

TellTargeting Medical GmbH - Gut gezielte Chemotherapie mit dem CARL[®]-Verfahren

Die Bedürfnisse von Krebspatienten leuchten ein: eine möglichst schonende Chemotherapie mit möglichst geringen Nebenwirkungen nebst rascher Wirksamkeit. Dies ist oft schwer realisierbar, da das Medikament, das den Tumor stoppt, eine gewisse Zeit im Körper bleiben muss und dort ebenso gesunde Strukturen schädigt. Dr. Gerhard Pütz und Dr. Jürgen Eckes gründeten die Firma TellTargeting Medical GmbH & Co. KG und entwickelten mit ihr und dem Universitätsklinikum Freiburg das CARL[®]-Verfahren. Ein Chemotherapie-Prinzip, bei dem etwa die Hälfte des Krebs-Medikaments gleich nach getaner Arbeit wieder aus dem Körper entfernt wird.

Um einen Tumor wirksam bekämpfen zu können, müssen bei der Chemotherapie alltäglich unverhältnismäßig hohe Wirkstoffmengen im Gesamtorganismus in Kauf genommen werden. Dabei ist beispielsweise die Konzentration des Wirkstoffes Doxorubicin direkt im Zielgewebe verschwindend gering. Die lange Zirkulation eines harmlosen Medikaments im Blut mag noch tolerabel sein. Handelt es sich aber um ein toxisches Chemotherapeutikum wie Doxorubicin, ist dies nicht wünschenswert. Seit 1960 wird Doxorubicin als Zytostatikum vor allem bei Mamma- oder Bronchialkarzinomen eingesetzt. Es lagert sich in die DNA der Tumorzellen ein und hindert diese daran sich zu teilen. Doch auch für gesunde Zellen, insbesondere Herzmuskelzellen, ist das Medikament ein Zellgift. Es kann hier schwere irreversible Herzmuskelerkrankungen auslösen.

Liposomale Wirkstoffträger in der Nanomedizin



Der Chemiker Dr. Gerhard Pütz, Mitbegründer der Firma TellTargeting und Wissenschaftler des Universitätsklinikums Freiburg, vergleicht die Doxorubicin-Therapie mit einem Blindflug: "Wenn wir den Wirkstoff gegeben haben, dann können wir die Pharmakokinetik, also das, was im Körper danach passiert, nicht mehr beeinflussen." Bereits vor Jahren verpackte Pütz daher das Medikament in eine für den Organismus erträglichere Form, hundert Nanometer kleine Liposomen, sogenannte Nanoträger. Das Herz kann derartige Liposomen nicht aufnehmen, der Wirkstoff weilt länger im Blut. Dies verringert die Kardiotoxizität.

Wenn der Tumor mit dem Chemotherapeutikum gesättigt ist, befinden sich noch immer etwa 70 Prozent des toxischen Doxorubicins im Blut. Diese 70 Prozent haben keine Wirkung mehr auf das Tumorwachstum, sondern schädigen nur noch den gesunden Organismus. Durch die liposomale Gabe des Wirkstoffs ist zwar eine Verbesserung in Hinblick auf die Herztoxizität erreicht worden, jedoch hat nun eine Verschiebung der Nebenwirkungen in Richtung des Hand-Fuß-Syndroms stattgefunden. „Das sind schwere Hautschäden, die nicht lebensbedrohlich, aber sehr schmerzhaft sind“, erklärt Pütz die großflächigen Rötungen und Schwellungen, die starken Verbrennungen ähneln.

Wilhelm Tell als Namensgeber für einen zielgerichteten Einsatz

Im Jahr 2001 gründeten Pütz und sein Kollege Dr. Jürgen Eckes gemeinsam die Firma TellTargeting als Gesellschaft bürgerlichen Rechts (GbR) und meldeten im Folgejahr das Patent für ihre Therapieidee an. Sechs Jahre später stiegen der Onkologe Dr. Oliver Schmah und der Pharmazeut Dr. Martin Hug, beide am Universitätsklinikum Freiburg tätig, als Teilhaber mit in das Projekt ein. Die interdisziplinäre Forschungsgruppe machte aus dem Unternehmen die TellTargeting Medical GmbH & Co. KG und initiierte die Pilotstudie mit der Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie Freiburg, in der die Auswirkungen der Therapie getestet werden sollten. Dank des schon zugelassenen liposomalen Chemotherapeutikums und der schon vorhandenen Maschinen ging die Studie zügig voran.

Bessere Chemotherapie durch kontrollierte Kinetik



Dr. Jürgen Eckes, TellTargeting Medical GmbH & Co. KG
© Dr. Eckes/Dr. Pütz

Angespornt von dem Wunsch, die Chemotherapie nebenwirkungsärmer zu gestalten, widmeten sich Pütz und Eckes nun nicht mehr der Beeinflussung der Wirkstoffkomponente, sondern der zeitlichen Komponente der Behandlung. „Wir stellten fest, dass Doxorubicin, das in Liposomen verpackt ist, sich besonders schnell im Tumor anreichert, aber langsam in anderen Geweben wie der Haut“, erläutert Pütz den springenden Punkt des Therapiekonzepts, „und da war uns klar, dass wir einen kinetischen Vorteil haben, den wir nutzen müssen.“ Die Anreicherung des Wirkstoffs im Tumor erfolgt nach dem sogenannten EPR-Effekt (EPR: enhanced permeability and retention): „Da die Blutgefäße im Tumor sehr schnell wachsen, entstehen im Gegensatz zu gesunden Geweben Löcher zwischen den Endothelzellen der Blutgefäßwände, durch die die Liposomen in den Tumor eindringen.“ Aufgrund der Anordnung der Zellen wie in einer Fischreue und dem Blutdruck im Blutgefäß kämen die Liposomen jedoch nicht mehr heraus und wären gefangen, so der Forscher.

CARL®-Verfahren: Chemo rein und Chemo raus

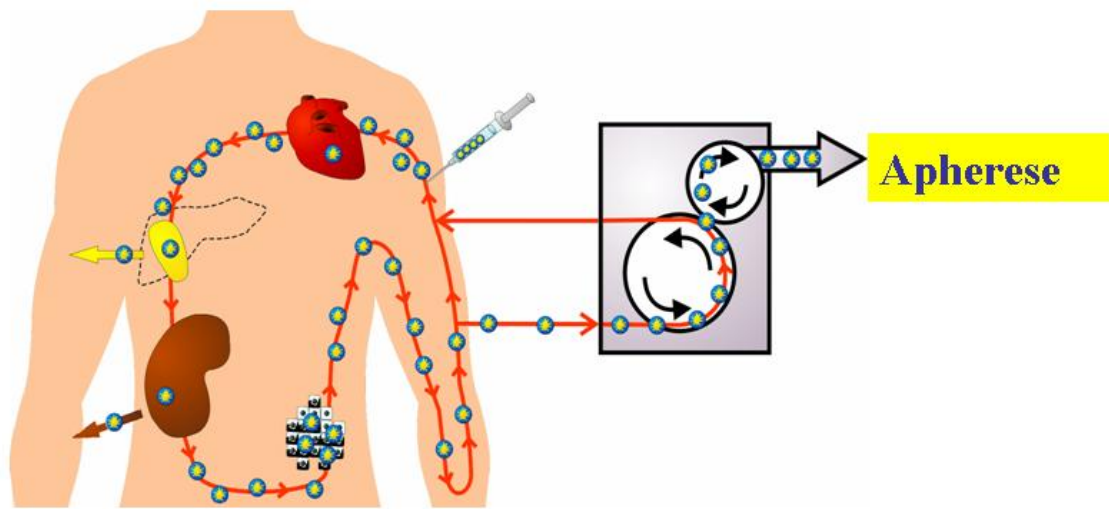


Eine typische Apherese, wie sie im CARL®-Verfahren eingesetzt wird.
© Dr. Gerhard Pütz, Universitätsklinikum Freiburg

Diesen Aspekt machten sich die Wissenschaftler zunutze, indem sie durch eine zeitlich klug gesetzte Apherese (Blutwäsche) schon 48 Stunden nach Doxorubicin-Gabe mehr als die Hälfte des liposomalen Medikaments wieder aus dem Körper entfernten. CARL® steht für „Controlled Application and Removal of Liposomal Therapeutics“. Es stellt als zentrales Produkt von TellTargeting Medical eine effiziente Methode dar, auf die Pharmakokinetik im Organismus Einfluss zu nehmen. Durch die gezielte Blutwäsche nach Anreicherung des Wirkstoffes im Tumor kann eine sehr schnelle und gründliche Entgiftung des restlichen Medikamentes erfolgen.

Mit der Technik der Kaskadenfiltration, bei der zwei Filter hintereinander geschaltet sind, wird zunächst durch einen Standardfilter das Plasma vom Blut getrennt, das abgetrennte Plasma dann durch einen zweiten Filter gereinigt, in dem die Liposomen inklusive Doxorubicin zurückgehalten werden. Am Ende wird das gewaschene Plasma wieder mit dem Blut zusammengebracht und dem Patienten zugeführt.

2010 schloss TellTargeting Medical nach rund 50 CARL®-Behandlungen die Pilotstudie in Zusammenarbeit mit der Uniklinik Freiburg und dem Brustzentrum Offenburg erfolgreich ab. Da bei dieser Prozedur therapeutisch kein Nachteil entsteht, sie vielmehr eine bessere Verträglichkeit zur Folge hat, kann nun über eine mögliche Therapieintensivierung mit höher dosiertem Wirkstoff nachgedacht werden.



CARL®-Therapie: Nach einer bestimmten Einwirkzeit wird der überschüssige liposomale Wirkstoff durch eine Blutwäsche aus dem Körper entfernt.

© Dr. Gerhard Pütz, Universitätsklinikum Freiburg

Liposomales Doxorubicin noch viel zu teuer

„Eine schonendere Chemotherapie mit geringeren Nebenwirkungen können wir den Patienten mit unserer Innovation jetzt schon anbieten“, sagt Pütz. Allerdings muss ein Patient derzeit noch selbst die Kosten tragen, denn eine Kassenerstattung gibt es noch nicht. Das liposomale Medikament ist im Vergleich zum reinen Wirkstoff erheblich teurer. Es steckt eine amerikanische Firma dahinter, die den Preis nicht senken will.

Vier bis fünf Apherese-Zyklen werden für die Behandlung insgesamt benötigt, jeder kostet 2.000 Euro. „Mit Umsatzzahlen können wir noch nicht glänzen“, so Pütz, „daher sind wir vorsorglich in unseren Berufen geblieben und noch nicht Vollzeit in die Firma eingestiegen.“ Indessen forschen die Inhaber von TelTargeting Medical weiter und hoffen, dass CARL® langfristig als Standardtherapie angeboten werden kann. Ein neues Patent haben sie bereits 2012 angemeldet. Dabei geht es um eine schnellere und patientenfreundliche Messung des Doxorubicin-Gehalts im Körper schon während der Infusion, wobei auch eine Lab-on-a-chip-Variante zur Anwendung käme. Ziel ist, ähnlich wie beim CARL®-Verfahren, die Behandlung abubrechen, wenn genügend Wirkstoff im Organismus vorhanden ist.

Fachbeitrag

04.03.2013

sh

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Dr. Gerhard Pütz

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Medizinische Universitätsklinik

Abteilung Klinische Chemie

Hugstetterstr. 55

79106 Freiburg

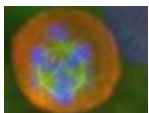
Tel.: 0761/270-32070

E-Mail: gerhard.puetz(at)uniklinik-freiburg.de

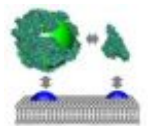
Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Krebstherapie und Krebsdiagnostik



Krebserkrankungen – Grundlagenforschung, Erfolge und Trends



Nanobiotechnologie

