



# Radiotherapeutika: Neue Hoffnung für die Behandlung metastatischer Erkrankungen

Zusammen mit führenden akademischen und pharmazeutischen Partnern entwickelt Siemens eine revolutionäre Radiotherapie, die zusammen mit der SPECT-Bildgebungstechnologie eingesetzt wird und die Wirksamkeit der Strahlenbehandlung von seltenen neuroendokrinen Tumoren verbessern soll.

Von Tim Friend

Die Behandlung von Tumoren des neuroendokrinen Systems bei Kindern und Erwachsenen wird derzeit von Molecular Insight Pharmaceuticals Inc. in Zusammenarbeit mit Ärzten an der Duke University, Durham im US-Bundesstaat North Carolina, USA revolutioniert.

Der Schwerpunkt liegt dabei auf einer neuen, ultrareinen Form eines bewährten Radiopharmazeutikums, das von Molecular Insight Pharmaceuticals in Cambridge im US-Bundesstaat Massachusetts entwickelt wurde. Das Unternehmen schuf eine einfache und doch bahnbrechende Technologie zur Herstellung eines hochkonzentrierten zielgerichteten Radiotherapeutikums mit Jod-131 T 1 (I-131). Die Krebsbehandlung mit radioaktivem Jod wird natürlich bereits seit Jahrzehnten beim Schilddrüsenkarzinom durchgeführt, und mit Jod-131 markierte Moleküle werden ebenfalls schon seit langer Zeit bei anderen Tumorarten eingesetzt.

Radioaktives Jod in Kombination mit dem zielgerichteten Molekül Metajodbenzylguanidin (MIBG) hat sich in Europa zur etablierten Standardtherapie von neuroendokrinen Tumoren entwickelt. MIBG ist eine ursprünglich an der University of Michigan entwickelte Verbindung. Die

MIBG-Therapie lässt sich relativ einfach mithilfe der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) überwachen. Da die SPECT-Bildgebungstechnologie in vielen Kliniken bereits verfügbar ist, könnte eine neue ultrareine Strahlentherapie, sofern sie sich als wirksam erweist, einfach und schnell eingeführt werden. Die standardmäßige SPECT-Technologie von Siemens liefert klare Bilder von Tumoren, in denen sich die normale oder die ultrareine Form von MIBG angereichert hat. Mit I-131 MIBG behandelte Tumorpatienten könnten an jeder mit einem SPECT-Scanner ausgestatteten medizinischen Einrichtung untersucht werden.

Zur Radiomarkierung dieses MIBG-Moleküls mit Jod-131 wird Ultratrace™, die proprietäre Technologie von Molecular Insight, eingesetzt. Dabei entsteht ein Produkt mit höherer spezifischer Aktivität und viel größerer Reinheit, mit dem eine höhere Anzahl Tumorzellen von einer größeren Menge therapeutischer Strahlung erreicht wird. Dieses neue Radiotherapeutikum befindet sich derzeit in der Entwicklung und trägt den Namen Azedra™. Dr. John Babich, Vorsitzender und leitender Wissenschaftler von Molecular Insight Pharma-

ceuticals, ist sehr von Azedras Potenzial sehr überzeugt. „Einer der wichtigsten Vorzüge hat damit zu tun, dass neben den chirurgischen Methoden die Strahlentherapie die wirksamste Methode zur Behandlung von Krebserkrankungen ist“, sagt Babich. „Daher fragten wir uns: ‚Wie können wir die Strahlentherapie für Krebspatienten optimieren?‘ Bei der konventionellen Methode – der externen Strahlentherapie – lässt sich ein Tumor, der sich bereits im Körper verbreitet hat, nicht mehr vollständig eliminieren. Ein systemisch verabreichtes und punktgenau wirkendes Strahlentherapeutikum bietet jedoch die Möglichkeit, auch diese Art von Tumoren zu erreichen. Mit diesen Produkten besteht die Aussicht, auch metastatische Erkrankungen erfolgreich behandeln zu können.“

## „Heiße“ und „kalte“ Moleküle

MIBG ist eine synthetische Version des körpereigenen Hormons Norepinephrin. Dieses wird vom Nebennierenmark produziert und als Reaktion auf Stress und niedrigen Blutdruck abgegeben. Die MIBG-Moleküle imitieren das natürliche Norepinephrin und reichern sich selektiv in



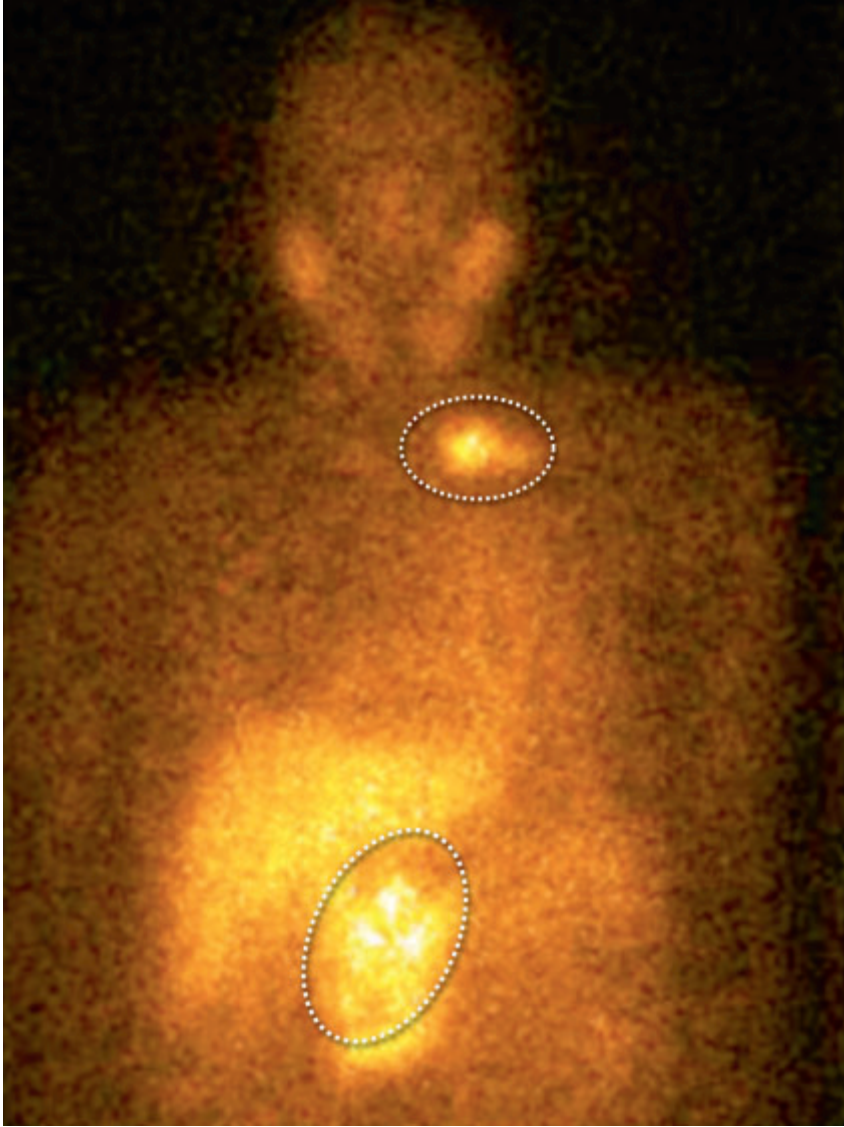
Norman LaFrance (links) und John Babich sind der Ansicht, dass Strahlentherapie eine der effizientesten Methoden der Krebsbehandlung sei.

Tumorgewebe an, da sie auf der Oberfläche der Tumorzellen von den gleichen Rezeptoren, die auch die Aufnahme von Epinephrin (oder Adrenalin) und Norepinephrin steuern, erfasst und eingeschleust werden. Die Tumordosimetrie wird auf Basis der SPECT-Daten berechnet, die Auskunft über das Aufnahmeverhalten des Tumors geben. Durch die selektive Aufnahme von MIBG ist das Molekül zur Strahlenbehandlung von neuroendokrinen Tumoren bestens geeignet. Tumorzellen können jedoch bis zur Sättigung nur eine bestimmte Anzahl von MIBG-Molekülen aufnehmen. Für die wirksame und erfolgreiche Abgabe therapeutischer Strahlung an einen Tumor ist es also sehr wichtig, dass die maximal mögliche Anzahl von MIBG-Molekülen radiomarkiert wird. Bis heute war die begrenzte Strahlenmenge, die durch MIBG-Aufnahme entsteht, das größte Hindernis bei allen Bemühungen zur Verbesserung der Therapie. Die Standardmethode zur Herstellung des Radiotherapeutikums I-131 MIBG führt zu einem hohen Prozentanteil von MIBG-Molekülen, die praktisch keine radioaktive Potenz besitzen und mit den radiomarkierten Molekülen um den knappen Raum an den Tumorzellen konkurrieren.

Die Ultratrace-Technologie stelle hier einen radikalen Fortschritt dar, da sie die Zahl der nicht-radioaktiven Moleküle um den Faktor 1.000 verringert, sagt Dr. Norman LaFrance, Chief Medical Officer (CMO) bei Molecular Insight Pharmaceuticals. MIBG-Moleküle, die therapeutische Strahlung enthalten, sind technisch ausgedrückt ‚heiß‘. Nicht radiomarkierte MIBG-Moleküle in dem derzeit erhältlichen Produkt werden als ‚kalte‘ Moleküle bezeichnet, sind also praktisch Kontaminanten. Diese ‚kalten Kontaminanten‘ verringern die Wirksamkeit der Therapie und können zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Laut Babich steigert die Ultratrace-Technologie die Dosisaktivität, da sie durch Eliminieren dieser kalten Kontaminanten mehr MIBG-Moleküle zu therapeutisch aktiven, strahlenden Molekülen macht. Tierstudien zeigten klar, dass Tumoren Azedra effizienter aufnehmen. Die Ergebnisse waren so vielversprechend, dass an der Duke University klinische Studien der Phase I bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren begonnen haben. Diese neuen klinischen Humanstudien leitet Dr. R. Edward Coleman von der Duke University. Coleman ist in den USA einer der führenden Spezialisten für den Einsatz

der Nuklearmedizin zur Behandlung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren. Bevor Azedra im April für eine von Molecular Insight gesponserte Untersuchung verfügbar war, hatte er die frühere Form von MIBG und Jod-131 eingesetzt.

„Ich behandle hier an der Duke University seit 15 Jahren Patienten mit neuroendokrinen Tumoren – bisher mehr als 350 – durch Verabreichung von MIBG, sodass wir über umfangreiche Erfahrung damit verfügen“, sagt Coleman. „Ich bin sehr optimistisch, dass dieses Radiotherapeutikum sehr vielen Patienten helfen wird, und dass dies auf eine effizientere Weise als mit dem bisherigen Produkt geschieht.“ Neuroendokrine Tumoren entwickeln sich im Nerven- und Hormonsystem des Körpers. Diese Karzinome machen sich die im physiologischen Flight-or-Fight-Syndrom involvierten natürlichen Hormone zunutze. „Wir begannen an der Duke University kürzlich mit der ersten Phase einer geplanten Phase-I/II-Studie zur Bestimmung von Sicherheit, Dosisbereich und Wirksamkeit von Azedra bei Erwachsenen“, sagt LaFrance. „Mithilfe dieser Studie wollen wir in Phase I die therapeutische Dosis und in Phase II die Wirksamkeit von Azedra



Azedra macht aus dem bekannten MIBG-Molekül ein zielgenaues Radiotherapeutikum für neuroendokrine Tumoren. Es enthält keine unnötigen kalten Verunreinigungen, die zu unerwünschten Nebenwirkungen führen und die Effizienz beeinträchtigen können.

bei Patienten mit Phäochromozytom und Paragangliom bestimmen. Wenn sich die Ergebnisse dieser laufenden und geplanten Studien als positiv erweisen, werden die Daten zusammen mit denen aus unseren früheren klinischen Studien als Basis für einen Antrag auf Zulassung in den Vereinigten Staaten dienen.“ Die an den Studien beteiligten Prüfer gehen davon aus, dass die hochkonzentrierte Dosis des heißen, therapeutischen radioaktiven ‚Tumorkillers‘ wirksamer als die derzeit verfügbare MIBG-Behandlung sein wird. LaFrance und Babich glauben, dass die Patienten mit dem neuen Produkt weniger Nebenwirkungen und eine höhere Tumorspezifität erfahren werden. Mit Azedra könnte man – etwas salopp ausgedrückt – einfach mehr fürs Geld bekommen. Siemens Venture Capital (SVC) kam aus verschiedenen Gründen schon relativ früh ins Spiel und investierte in Molecular Insight Pharmaceuticals. „Als

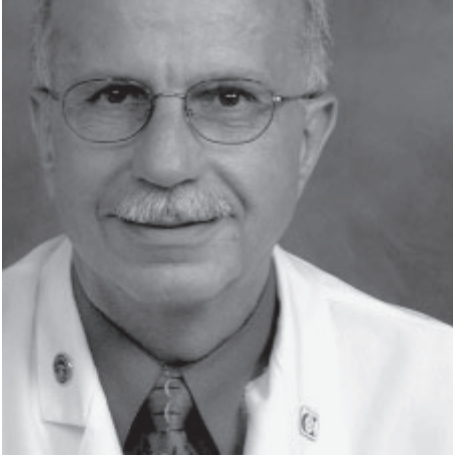
Innovator auf diesem Gebiet ist es für das Unternehmen durchaus sinnvoll, die Einführung von neuen und mit unseren SPECT-Bildgebungssystemen kompatiblen Wirkstoffen in den Markt zu erleichtern“, sagte Dr. Andrew Jay, Leiter für Investmentaktivitäten im Gesundheitswesen bei SVC. „Molecular Insight Pharmaceuticals verfügt darüber hinaus über eine einzigartige Kombination von Qualitätsmerkmalen, die für uns sehr attraktiv sind. Da gibt es einmal eine hochinnovative Technologie und ein eingespieltes Managementteam mit viel Erfahrung, und es bietet sich eine großartige Möglichkeit, die Versorgung von Patienten weltweit mithilfe einer sehr zugänglichen Bildgebungstechnologie zu verbessern. Diese drei Faktoren deuten in der Regel auf eine sehr vielversprechende Investition.“ MIBG-Scans sind eine sehr empfindliche und genaue Methode zum Aufspüren von metastasierenden Neuro-

blastomen und anderen neuroendokrinen Tumoren. Der Plan, für therapeutische Zwecke die Konzentration von radioaktivem Jod in MIBG-Molekülen zu erhöhen, ist hoch interessant.

## Das Trojanische Pferd

„Bei der strahlentherapeutischen Behandlung eines Patienten besteht das Konzept darin, die Lieferung von radioaktiven Molekülen an den Tumor zu maximieren“, sagt Babich. „Beim Design eines sich zielgerichtet und spezifisch in einem Tumor anreichernden Arzneimittels müssen Sie auch ein Ziel definieren – möglichst eines, das tumorspezifisch ist, wie es bei Azedra der Fall ist. Mit Azedra zielen wir auf ein Norepinephrin-Transportmolekül. Das ist ein Protein, das Adrenalin oder Noradrenalin erkennt und dieses aktiv ergreift und in die Zelle einschleust. Im Wesentlichen benutzen wir hier die Trojanische-Pferd-Version von Adrenalin in Gestalt von radio-markiertem MIBG, das dann so in den Tumor gezogen wird, als würde es sich um Adrenalin selbst handeln. Dieses Konzept wurde erstmals vor zwanzig Jahren von Professor Donald Wieland an der University of Michigan entwickelt. Molecular Insight verfügt nun über eine robuste Technologie zur Optimierung dieses therapeutischen Ansatzes für die Behandlung verschiedener neuroendokriner Tumoren.“

Das Phäochromozytom ist ein Tumor der Nebenniere, bei dem zuviel Epinephrin und Norepinephrin erzeugt und in den Blutstrom abgegeben wird. Dies führt zur Erhöhung der Herzfrequenz und hohem Blutdruck mit langfristig schwerwiegenden Folgen. Phäochromozytome können als Einzel Tumoren oder als multiple Raumforderungen auftreten und entwickeln sich meist im frühen bis mittleren Erwachsenenalter. Die Standardtherapie besteht darin, den Tumor chirurgisch zu entfernen. Dies ist jedoch nicht möglich bei Patienten, die Tumoren an multiplen Lokationen aufweisen oder deren Tumoren in andere Regionen des Körpers metastasiert haben. Bei diesem Patientenkreis liegt die Fünfjahres-Überlebensrate bei nur 50 Prozent. Das Neuroblastom ist ein tragischer Kindheitstumor des sich entwickelnden peripheren Nervensystems. Es ist bei Kleinkindern der am meisten diagnostizierte Tumor, das mittlere Alter bei der Diagnose liegt bei zwei Jahren. Mehr als 90 Prozent



„Ich bin sehr optimistisch, dass dieses Radiotherapeutikum einer signifikanten Anzahl von Patienten helfen wird und dass dies auf eine effizientere Weise als mit dem bisherigen Produkt geschieht.“

Dr. R. Edward Coleman, Professor für Radiologie,  
Stellvertretender Leiter der Abteilung für Radiologie,  
Duke University, Durnham, NC, USA

dieser Krebsart betrifft Kinder von bis zu fünf Jahren. Jedes Jahr wird Neuroblastom in den USA und in Europa bei gut 2.000 Kindern diagnostiziert. Bei den fortgeschrittenen Phasen der Krankheit liegt die Fünfjahres-Überlebensrate bei weniger als 60 Prozent. Bei Patienten in der fortgeschrittenen Phase IV, die älter als ein Jahr sind, liegt die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens bei lediglich 25 Prozent. Deshalb besteht ein signifikanter klinischer Bedarf an besseren Therapien für diese Kinder. In den USA müssen sich betroffene Kinder oft mehreren experimentellen Therapien unterziehen, weil hier zugelassene Therapien fehlen. Der wichtigste Grund hierfür liegt in der relativen Seltenheit von neuroendokrinen Tumoren, die für große pharmazeutische Unternehmen daher nur von geringem Interesse sind. Molecular Insight Pharmaceuticals erkannte jedoch, dass über 90 Prozent der Erwachsenen und Kinder mit Neuroblastom und Phäochromozytom – einschließlich der Patienten mit metastatischen Tumoren – geeignete Kandidaten für die Behandlung mit Azedra sind. Das Unternehmen ist der Ansicht, dass diese Marktnische den finanziellen Aufwand und die Anstrengungen zur Entwicklung der Therapie wert ist.

### Ultratrace-Technologie

Die Strahlentherapie kann auf eine lange Geschichte als wirksame Methode zur Behandlung von zahlreichen Krebsarten zurückblicken, insbesondere von soliden Tumoren, die einer chirurgischen Resektion nicht zugänglich sind. Zwischen 50 und 60 Prozent der Krebspatienten erhalten im Verlauf ihrer Behandlung irgendeine

Form von Strahlentherapie. Die Molekularmedizin, die Siemens als eines der führenden Unternehmen entwickelt und unterstützt, verbessert die Strahlentherapie durch den Einsatz von zielgerichteten radioaktiven Verbindungen, deren Ziel die Tumorzellen sind. Die Herausforderung besteht darin, das richtige Molekül für das richtige Ziel zu entwickeln, wie zum Beispiel MIBG für neuroendokrine Tumoren. Injizierbare zielgerichtete Radiotherapeutika geben Betateilchen ab, die im Körpergewebe nur über sehr kurze Distanzen wirksam sind. Die Strahlen erreichen dabei vor allem die Tumorzellen und schonen das umliegende gesunde Gewebe. Je selektiver die Abgabe, desto besser kann der Arzt Tumoren mit nur minimalen Nebenwirkungen für den Patienten eliminieren. „Wir glauben, dass sich durch Anwendung unserer Ultratrace-Technologie eine sehr gute Möglichkeit zur weiteren Verbesserung vieler zielgerichteter Radiotherapeutika bietet. Ultratrace ist darauf ausgelegt, die Zieleffizienz von Radiotherapeutika durch ultrareine Verbindungen, die mehr therapeutische Strahlung an den Tumor abgeben, deutlich zu verbessern. Gleichzeitig minimiert es die potenziellen Risiken von Nebenwirkungen, die durch unnötige, nicht-radioaktive, kalte Verunreinigungen entstehen, wie sie in vielen derzeitigen Produkten und Technologien auftreten“, sagt LaFrance. Auf das bekannte MIBG-Molekül angewandt, liefert die Ultratrace-Technologie daher reinere Konzentrationen des zielgerichteten therapeutischen Produkts.

Azedra ist zunächst für die Behandlung von metastatischen Neuroendokrinentumoren vorgesehen. Es ist von der US Food and Drug Administration (FDA)

unter anderem als Orphan Drug eingestuft – ein Status, der die Entwicklung von neuen Therapien für seltene Krankheiten fördern soll, von denen weniger als 200.000 Menschen in den Vereinigten Staaten betroffen sind. Daneben muss ein Orphan Drug noch andere wichtige Kriterien erfüllen, beispielsweise ein medizinisches Bedürfnis abdecken, bei dem es keine anderen Behandlungsoptionen gibt, oder es muss über signifikante Vorteile gegenüber anderen Therapien verfügen. Eine Anzahl von Studien, die an verschiedenen akademischen Zentren durchgeführt wurden, zeigten, dass Patienten im Endstadium ihrer Krankheit, nach chirurgischem Rezidiv oder bei ausbleibender Reaktion auf andere experimentelle Therapien, eine 40-prozentige Responderate auf die MIBG-Therapie zeigten. Babich empfiehlt Onkologen und anderen Interessierten, sich zum Thema Ultratrace-Technologie auf dem Laufenden zu halten. Das Unternehmen entwickelt bereits ein neues, konzentriertes, ultrareines Produkt zur Behandlung von Prostata Tumoren. Wenn MIBG-ähnliche, ortsspezifische Moleküle mit hoher Spezifität für diese und andere solide Tumoren entwickelt werden, kann das Unternehmen die Diagnose und Behandlung von metastatischen Erkrankungen revolutionieren. In diesem Bereich wurden in den vergangenen 40 Jahren nur sehr geringe Fortschritte gemacht.

*Tim Friend war 17 Jahre lang als Reporter für USA Today tätig und arbeitet jetzt als freiberuflicher Wissenschafts- und Medizinautor in Alexandria im US-Bundesstaat Virginia. Er ist Verfasser von Animal Talk: Breaking the Codes of Animal Language und The Third Domain: The Untold Story of Archae and the Future of Biotechnology.*