

Stellungnahme

Lokalapplikation von PGE₂ bei Tumorpatienten mit Stomatitis aphthosa

Grundlagen: Prostaglandin (PG) E₂ ist einer der biologisch relevantesten Metabolite der Arachidonsäure. Die Plasmahalbwertszeit von PGE₂ liegt deutlich unter 1 Minute. Der Plasmaspiegel von PGE₂ beträgt etwa 1 – 5 pg/ml, von 13,14-dihydro-15-keto-PGE₂ 30 – 50 pg/ml.

Zirkulierendes PGE₂ wird in der Lunge prompt metabolisiert und zu inaktiven Metaboliten umgewandelt. Der Nachweis erfolgt über den stabilen bicyclo-Metaboliten, der in-vitro spontan unter alkalischen Bedingungen gebildet wird.

PGE₂ wird außer in verschiedenen Geweben auch in geringen Mengen von Thrombozyten und weißen Blutzellen produziert. PGE₂ übt einen Hemmeffekt auf Granulozyten, Makrophagen sowie immunkompetente Zellen (ähnlich wie PGE₁) aus [24].

Wirkprinzip von PGE₂

Eine zytoprotektive Wirkung von PGE₂ ist nicht nur für die Magenschleimhaut sondern auch für die Mundschleimhaut belegt. Die zytoprotektive Wirkung von PGE₂ in der Schleimhaut (Mund, Magen, Darm) wird offensichtlich über EP1 Rezeptoren vermittelt [1]. PGE₂ stimuliert den Speichelfluss und die Mucinsekretion und reguliert auch die Elektrolytkonzentration im Speichel. Bei rezidivierender Stomatitis aphthosa sinkt PGE₂ im Speichel, nach Abheilung steigt PGE₂ prompt wieder an [22]. Bei Strahlen- und/oder Chemotherapie führt die lokal nachhaltig verminderte PGE₂-Produktion der Mundschleimhaut (12, 17) sowie eine verminderte Sekretion im Speichel zu Schleimhautulzeration [18]. PGE₂ im Speichel hat offensichtlich eine zytoprotektive Wirkung. Die antisekretorischen und zytoprotektiven Eigenschaften von PGE₂ (aber auch von PGE₁) werden auch mittels synthetischer (stabiler) Analoge klinisch genutzt.

Studienlage: Die Behandlung der Mucositis ist kontroversiell [2]. Eine Arbeitsgruppe von Onkologen, Kieferchirurgen, Zahnärzten und Prostaglandinforschern der Universität Wien schlug 1986 erstmals die lokale Therapie mit PGE₂ (in Gelform) [10] bei Patienten mit Chemotherapie bzw. später Strahlentherapie assoziierten [14, 16, 18] Mundschleimhautläsionen vor. Andererseits verlief eine randomisierte doppelblinde Studie an 60 Patienten mit Leukämie [11] 1993 negativ, ebenso je eine mit einem PGE₁-analog bei strahleninduzierter Mucositis [21] bzw. bei hochdosierter Chemotherapie [3]. Eine einfachblinde Studie bei tumorfreien Patienten mit rezidivierender Stomatitis aphthosa zeigte ebenfalls keinen signifikanten Benefit [20]. Ob eine präventive bzw. therapeutische Lokalapplikation von PGE₂ bei Stomatitis aphthosa klinisch wirksam ist, bleibt durch große prospektive kontrollierte Studien zu belegen, ebenso wie der tatsächlich zugrunde liegende Wirkmechanismus.

PGE₂ und Tumore

Zahlreiche menschliche Tumore exprimieren vermehrt Cyclooxygenase-2 (COX-2) [5]. COX-2 und in der Folge gebildete PG sind entscheidende Determinanten für das Tumorwachstum und die Tumor-assoziierte Angiogenese. Die resultierende vermehrte PGE₂ Produktion scheint über EP3 (cAMP-hemmend [12]) bzw. EP4 (cAMP-stimulierend) und EP2 Expression das Tumorzellwachstum zu beeinflussen [8]. Die vermehrte PGE₂-Synthese wurde schon früh als möglicher diagnostischer Marker erkannt und mittels Radioimmunoassay als Tumormarker bei maxillofazialen Tumoren [16] eingesetzt.

COX-1, COX-2, COX-3

Die durch das konstitutive Enzym Cyclooxygenase-1 (COX-1) medierte Produktion von PGE₂ ist permanent relativ konstant, quantitativ aber gering. Im Gegensatz dazu spielt die durch das induzierbare Enzym COX-2 medierte Produktion, die lokal um Zehnerpotenzen höhere Mengen von Prostaglandinen, darunter PGE₂, freizusetzen vermag, eine wesentliche regulatorische Rolle. Bei 6 Mundbodenkarzinomlinien war die PGE₂-Produktion fast ausschließlich COX-2-abhängig [7]. COX-1 und (noch wesentlich wirksamer) COX-2 Hemmer führen in-vivo im Tierexperiment wie auch beim Menschen zu einem das Tumorwachstum hemmenden Effekt. Selbst eine zeitgleiche Blockade mit COX-1 und COX-2 Hemmern vermag die lokale PGE₂ Produktion nicht vollständig zu verhindern.

Eine relevante biologische Bedeutung der Isoform-COX-3 konnte beim Menschen bis dato nicht belegt werden [6, 9].

PGE₂-Abbau

Da Prostaglandine lokale Gewebshormone sind, ist vor allem die vor Ort verfügbare Menge von biologischer Relevanz. In-situ spielt der Abbau der biologisch aktiven Substanz durch die 15-hydroxy-PG-dehydrogenase eine entscheidende Rolle. Dieses Enzym reguliert die lokale Verfügbarkeit. Bestimmte Tumore weisen einen Mangel bzw. Defekt der 15-hydroxy-PG-dehydrogenase auf [4]. Die 15-hydroxy-PG-dehydrogenase wirkt als Hemmer des COX-2 Pathways. Ihr Fehlen sensibilisiert zur Tumorentstehung, eine niedrige Expression (z.B. Colontumore) ist mit einer COX-2 Hemmer Resistenz verbunden [23]. Eine Unterbrechung des PGE₂ Pathways in-vivo führt zu einer Verzögerung oder Hemmung des Tumorwachstums.

Die lokale Bedeutung wird dadurch untermauert, dass bei oraler Applikation von PGE₂ in mg Konzentrationen (0,5 mg x 4/d) bei 15 Patienten keine signifikante Erhöhung der Blutspiegel über den gesamten Applikationszeitraum nachgewiesen werden konnte [15].

Verschiedene Tumore besitzen die Fähigkeit, den Metabolismus von PGE₂ zu verzögern und führen damit zu teils extrem erhöhten lokal verfügbaren Mengen. Eine lokale (mechanische, biochemische, aktinische) Schädigung und Mediatorreize (Zytokine, Wachstumshormone, u.v.a.) führen zu einer Aktivierung sowohl von COX-1, vor allem aber auch von COX-2. Eine lokale Radiotherapie verursacht auf diese Weise z.B. dramatisch höhere lokal verfügbare PGE₂-Konzentrationen [19] als dies durch therapeutisch appliziertes PGE₂ erreicht wird. Daraus lässt sich schließen, dass die durch endogene Stimulation erzielten lokalen Werte um ein Vielfaches höher sind als jene, die durch exogene (therapeutische) Lokalgabe erzielt werden können.

Schlussfolgerung

Die endogene Produktion kann in vivo nicht vollständig verhindert werden. Die COX-2 medierte PGE₂-Produktion kann in lokal verfügbaren Substanzmengen resultieren, wie sie durch exogene therapeutische Lokalapplikationen von PGE₂ nicht erreicht werden kann. Darüber hinaus wird der lokale Spiegel wesentlich über Rezeptoren- und PG-abbauende Enzyme in therapeutisch derzeit nicht signifikant beeinflusster Weise reguliert. Eine lokale PGE₂-Gabe ist mengenmäßig vergleichsweise unbedeutend. Eine Gefährdung des Patienten durch die lokale Applikation von 0,5 mg PGE₂ mehrmals täglich (über eine potentielle Stimulation des Tumorwachstums) scheint mir klinisch nicht zu erwarten.

Prostaglandin PGE2 zur Vermeidung oraler Mukosits

In den späten 80er und frühen 90er Jahren wurde das zytoprotektive PGE2 von Wissenschaftlern und Medizinern lokal zur Vermeidung und Behandlung von oraler Mukositis, die infolge einer Bestrahlung oder Chemotherapie bei der Krebsbehandlung auftritt, eingesetzt. Das Ziel der damals durchgeführten Studien war es festzustellen, ob das Medikament eine positive Wirkung auf die entzündlichen Vorgänge und die damit verbundenen Schmerzen hat. Auch die lokale Absorption von PGE2 wurde durch die Untersuchung von Patientenblut untersucht. Dabei konnte keine wesentliche Änderung des Plasmaspiegels von PGE2 gefunden werden, sprich es trat keine größere Absorption von lokal aufgetragenem PGE2 auf. Die berichteten klinischen Ergebnisse zeigen, dass die PGE2 Behandlung auf einer lokalen Basis sehr viel versprechend ist und einen klinisch wirksamen Therapieansatz für Patienten mit Kopf- und Halstumoren mit oraler Mukositis aufgrund einer Bestrahlung darstellt, ohne dass damit in andere biologische Systeme eingegriffen wird.

1. Technische Beschreibung des Projektes

1.1. Technische Ziele

Beschreiben Sie die angestrebten technischen Ziele Ihres Projektes (z.B. Pflichtenheft, Leistungsdaten, Spezifikationen)

Prostaglandin E2 zur Prävention und Behandlung der oralen Mukositis (OM) bei Strahlenpatienten mit Kopf-Hals-Tumoren

„Kopf-Hals-Tumore“ ist ein Sammelbegriff, basierend auf anatomisch-topographischen Gegebenheiten, welcher maligne (böartige) Tumore im oberen Atmungs- und Verdauungstrakt beschreibt. Diese Region umfasst die Mundhöhle, den Rachen und den Kehlkopf. Eine wichtige Untergruppe der Kopf-Hals Karzinome wird als Mundhöhlenkrebs („oral cancer“) bezeichnet, welcher in den Schleimhäuten des Mundes (z.B. Lippen, Zungenbasis, Zunge, Zahnfleisch, Mundboden und Gaumen) und des Pharynx (Mund- und Nasenrachen) entsteht. Andere Tumore, die in diesem Bereich auftreten (z.B. im Gehirn, der Schilddrüse oder Melanome) sind nicht im Begriff „Kopf-Hals-Tumore“ enthalten. Etwa 40% der Kopf-Hals-Karzinome treten in der Mundhöhle auf, 15% im Schlund, 25% im Kehlkopf und der Rest an den verbleibenden Lokalisationen (z.B. Speicheldrüsen). Die Krebserkrankungen in dieser Region sind zu 90% Plattenepithelkarzinome.

Im Rahmen dieses Entwicklungsprojekts möchte Karmed eine Formulierung von Prostaglandin E2 (PGE2) zur Anwendung an der Mundschleimhaut entwickeln, die die Entzündung soweit einschränken soll, dass die Behandlung laut Therapieplan umgesetzt werden kann. Durch eine Linderung der schmerzhaften Entzündung kann ein frühzeitiger Abbruch der Strahlentherapie vermieden werden, wodurch die Lebenserwartung des Betroffenen verlängert und die Lebensqualität verbessert werden soll.

Oberstes Ziel von Karmed im Zuge der Entwicklung des Mundgels ist es, eine möglichst lange Kontaktzeit mit der Mundschleimhaut herzustellen, wobei eine entsprechende Wirkstoffdosis abgegeben werden soll. Nur eine langfristige und gut dosierte Wirkstoffabgabe verspricht dem Patienten Milderung der Symptomatik und der damit verbundenen Schmerzen.

Da das angestrebte Präparat bei der sehr kleinen Patientengruppe von Strahlenpatienten, die an OM leiden, zum Einsatz kommen soll, sind die Voraussetzungen für den Orphan Drug Status in der oben genannten Indikation erfüllt. Daher soll im Rahmen dieses Projekts auch dieser Status erwirkt werden.

1.2. Stand der Technik / Ausgangssituation

Welche eigenen Produkte / Verfahren haben Sie im Projektbereich?

Wie eingangs beschrieben, hat die Firma Karmed langjährige Entwicklungserfahrung auf dem Gebiet der Wirkstoffgruppe Prostaglandine. Sie verfügt jedoch derzeit über keine eigenen Produkte und Verfahren im Bereich der Behandlung von Mukositis.

Welche Produkte / Verfahren haben Ihre Mitbewerber?

Produkte der Mitbewerber:

Der Mitbewerb entwickelte eine Reihe von Produkten und Methoden zur Prävention oder Therapie von OM. Für die Prävention und Behandlung der OM bei Strahlenpatienten gibt es aber nach wie vor keine Medikamente, mit zufrieden stellender klinischer Wirksamkeit.

- **Kryotherapie:**

Kryotherapie (Kauen/Lutschen von Eischips, um die Durchblutung im Mundraum zu verringern) wird zur Prävention von OM bei Patienten, die bestimmte Arten von Chemotherapien (Melphalan, 5-Fluoruracil oder Edatrexat) erhalten, eingesetzt.

- **Palifermin:**

Palifermin wird angewendet, um die Häufigkeit, Dauer und den Schweregrad von OM bei Patienten mit Blutkrebs, die bestimmte Arten von Chemotherapien und/oder Radiotherapien erhalten, welche den Einsatz autologer hämatopoetischer Stammzellen (Zellen aus dem eigenen Körper, die Blut bilden) erfordern, zu reduzieren. Die Kosten von Palifermin sind sehr hoch (ca. EUR 1.000 pro Behandlungstag).

Palifermin darf nicht zur Prävention oder Behandlung der strahlen-induzierten OM eingesetzt werden.

- **Gelclair:**

Gelclair bildet auf der Schleimhaut des Mund-Rachen-Raumes einen Schutzfilm. Die Wirksamkeit von Gelclair als Mittel zur kurzfristigen Kontrolle der Symptome bei Patienten mit Radiotherapie-induzierter OM wurde in einer randomisierten, multizentrischen Studie nicht nachgewiesen.

Es gibt keine Empfehlungen zur Verwendung von Gelclair bei strahlen-induzierter OM.

- **Low Level Laser Therapie (LLLT):**

Der Einsatz von LLLT wird empfohlen, um die Häufigkeit von OM bei Patienten, die eine hoch dosierte Chemo- oder Radiochemotherapie vor einer Stammzelltransplantation erhalten, zu reduzieren. LLLT erfordert eine teure Ausrüstung und ein spezialisiertes Training und steht nicht in jedem Behandlungszentrum zur Verfügung.

- **Amifostin:**

Amifostin ist zytoprotektiv und ein Radikalfänger. Es wird für den Einsatz bei der Prävention von strahleninduzierter Proktitis (Enddarmrentzündung), aber noch nicht für Mukositis, empfohlen. Amifostin ist derzeit zur Behandlung von Xerostomie (Mundtrockenheit) bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren, die einer Strahlentherapie unterzogen wurden, zugelassen.

- **Sucralfat:**

Sucralfat ist ein Schleimhaut-Beschichtungsmittel. Es wurde eine schleimhautschützende Wirkung postuliert, aber alle Studien im Strahlenbereich waren negativ.

Sucralfat wird deshalb nicht zur Behandlung von strahlen-induzierter oraler Mukositis empfohlen.

Prävention der OM bei Radiotherapie:

- Die Verwendung von Bestrahlungsblöcken und 3D-Strahlentherapie wird empfohlen, um Schleimhautverletzungen zu reduzieren.
- Benzydamin wird teilweise zur Prävention der strahlen-induzierten Mukositis bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren bei moderat dosierter Bestrahlung empfohlen. Eine erste Studie berichtete über eine 30 % Reduktion von OM bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren die eine Bestrahlung mit 50 Gray (Gy) erhielten, aber diese Wirkung verschwand bei einer typischeren Dosierung von 60 bis 70 Gy.

Eine aktuelle Empfehlung ist für Benzydamin nicht möglich, da es seit 2004 keine neuen Studien gibt. Es ist allerdings wichtig zu beachten, dass eine Studie in den USA das Ziel hatte, die Ergebnisse einer früheren Studie zu bestätigen. Allerdings wurde die Studie vorzeitig nach Erhalt der Ergebnisse einer vorläufigen Analyse und den Empfehlungen des Data Monitoring Komitee, gestoppt.

Chlorhexidin und antimikrobielle Lutschtabletten werden nicht mehr zur Prävention von strahlen-induzierter oraler Mukositis empfohlen

Behandlung der OM bei Radiotherapie:

Sucralfat wird nicht mehr zur Behandlung von strahlen-induzierter oraler Mukositis empfohlen (siehe oben).

Gibt es bereits Anwendungen der zum Einsatz kommenden Technologien in anderen Gebieten?

Magistrale Zubereitung

Derzeit gibt es eine klinische Anwendung für Mukositis bei Strahlenpatienten im AKH Wien. Dafür wird von der Spitalsapotheke auf Anforderung ein Gel aus einer käuflich erhältlichen Ampullenformulierung magistral (bei Bedarf, zum unmittelbaren Gebrauch) hergestellt. Diese magistrale Zubereitung wird jährlich bei ca. 100 – 150 Patienten angewendet.

Basierend auf den Erfahrungen dieser Anwendung soll eine industriell herstellbare Formulierung als Fertigarzneimittel entwickelt werden. Damit soll der Patientengruppe der Zugang zu einem modernen, jederzeit verfügbaren, qualitativ hochwertigen Arzneimittel, gesichert werden.

Die einzig derzeit existierende Gelformulierung mit PGE2 wird in anderen Indikationen vaginal eingesetzt.

1.3. Neuheit und Vorteile

Charakterisieren Sie die Neuheit und die Vorteile Ihres Projektes. Gibt es auch Nachteile?

Vorteile und Neuheiten

- Ausnützung der schleimhautschützenden Wirkung von PGE2 im Mundbereich.
- Die Schleimhautreizungen führen häufig zum Abbruch von Chemo-, und Strahlentherapie, weil sie extrem schmerzhaft sind und die Patienten massiv darunter leiden und schließlich keine Nahrung mehr zu sich nehmen können. Die Behandlungsabbrüche durch OM werden reduziert.
- Die Patienten können früher aus der klinischen Behandlung entlassen werden.
- Kostengünstige Behandlung beim prophylaktischen Einsatz vor der Krebstherapie.
- Derzeit gibt es keine etablierte, vorbeugende Behandlung der OM bei Strahlenbehandlung.
- Das Hauptaugenmerk des angestrebten Präparats soll jedenfalls auf kleine Patientengruppe, die einer Strahlentherapie ausgesetzt ist, gelegt werden. Damit fällt das Medikament in den „Orphan drug“ Status.

Nachteile

- Die klinische Wirksamkeit von PGE2 ist noch nicht ausreichend in kontrollierten, klinischen Studien belegt.

1.4. Technische Probleme

Welche technischen Probleme sind dabei im Zuge des Projektes zu lösen? Wo liegen die technischen Risiken?

Pharmazeutische Entwicklung

Da PGE2 eine hochwirksame Substanz ist, sind zur Verarbeitung des Wirkstoffes spezielle Schutzmaßnahmen erforderlich, da dieser gesundheitsschädlich ist. Die reine Substanz muss bei – 20 Grad und mit geeigneten Trockenmittel gelagert werden.

Es sind spezielle Räumlichkeiten und Maßnahmen notwendig, die verhindern, dass Mitarbeiter mit der Substanz in Kontakt kommen. So muss während der Verarbeitung der Substanz von den