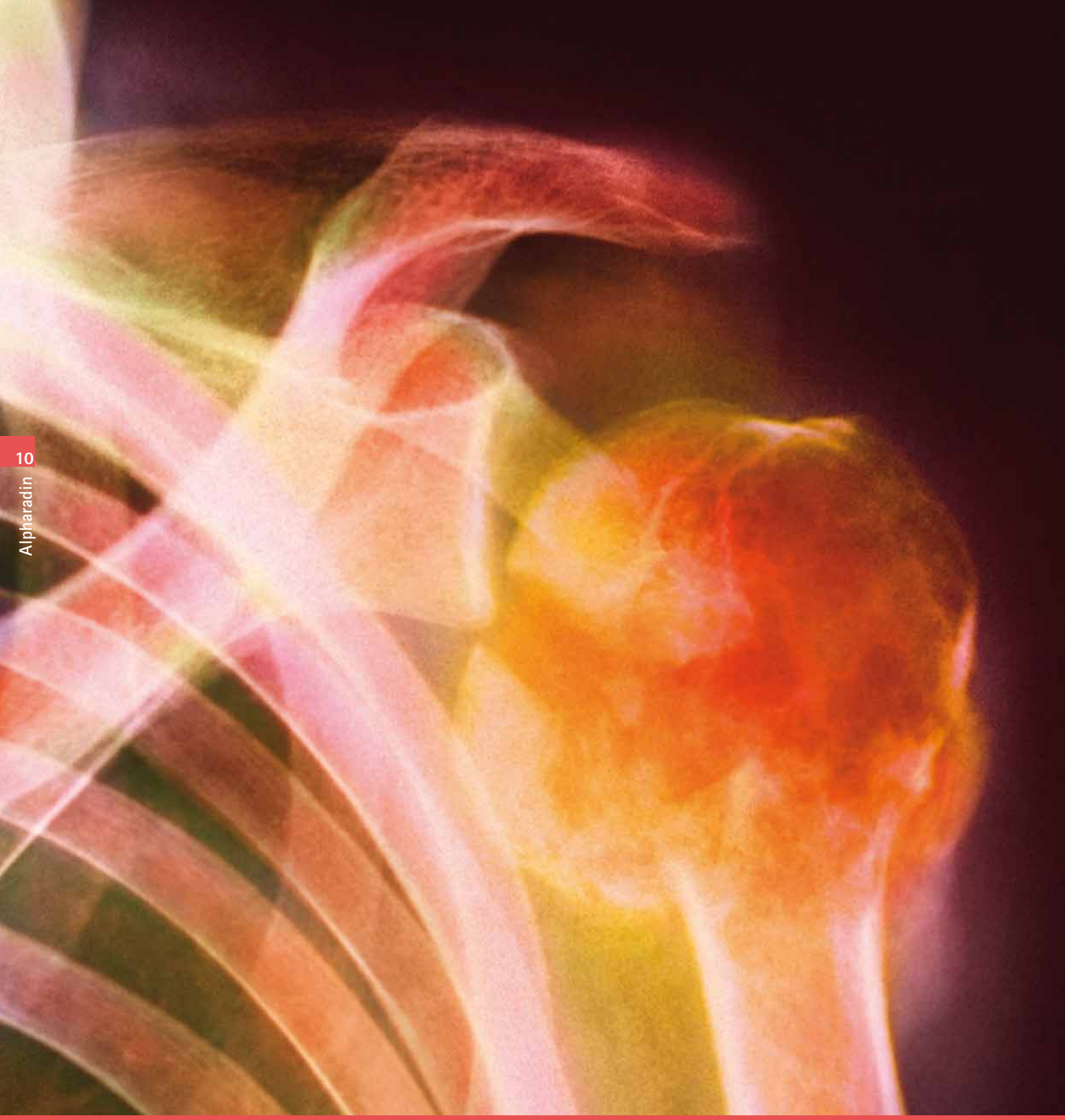


Zielgenaue Therapie bei Knochenmetastasen

Alphastrahler gegen Tumore

Viele Krebsarten bilden Tochtergeschwulste im Skelett. Diese verursachen starke Schmerzen und können zu Brüchen führen. Jetzt testen Forscher von Bayer HealthCare ein neues Medikament, das verspricht, diese Knochenmetastasen gezielt anzugreifen. Der Wirkstoff befindet sich zunächst in einer klinischen Phase-III-Studie bei Prostatakrebs.

Die Krankheit trifft Männer vor allem körperlich – aber auch das Selbstwertgefühl leidet meist enorm. Denn: Prostatakrebs greift nicht nur das Gewebe des Fortpflanzungsorgans an. Oft beeinträchtigen dann auch psychische Gründe massiv die Sexualität. Das kann Partnerschaften sehr belasten. Entdecken die Ärzte das Geschwür frühzeitig, solange es sich noch in der Prostata – auch Vorsteherdrüse genannt – befindet, lässt es sich oft durch eine Operation erfolgreich behandeln. Mediziner rechnen bei optimaler Behandlung mit einer normalen Lebenserwartung der Betroffenen. Im Spätstadium aufgespürt, kann es allerdings lebensgefährlich werden.

Viele der älteren Männer, die den Onkologen Dr. Chris Parker am Krebsforschungsinstitut des Royal Marsden Hospital südlich von London regelmäßig aufsuchen, sind rüstig und wirken keineswegs schwer krank. Trotzdem haben sie ein dramatisches Problem: Sie leiden an Prostatakrebs im Spätstadium. In dieser Phase hat der Tumor bereits Tochtergeschwulste im ganzen Körper gestreut. Sie entstehen durch Krebszellen, die der Primärtumor über das Lymphsystem und die Blutbahn in den Körper aussät. Über das Blut greifen sie das Skelett an, vor allem Wirbelsäule, Rippen, Oberschenkel- und Beckenknochen.

Prostatakrebs: Resistenzen gegen Standardwirkstoffe

Die Folge: verheerende Schmerzen, Muskelschwäche und Gewichtsverlust. Auf Heilung besteht in dieser Phase wenig Aussicht. Prostatakrebs tritt vorwiegend bei älteren Männern auf – unter 40 ist er so gut wie unbekannt. Danach nimmt er an Häufigkeit deutlich zu. Obduktionen bei über 70-Jährigen in den USA wiesen zu über 80 Prozent ein latentes Prostatakarzinom auf, ohne dass sie daran gestorben wären. Zur Standardbehandlung des fortgeschritteneren Stadiums gehört die Chemotherapie. Sie verlängert die Lebenserwartung durchschnittlich um 14 Monate. Die Ärzte setzen aber auch auf Bestrahlung und Hormonbehandlung. Denn körpereigenes Testosteron fördert das Tumorwachstum. Allerdings entwickeln die meisten Karzinome mit der Zeit eine Resistenz gegen die Wirkstoffe, die das Sexualhormon senken.

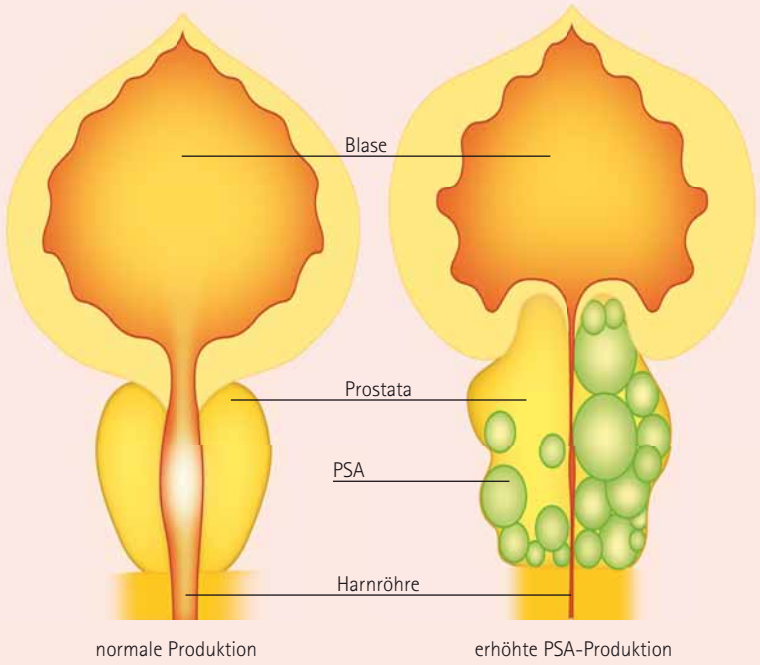
Dr. Parker versorgt die erkrankten Männer im Rahmen einer kontrollierten Phase-III-Studie mit der neuartigen Substanz Alpharadin: ein radiopharmazeutischer Wirkstoff, dessen Wirkung auf Radium-223 basiert. Dieser Wirkstoff wird in neu entstehender Knochensubstanz eingelagert, wo er Alphastrahlung freisetzt und damit

Tödliche Gefahr im Innern: Das Prostata-Karzinom gehört zu den Krebsformen, die am meisten Knochenmetastasen (Foto li.) im ganzen Körper streuen. Wird der Tumor früh genug erkannt – so lange er sich noch in der Vorsteherdrüse befindet –, bietet eine Operation Heilungschancen. Bei Vorsorgeuntersuchungen prüft Dr. Martin Pelster (Foto re., re.) bestimmte Indikatoren, die auf eine Erkrankung hinweisen.

Experte in Sachen Krebs: Dr. Dimitris Voliotis, Globale Klinische Entwicklung bei Bayer HealthCare, ist überzeugt, dass Alpharadin die Therapiechancen bei Prostatakrebs verbessern kann.

Der Wert der Früherkennung

Die Prostata umschließt die männliche Harnröhre, die den Urin von der Harnblase durch den Penis bis zur Eichel leitet. Außerdem produziert das auch als Vorsteherdrüse bezeichnete Organ die Substanz PSA – kurz für Prostata-spezifisches Antigen –, die den Samen verflüssigt. Beim sogenannten PSA-Screening zur Früherkennung wird der PSA-Wert bestimmt. Je höher dieser liegt, umso höher das Risiko, dass ein Prostatakrebs vorliegt. Dann wuchert das Drüsengewebe und verengt die Harnröhre – der Urin kann nicht mehr ungehindert aus der Blase fließen. Die Fachwelt diskutiert auch, ob der PSA-Test zu einer Übertherapie führen kann. Denn: Manche Mediziner gehen davon aus, dass nicht jeder frühzeitig entdeckte Tumor ohne Früherkennung oder frühzeitige Behandlung auch automatisch zum Tod des Betroffenen führt.



die Knochenmetastasen angreift. „Für Prostatakrebs im Spätstadium gibt es bislang so gut wie keine Optionen. Die Teilnahme an einer klinischen Studie für den neuen Wirkstoff Alpharadin gibt den Patienten die Chance, den Krebs zusätzlich zu bekämpfen", erklärt Parker. Die Studie ALSYMPCA – kurz für Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer – ist die letzte Prüfungsstufe vor einer möglichen Zulassung. „Sollte sich bestätigen, was kleinere Studien schon demonstriert haben, können wir die Lebenserwartung der Patienten im Schnitt um einige weitere Monate verlängern und ihre Lebensqualität deutlich verbessern", sagt Parker. Aber das ist nicht der einzige erhoffte Erfolg, denn: „Außerdem besteht die Aussicht, Alpharadin in naher Zukunft auch bei Knochenmetastasen einzusetzen, die aus anderen Krebsarten resultieren", so der Mediziner. Denn das Prostatakarzinom gehört zu den Krebsformen, die am meisten Knochenmetastasen streuen. Und bietet damit ein ideales Testfeld, um die generelle Wirksamkeit der neuen Substanz zu überprüfen.

Neue Strahlentherapie gegen Knochenmetastasen

Erste Forschungen mit dem neuen Strahlenmittel begannen der Radiochemiker Roy Larsen und der Krebsforscher Øyvind S. Bruland – die Gründer der norwegischen Firma Algeta. Nachdem sie erste Studien für Prostatakrebs erfolgreich abgeschlossen hatten, suchten sie nach einem in der Onkologie international erfahrenen Partner, um das Medikament weiter zu entwickeln und auf die behördliche Zulassung vorzubereiten. Auf offene Ohren stießen sie bei den Wissenschaftlern von Bayer HealthCare: „Alpharadin passt als hochspezifische Strahlentherapie gegen Knochenmetastasen bestens in unser Onkologie-Portofolio", sagt Mark Gelder, Leiter der Onkologie im Bereich Global Medical Affairs bei Bayer HealthCare. Dazu gehören neben Nexavar® – einem Medikament gegen Leber- und Nierenkrebs – mehrere neue Wirkstoffe, die sich zum Teil ebenfalls bereits in klinischen Studien befinden.

Alpharadin weist gleich mehrere Besonderheiten auf, die den sogenannten Alphastrahler zum Hoffnungsträger im Kampf gegen Knochenmetastasen machen. Das Arzneimittel lässt sich zum

Zellen im Fokus: Eine Biopsie – die Entnahme von Gewebeproben – kann helfen, einen gefährlichen Tumor der Prostata zu identifizieren. Dazu werden hauchdünne Zellschichten unter dem Mikroskop untersucht. So lässt sich beispielsweise klären, ob Gewebeveränderungen gut- oder bösartig sind.

Beispiel problemlos intravenös verabreichen. Und die Halbwertszeit – also die Zeitspanne, nach der die Hälfte der Radionuklide zerfallen ist – beträgt nur 11,4 Tage. Wichtigster Vorteil ist aber die zielgenaue Wirkung von Alpharadin: Das Radium-223 findet seinen Weg ins Skelett innerhalb von zehn Minuten, wodurch andere Organe und Gewebe nur für kurze Zeit der Strahlung ausgesetzt sind. Denn die Substanz ist dem Knochenmineral Calcium sehr ähnlich. Deshalb bezieht der Körper das Alpharadin problemlos beim Umbauprozess im Knochengerüst mit ein. Und gerade die Metastasen im Skelett sind besonders aktiv: Einige bilden neue Knochensubstanz, andere zerstören das Gerüst. Aber in jedem Fall nehmen sie den Wirkstoff dabei direkt auf.

Geringe Streuung ermöglicht noch gezieltere Behandlung

Dieses Prinzip verfolgte auch der radiopharmazeutische Wirkstoff Strontium-89. Doch dieser Betastrahler schädigte aufgrund seiner größeren Reichweite auch das Umgebungsgewebe. Radium-223 hingegen ist ein Alphastrahler, dessen konzentrierte Strahlungsdosen nicht weiter als zwei bis zehn Zellen wirken. Ein weiterer Vorteil von Alpharadin: Es gelangt auch schnell in den Darmbereich, von wo es rasch ausgeschieden wird. Andernorts im Körper treten deshalb keine nennenswerten Spuren auf.

Erste Erfolge erzielten Forscher in einer Phase-II-Studie mit 64 Versuchspersonen: Die Alpharadin-Patienten mit Prostatakrebs im Spätstadium lebten im Mittel vier Monate länger als die Kontrollgruppe. Gleichzeitig litten sie weniger unter Schmerzen. Seit 2008 läuft jetzt die Phase-III-Studie, an der Parkers Krebsforschungsinstitut am Royal Marsden Hospital und andere führende Krebsforschungszentren in Europa und Nordamerika beteiligt sind. 900 Patienten mit hormonresistentem Prostatakrebs im Spätstadium nehmen teil, um für die positive Wirkung des neuen Mittels statistisch aussagekräftiges Material zu sammeln.

Die Weichen für die Zeit nach der erhofften Zulassung sind ebenfalls bereits gestellt. „Vor Kurzem hat eine Studie, die Alpharadin in Kombination mit dem Chemotherapeutikum Docetaxel testet, begonnen", sagt Dr. Dimitris Voliotis, Globale Klinische Entwicklung bei Bayer HealthCare. Das Medikament wollen die Forscher von Bayer HealthCare und Algeta für erweiterte Patientengruppen mit Prostatakarzinom, Knochenmetastasen bei Brustkrebs und potenziell bei primären Knochentumoren – sogenannten Osteosarkomen – testen. Eine Phase-II-Studie für Patientinnen mit hormonresistentem Brustkrebs und Knochenmetastasen ist bereits gestartet.

Nachgefragt

Patienten leben ihr normales Leben

Dr. Chris Parker vom Krebsforschungsinstitut des Royal Marsden Hospital südlich von London leitete die Phase-III-Studie mit Alpharadin. „research" sprach mit ihm über das Projekt.

Welche Erfahrungen haben Sie in der Therapie mit Alpharadin gemacht?

Es war zwar nur eine kleine Studie, aber die Ergebnisse haben mich doch beeindruckt. Außerdem war es sehr erfreulich zu sehen, wie gut verträglich sich das Medikament zeigte. In der zweiten Phase haben wir vier Dosen im Abstand von vier Wochen injiziert. Jetzt in der aktuellen Studie der Phase III sind es sechs Dosen.

Warum wird jetzt mehr verabreicht?

Weil das Mittel so gut wirkte und überraschend gering toxisch war, lag die Idee nahe, es länger zu verwenden.

Wie viele Personen nehmen bei Ihnen an der aktuellen Phase-III-Studie (ALSYMPCA) teil?

An unserem Krankenhaus nehmen bislang 20 Patienten teil. Ein Patient kommt sogar aus Übersee. Und das zeigt, wie gut verträglich das Medikament ist. Die Patienten leben ihr tägliches Leben weiter, während sie in Behandlung sind.

Welche Therapiemöglichkeiten gibt es neben Alpharadin für hormonresistenten Prostatakrebs im Spätstadium noch?

Chemotherapie ist derzeit der Standard. Aber viele Patienten, die an dieser Phase-III-Studie teilnehmen, haben die Chemotherapie bereits hinter sich. Diese Patienten würden deshalb für gewöhnlich nur noch sogenannte unterstützende Pflege erhalten, schmerzstillende Maßnahmen wie punktuelle Bestrahlung.

www.research.bayer.de/alpharadin
Weiterführende Links und Infos zum Thema