Redaktion
J. Dunst, Halle
H.-D. Peters, Süssel
H.D. Saeger, Dresden

H.-D. Peters
Department für Immunpharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover,
Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie

Ausblicke in die nähere und weitere Zukunft der Tumorthherapie

Eine Auswahl neuer Therapiekonzepte und Technologien

Ziel dieser Arbeit und nachfolgender Beiträge ist es, in Kurzform auf zukünftige Therapien oder neue Technologien in der Krebstherapie hinzuweisen. Aus der kaum überschaubaren Fülle der Informationen, die allein in den letzten Wochen für die Krebstherapie bekannt bzw. publiziert wurden, wurden exemplarisch diejenigen ausgesucht, die möglicherweise in Projektion auf die Zukunft von besonderem Interesse sein könnten, oder aber jetzt bereits durch Probleme der klinischen Entwicklung auffallen. Eine einseitige Auswahl der Therapiemodalitäten wird dadurch vermieden, dass über hier nicht berücksichtigte Therapien oder Technologien in folgenden Beiträgen berichtet wird.

Kälterer Wind in der Biotechnologie

Von der Entwicklung neuer Typen von Krebstherapeutika – die Beschleunigung der Identifikation und Charakterisierung von neuen molekularen „Targets“ hat erneut zugenommen – hat man sich eine Entwicklung hochspezifischer Arzneimittel erhofft, die zudem ein günstiges Profil unerwünschter Wirkungen aufweisen sollen.

Die Verwirklichung auf Grundlage der „genetische Revolution“ mit der Hoffnung auf durchgreifende Fortschritte für die Krebstherapie wird seit etwa einer Dekade sehnlichst erwartet. Wie sich jetzt zeigt, hat sie sich bisher nicht annähernd erfüllt (siehe auch Beiträge in dieser Reihe aus den Jahren 2000 und 2001). Auf die resultierenden gravierenden finanziellen Probleme (reduzierte Verfügbarkeit von Wagniskapital besonders für kleinere „start-up“-Unternehmen und mittelgroße Firmen mit interessanten Projekten) wird hier nicht eingegangen. Dennoch gibt es vereinzelt Hoffnung, wenigstens Teilziele zu erreichen.

Trotz einiger Erfolge (hier wird beispielhaft nur Imatinib bei der CML und bei den seltenen gastrointestinalen, mesenchymalen Stromatumoren [GIST] genannt) sind nunmehr eine Reihe von klinischen Prüfungen (fortführende Studien der Phase III) mit sehr unterschiedlichen Molekülen aufgrund *selektiver* (eingeschränkter) *Wirksamkeit* und überraschend aufgetretener *unerwünschter Effekte* in Frage gestellt bzw.

auf Eis gelegt worden (siehe aktuelle Beispiele unten).

Der „ImClone-Skandal“ wird an dieser Stelle nicht mehr detailliert behandelt, da er einige Monate zurückliegt. Dieser Skandal wurde u.a. auch deshalb ausgelöst, als realisiert wurde, dass nicht „all biotechnology is created equally“.

Endergebnis: dem pharmazeutischen Unternehmer wurde die Zulassung des monoklonalen Antikörpers Cetuximab (IMC-C225, Erbitux), ein Hemmstoff des Rezeptors des epidermalen Wachstumsfaktors, durch die Food and Drug Administration (FDA) verweigert. „Moreover, company executives stand accused by the media of ‘hyping’ the results of early data to satisfy investors“ [4].

Effektive Anti-EGFR-Therapie mit Gefitinib (Iressa®) sehr fraglich

Die Aktivierung des Rezeptors von epidermalen Wachstumsfaktoren (EGFR) trägt zu einer Reihe von tumorspezifischen Prozessen bei. Besonders zu nennen sind die Stimulation der Proliferation, die Regulation des programmierten Zelltods, zelluläre Entdifferenzierung, Angiogenese, Beeinflussung der Zellmigration und die Ausbildung von Met-

© Springer-Verlag 2003

Prof. Dr. H.-D. Peters
Gregor-Mendel-Straße 2, 14469 Potsdam,
E-Mail: hans-dieter-ole.peters@t-online.de

astasen. [Der Rezeptor epidermaler Wachstumsfaktoren ist in vielen Tumorentitäten überexprimiert, auf Grundlage dieses Phänomens besitzt ein Molekül wie Gefitinib das Potential, einige Tumorentitäten wie Kopf- und Halstumoren (Plattenepithelkarzinom), das Nierenzellkarzinom und das NSCLC therapeutisch anzugreifen.]

Der epidermale Wachstumsfaktor (EGFR)-Inhibitor Gefitinib (ZD1839, Iressa®) von AstraZeneca (Macclesfield, UK), ein oral verfügbares *Quinazolin* mit geringem Molekulargewicht, führt nach neuester Erkenntnis zu keiner Lebensverlängerung bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) (mehrere Pressemitteilungen im September/Oktober 2002, auch schon vor dem 27. ESMO-Kongress in Nizza). Diese Wertung bezieht sich auf zwei Phase-III-Prüfungen (INTACT) mit über 2.000 Patienten, in denen Gefitinib gleichzeitig mit einer auf Platin-basierenden Zytostatikabehandlung angewendet wurde.

Dieses erstaunliche Eingeständnis wurde wenige Monate nach Abschluss der IDEAL-Phase-II-Studien [1] (IDEAL 1-Studie: 210 Patienten; RR:18%, SD: 36%); [3] (IDEAL 2-Studie: 216 Patienten; RR: 12%, SD: 31%) mitgeteilt, die zeigten, dass monotherapeutisch angewendetes Gefitinib (Randomisation in Dosierungen von 250 oder 500 mg) sowohl die Lebensqualität steigert als auch das Überleben der NSCLC-Patienten verlängert. Außerdem fiel der Zeitpunkt der Meldung mit dem Review-Prozess zur Zulassung von Gefitinib durch die Food and Drug Administration (FDA) zusammen.

Aus dem Therapieversagen von Gefitinib in den INTACT Phase-III-Studien lässt sich derzeit nur ableiten, dass die etablierte Therapie mit typischen Zytostatika so wirksam ist wie sie nun einmal ist und dass die gleichzeitige Anwendung von Gefitinib zu existierenden Regimen „klassischer Zytostatika“ zu keinem weiteren Patientennutzen führt.

Der medizinische Direktor von AstraZeneca erklärt die negativen Studienergebnisse der Kombination aus Zytostatika und Gefitinib damit, dass der epidermale Wachstumsfaktor-Inhibitor eine antiproliferative Wirkung aufweist und er möglicherweise deshalb zu keiner additiven Wirkung imstande ist, wenn die zytostatische Chemotherapie

alle proliferierenden Krebszellen zuvor abgetötet hat (ein Bezug zu den präklinischen Ergebnissen wird in dem Statement nicht hergestellt).

Aufgrund der jetzigen Situation soll die Strategie der weiteren klinischen Entwicklung von Gefitinib, welches bereits in Japan/Südkorea (ab Juli 2002) für die Monotherapie zugelassen ist, abgeändert werden. Als Möglichkeit wird eine adjuvante Therapie nach Operation oder nach Chemotherapie (allerdings nicht mehr für die Entität NSCLC) diskutiert.

Auch das National Cancer Institute (NCI), welches in den letzten zwei Jahren zusammen mit der FDA die Hürden für Marktzulassungen deutlich angehoben hat, reagierte auf die negativen Ergebnisse erstaunt. Vom NCI war eine andere Interpretation für das Therapieversagen zu hören. Es ist möglich, dass die „targeted therapy“ in einer Patientenpopulation, bei der allerdings die Expression des Angriffspunktes nicht untersucht wurde, quasi durch eine Überlagerung der Patientenuntergruppe mit potentiellem Nutzen (überexprimierte Rezeptoren von EGF) „minimiert“ wurde. Warum für die „targeted“ Therapie die „Targets“ der Patienten nicht untersucht wurden, bleibt offen. Es wird angenommen, dass sich die Marketinggruppe der Firma durchgesetzt hat, um einen breiten Marktzugang für Iressa® zu erreichen.

Die zukünftige Akzeptanz von Gefitinib dürfte zusätzlich dadurch erschwert werden, dass in Japan immer mehr schwere unerwünschte Arzneimittelreaktionen (ADRs) berichtet werden [5].

In Japan hat sich Zahl der berichteten Todesfälle, die mit Gefitinib assoziiert werden, bis Ende Oktober 2002 auf 39 Fälle erhöht. Die Zahl der Meldungen der ADRs-Effekte nahm zu, nachdem in „Warnbriefen“ zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen und Warnungen zu den schweren pulmonalen ADRs (zumeist interstitielle Pneumonien) der NSCLC-Patienten verschickt worden waren. Aus Sicht von AstraZeneca ist ein durchgängiger kausaler Zusammenhang zu den Todesfällen unsicher, allerdings sind die Untersuchungen dazu noch nicht abgeschlossen.

Bis Mitte Oktober 2002 waren 26 Fälle mit interstitieller Pneumonie unter Einschluss von 13 Todesfällen registriert worden, davon wurden von der japanischen Tochtergesellschaft 22 Fälle

mit 11 Todesfällen berichtet. Vier Fälle (davon 2 Todesfälle) stammen aus dem Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). Zwischenzeitlich wurde die Zahl auf 38 (einschließlich 18 Todesfälle) revidiert, um dann nach weiteren Ergänzungen der japanischen Tochterfirma auf 69 Fälle (davon 27 Todesfälle) anzusteigen. Ende Oktober 2002 wird vermutet, dass seit der Zulassung in Japan Iressa mit 125 Fällen von Lungenerkrankungen (zumeist interstitielle Pneumonie) und 39 Todesfällen in Zusammenhang gebracht wird. Diese größere Zahl von Patienten enthält jedoch auch Patienten, bei denen die Kausalität zu Iressa® noch nicht abgesichert ist.

Die Zahl der Patienten, die Gefitinib erhalten haben, liegt bei etwa 10–11.000 Patienten (bzw. bei 14.000 Patienten mit begonnener, aber abgebrochener Therapie; der Abbruch hat vielfältige Gründe).

Als Konsequenz aus diesen Ereignissen will das MHLW nun auch *detailliert* die Abläufe bei der Berichterstattung der unerwünschten Effekte für Iressa® und deren zeitliche Abfolge untersuchen. Die Ergebnisse der beiden Phase-II-Studien (IDEAL 1 und 2) mit über 420 Patienten wurden beim diesjährigen Meeting der American Society of Clinical Oncology (Orlando) vorgestellt, bei der Auflistung der ADRs (Toxizitäten) wurden die interstitiellen Pneumonien seinerzeit nicht genannt.

Als derzeitiges Fazit der oben geschilderten Ereignisse ist zu fragen: „Was bleibt von der anti-EGFR-Therapie mit Gefitinib nach Beendigung (Auswertung) der klinischen Prüfungen in den detaillierten Berichten der „Final Clinical Reports“ übrig? Die komplexe Aufarbeitung von Studien, zusammengefasst in den „Clinical Reports“ hat in der Regel eine höhere Qualität als die in den „frühen“ Publikationen. Darin schließt sich die Frage an, mit welchem von AstraZeneca vorgelegtem Datenmaterial in Japan bzw. in Südkorea überhaupt die Zulassung für Iressa® erreicht wurde.

Gefitinib-Versagen: Auswirkungen auch auf andere anti-EGFR-Moleküle?

Welche Auswirkungen die enttäuschenden Therapieergebnisse von Gefitinib bei gleichzeitig schweren ADRs (möglicherweise mit Todesfolge) auf die klini-

sche Entwicklung von anderen anti-EGFR-Therapeutika wie Erlotinib (OSI-774, Tarceva™, OSI Pharmaceuticals, Uniondale, USA), CI-1033 (wasserlösliches Analogon von PD183805, Pfizer, Ann Arbor, USA), PK-166 (Novartis Pharma, Basel, Schweiz), EKB-569 (Wyeth Research, Collegeville, USA), GW2016 (GlaxoSmithKline, USA) und andere anti-EGFR-Moleküle haben, bleibt abzuwarten.

Ähnlich wie Gifitinib ist Erlotinib (OSI-774, Tarceva™, früher CP-358,774 Pfizer) ebenfalls ein oral anzuwendendes *Quinazolin*, welches die Kinase-Aktivität des EGFR reversibel hemmt. Auch der Bisubstrat-Hemmstoff AG-1478 (Trypstatin, Sugen, San Francisco, USA) ist ein *Quinazolin*, welches die von EGFR und von erbB-2 gesteuerte Signaltransduktion inhibiert.

CI-1033 ist ein irreversibel wirkender EGFR-Kinase-Inhibitor (Anilino*quinazolin*). Der Hemmstoff ist gegen alle vier Mitglieder der erbB-Tyrosinkinase-Familie aktiv. (Wie wird bei einem derartig „eingreifenden“ potentiellen Arzneimittel das Profil der ARDs aussehen?). Das 6-Thiazolyl*quinazolin* GW 2016 (GlaxoSmithKline, North Carolina, USA) ist ein dualer Inhibitor von EGFR und erbB-2-Rezeptor-Tyrosinkinasen ähnlich wie PKI-166, einem Pyrrolopyrimidin von Novartis Pharmaceuticals Corp, Hanover, USA. Die meisten EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren befinden sich im Status von Phase-I- und Phase-II-Studien, mit Erlotinib dagegen werden bereits Phase-III-Studien durchgeführt.

Für alle oben genannten anti-EGFR-Therapeutika wurden umfangreiche pharmakodynamische Untersuchungen durchgeführt (oft zusammen mit anderen „downstream receptor-dependent molecules“). Erlotinib z.B. demonstrierte in den präklinischen Untersuchungen eine p21-Akkumulation, bewirkt einen G1-Block, hemmt die Zellproliferation, usw.

Nicht oder nicht ausreichend sind dagegen die potentiellen mittel- und längerfristigen Einflüsse auf die komplexen Netzwerke der zahlreichen Systeme der Signaltransduktion zu beschreiben (bzw. beschreiben). Auch wenn der Vergleich hinken muss, wird auf eine sehr alte pharmakologische Erfahrung hingewiesen: bei den Glukokortikoiden unterscheiden wir akute und später einset-

zende (permissive) Wirkungen, die z.B. mit veränderter Ansprechbarkeit von Rezeptoren in anderen hormonellen Regelkreisen (wie dem Zuckerstoffwechsel) einhergehen. Ob vergleichbare Effekte durch die oben genannten Verbindungen induziert werden, ist offen.

Antisense Oligonukleotide als potentielle Krebstherapeutika

Antisense Oligonukleotide sind kurze Sequenzen von synthetisch hergestellter DNA oder RNA, konstruiert, um mit komplementären Nukleinsäure-Sequenzen der mRNA zu hybridisieren und die Expression von Proteinen über eine Hemmung des mRNA-Processing bzw. der Translation abnehmen zu lassen (nach Korrespondenz mit „Target“-Genen).

In der präklinischen Entwicklung der Antisense Oligonukleotide wurden eine ganze Reihe von pharmazeutisch/pharmakologischen Problemen identifiziert wie Stabilität der Verbindungen, Länge der Sequenz, Selektion der Zielsequenz, zelluläre Aufnahme von Antisense Oligonukleotiden, und Interaktionen der Oligonukleotide mit Proteinen. Nach Lösung zahlreicher Schwierigkeiten sollten die Moleküle theoretisch zu klinischer Wirksamkeit bei Karzinompatienten fähig sein, obwohl die bisherigen frühen klinischen Studien bisher nur begrenzten Erfolg gezeitigt haben (z.B. bei Anwendung der „plasmid-derived endogenous expression of antisense RNA“).

Offenbar konnte die wesentliche Voraussetzung für ein „Tumor targeting“ nicht optimal erreicht werden, die da heißt: „delivery“, und immer wieder „delivery“. Wie komplex die intrazelluläre Penetration der Antisense Oligonukleotide ist und mit welchen Schwierigkeiten sie verbunden ist, wird unten skizziert [2].

In der Übersicht wird auch über neue Generationen von Phosphorothioat-Oligonukleotiden berichtet, die modifizierte Nukleosid-Bausteine enthalten und die dadurch die RNA-Bindungsaffinität erhöhen, eine Voraussetzung für eine verbesserte Therapie.

Die intrazelluläre Penetration kann über die Energie-abhängige Endocytose erfolgen, anschließend ist ein endosomal oder lysosomal Escape-Mechanismus erforderlich. Alternativ kann die

Penetration der Oligonukleotide in das Zellinnere über eine direkte Zellmembran-Permeation gelingen (generell als effizienter eingestuft). Die Permeation ist oft deshalb gering, da die meisten Oligonukleotide auf anionischer Grundlage (backbone) hydrophil sind. Eine simple Elimination der anionischen Ladungen reicht nicht aus, um diesen kritischen Schritt für die Bereitstellung von wirksamen Konzentrationen ausreichend zu steigern. Die Anwendung von lipophilen Reagenzien zur Transfektion wie kationische Lipide angewendet um Konjugate oder Komplexe zu bilden wurden umfassend im Hinblick auf das Einschleusen von Antisense-Molekülen in gewebekultivierte Zellen untersucht. Ferner wurde in vivo auch versucht, die Antisense-Moleküle mittels direkter Permeation in die Zielzellen einzubringen. Therapeutisch aktive Antisense-Oligonukleotide in Tiermodellen und bei Patienten in Form von „nackten“ Verbindungen verabreicht wurden; damit wurde demonstriert, dass in intakten Geweben Mechanismen existieren, die in vergleichbarer Weise wie kationische Trägerlipide wirksam sind.

Neue Hoffnungen durch RNA-Interferenz

Möglicherweise gibt es bald einen „Dreh“ in diesem Kontext, der als „RNA-Interferenz“ bezeichnet wird. Mittels diesem Interferenz-Ansatz können Krebszellen sensibler gegenüber Zytostatika und einer Bestrahlung reagieren.

Shir und Levitzky [6] konzentrierten ihre Untersuchungen auf die doppelsträngige RNA (dsRNA)-abhängige Proteinkinase (PKR), die dsRNA detektiert und an sie bindet. Normalerweise führt die Gegenwart eines RNA-Virus zur Bildung einer dsRNA in der infizierten Zelle, welche dann aufgrund der PKR-Bindung ihren Selbstmord auslöst. Bei ihren Untersuchungen in diesem System fanden die beiden Wissenschaftler heraus, dass die Anwendung von unique RNAs spezifisch den Tod von Krebszellen auslöst, während gesunde Zellen in der Nachbarschaft nicht betroffen waren. In fast allen Krebsentitäten können sogenannte einmalige mRNA-Spezies identifiziert werden, von denen schon typische Aberrationen definiert wurden. Diese stellen „Targets“ dar, um korrespondierende Antisense-Moleküle zu

entwickeln, die in Zellen mit derselben mRNA nach intrazellulärem Transfer mittels eines Lentiviralen Vektors eine dsRNA bilden. Mittels dieser Methode ist es nicht mehr nötig, relevante (bzw. wichtige) mRNA-Spezies zu identifizieren, sondern nur noch eine einmalige mRNA.

Gründe für die Schwierigkeiten in der Biotechnologie

Die Gründe für die noch zu geringen Fortschritte der biotechnologischen Arzneimittel sind nicht durchgängig an die neuen Arten von Molekülen und ihre Testsysteme gebunden. Oft noch sind die Probleme zu registrieren, die die klinische Forschung schon immer begleitet und belastet hat.

Auf wissenschaftlicher Ebene der präklinischen Forschung (Auswahl):

- Heute geht es nicht mehr darum, lediglich hochaktive Substanzen zu identifizieren (wenn es sie überhaupt gibt), sondern verwertbare Informationen von Wechselwirkungen dieser Substanzen zu generieren. Diese sind präzise und qualifiziert zu beschreiben, mit sehr exakten, physikalisch-biologischen Daten der Interaktionen mit dem „Target“. Auf diese Weise entsteht eine enorme Datenplattform, die nicht in allen Firmen verfügbar ist oder nicht ausreichend genutzt wird.
- Nicht ausreichendes Verständnis der komplexen Netzwerke der intrazellulären Steuerung (etwa 36 Systeme der Signaltransduktion sind bisher detaillierter beschrieben. Wieviel weitere relevante Systeme gibt es

noch, die noch nicht ausreichend berücksichtigt wurden?

- Mögliche intrazelluläre Adaptationen mit mittel- und langfristiger „Umsteuerung“ der komplexen Systeme der Signaltransduktion werden durch die jetzt für die Präklinik abgeforderten Untersuchungen nicht oder nur unzureichend erfasst (siehe auch Beispiel Glukokortikoide oben).
- Unterschätzung (molekular-)-pharmakologischer Fragestellungen, z.B. zur Selektivität oder zur Bereitstellung („delivery“) der aktiven Moleküle an dem (den) Angriffspunkt(en).

Auf herstellungstechnischer Ebene der Testsubstanzen bzw. Arzneimittel:

Die Zulassungsbehörden wie die Food and Drug Administration und andere werden auf diesem Sektor kritischer und aktiver, nachdem sogar einige größere pharmazeutische Hersteller ihre Probleme auf diesem Sektor nicht oder nur schwer kontrollieren konnten (wird hier nicht weiter behandelt).

Auf der wissenschaftlichen Ebene der klinischen Forschung:

- Bei der Konzeption von Studien unterliegen Wissenschaftler immer noch zu häufig den Interessen der firmeneigenen Marketinggruppen, die in der Regel versuchen, „breite“ Indikationsbereiche durchzudrücken.
- Unveränderte Qualitätsprobleme bei klinischen Studien sowohl bei der Durchführung als auch bei der zeitnahen Erfassung der Daten, inklusive der Toxizitäten (ARDs) (Beispiele wie oben angeführt).
- Zur Qualitätssteigerung der Studienkultur sollte auch gehören, dass Publikationen zu Studien erst dann er-

folgen sollten, wenn als Arbeitsgrundlage für die Publikationen in den Zeitschriften „Final Clinical Reports“ nach den entsprechenden unabhängigen Audits vorliegen. Die Endergebnisse von klinischen Studien in Form der genaueren „Final Clinical Reports“ weichen oftmals von den zu frühen Erstberichten ab.

- Die Unart der zu frühen Berichterstattung „roher Studiendaten“ (Prämarketing) führt zu unklarer Datenlage, Nachjustierung der Daten und damit über unterschiedliche Informationsstufen zur Verwirrung; vielleicht gilt dies auch für die Gefitinib-Studien IDEAL 1 und 2. An dieser Unart sind sowohl Wissenschaftler als auch Firmenangehörige beteiligt und nicht zuletzt die entsprechenden Medien.

Literatur

1. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. (2002) Final results from a phase II trial of ZD1839 (Iressa) for patients with advanced non-small cell lung cancer (IDEAL 1). Proc ASCO 2002; 21, 298a (Abstract 1188)
2. Jansen B, Zangemeister-Wittke U (2002) Antisense therapy for cancer the time of truth. Lancet Oncol 3:672–683
3. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. (2002) Phase II trial of ZD1839 (Iressa) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum- and docetaxel-based regimens (IDEAL 2) Proc ASCO 2002; 21, 292a (Abstract 1166)
4. Morris K (2002) 10 years and counting: the hype and hope of cancer biotechnology. The Lancet Oncology 3:582
5. SCRIP NO 2794 (2002) October 30th, 2002 p 23 (anonymous)
6. Shir A, Levitzki A (2002) Nat Biotech DOI: 10.1038/nbt730 (published online August 19, 2002)