

Eine neue Waffe im Kampf gegen Krebs

Doxo-EMCH – wirksamer und doch besser verträglich

Die Chemotherapie ist eine der wichtigsten therapeutischen Möglichkeiten gegen Krebs. Sie hat jedoch erhebliche Nebenwirkungen, vor denen sich viele Betroffene fürchten. Eine bessere Verträglichkeit der Zytostatika bei gleichbleibender Wirksamkeit wäre daher wünschenswert und würde für die Krebskranken weniger Angst und mehr Lebensqualität bedeuten. An der Klinik für Tumorbiologie in Freiburg/Breisgau arbeiten Dr. Felix Kratz und seine Arbeitsgruppe schon seit einigen Jahren an makromolekularen Zytostatika-Prodrugs, über die das Zellgift selektiv in die Tumorzellen gelangen kann, ohne das gesunde Gewebe zu belasten. Mit dem neuen Albumin-bindenden Prodrug Doxo-EMCH scheint dem Wissenschaftler nun ein Durchbruch gelungen. Die Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin (SZE) befragte Dr. Kratz zu den Besonderheiten des neuen Wirkstoffs und was diese Neuentwicklung für die Patienten bedeutet.



Dr. Felix Kratz

SZE: *Herr Dr. Kratz, Zytostatika sind als äusserst potente und nebenwirkungsreiche Medikamente bekannt. Auch aus diesem Grund bedeutet jede Chemotherapie für Krebskranke eine körperliche und seelische Strapaze. In den letzten Jahren haben Sie eine neue tumorselektive Behandlungsstrategie entwickelt, die für den Organismus schonender und doch wirksamer ist. Wie sieht dieses therapeutische Konzept aus?*

Dr. Felix Kratz: Unser Konzept basiert auf Albumin, dem im Organismus häufigsten Serumprotein, das wir als Wirkstoffträger nutzen. Dieser Ansatz basiert auf dem schon seit langem bekannten Phänomen, dass Serumproteine wie Albumin sich selektiv im Gewebe solider Tumoren anreichern. Dies beruht darauf, dass die Endothelschicht der in das Tumorgewebe einwandernden Gefässe relativ brüchig ist und eine erhöhte Durchlässigkeit besitzt – dies gilt vor allem für die Metastasen. Durch die etwa 500 nm grossen Poren der Gefässwände können Makromoleküle wie Albumin (das nur 2–3 nm misst) leicht in das Tumorbett gelangen. Dort werden die endogenen Proteine von den Krebszellen aufgenommen und dienen ihnen als wichtigste Energie- und Nährstoffquelle für das weitere Wachstum. Da dem Tumorsystem im Allgemeinen auch die abführende lymphatische Drainage fehlt, die es im gesunden Gewebe gibt, gelangen die Makromoleküle nicht mehr zurück in die Blutbahn. Damit kommt es zur Anreicherung dieser Substanzen, was auch als «passives Targeting» bezeichnet wird. Aus diesen Erkennt-

nissen entstand die Idee, an das körpereigene zirkulierende Albumin einen Wirkstoff zu koppeln und diesen, sozusagen im Schlepptau – wie bei einem trojanischen Pferd – direkt in den Tumor zu schleusen.

Und wie haben Sie das realisiert?

Kratz: Wir haben dafür eine ganz markante und einzigartige Bindungsstelle des Albumins genutzt, und zwar die Thiolgruppe des Cystein 34 im Albuminmolekül (*Abbildung*), die so gut wie kein anderes Plasmaprotein besitzt. Im nächsten Schritt ging es darum, ein Zytostatikumderivat zu entwickeln, das sich nach intravenöser Gabe rasch und selektiv an das Cystein 34 des Albumins binden würde. Wir haben für unsere Zwecke den Wirkstoff Doxorubicin gewählt, ein hochpotentes Breitbandzytostatikum, das schon seit Jahren vor allem bei soliden Tumoren eingesetzt wird und über eine Blockade der DNA- und RNA-Synthese zum Zelltod führt, das allerdings auch für seine kumulative und irreversible Kardiotoxizität bekannt ist. Unser Kandidat, das Doxo-EMCH, ein säurelabiles Derivat von Doxorubicin, wurde dann über mehrere Zwischenstufen und über zwei, drei Jahre Präklinik entwickelt. Sobald es in die Blutbahn gelangt, bindet Doxo-EMCH rasch und sehr stabil an das Cystein 34 des zirkulierenden Albumins und wird in dieser makromolekularen Transportform endozytotisch durch den Tumor aufgenommen. Aufgrund des – im Vergleich zum Plasma mit pH 7,4 – leicht sauren Milieus im Tumorgewebe (pH ca. 6) und der Säureempfindlichkeit des Prodrugs wird der Wirkstoff Doxorubicin entweder schon im Extrazellulärraum oder intrazellulär in den Endo- und Lysosomen an der definierten säureempfindlichen Sollbruchstelle abgespalten und freigesetzt und kann dort seine Wirkung entfalten.

Wir haben die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses neuen Behandlungsverfahrens dann im Mausmodell überprüft.

Wenn wir hier den klinischen Standard Doxorubicin in für Tierversuche optimaler Dosierung injizieren, lässt sich ein gewisser, aber relativ modera-

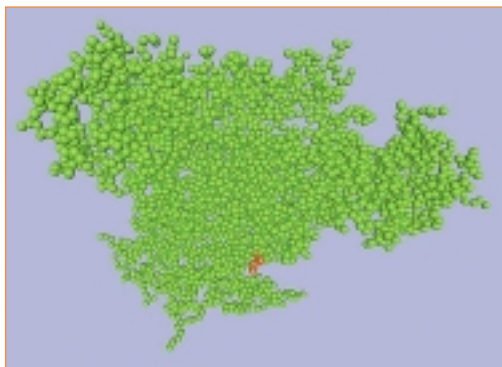


Abbildung: Doxo-EMCH wird mit dem körpereigenen Serumalbumin in den Tumor transportiert, nachdem es sich selektiv an die (rot markierte) Thiolgruppe des Cystein 34 im (grün gefärbten) Albuminmolekül angehängt hat.

ter Effekt gegenüber der Kontrolle beobachten – der Tumor wächst aber noch deutlich. Mit Doxo-EMCH konnten wir dagegen eine weit bessere Wirksamkeit beobachten, unter anderem, weil den Tieren eine vier- bis fünffach höhere Dosis als üblich gegeben werden konnte, da sich die Verträglichkeit der Substanz erheblich verbessert hatte.

Wo bleibt denn die Toxizität der Substanz? Können Sie höhere Dosen geben, weil das Ganze bevorzugt in den Tumor gelangt?

Kratz: Die Toxizität wird bereits dadurch reduziert, dass das Wirkstoffkonjugat an das Albumin gebunden wird. So erreichen wir dann den Targeting-Effekt zum Tumor hin. Durch die Albumin-Bindung erhöht sich auch die therapeutische Breite der Substanz, die normalerweise – wie bei allen Zytostatika – sehr gering ist.

Liessen sich die tierexperimentellen Ergebnisse auch beim Menschen bestätigen? Welche Erfahrungen haben Sie hier gemacht?

Kratz: Nach den diversen pharmakokinetischen und toxikologischen Studien im Tiermodell, lief 2003 erstmals eine klinische Phase-I-Studie mit Doxo-EMCH bei 41 Patienten mit fortgeschrittener metastasierter Krebserkrankung, die fast alle mehrfach vorbehandelt waren. Ziel war es, das Toxizitätsprofil zu bestimmen, die Dosis für die Phase-II-Studien festzulegen und die antikanzerogene Wirkung zu testen. Für die Dosisescalation wurden Dosierungen von 20 bis 340 mg/m² Doxorubicin-Äquivalente eingesetzt – die Anfangsdosis lag bei 20 mg/m². Die grössere therapeutische Breite von Doxo-EMCH zeigte sich auch klinisch in der Zunahme der maximal tolerablen Dosis, die für Doxo-EMCH bei 200 bis 260 mg/m² liegt, während die Standarddosis für Doxorubicin nur

60 mg/m² beträgt. Das ist also eine drei- bis vierfache Dosissteigerung. Die ersten für Doxorubicin typischen Nebenwirkungen, wie Schleimhautentzündungen, Knochenmarkdepressionen und Alopezie (jeweils Grad II–III) traten jedoch erst ab 260 mg/m² auf. Die therapeutische Wirkung war bei Dosen zwischen 180 und 340 mg/m² zu beobachten. Von den behandelten Patienten zeichnete sich bei 13 Patienten unter der Therapie eine Stabilisierung ab; bei zwei Patienten kam es jeweils zu einem Tumorrückgang um mehr als 25 Prozent, drei Patienten profitierten von partiellen Remissionen um mehr als 50 Prozent. Bei einer fortgeschrittenen Krebserkrankung bedeutet dies einen deutlichen Gewinn für die Patienten. Zwölf Patienten konnten dagegen nicht von der Behandlung profitieren, vor allem wenn geringere Dosen gegeben wurden.

Wie viele Behandlungszyklen haben Sie durchgeführt?

Kratz: Zwischen zwei und sechs Zyklen. Das heisst, wir führen in der Regel das klassische Chemotherapie-schema durch, nach einem ersten Zyklus mit einer halbstündigen Infusion wird dann alle drei bis vier Wochen weitertherapiert.

Ich muss nochmals auf die Nebenwirkungen zurückkommen – wie steht es mit Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall und vor allem der bei Doxorubicin bekannten Kardiotoxizität?

Kratz: Das ist alles deutlich reduziert. Und bei der jetzt empfohlenen Dosis von 200 mg/m² – immerhin mehr als das Dreifache der Standarddosis – sind nach unseren Erkenntnissen nur geringe Nebenwirkungen zu erwarten, also kaum Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall oder Knochenmarkdepressionen. Klinische Anzeichen einer Kardiotoxizität haben wir bisher ebenfalls keine beobachten

können – auch nicht bei Patienten, die eine kumulative Doxo-EMCH-Dosis von mehr als 1000 mg/m² erhalten haben. Wir hoffen, dass sich diese Daten auch in der Phase-II-Studie bestätigen lassen, die in Kürze beginnen soll.

Für die Patienten würde dies eine erhebliche Steigerung ihrer Lebensqualität bedeuten! Wann wird diese weitere Studie folgen?

Kratz: Sie hat bereits begonnen. Da die erforderlichen Studien für uns zu teuer sind, haben wir die Substanz bereits im August 2006 an ein amerikanisches Pharmaunternehmen (Innovive Pharmaceuticals) auslizenziert; es hat jetzt das Kürzel INNO-206. Die erwähnte multizentrische Phase-II-Studie mit 200 mg/m² Doxo-EMCH ist in den USA inzwischen bereits angelaufen und wird in Europa in wenigen Wochen beginnen. Auch unsere Klinik wird sich an dieser Studie beteiligen. Geplant ist, etwa 60 Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom – einem sehr aggressiven Tumor – aufzunehmen, die nicht mehr auf die hier übliche Erstbehandlung mit Platin ansprechen. In dieser Studie geht es vor allem darum, erneut die Wirksamkeit und Verträglichkeit unseres neuen Behandlungsverfahrens zu testen.

Wann kommt das Medikament Ihrer Meinung nach in den Handel?

Kratz: Für die Phase-II-Studie müssen wir zwei bis drei Jahre rechnen, dann folgt in einer Phase-III-Studie der direkte Vergleich mit einem Second-Line-Therapeutikum bei kleinzelligem Bronchialkarzinom. Falls sich die Substanz auch hier bewährt, könnte sie möglicherweise in fünf bis sechs Jahren verfügbar sein.

Herr Dr. Kratz, wir wünschen Ihnen viel Erfolg für Ihre weitere Arbeit und danken Ihnen für das Gespräch. ■

Das Interview führte Claudia Reinke

Literatur:

Kratz F, DOXO-EMCH (INNO-206): the first albumin-binding prodrug of doxorubicin to enter clinical trials. Expert Opin Investig Drugs 2007; 16 (6).