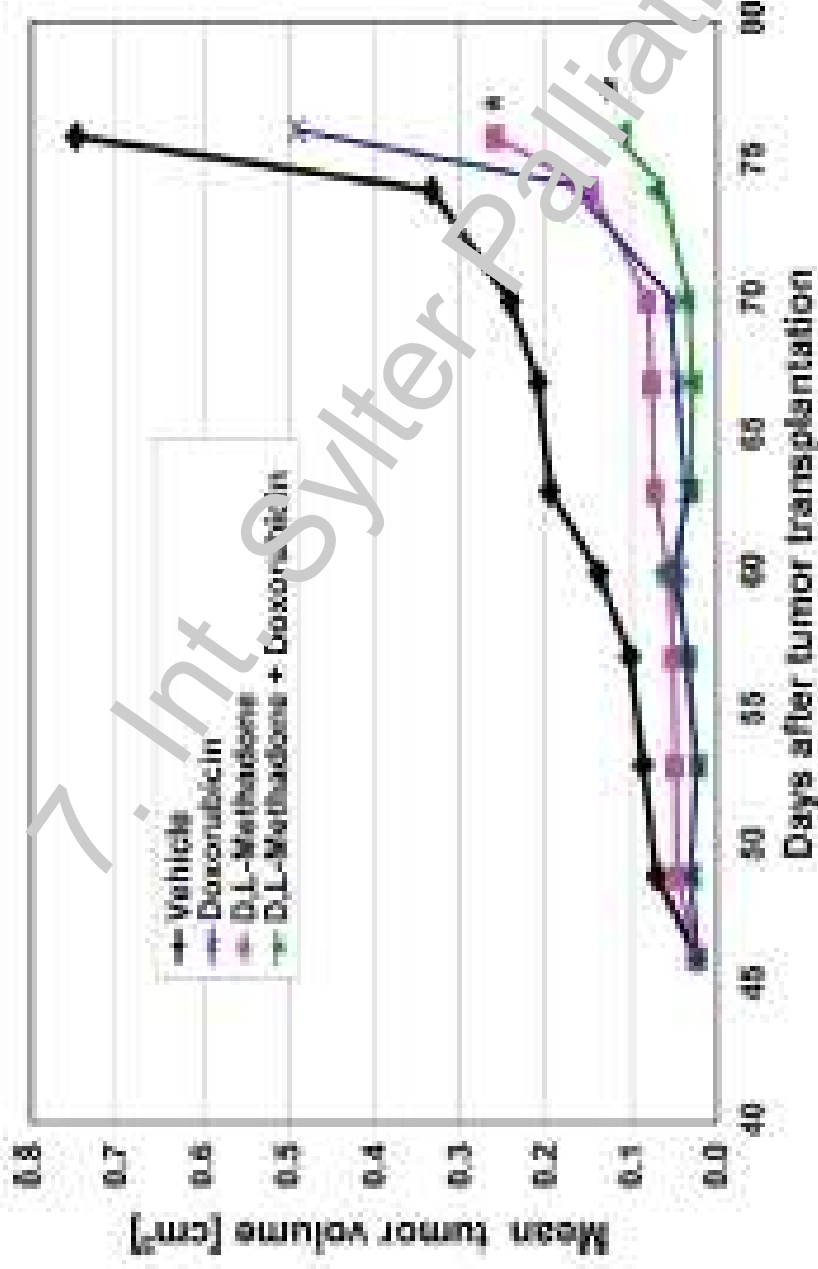


Figure 6: Opioid receptor activation by D,L-methadone inhibits growth of leukemia xenografts and increases doxorubicin sensitivity *in vivo*. Fragments

“For the *in vivo* study, a patient-derived ALL xenograft model (ALL-SCID6) was used.”

Opioidrezeptoraktivierung verstärkt Effektivität von Chemotherapeutika. Ärztliches Journal Onkologie 2013, 4, 26-27

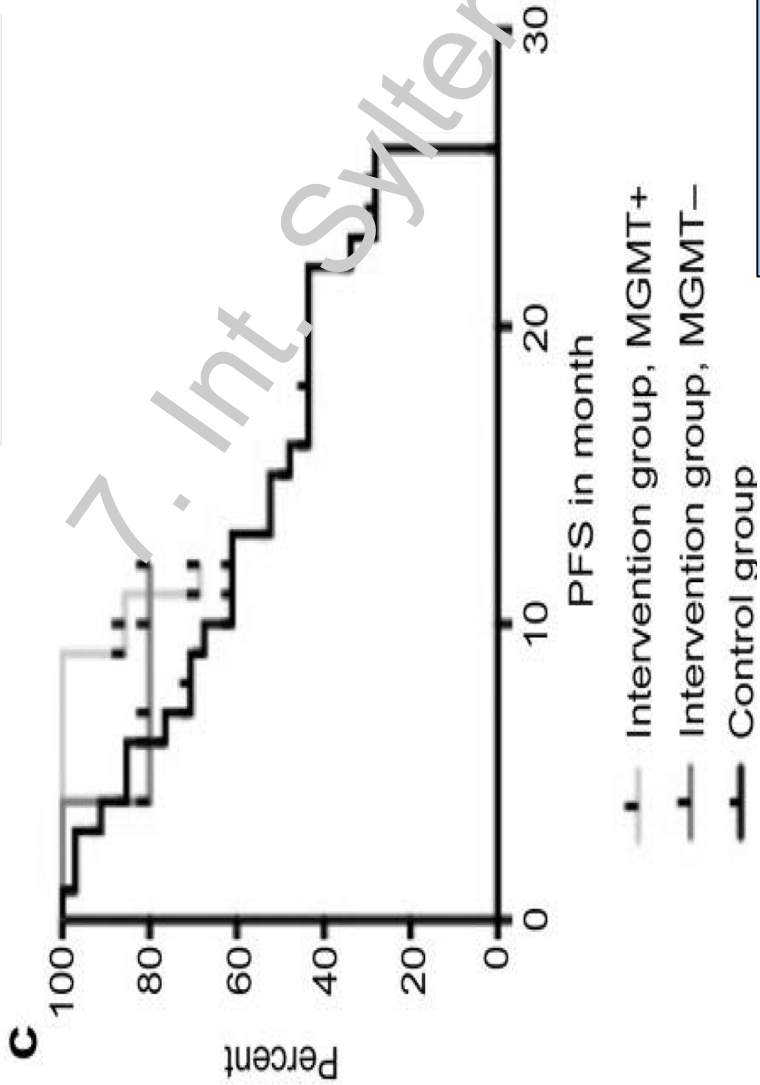
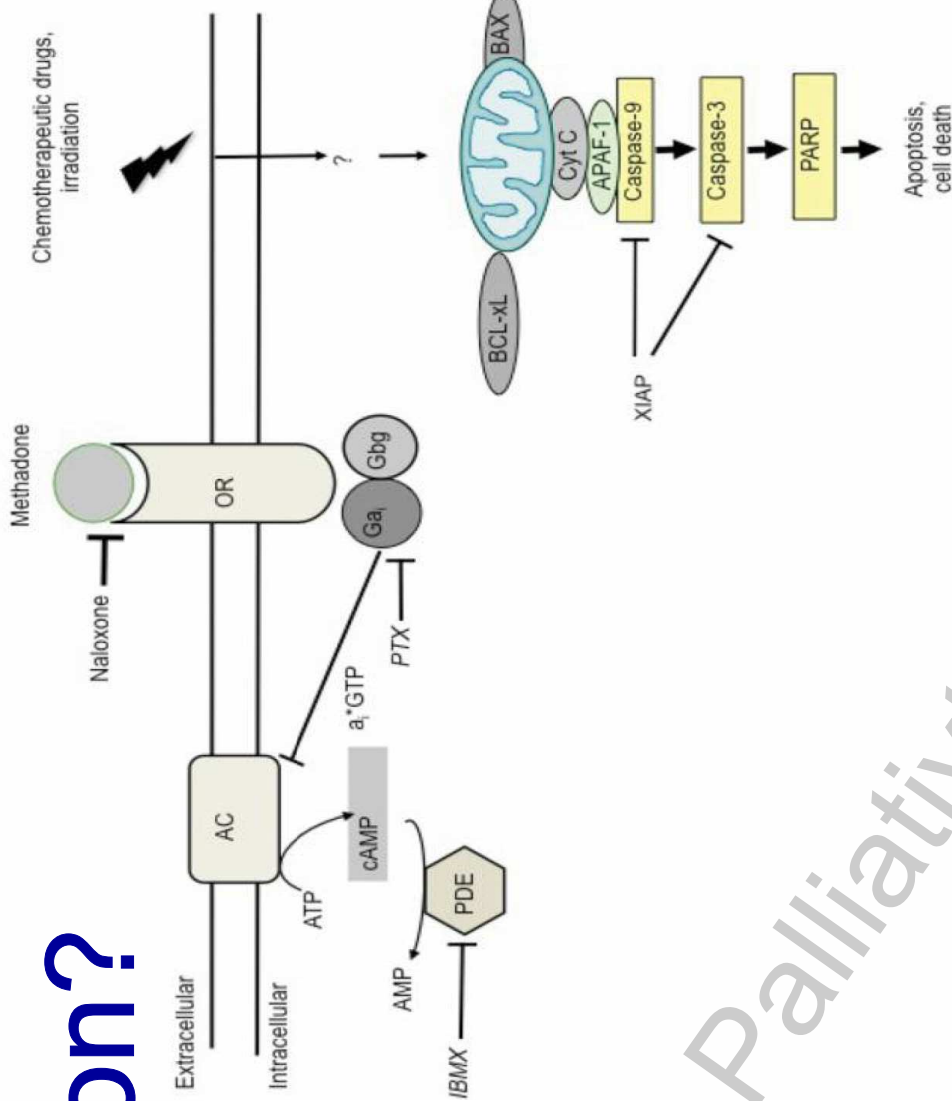
- Der Efflux von Chemotherapeutika durch den Multidrug Transporter P-Glycoprotein (P-gp) ist einer der grundlegenden Mechanismen, durch den Krebszellen der Chemotherapie entgehen und eine Multidrug-Resistenz ausbilden.
- Das Opioid D,L-Methadon kann die Aufnahme von Chemotherapeutika in die Krebszelle erhöhen und das Ausschleusen aus der Krebszelle vermindern.

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

JULIA ONKEN^{1,2}, CLAUDIA FRIESEN^{3,4}, PETER VAIKOCZY¹ and MARTIN MISCH¹

¹Department of Neurosurgery, Charité University of Berlin, Berlin, Germany;
²Berlin Institute of Health, Berlin, Germany;
³Center of Biomedical Research, and ⁴Institute for Legal Medicine, University of Ulm, Ulm, Germany

Methadon?



Diagnosis	n	PFS-6 intervention group (%)	PFS-6 historic control groups (%) (Ref)
Primary GBM	13	91.6	53.9 (26)
MGMT +	7	100	79 ^a
MGMT -	5	80	40 (29)
1st Recurrence of GBM	6	47	20-50 (22, 29)

MGMT+: Hypermethylation of the O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promotor region, MGMT-: no hypermethylation of the MGMT promotor region, PFS-6: progression-free survival at 6 months after diagnosis. ^aHistoric control group of patients with GBM treated at Charité Berlin between 2012-2015.

Studiendesign

- **Untersuchungsziel war nicht die Überlebensrate**

- **Retrospektiv**

- **Heterogene Gruppen mit heterogener Chemotherapie**

This study was designed to provide data for safety and tolerability combining D,L-methadone and chemotherapy in patients with glioma who received D,L-methadone from their palliative caregivers or clinical oncologists. D,L-Methadone was prescribed as part of an individual therapeutic trial and not as an analgesic or as a substitute for substance abuse.

Study design and treatment. We performed a retrospective study including 27 patients with glioma diagnosis grade II-IV according to the WHO classification (13), who received additional D,L-methadone independently from their neuro-oncological treatment. D,L-Methadone was used as part of an individual therapeutic regimen that was suggested by a clinical oncologist or was requested by the patient.

at second recurrence. At the stage of first, second or third recurrence of a malignant glioma (n=13), D,L-methadone was combined with different anticancer therapies: lomustine in one, procarbacin plus lomustine in two, bevacizumab in one, cyclic temozolomide on 5/28 days in five, temozolomide one week on/one week off in two, bevacizumab plus lomustine in one or metronomic temozolomide in one.

PFS-6 of 91%

12 patients with primary diagnosis of GBM

PFS-6 was 47%

recurrent glioblastoma

outcome analysis of subgroups concerning PFS-6 and PFS was carried out. PFS-6 of the intervention group appeared to be superior compared to the control group from our institution (100% vs. 80%) and compared to the literature

Progression-free survival of the intervention and control groups at first-line therapy was comparable.

O6-Methylguanine-DNS-Methyltransferase

- [illegible]

Gerson SL. MGMT: Its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat. Rev. Cancer*. 2004;4:296–307.

Herrlinger U, Rieger J, Koch D, Loeser S, Blaschke B, Kortmann RD, Steinbach JP, Hundsberger T, Wick W, Meyermann R, Tan TC, Sommer C, Bamberg M, Reifenberger G, Weller M. Phase II trial of lomustine plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: UKT-03. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:4412-4417

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:997–1003.



Auf Grund der fehlenden Belege für eine antiproliferative Wirkung von D,L-Methadon beim Menschen der ausgeprägten interindividuellen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Unterschiede (17) und dem damit verbundenen Risiko für Nebenwirkungen (16, 18, 19) raten wir von der Verwendung von D,L-Methadon zur Tumorthherapie ab (5-7, 20).

Darüber hinaus stellt D,L-Methadon auf Grund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen im Vergleich mit anderen Opioiden (21) und der hohen Anzahl an Opioid-assoziierten Überdosierungen (22) ein Opioid der zweiten Wahl dar (23).

Zur Behandlung von Schmerzen sind in Deutschland nur Fertigarzneimittel mit L-Methadon erhältlich. Das Razemat kommt hingegen bei Drogenabusus zur Substitutionstherapie zum Einsatz (4).

Was sagt der Arbeitskreis Tumorschmerz?

Einsatz von Methadon zur

Unterstützung der onkologischen Therapie?

Eine Stellungnahme des Arbeitskreises
Tumorschmerz der Deutschen
Schmerzgesellschaft

» Eine Prognosebesserung
durch Methadon bei Tumorpati-
enten ist nicht wissenschaftlich
belegt

» Methadon ist nur
zur Schmerztherapie
oder zur Substitution bei
Opiatabhängigkeit zugelassen

Generell muss festgehalten werden, dass durch die diskutierte unkritische Darstellung falsche Hoffnungen bei Patienten und Therapeuten geweckt werden können, die mit den vorliegenden wissenschaftlichen Daten nicht belegt werden können. Denkbar ist, dass durch solche Fehlinformationen Patienten eine etablierte und wissenschaftlich belegte Therapie ablehnen, um stattdessen mit Methadon behandelt zu werden.

Reddy A, Schuler US, de la Cruz M, Yennurajalingam S, Wu J, Liu D, Bruera E. Overall Survival among Cancer Patients Undergoing Opioid Rotation to Methadone Compared to Other Opioids. J Palliat Med. 2017;20(6):656-661.

- N=938
- 87% fortgeschrittene Tumorerkrankung
- The Kaplan-Meier curves revealed no significant difference in median OS between all patients undergoing OR to methadone and other opioids [3.75 months (95% confidence interval, CI, 2.30-6.46) vs. 2.62 months (95% CI 1.74-4.33); $p=0.35$] and also among those who returned for a follow-up following an OR to methadone and other opioids [5.15 months (95% CI 3.64-7.41) vs. 5.90 months (95% CI 2.62-9.26), $p=0.89$].
- We observed no significant difference in OS in cancer patients in methadone group compared to other opioids.

Sonderfall neuropathischer oder Tumor-Schmerz?

Nicholson AB

“There is no trial evidence to support the proposal that methadone has a particular role in neuropathic pain of malignant origin.”

Cochrane Database Syst Rev. 2007;17(4)

Methadone for neuropathic pain in adults

McNicol ED, Ferguson MC, Schumann P.

“The three studies provide very limited, very low quality evidence of the efficacy and safety of methadone for chronic neuropathic pain, and there were too few data for pooled analysis of efficacy or harm, or to have confidence in the results of the individual studies. No conclusions can be made regarding differences in efficacy or safety between methadone and placebo, other opioids, or other treatments.”

Cochrane Database Syst Rev. 2017;17(5)

Methadone for cancer pain

Nicholson AB, Watson GR, Derry S, Wiffen PJ.

... low-quality evidence, methadone is a drug that has similar analgesic benefits to morphine and has a role in the management of cancer pain in adults. Other opioids such as morphine and fentanyl are easier to manage ...

Cochrane Database Syst Rev. 2017

Roy AK, McCarthy C, Kiernan G, McGorrian C. Increased incidence of QT interval prolongation of methadone maintenance therapy. *Addiction*. 2012;107(6):1132-9

Methadon und QT-Zeit

- **Methadondauertherapie** $80,4 \pm 27,5$ mg
- **8,8 – 11,1% (11,1%) QT-Intervall > 450 ms)**

Nagele P, Pal S, Brown F, Blood J, Miller IP, Johnston J. Postoperative QT Interval Prolongation in Patients Undergoing Noncardiac Surgery under General Anesthesia. *Anesthesiology*. 2012;11

- **N = 469 - 80% signifikante QT-Verlängerung**
- **Methadon**, Isofluran, Ketorolac, Cefoxitin, Ephedrin, u.a.

Madden K, Park M, Liu D, Bruera E. The frequency of QTc prolongation among pediatric and young adult patients receiving methadone for cancer pain. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;27.

- Pädiatrische Patienten: “**QTc prolongation** occurred in four of 25 **(16%)** patients and only one patient had a QTc greater than 500 msec.”

Demnächst Morphin statt Chemotherapie?

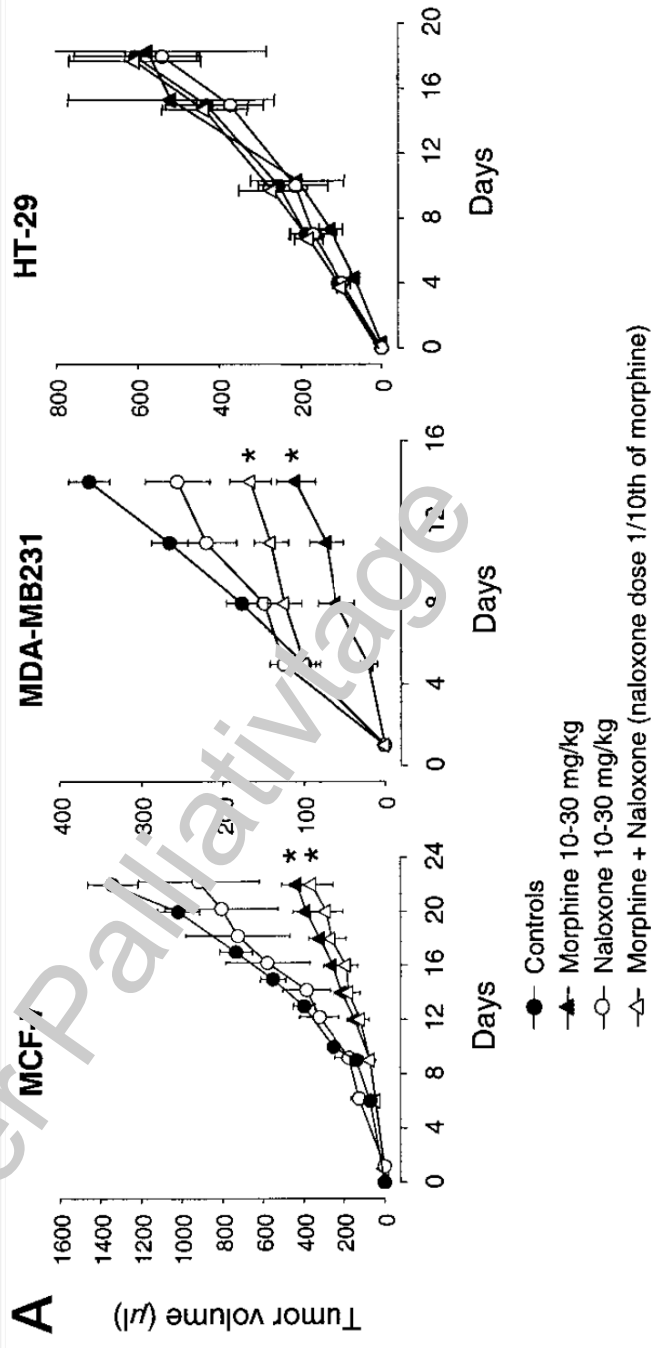
[CANCER RESEARCH 63, 1846–1852, April 15, 2003]

G Protein-independent G₁ Cell Cycle Block and Apoptosis with Morphine in Adenocarcinoma Cells: Involvement of p53 Phosphorylation¹

Irmgard Tegeder,² Sabine Gröbner,³ Klaus Scholich, and Gerd Geisler

berger,

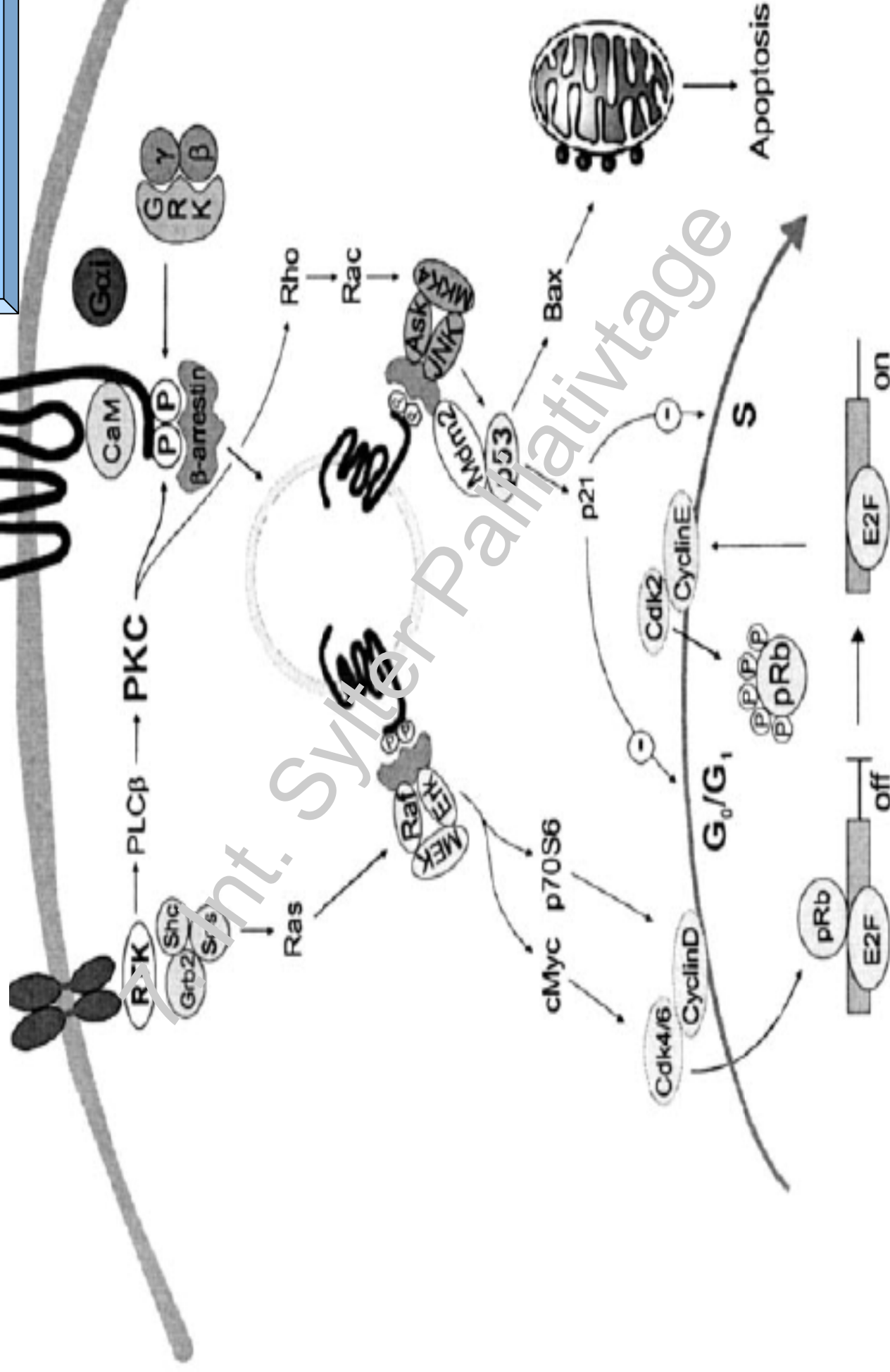
Was ist mit anderen Opioiden?



Opioids As Modulators of Cell Death and Survival— Unraveling Mechanisms and Revealing New

IRMGARD TEGEDER AND GERD GEISSLINGER

Zellzyklus



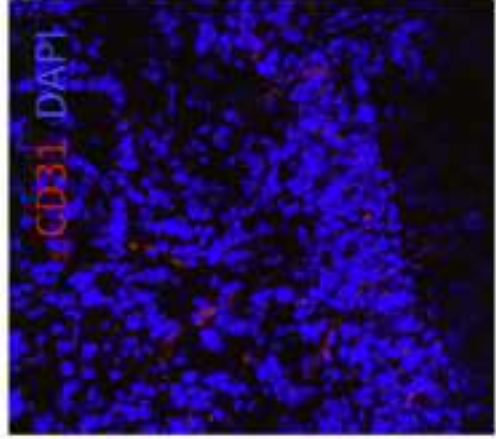
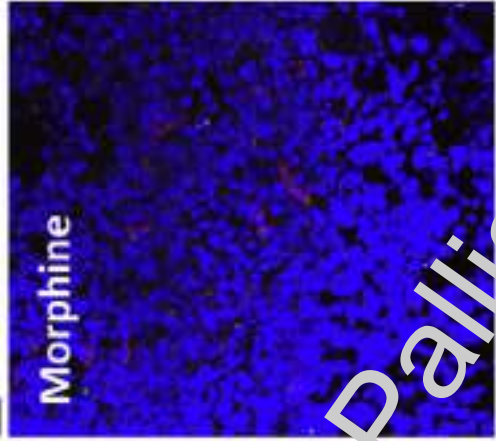
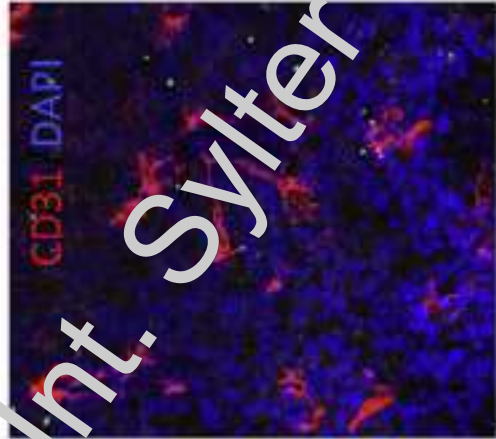
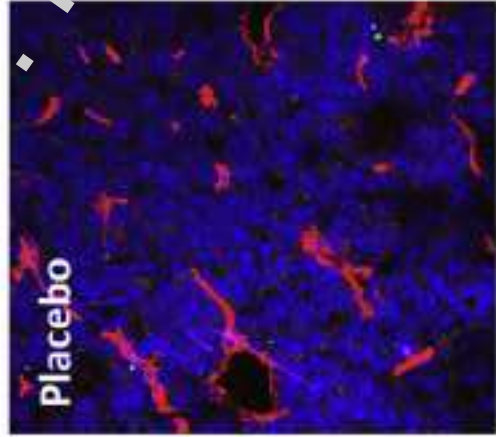
Morphine Inhibits Migration of Tumor-Infiltrating Leukocytes and Suppresses Angiogenesis Associated with Tumor Growth in Mice

The American Journal of Pathology, Vol. 184, No. 4, April 2014

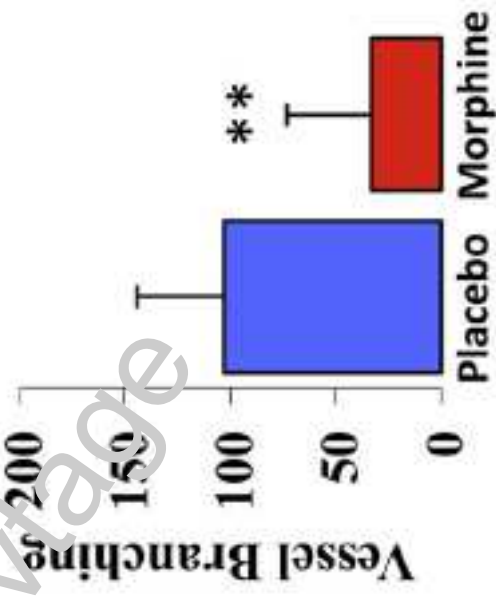
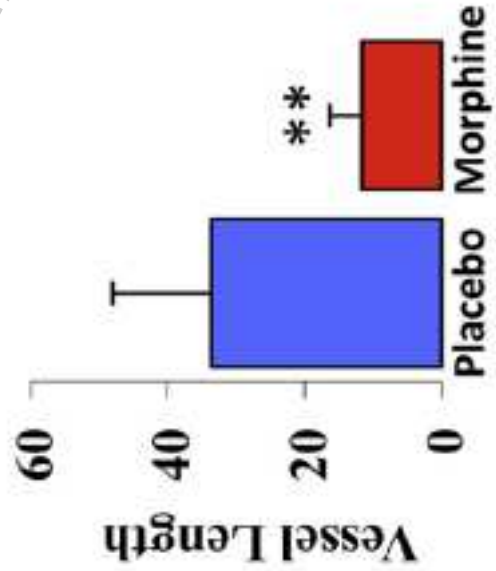
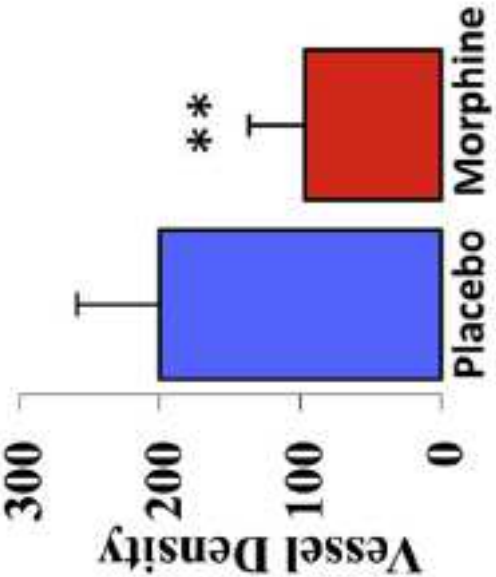
Lisa Koodie,^{*,††} Hongyan Yuan,[†] Jeffery A. Pumper,[†] Haidong Yu,[†] Richard Charboneau,[‡] Sundaram Ramkrishnan,[‡] and Sabita Roy^{*,††}



D



F



Morphine decreases the pro-angiogenic interaction between breast cancer cells and macrophages *in vitro*

Samira Khabbazi¹, Zeyad D. Nassar^{1,†}, Yannick Groumon² & Marie-Odile Parat¹

vascular endothelial growth factor VEGF

IL-6

TNF α

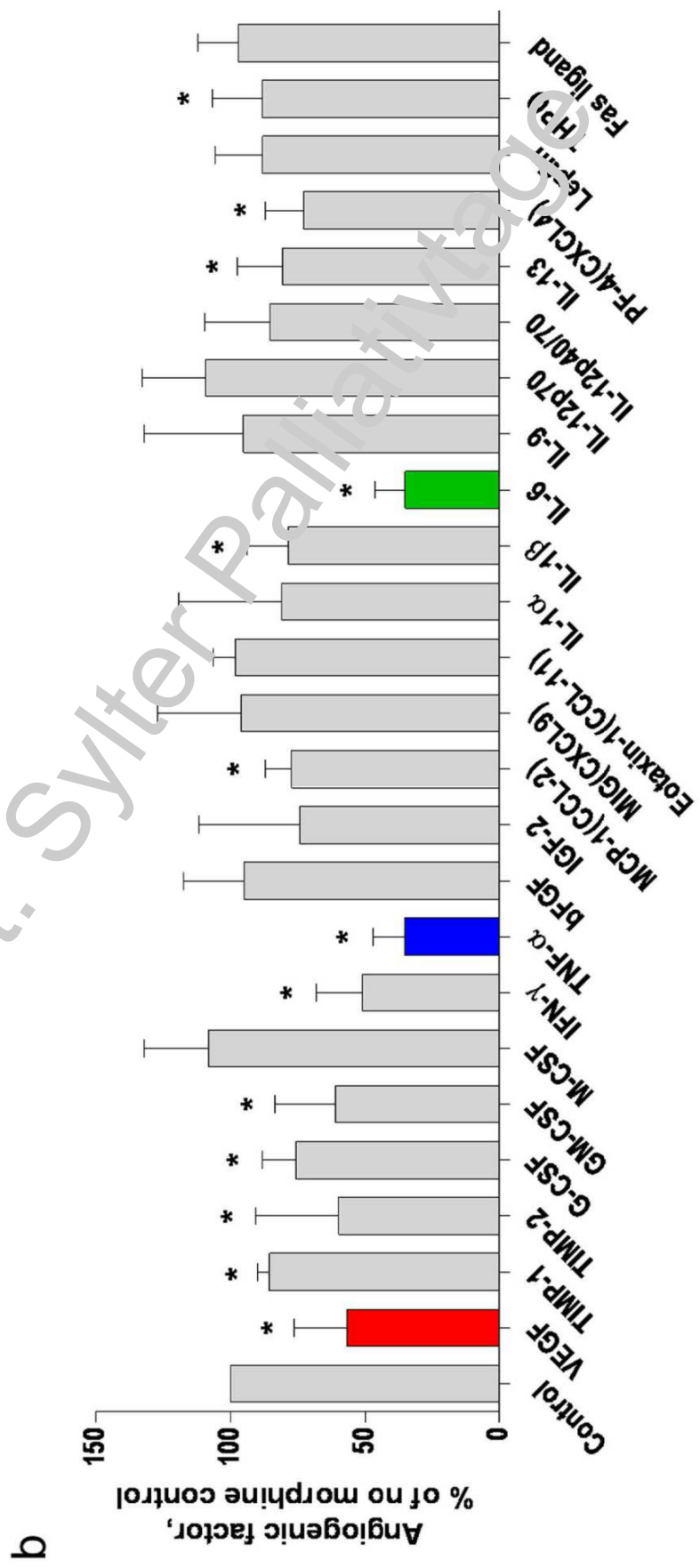


Figure 2. Morphine decreases co-culture-induced IL-6, TNF- α and VEGF-A production. Conditioned

Opioids Inhibit Angiogenesis in a Chorioallantoic Membrane Model

Haktan Karaman, MD¹, Adnan Tufek, MD², Evren Karaman, MD³, and Orhan Tokgoz, MD²

- Morphine
- Tramadol
- Codeine

hemmen
konzentrationsal
hängig die
Angiogenese

Auch andere
Opioide

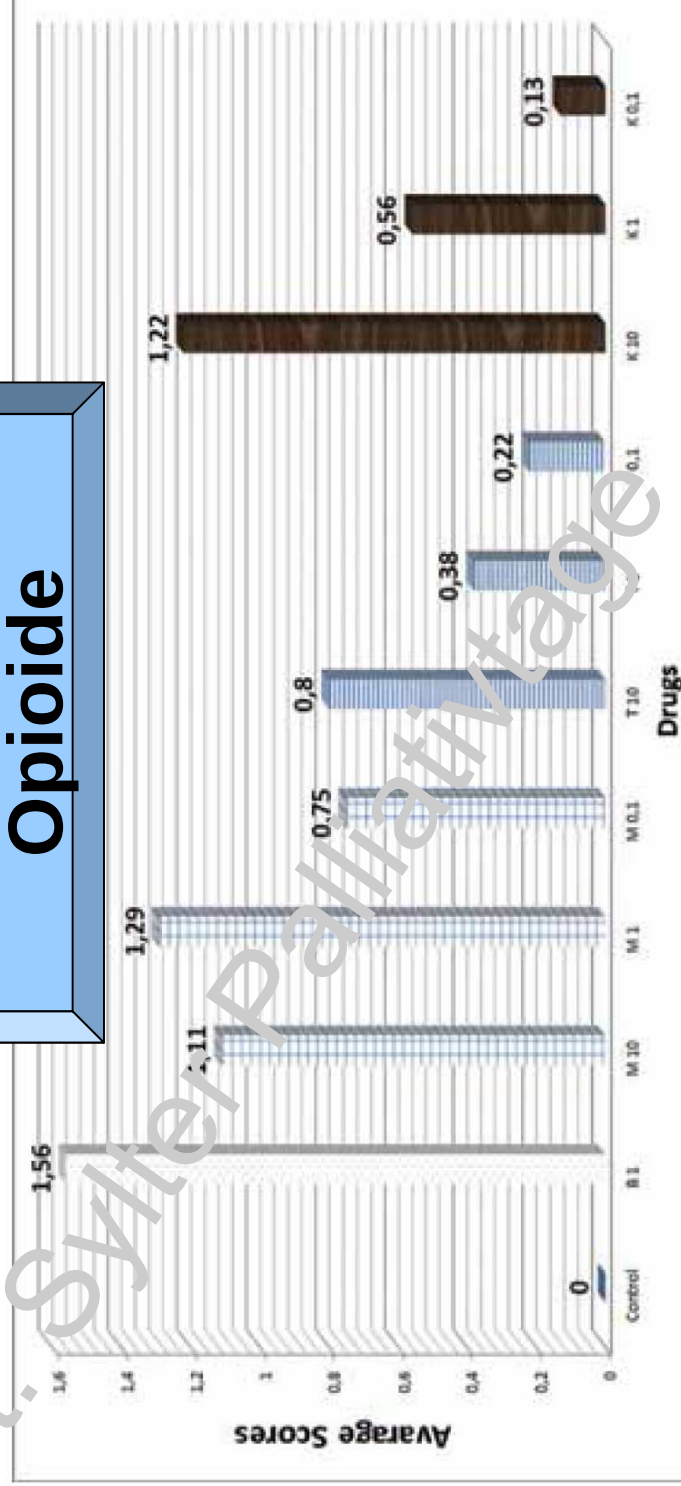


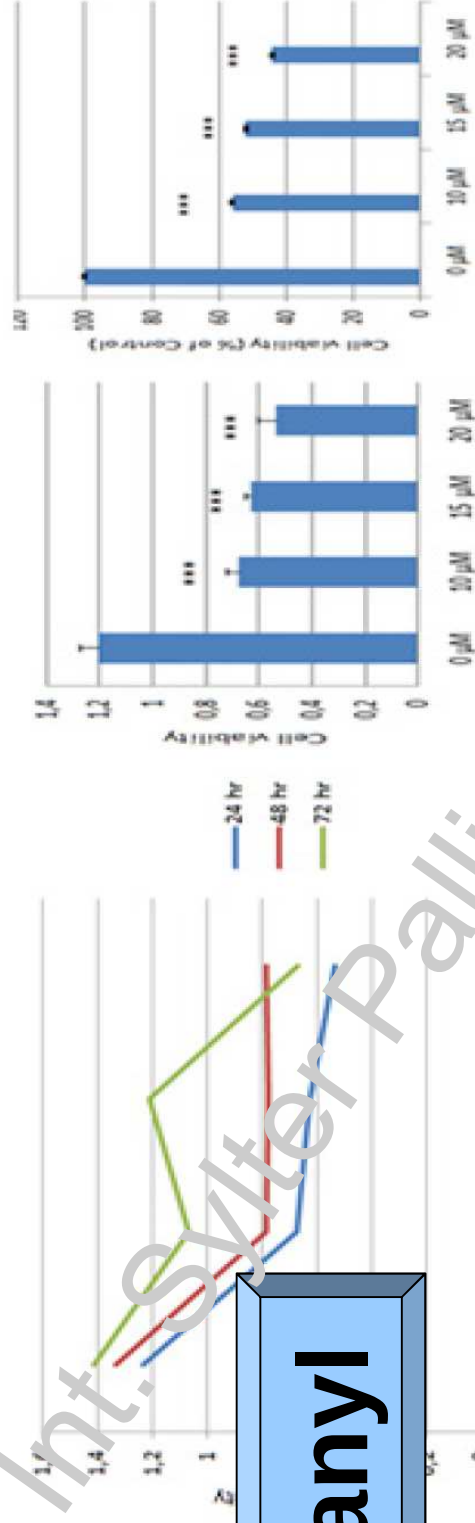
Fig. 6. Average scores of drugs.

Fentanyl Inhibits Tumorigenesis from Human Breast Stem Cells by Inducing Apoptosis

Asian Pac J Cancer Prev, 18 (3), 735-739

Nadir Kocak¹, Filiz Ozen^{2*}, Ibrahim Halil Yildirim³, Yagmur Duran¹

Figure 1. Fentanyl Inhibited Cell Proliferation in MCF-7 Human Breast Adenocarcinoma Cells. Cell viability was analyzed by MTT assay on MCF-7 cells after incubation with various concentrations of Fentanyl for 24, 48 h and 72 hr. Values are present as means $\pm$ standard deviation of six independent experiments. The differences between mean values were assessed by the One-Way ANOVA. **p < 0.01, ***p < 0.001 against the control



Auch Fentanyl

Tumorstammzellreduktion

Apoptosisinduktion

In conclusion, our study supports the antitumor role of fentanyl; inducing cells to apoptosis and reducing the number of cancer stem cells in MCF-7 human breast adenocarcinoma cells. Fentanyl can be thought as a treatment option besides being a painkiller. Also, it is important to clarify the impact mechanisms of associated pathways.

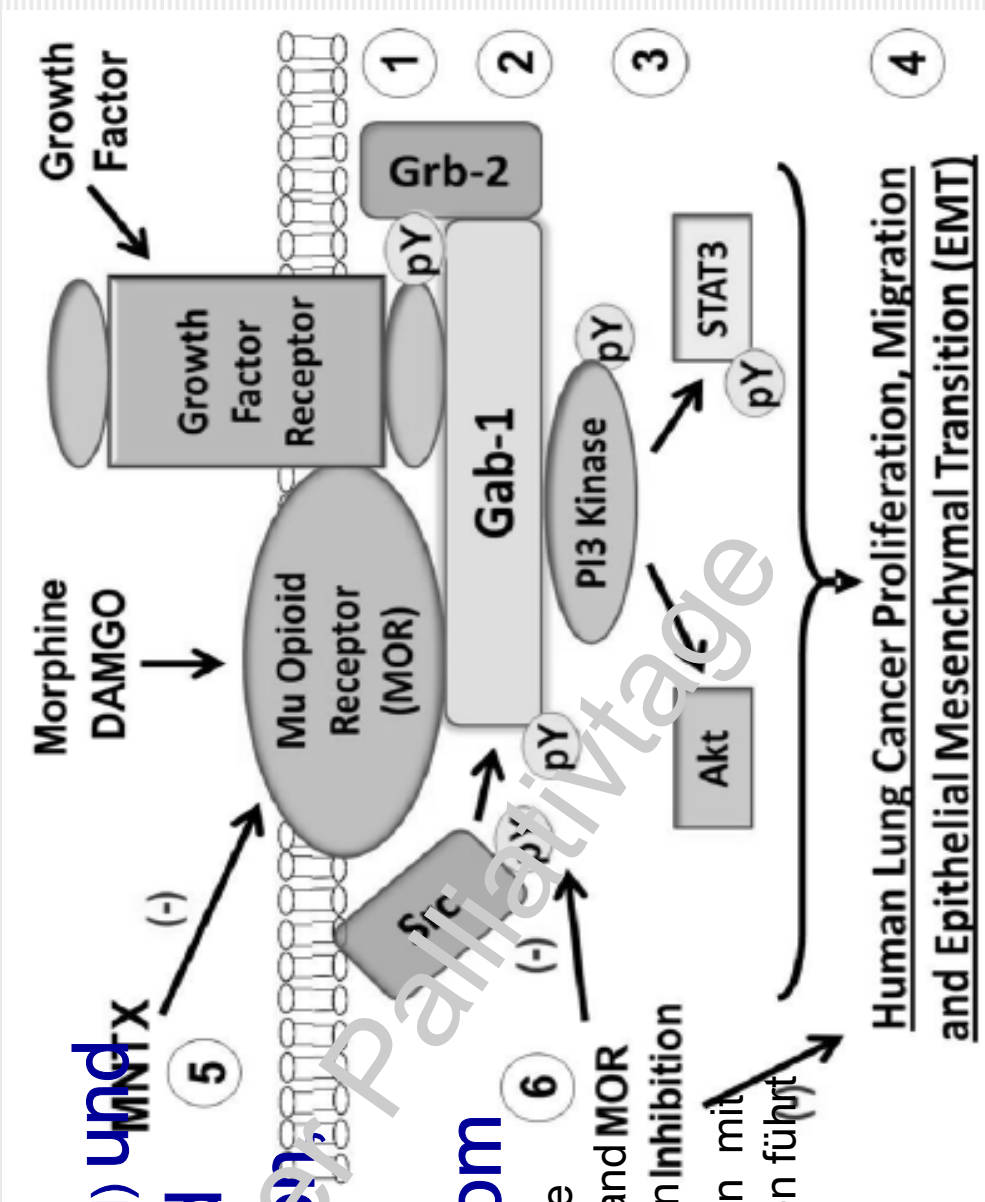
The Mu Opioid Receptor Promotes Opioid and Growth Factor-Induced Proliferation, Migration and Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in Human Lung Cancer

Frances E. Lennon¹, Tamara Mirzapoiazova¹, Bolot Mambetsariev¹, Valeriy A. Poroyko², Ravi Salgia³, Jonathan Moss⁴, Patrick A. Singleten^{1,4*}

Postulierter Effekt von μ-Rezeptoren MOR auf (Opioid und) growth factor Signalwege und dadurch bedingter Proliferation, Migration und EMT bei progredientem Lungenkarzinom

- μ-Rezeptoren reguliert EGF Rezeptor Signalwege (epidermal growth factor) (Src, Gab-1, PI3K, Akt und STAT3 Aktivierung), Zellproliferation und Migration
- Exposition nichtkleinzelliger Lungencarcinomzellen mit Opioiden, growth factor oder MOR Überexpression führt zu einem Anstieg snail, slug und vimentin und Verminderung ZO-1 und Claudin-1 Proteinspiegel entsprechend dem EMT Phänotyp
- Signifikant umgekehrt mit Hemmung der MOR, Src, Gab-1, PI3K, Akt und STAT3 (p<0,05)

Figure 9. Schematic diagram illustrating mu opioid receptor (MOR) regulation of growth factor receptor signaling and human lung cancer proliferation, migration and epithelial mesenchymal transition (EMT). Activation of growth factor receptors promotes complex formation with the mu opioid receptor (MOR) and Grb-2 as well as Src activation (1). These events induce recruitment of the scaffolding protein, Gab1, to the plasma membrane (2) and consequent recruitment/activation of PI3 kinase, Akt and STAT3 signaling (3) which are required for human lung cancer proliferation, migration and epithelial mesenchymal transition (EMT) (4). Inhibition of MOR (siRNA, shRNA and/or the peripheral MOR antagonist, methylnaloxonium (MNTX)) blocks morphine and DAMGO binding to the mu opioid receptor (5). In addition, inhibiting MOR attenuates growth factor-induced phosphorylation/activation of Src, Gab-1, PI3 kinase, Akt and STAT3 with consequent inhibition of human lung cancer proliferation, migration and EMT (6).



Peripheral Opioid Antagonist Enhances the Effect of Anti-Tumor Drug by Blocking a Cell Growth-Suppressive Pathway *In Vivo*

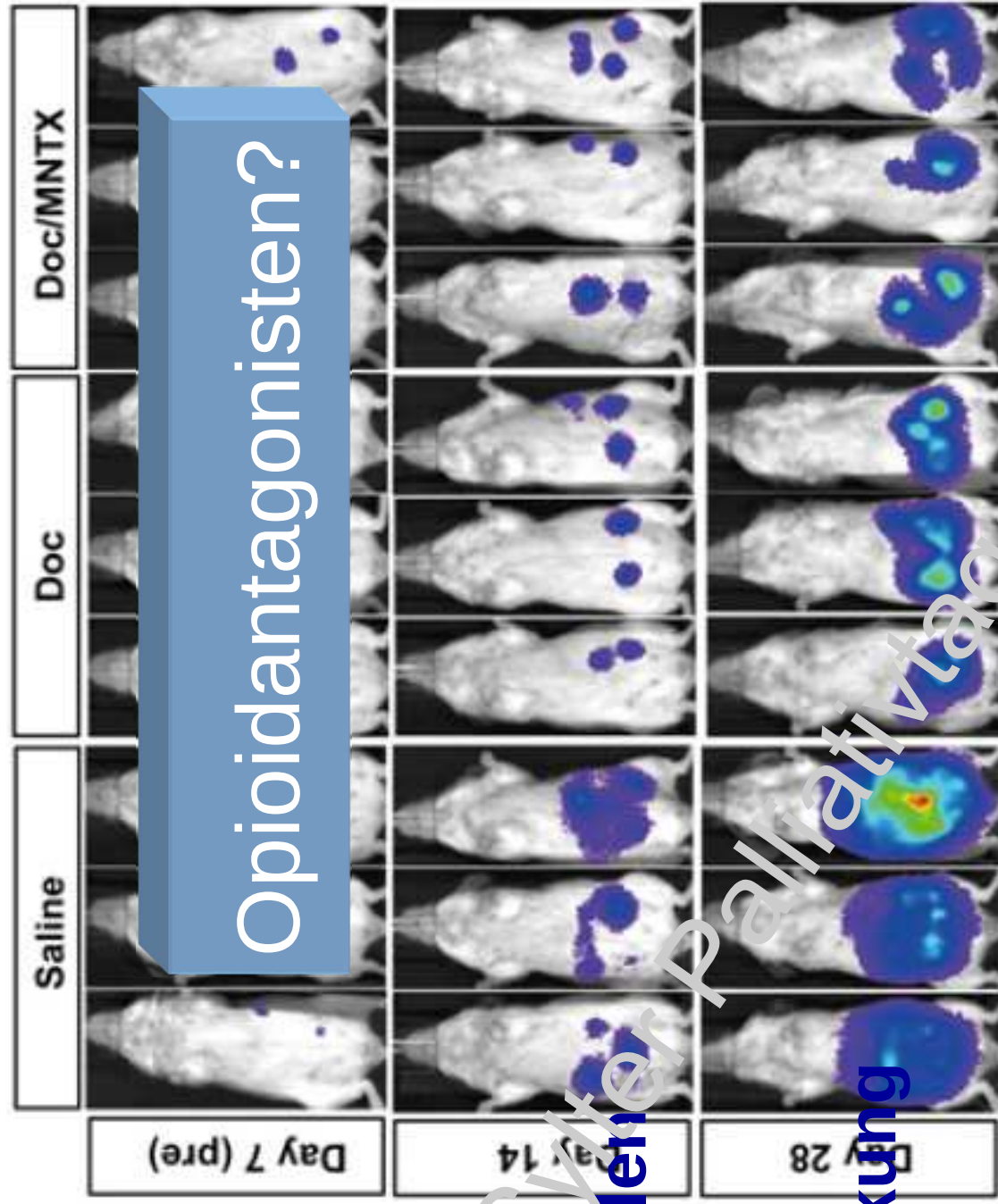
Masami Suzuki^{1*}, Fumiko Chiwa^{2,4*}, Yumi Sawada¹, Maho Ashikawa¹, Kazuhiko Aoyagi^{2,4}, Takeshi Fujita², Kazuyoshi Yanagihara⁵, Masayuki Komatsu^{2,4}, Minoru Narita⁶, Tsutomu Suzuki⁷, Hiroshi Nagase⁸, Ryoji Kushima⁹, Hiromi Sakamoto², Takeo Fukagawa¹⁰, Hitoshi Kawai¹⁰, Hitoshi Nakagawa³, Teruhiko Yoshida², Yasuhiro Uezono^{1*}, Hiroki Sasaki^{2,4**}

Citation: Suzuki M, Chiwa F, Sasaki H, et al. (2015) Peripheral Opioid Antagonist Enhances the Effect of Anti-Tumor Drug by Blocking a Cell Growth-Suppressive Pathway *In Vivo*. PLoS ONE 10(4): e0123407. doi:10.1371/journal.pone.0123407

Fig 4. Mouse models of intraperitoneal low-dose Doc therapy corresponding to 3 different phases (early, middle, and late) in the progression of peritoneal dissemination. Survival curves for the early phase (A), middle phase (B), and late phase (C) of a peritoneal metastasis model. Administration of Doc (0.5 mg/kg) was started 1 day (A), 7 days (B) or 14 days (C) after the inoculation of 60A8-Luc cells, and was continued until the endpoint criteria were reached (n = 5, *p < 0.05, vs. saline). D, representative histological image (hematoxylin-eosin, HE) and Ki-67 immunohistochemical analysis of mice treated with saline, Doc or Doc/MNTX (0.3 mg/kg). Beginning on day 7 after inoculation, the mice were divided into 4 groups based on photon counts. The mice were then treated intraperitoneally with the above reagents twice weekly until the endpoint criteria were met (middle phase).

Proenkephalin (PENK) System Expression in Tumorzellen MNTX blockiert Opioid Growth Factor MNTX verstärkt die Wirkung von Docetaxel

In conclusion, our findings indicate that MNTX boosts the anti-tumor effect of Doc through the recycling of OGF-induced cell growth arrest, and this booster effect leads to an improved QOL and prolonged survival in peritoneal dissemination model mice. Our data propose that a strategy of awakening and killing tumor cells may have great potential for resolving the problem of chemoresistance caused by tumor cell dormancy.



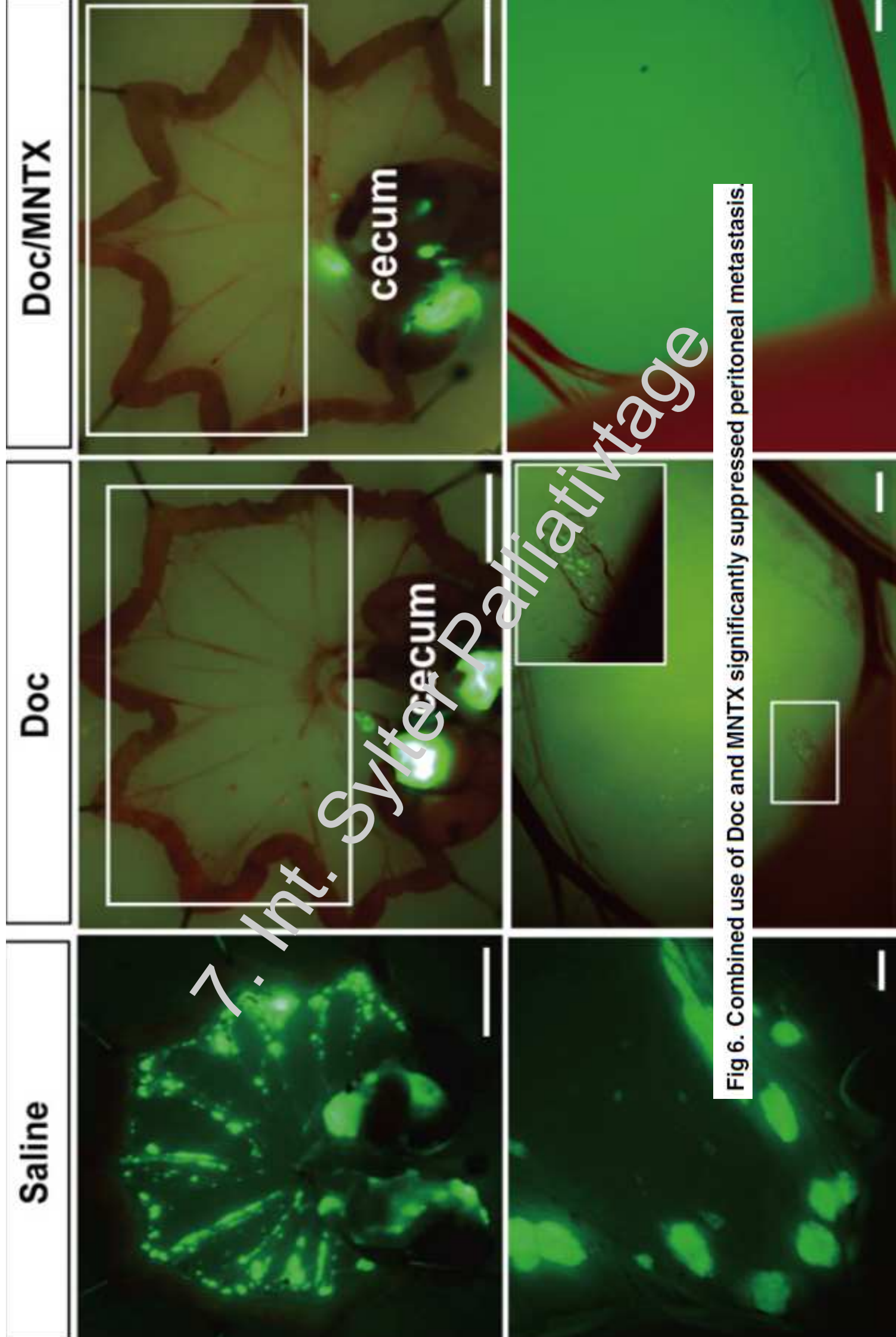


Fig 6. Combined use of Doc and MNTX significantly suppressed peritoneal metastasis.

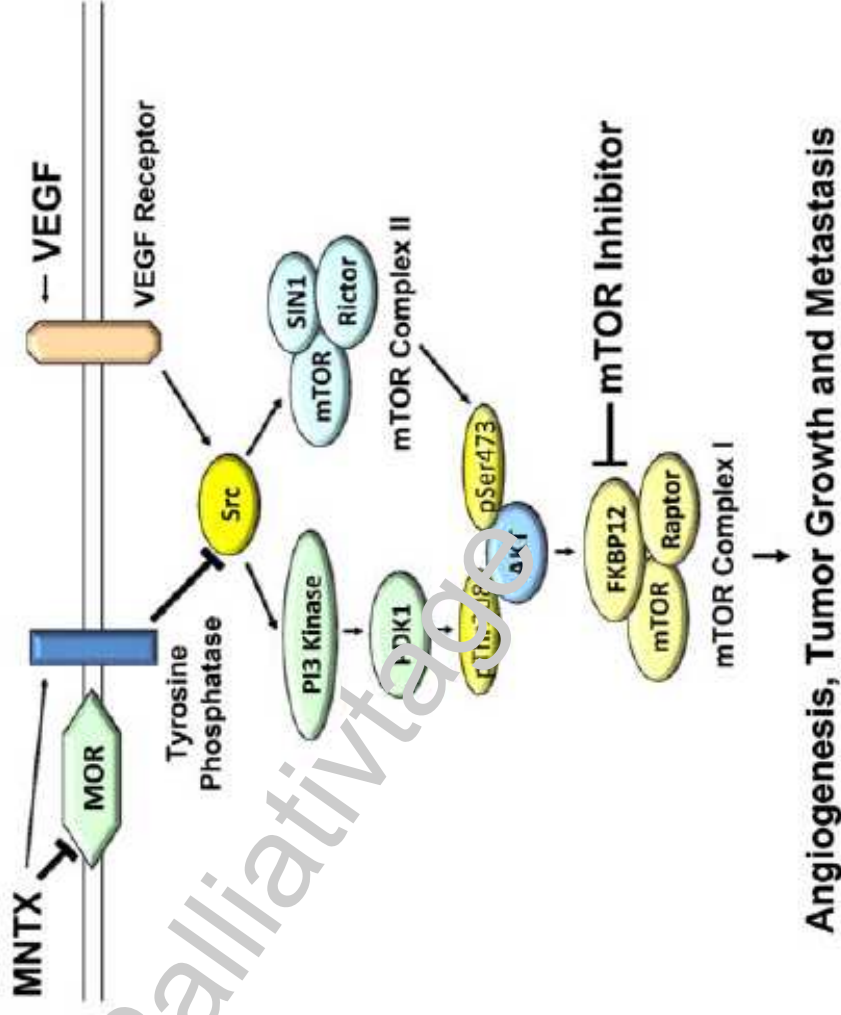
The Mu Opioid Receptor: A New Target for Cancer Therapy?

Patrick A. Singleton, PhD^{1,2}; Jonathan Moss, MD, PhD²; Daniel D. Karp, MD^{3,4}; Johnique T. Atkins, PhD³;
and Filip Janku, MD, PhD³

Cancer August 15, 2015

Opioidantagonisten könnten MOR-Wirkung auf Angiogenese, Tumorstromwachstum und Metastasierung aufheben?

There is emerging evidence that MOR expression and signaling plausibly plays a role in cancer progression by interacting with angiogenesis, EMT, mTOR, Src, and other signaling pathways. These findings have been substantiated by retrospective data suggesting worse outcomes in patients with cancer who are exposed to systemic opioids or those with high levels of MOR expression. MNTX is a peripherally acting MOR antagonist that is used for the treatment of refractory OIC. Preclinical data have suggested that MOR inhibition can reverse the adverse effect of MOR signaling on cancer progression and further investigation in the clinical setting is warranted. The first dose-finding study, which combines MNTX with chemotherapy, is currently under way.



The Role of Morphine in Animal Models of Human Cancer: Does Morphine Promote or Inhibit the Tumor Growth?

Sabrina Bimonte,¹ Antonio Barbieri,¹ Giuseppe Palma,^{1,2} and Claudio Arra¹

¹ Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, “Fondazione G. Pascale,” IRCCS, Via Mariano Semmola, 80131 Naples, Italy

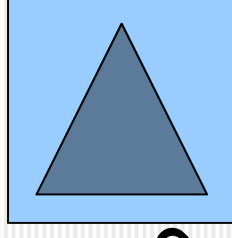
² Istituto di Endocrinologia e Oncologia Sperimentale del Consiglio Nazionale delle Ricerche, Dipartimento di Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare “L. Califano,” Università degli Studi di Napoli “Federico II,” Via Pansini 5, 80131 Napoli, Italy

Nachgewiesene opioidbedingte Einflüsse auf Tumore durch

- Tumorwachstum, Apoptose
- Angiogenesis, Zellmigration, Metastasierung

Problem

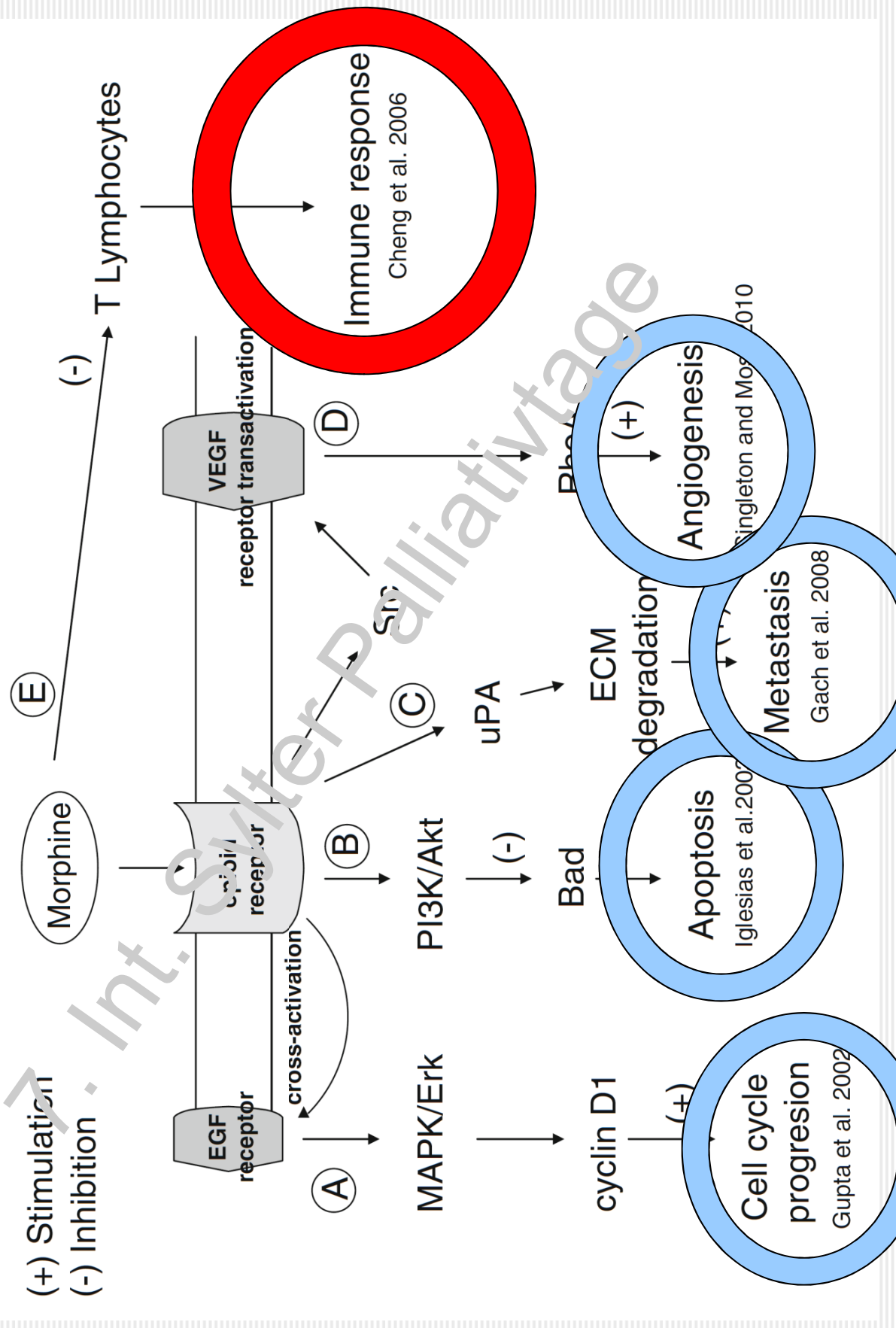
- In vitro und in vivo Studien widersprüchlich
- Inhibition oder Verstärkung der Mechanismen?
- Dosisabhängigkeit? Applikationsweg? Tumorart?



The role of morphine in regulation of cancer cell growth

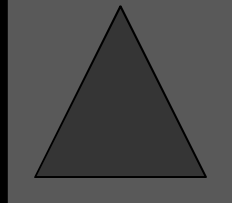
Katarzyna Gach • Anna Wyrębska • Jakub Fichna •
Anna Janecka

Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (2011) 384:221–230



Opioide und Immunsystem?

7. Int. Sytler Palliativtage



Dublin S, Walker RL, Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Von Korff M, Jackson LA. Use of opioids or benzodiazepines and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. J Am Geriatr Soc. 2011;59(10):1899-907

Opioidverschreibung OR = 1,38

- 1039 Pneumonie vs. 2022 „matched control“
- 13,9% vs. 8,0%

• Opioidneueinstellung OR = 3,24

• Langwirksame Opioide OR = 3,46

• Kurzwirksame Opioide OR = 1,27

Benzodiazepin kein erhöhtes Risiko (OR = 1,08)

Idova GV, Alperina EL, Cheido MA. Contribution of brain dopamine, serotonin and opioid receptors in the mechanisms of neuroimmunomodulation: evidence from pharmacological analysis. Int Immunopharmacol. 2012;12(4):618-25

Immunreaktion verstärkt Immunreaktion vermindert

• μ - and delta(1)-Opioid-Rezeptoren • delta(2)-, kappa-Opioid-Rezeptoren

• postsynaptische D(1)- und D(2)-Rezeptoren • präsynaptische D(2)-Rezeptoren

• postsynaptische 5-HT(1A)-, 5-HT(2A)-Rezeptoren • postsynaptische 5-HT(1A)-, 5-HT(2A)-Rezeptoren

• somatodendritische 5-HT(1A)-Autorezeptoren

Table 14. Opioid Immunosuppression in Animals and Man^{243-245,249-251}

Agent	Animals		Man	
	Immunosuppression	Evidence level	Immunosuppression	Evidence level
Morphine	++++	Ia	++++	Ib
Oxycodone		IIa	ND	
Hydromorphone		IIa	ND	
Fentanyl	-	Ib	++++	Ib
Buprenorphine	++++	Ib	ND	
Methadone	?	IIb	ND	

++++, high degree of immunosuppression; -, not immunosuppressive; ?, data inconclusive; ND, not determined.

Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). Pain Pract. 2008 Jul-Aug;8(4):287-313.

Ebenso widersprüchliche Aussagen bezüglich Immunsystem

- Mehrtägige Gabe von Morphin führt zu einer bakteriellen Kolonisation in Leber, Milz und Peritoneum (Mäuse, Ratten) - durch Naloxon inhibierbar
- Auch Morphinentzug verschlechtert Immunlage
- Analgosedierung mit Morphin ohne Einfluss auf die Entstehung einer Sepsis bei Neonaten

Roy S, Wang J, Kelschenbach J et al (2006) Modulation of immune function by morphine: implications for susceptibility to infection. J Neuroimmune Pharmacol 1(1):77–89

Franchi S, Panerai AE, Sacerdote P (2007) Buprenorphine ameliorates the effect of surgery on hypothalamus-pituitary-adrenal axis, natural killer cell activity and metastatic colonization in rats in comparison with morphine or fentanyl treatment. Brain Behav Immun 21(6):767–774 Feng P, Truant AL, Meissler JJ et al (2006) Morphine withdrawal lowers host defense to enteric bacteria: spontaneous sepsis and increased sensitivity to oral Salmonella enterica serovar Typhimurium infection. Infect Immun 74(9):5221–5226

Wang J, Barke RA, Charboneau R et al (2005) Morphine impairs host innate immune response and increases susceptibility to Streptococcus pneumoniae lung infection. J Immunol 174(1):426–434

Methadon gegen Krebs: Kaum Nebenwirkungen

Diskussionsgrundlage: Ist das seriös?

Das Schmerzmittel Methadon wird seit den 70er Jahren zur Behandlung von Heroinverwendern eingesetzt. Doch Methadon kann auch bei Krebspatienten eingesetzt werden. Vor allem in Kombination mit einer Chemotherapie kann die Substanz Krebszellen abtöten. Und die Nebenwirkungen einer Methadon-Therapie sind offenbar weniger gravierend, als viele Ärzte befürchten.



Sonnenschutz
ankommt

Neue Therapie

Wann ist eine

Gartenarbeit:
verhindern

Gesundheit Üh



f Facebook

Twitter

G+ Google +

„Strohhalmfunktion“ ohne Evidenz

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 114 | Heft 33–34 | 21. August 2017

Methadon wird derzeit als nebenwirkungsarmes Heilmittel gegen Krebs angepriesen. Die evidenzbasierte Medizin scheint machtlos zu sein. Eine kritische Auseinandersetzung.

- Medien lösen durch häufige Berichte von „Durchbrüchen“ hohe Erwartungen bei den Patienten aus.

- Forscher unterliegen dem hohen Druck, nicht nur in Fachmedien zu publizieren, sondern auch in der Öffentlichkeit wahrgenommen zu werden.

- In der Öffentlichkeit zeigt sich eine zunehmende Skepsis gegenüber der Schulmedizin.

Wer ist verantwortlich bei Komplikationen/Todesfällen?

Grundsätzlich ist der Arzt verantwortlich für Indikationsstellung, Rezeptur und adäquate Überwachung des Patienten. Der Einsatz

- Zuletzt entsteht statt Hoffnung Druck auf Patienten, Ärzte und das gesamte System. Diesem Druck wird gerade mit einer Vogel-Strauß-Politik nachgegeben.

Ach ja

„Mit Methadon lässt sich nichts verdienen, also steckt niemand Geld in die Forschung“, sagt Forscherin Friesen resigniert. L. WELT AM SONNTAG. NR. 46. 13.

"Ich habe Methadon nie als Wundermittel bezeichnet"
Claudia Friesen erforscht seit Jahren die Wirkung von Methadon auf Krebszellen im Labor. Um herauszufinden, wie das Opioid bei Patienten wirkt, ist sie auf Ärzte angewiesen
Günther Brandstetter derStandard 13. September 2017



(18)



(11) EP 2 149 372 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention of the grant of the patent:
02.04.2014 Bulletin 2014/14

(21) Application number: 08013741.7

(22) Date of filing: 31.07.2008

(51) Int. Cl.:
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/537 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(54) Use of opioids of the methadone group for the treatment of resistant cancer patients

Verwendung von Opioiden der Methadongruppe zur Behandlung von Patienten mit resistentem Krebs
Utilisation d'opioïdes du groupe de la méthadone pour le traitement des patients atteints d'un cancer résistent

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT
RO SE SI SK TR

(43) Date of publication of application:
03.02.2010 Bulletin 2010/05

(73) Applicant: Universitäts Um
80075 Ulm (DE)

- Müller, Prof. Dr., Dr.
89075 Ulm (DE)
- Friesen, Claudia, Dr.
89075 Ulm (DE)
- All, Andreas, Dr.
89269 Vöhringen (DE)

(56) References cited:
WO-A-2006/124413

- LOVEKAMP T ET AL: "INHIBITION OF HUMAN MULTIDRUG RESISTANCE P-GLYCOPROTEIN 1 BY ANALOGUES OF A POTENT DELTA-OPIOID ANTAGONIST" BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 902, no. 1, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 131-134, XP001121403 ISSN: 0006-3495
- HASSAN HAZEM E ET AL: "Oxycodone induces overexpression of P-glycoprotein (ABCB1) and affects paclitaxel's tissue distribution in Sprague Dawley rats." JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES SEP 2007, vol. 96, no. 9, September 2007 (2007-09), pages 2494-2506, XP002506209 ISSN: 0022-3549
- NOTAS ET AL: "The inhibitory effect of opioids on HepG2 cells is mediated via interaction with somatostatin receptors" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER BV, NL, vol. 555, no. 1, 29 December 2006 (2006-12-29), pages 1-7, XP000514506 ISSN: 0014-2895

Remarks:

This file contains technical information submitted after the application was filed and not included in this specification

Fazit

- Die Aussage, dass Methadon Tumorstromwuchstum hemmt, kann wissenschaftlich nicht aufrechterhalten werden.
- Der μ -Rezeptor moduliert Tumorstromwuchstum und Immunsystem. Die Effekte stellen sich widersprüchlich dar.
- Daten stammen zumeist aus in vitro-Untersuchungen und Labortierexperimenten.
- Eine unsachliche populäre Berichterstattung schürt falsche Patientenhoffnung.

Wie gehen wir damit um?

- Konflikt Patientenansicht – Behandleransicht
- Vielleicht eine Chance? Einstieg in die Palliativmedizin. Erstmalig fragen Patienten aktiv nach Opioiden.
- Edukation – Kommunikation

Damit wäre ich dann am Ende

