

Liposomale Wirkstoffformulierungen und marine Phospholipide

Neue zielgerichtete Behandlungsmöglichkeiten gegen Krebs

Liposomen sind winzige, kugelförmige Vesikel mit einem wässrigen Kern, deren Hülle – wie die der Zellmembranen – aus Phospholipiden aufgebaut sind. Damit werden sie zu idealen biokompatiblen Wirkstoffträgern. Die Arbeitsgruppe von Professor Ulrich Massing an der Klinik für Tumorbiologie in Freiburg im Breisgau untersucht und entwickelt neue liposomale Arzneiformulierungen, mit denen Zytostatika zielgerichtet und selektiv zum Tumor transportiert werden sollen. Ausserdem überprüft der Wissenschaftler erstmals die Wirkung von marinen Phospholipiden (MPL) auf die Lebensqualität von Krebspatienten. Die SZE sprach mit Professor Massing und seiner Doktorandin, Frau Lenka Taylor, über die neuesten Erkenntnisse.



Professor Ulrich Massing



Lenka Taylor

SZE: *Herr Professor Massing, Sie leiten die Abteilung Lipide und Liposomen hier an der Klinik für Tumorbiologie. Liposomen als Arzneistoffträger waren ja vor etlichen Jahren bereits en vogue, danach schien es, als seien sie wieder von der Bildfläche verschwunden. Jetzt erleben sie offensichtlich ein Revival. Was hat sich inzwischen verändert?*

Professor Ulrich Massing: Liposomen wurden früher überbewertet – es gab fantastische Vorstellungen, was

sich mit Liposomen alles erreichen liesse. Die Realisierung war dann jedoch schwierig, die zunächst hoffnungsvolle Stimmung schlug in Enttäuschung um. Damals fand keine liposomale Formulierung den Weg in die Klinik. Heute weiss man, dass Liposomen nicht unversehrt bleiben, wenn sie in das Blut gelangen. Es gibt zahlreiche Faktoren wie Grösse, Lipidzusammensetzung oder Ladung, die ihre Pharmakokinetik und Pharmakodynamik beeinflussen. Das Know-how hat sich inzwischen erheblich erweitert – Liposomen spielen heute wieder eine realistische Rolle. So gibt es mittlerweile zwei zugelassene liposomale Doxorubicin-Formulierungen, Taxol-Liposomen sind in der klinischen Prüfung, und wir an der Klinik für Tumorbiologie beginnen in einigen Monaten liposomales Gemcitabin (Gem-Lip) in der Klinik zu testen. Es läuft jetzt also auch klinisch einiges, und letztlich ist das der Prüfstein dafür, ob eine Idee etwas taugt.

Also lassen sich heute frühere Vorstellungen von liposomalen Wirkstoffträgern für die Krebstherapie erfolgreich nutzen? Welche Vorteile sind damit verbunden?

Massing: Es gibt tatsächlich eine ganze Reihe von Möglichkeiten, die Eigenschaften von Wirkstoffen durch einen Einschluss in Liposomen zu ver-

bessern. Für lipophile, in Wasser unlösliche Wirkstoffe wie Taxol sind Liposomen zunächst eine gut verträgliche Löslichkeitshilfe – das in Wasser unlösliche Taxol wird in der Membran von Liposomen «gelöst». Da Liposomen sehr gut biokompatibel sind, sind solche Formulierungen erheblich verträglicher als die üblicherweise verwendeten Tensidformulierungen.

Eine schon etwas anspruchsvollere Anwendungsmöglichkeit von Liposomen ist der Schutz der eingeschlossenen Wirkstoffe vor raschem Abbau im Blut. So wird zum Beispiel das Zytostatikum Gemcitabin durch Deaminasen rasch inaktiviert. Bei einer Dosis (i.v.) von 1 g/m² der freien Substanz beträgt deren Halbwertszeit nur etwa 9 bis 15 Minuten. In Liposomen verpackt, verlängert sich die Halbwertszeit des Wirkstoffs auf etwa 13 Stunden, die AUC erhöht sich um das 36-Fache.

Eine noch anspruchsvollere Anwendung von Liposomen ist die selektive Anreicherung eines liposomal eingeschlossenen Wirkstoffs im Tumorgeewebe. Durch relativ grosse Lücken in der Zellstruktur sowie im Endothel rasch wachsender Tumore können Liposomen, wenn sie lange im Blut zirkulieren und klein genug sind, auch passiv eindringen. Dort löst sich die liposomale Hülle auf, der Wirkstoff wird freigesetzt, und damit haben wir ein sogenanntes passives Targeting. Die von

Prostatakarzinom und Ernährung

In der Literatur der letzten Jahre finden sich zahlreiche Hinweise dafür, dass das Prostatakarzinom – sowohl hinsichtlich des Risikos als auch des klinischen Verlaufs – stark ernährungsabhängig ist. Frau Arwen Hodina, Ernährungswissenschaftlerin an der Freiburger Klinik für Tumorbio- logie, hat sich mit dieser Thematik intensiv beschäftigt und dabei eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt. Auf Basis der gewonnenen Erkenntnisse hat Frau Hodina eine spezifische Ernährungsberatung für Patienten mit Prostatakarzinom aufgebaut. Jetzt ist sogar ein spezielles Kochbuch für die Betroffenen erschienen.

«Es gibt eine Reihe von Ernährungsfaktoren, die die Entstehung und den Verlauf der Erkrankung begünstigen können. So ist zum Beispiel ein hoher Fettanteil mit einem Überangebot an proinflammatorischen Omega-6-Fettsäuren aus tierischen Produkten wie Innereien, Fleisch, Wurst und Eiern, kritisch. Negativ belegt ist auch eine sehr hohe Kalzium-Aufnahme über einen langen Zeitraum, insbesondere wenn dies mit einem verringerten Vitamin D-Spiegel verbunden ist», erklärte Hodina. Positiv ist dagegen der Verzehr von Fisch, da die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren nicht nur einen protektiven Effekt hat, sondern auch den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen kann. Auch eine ganze Reihe pflanzlicher Nahrungsbestandteile kann bei der Prävention und therapeutischen Begleitung des Prostatakarzinoms eine besondere Rolle spielen. Dazu gehören beispielsweise das in Tomaten vorkommende Lycopin sowie Sulforaphan, ein Isothiocyanat aus Kreuzblütlergemüsen (Broccoli, Blumenkohl, etc.). «Auch zum Granatapfel, der reich an Polyphenolen ist, wurde 2006 eine interessante Studie publiziert. Hier wurde gezeigt, dass die tägliche Aufnahme von Granatapfelsaft (240 ml/Tag) den Anstieg der PSA-Werte deutlich verlangsamte.»

Zu den protektiven Substanzen gehört auch das Spurenelement Selen, das zwar durch den Verzehr von Steinpilzen, Para-



Arwen Hodina

nüssen, Getreideprodukten und Fisch aufgenommen werden kann, oft aber nicht in ausreichend hohen Mengen. Tumorkranken weisen oft geringere Selenpiegel auf, weiss Frau Hodina. Noch ist nicht klar, was dies bedeutet; allerdings ist das antioxidative Enzym Glutathionperoxidase Selen-abhängig. Daher scheint eine ausreichende Versorgung mit Selen – gegebenenfalls als Nahrungsergänzung – sinnvoll.

Gesünder essen – weniger Pflicht, mehr Freude am Genuss

Um ihre Patienten von einer Optimierung ihrer Ernährung zu überzeugen, hat Arwen Hodina ein eigenes Beratungskonzept entwickelt. Dies bezieht auch die Ehefrauen der betroffenen Männer mit ein, schliesslich geht es um Ernährungsfragen, die bekanntlich beide Partner betreffen. Bei der Beratung geht es nicht um Verzicht, sondern eher um die richtige Auswahl der Lebensmittel sowie die Häufigkeit ihres Verzehrs. Auf diese Art kann bei den mehrheitlich älteren Patienten eine Ernährungsumstellung oft leichter erreicht werden als durch Empfehlung einer strengen Diät. «Es geht bei der Ernährung nicht um Verzicht oder gar Verbote – das wäre kontraproduktiv, sondern um die richtige Wahl», unterstreicht Arwen Ho-

dina, «und es muss klar werden, dass Neues zu probieren auch Spass machen kann.»

Die Patienten erhalten bei der Ernährungsberatung eine kleine Ratgeberbroschüre «Ernährung und Lebensstil», die von Frau Hodina erstellt wurde und vom Prostatazentrum Südbaden und der Klinik für Tumorbio- logie herausgegeben wird. Diese Broschüre enthält Wissenswertes über verschiedene Nährstoffe sowie Informationen darüber, welche Nahrungsmittel auf dem Speiseplan zu bevorzugen und welche eher zu meiden sind. Enthalten ist auch ein kleines Kapitel über «Bewegung und Stressmanagement».

«Essen fast wie gewohnt»

«Wir wissen recht genau, welche Nahrungsbestandteile für Prostatakrebspatienten gut oder schlecht sind. Jetzt müssen wir einen Weg finden, dieses Wissen anschaulich und dauerhaft zu vermitteln, und gleichzeitig für eine hohe Akzeptanz und viel Spass an der Ernährungsumstellung sorgen. Um dies zu erreichen, haben wir jetzt ein schönes Buch geschrieben», so Professor Ulrich Massing, mit dem Arwen Hodina zusammenarbeitet. Dazu haben sie Hans-Albert Stechl als Koautor gewonnen, der in der «Badischen Zeitung» regelmässig auf originelle Weise eigene Rezepte vorstellt. «Essen fast wie gewohnt – Leckere Rezepte und Ernährungstipps für Patienten mit Prostatakrebs» heisst das Kochbuch, das gerade im Freiburger Sternwald-Verlag erschienen ist (ISBN Nr. 978-3-9811708-1-8). Neben einem speziellen Ratgeberanteil, der die Ernährungsempfehlungen für Prostatakrebspatienten genauer erklärt, gibt es einen ausführlichen, schön bebilderten Rezeptteil. Bei jedem Rezept finden sich zusätzlich Informationen, was dieses Rezept auszeichnet und welche Nährstoffe mit dem jeweiligen Essen aufgenommen werden. Damit wird die Ernährungsumstellung sicher jedem noch mehr Spass machen!

Claudia Reinke

uns entwickelten Liposomen sind klein genug und zirkulieren auch lange genug im Blut, sodass tatsächlich die Anreicherung im Tumor nachweisbar ist.

Haben Sie diese Formulierung schon klinisch getestet?

Massing: Nein, wir haben bis anhin

erst die Ergebnisse aus Tierversuchen. Was man hier sehr schön sieht, ist, dass eine sehr viel geringere Wirkstoffdosis erforderlich ist als bis anhin üblich: Normalerweise liegt in der Maus die maximale Dosis an Gemcitabin bei 360 mg/kg, bei den Liposomen dagegen bei 8 mg/kg. In fast allen Tiermo-

dellen sehen wir mit der liposomalen Formulierung eine bessere, nur in einem Fall eine gleiche Wirkung wie mit Gemcitabin am Primärtumor. Durchweg besser ist die Wirkung auf die Metastasen, die im Allgemeinen auch stärker durchblutet sind und weniger nekrotische Areale haben als der

Primärtumor. Allerdings wissen wir noch nicht, wie sich das in der klinischen Anwendung darstellen wird, weil uns hier noch die Studien fehlen.

Können Sie aufgrund Ihrer Daten schon abschätzen, wie die Nebenwirkungsrate aussieht?

Massing: Wir haben natürlich auch umfangreiche Toxizitätsstudien gemacht, die für die Phase-I-Studie am Menschen vorausgesetzt werden. Hier hat sich gezeigt, dass das Nebenwirkungsprofil ähnlich ist wie bei der Muttersubstanz, was nicht verwunderlich ist: Wir können den Wirkstoff zwar niedriger dosieren, aber er wirkt auch wesentlich stärker.

Ein weiteres wichtiges Arbeitsgebiet Ihrer Gruppe sind marine Phospholipide, mit denen sie den tumorbedingten Gewichtsverlust aufhalten wollen? Welche Wirkung erwarten Sie von diesen Substanzen, und wo liegen die Vorteile im Vergleich zu Fischölen?

Massing: Der Einsatz von marinen Phospholipiden an unserer Klinik hat eine interessante Geschichte. Das Ganze beruht auf unserer Beobachtung, dass leere Liposomen, die bei jedem Experiment immer als Kontrollen mitlaufen, zwar keine Wirkung auf den Primärtumor haben, sehr wohl aber auf den Prozess der Metastasierung und auf das Gewicht. Wie diese Wirkung zu erklären ist, können wir derzeit noch nicht abschliessend sagen. Leere Liposomen bestehen aus Phospholipiden, die zwei gesättigte Fettsäuren – das heisst Fettsäuren ohne Doppelbindungen – tragen. Im Blut werden diese Phospholipide zu Lyso-Phospholipiden abgebaut, also zu Phospholipiden, die nur noch eine gesättigte Fettsäure tragen. Der Name erklärt sich aus den lysierenden Eigenschaften dieser Lipide, die denen eines Detergens gleichen. Lyso-Phospholipide haben wir auch natürlicherweise im Blut, und zwar – damit sie nicht zelllysierend wirken – an Albumin gebunden.

Nun haben wir in Zellkulturexperimenten gesehen, dass aggressiv wachsende Tumorzellen, wie Prostata- oder Pankreaskarzinomzellen beispielsweise, einen sehr hohen Verbrauch von Lyso-Phospholipiden zeigen. Bei schwer kranken Krebspatienten, die unter Kachexie leiden, konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Lyso-Phospholipide im Blut gefunden werden. Ein Tumor, der verstärkt Lyso-Phospholipide aufnimmt, verarbeitet

diese Fettmoleküle in einer komplizierten Art und Weise. Dabei wird die in den Lyso-Phospholipiden enthaltene Fettsäure verstärkt in die Membranen der Zellen eingebaut. Dies bedeutet – und wurde auch gezeigt –, dass Lyso-Phospholipide, die aus leeren Liposomen hervorgehen, die Fettsäurezusammensetzung der Tumorzellmembranen in Richtung «gesättigte» Fettsäuren verschieben. Der Anteil an ungesättigten Fettsäuren, wie zum Beispiel der proentzündlichen Arachidonsäure (eine Omega-6-Fettsäure), nimmt ab. Basierend auf diesen Erkenntnissen, haben wir nun die Hypothese aufgestellt, dass sich durch die Veränderung der Fettsäurezusammensetzung der Zellmembranen die Biosynthese von bestimmten Lipidsecond-Messengern wie des Prostaglandin E_2 (entsteht aus Arachidonsäure) beeinflussen lässt, was wiederum einen Einfluss auf den Vorgang der Metastasierung, des Schmerzes und von Entzündungsprozessen haben könnte – dies ist allerdings noch Spekulation.

Und jetzt kommen die marinen Phospholipide ins Spiel. Die für die Liposomen verwendeten hydrierten, das heisst voll gesättigten Phospholipide fallen nicht mehr unter die Definition von «Nahrung», die Nutzung dieser Substanzen hat also langfristige regulatorische Konsequenzen, und so etwas kostet viel Zeit und Geld. Um unseren

Patienten rasch eine attraktive Alternative anbieten zu können, haben wir uns dazu entschlossen, marine Phospholipide, abgekürzt MPL, einzusetzen, die unter die Definition von «Nahrung» fallen. MPL enthalten – ähnlich wie die hydrierten Phospholipide aus den Liposomen – nur sehr wenig proentzündliche Omega-6-Fettsäuren (z.B. Arachidonsäure), dafür aber sehr viel der antientzündlichen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA. Im Gegensatz zu den heute oft eingesetzten Fischölen haben die marinen Phospholipide den Vorteil, dass sie in Form von Lyso-Phospholipiden rasch ins Blut gelangen und das vorgesehene Target, also den Tumor, sehr viel rascher und in einem höheren Ausmass erreichen. Dort werden sie problemlos aufgenommen, da viele Tumorzellen ja einen nachweislich hohen Bedarf an Lyso-Phospholipiden haben, und die Fettsäurekomposition der Zellmembranen wird in Richtung der Omega-3-Fettsäuren verschoben.

Wichtig ist, dass MPL auch besser verträglich sind als die heute oft eingesetzten Fischöle. Deren Fettsäuren werden via Lipoproteinstoffwechsel vom Körper vor allem als Energielieferanten eingesetzt, sodass vermutlich nur ein Bruchteil der enthaltenen Fettsäuren in die Tumorzellen gelangt. Die für einen Effekt notwendigen hohen Dosen würden bei den Patienten zu

Verträglichkeits- und Complianceproblemen führen. Daher haben wir vor Kurzem eine Nahrungsergänzungstudie mit MPL bei Krebskranken Patienten gestartet, die unter Gewichtsverlust leiden und keine Therapie mehr erhalten.

Was genau ist die Zielsetzung dieser Studie?

Lenka Taylor: Ziel der Studie ist in erster Linie, die Lebensqualität der Patienten zu untersuchen, wie sie sich subjektiv fühlen, wie sich Appetit und Gewicht (positiv wäre bereits eine Gewichtsstabilisierung) verändern und welchen Einfluss die Gabe eines solchen Palliativums auf die Entzündungsparameter und den Schmerz hat. Die Dosis beträgt dreimal täglich eine Kapsel à 500 mg. Im positiven Fall dauert es mindestens zwei bis drei Wochen, bis der Patient auf die Therapie reagiert und sich ein spürbarer Effekt einstellt. Der optimale Fall wäre, wenn die Patienten weniger Gewicht verlieren würden, weniger Schmerz hätten und auch immunologisch stabiler würden – das wünschen wir uns. Wie die Realität aussieht, werden wir sehen.

Wir danken Ihnen für das Gespräch.

Das Interview führte Claudia Reinke