

Heilkunde mit Tradition

Ursprünge der Volksheilkunde

Medizinsysteme aus aller Welt

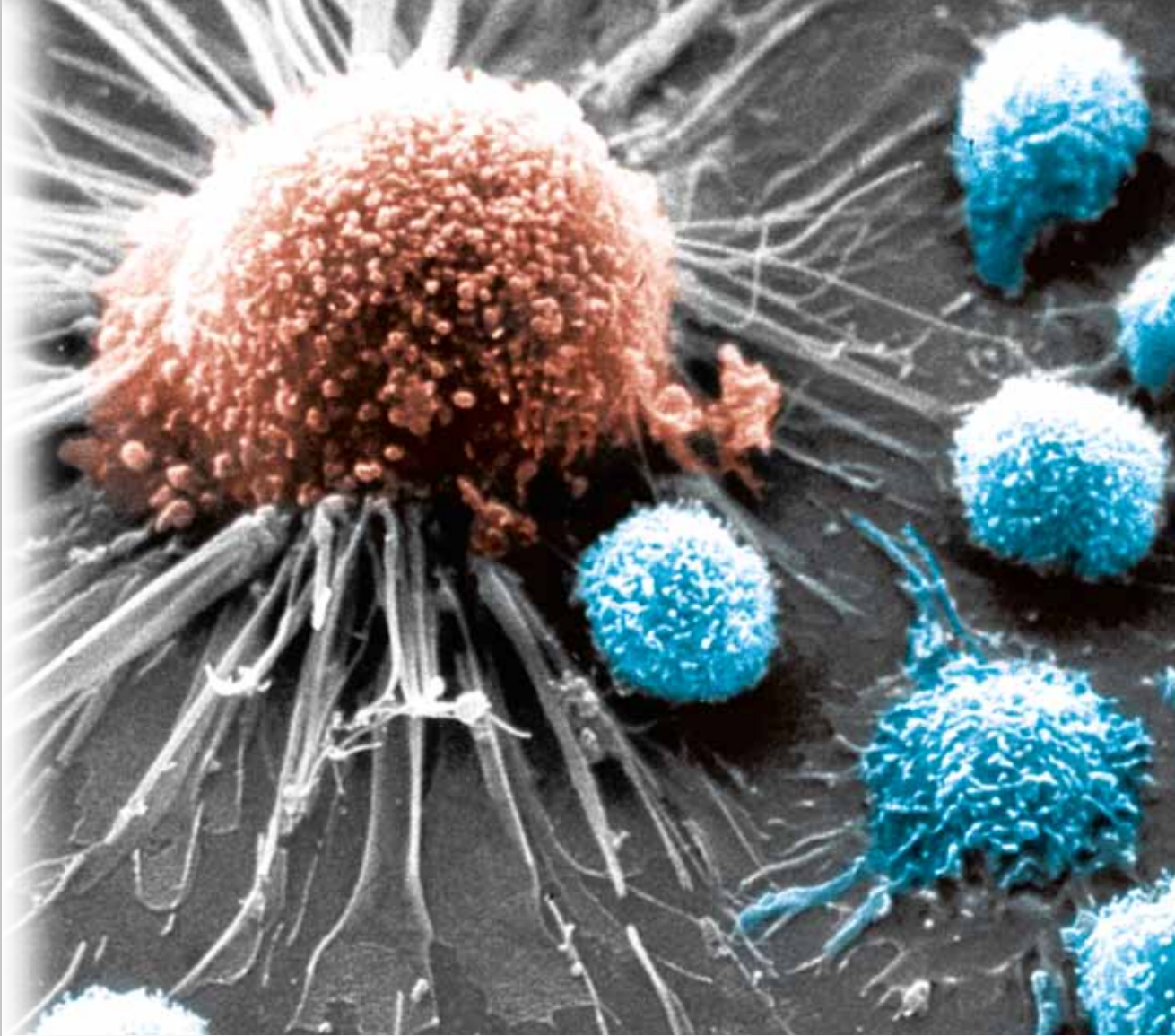
Medizinrecht

Erstattung von Cannabis

Onkologie

Albumin-Carrier-Therapie





Sonderdruck aus Ausgabe 6/2017

Die Albumin-Carrier-Therapie: Ein neuer Ansatz für die Behandlung von Krebserkrankungen

Michael Denck

Die Albumin-Carrier-Therapie: Ein neuer Ansatz für die Behandlung von Krebserkrankungen

Michael Denck

Die Albumin-Carrier-Therapie ist eine nebenwirkungsarme Form der Tumorbehandlung, bei der das Chemotherapeutikum an das im Blut vorkommende Protein Albumin gekoppelt und direkt in die Krebszellen transportiert wird. Gesunde Zellen nehmen die Albumin-Wirkstoff-Verbindung nicht auf, sodass den Patienten die klassischen Nebenwirkungen weitgehend erspart bleiben. Das Deutsche Krebsforschungsinstitut in Heidelberg hat die Forschung und Implementierung dieser schonenden Krebstherapie Anfang 2000 eingestellt. Derzeit verfolgt die *Stiftung Albumin-Carrier-Therapie* das Ziel, die Therapieform für Krebspatienten weiterzuentwickeln und zur Anwendung zu bringen. Dafür arbeitet sie mit einem Netzwerk aus Wissenschaftlern, Ärzten und Spendern zusammen.

Albumin als Träger von Wirkstoffen

Ein Tumor besteht aus entarteten, unkontrolliert wachsenden Zellen, die in das umliegende Gewebe wuchern. Tumorzellen vermehren sich sehr schnell und haben viel mehr Bedarf an Energie als gesunde Zellen. Um diesen Bedarf zu decken, nehmen die Krebszellen besonders viel Protein, insbesondere humanes Serumalbumin (HSA) aus dem Blut auf. Bei gesunden Zellen ist dies nicht der Fall.

Bereits in den 50er-Jahren erkannten amerikanische Wissenschaftler, dass das Protein HSA als Carrier für Medikamente in die Tumoren genutzt werden kann. Ende der 90er-Jahre ist es Dr. Hannsjörg Sinn und seinem Team am DKFZ erstmalig gelungen, diesen Carrier medizinisch zu nutzen. Verschiedene klinische Studien zeigten, dass albumingebundene Stoffe im Tumor und nicht im gesunden Gewebe angereichert werden.

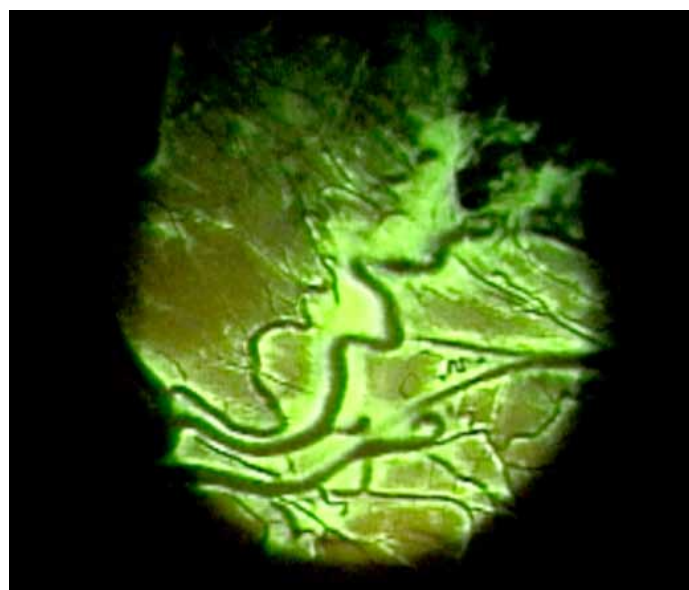


Abb. 1: Fluoreszenzoptische Darstellung eines menschlichen Glioms 48 Stunden nach der intravenösen Applikation von Fluorescein-Albumin (AFL-HSA)

Gezielte Therapie bei Tumorerkrankungen und Metastasen

Die Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungsinstitut (DKFZ) entdeckten einen Weg, wie bereits zugelassene Wirkstoffe, wie etwa Methotrexat (MTX), erfolgreich an Albumin als Carrier gekoppelt werden können, um sie nach dem trojanischen Prinzip in Tumorzellen einzuschleusen. Dieser ideale Träger verbirgt den Wirkstoff so lange, bis er im Tumor bzw. in Metastasen freigesetzt wird und dort zur Wirkung kommt. Gesunde Zellen nehmen die Albumin-Wirkstoff-Verbindung nicht auf, was die breite Palette der gravierenden Nebenwirkungen reduziert. Aufgrund der Kopplung von MTX-HSA bleibt der Wirkstoff zudem wesentlich länger im gesamten Blutkreislauf des Körpers erhalten. Die pharmakologische Halbwertszeit von MTX-HSA liegt bei rund 19 Tagen. Bei ungebundenem MTX liegt die Halbwertszeit zwischen einer halben und drei Stunden.¹

Bereits in präklinischen Studien ab 1996 und mehreren klinischen Phase I/II-Studien zeigte das Albuminkonjugat MTX-HSA ein gutes Verträglichkeitsprofil und bei einigen der geprüften Tumorarten (insbesondere Nierenzellkarzinom und Pleuramesotheliom) auch eine tumorhemmende Wirkung, die man bei einer Therapie mit herkömmlichem Methotrexat nicht hätte erwarten können.^{2,3,4}

Da Albumin aus Geweben und Organen über die Lymphbahnen in den Kreislauf zurückgeführt wird und sich MTX-HSA wie ein natürliches Albumin verhält, können Lymphknotenmetastasen ebenfalls durch die systemische Verabreichung einer solchen kombinierten Verbindung erreicht werden.

Weitere Anwendung: Intraoperative Tumordiagnostik

Parallel zur Kopplung von MTX an HSA entwickelte das Team am DKFZ Ende der 1990er-Jahre eine Methode zur Beladung von Albumin mit Fluoreszenzfarbstoff. Damit wurde die Möglichkeit für eine positive Tumordiagnostik geschaffen. Ein albumingebundener Fluoreszenzfarbstoff, der in der intraoperativen Tumordiagnostik bei bösartigen Gehirntumoren im Rahmen einer Phase I/II-Studie untersucht wurde, zeigte hohe Kontraste, geringes Ausbleichen und eine durch die Bindung an Albumin bedingte lange Verweildauer in den Tumorzellen. Diese durch UV-Licht darstellbare Fluoreszenz stellt

eine weitere Möglichkeit der Bildgebung und der Kontrolle während eines operativen Eingriffes dar. Die Aufnahme der Aminofluorescein-HSA-Verbindung (AFL-HSA) durch den Tumor ist der sichtbare Beweis für die Funktionsfähigkeit des Konzeptes der Nutzung von Albumin als Trägersubstanz.⁵

Das Team vom DKFZ erkannte im Rahmen seiner Forschungen zudem, dass MTX-HSA bei gleich gutem Verträglichkeitsprofil auch bei entzündlichen Prozessen wie etwa rheumatoider Arthritis⁶ und der Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD ist eine immunologische Reaktion infolge einer Knochenmark- oder Stammzelltransplantation) erfolgreich eingesetzt werden kann.⁷ Aufgrund von Umstrukturierungen der beteiligten Pharmafirma wurde bis heute von der industriellen Zulassung von MTX-HSA und dem albumingebundenen Fluoreszenzfarbstoff abgesehen, so das Deutsche Krebsforschungszentrum auf seiner Homepage.⁸ Weitere Gründe, warum MTX-HSA nicht von der Pharmaindustrie hergestellt wird, sind unter anderem eine zu frühe Patentanmeldung. Insgesamt gibt es heute über 100 wissenschaftliche Publikationen zu Albumin als Carrier. Das Patent für MTX-HSA ist inzwischen erloschen. Daher kann MTX-HSA heute patentfrei zum Einsatz kommen. Zudem wurde MTX-HSA in den ersten Studien nur als Monotherapie eingesetzt. Die bisherigen heutigen Erkenntnisse aus individuellen Heilversuchen zeigen, dass MTX-HSA als Kombinationstherapie mit weiteren Arzneimitteln eine deutlich bessere Wirkung zeigt.

Weiterentwicklung der Therapie über eine Stiftung

Der Initiator der Stiftung, Michael Denck, lernte den Erfinder, Dr. Hannsjörg Sinn, bereits 2006 kennen, begleitete ihn und führte sein Lebenswerk nach dessen Tod im Jahr 2011 weiter. 2013 erkrankte Michael Dencks Frau Petra an einem bösartigen Hirntumor. Bei ihrer Behandlung kamen die Medikamente MTX-HSA und Curcumin i.v. zum Einsatz. Diese nahezu nebenwirkungsfreie Behandlung führte zu einer kompletten Remission der Tumorrezidive. Aufgrund dieses Erfolgs kamen aus dem privaten Umfeld betroffene und bereits aus therapierte Tumorkranke auf Familie Denck zu. Über einen neu gegründeten gemeinnützigen Verein ermöglichten sie den Übergang vom privatem Engagement hin zur organisierten und strukturierten Weiterentwicklung. Mit den ersten Spendengeldern beauftragte der Verein *Albumin-Carrier-Therapie* ein Rechtsgutachten, wonach individuelle Therapien unter bestimmten Voraussetzungen durch das Arzneimittelgesetz möglich sind. Den ersten, bereits aus therapierten Patienten konnte der Verein die Kombinationstherapie von MTX-HSA und Curcumin i.v. ermöglichen. Zum Teil finanzierte der Verein die gesamten Behandlungskosten von rund 7.000 Euro über Spenden.

Aus organisatorischen Gründen haben Petra und Michael Denck den Verein Ende 2015 in eine gemeinnützige Stiftung gewandelt. Die heutige *Stiftung Albumin-Carrier-Therapie* setzt vor allem auf ein breiteres Wirkungsspektrum. Für die Kopplung weiterer Wirkstoffe wie beispielsweise Doxorubicin, Aminopterin, Curcumin, Hypericin und – für die Fluoreszenzdiagnostik – Aminofluorescein (AFL-HSA) an Albumin hat die Stiftung renommierte Labore beauftragt. Diese haben die neuen Wirkstoffkombinationen hergestellt und verschiedene Analysen der Haltbarkeit durchgeführt. Die Ergebnisse aus den Kopplungen mit weiteren Wirkstoffen sind positiv. Die Stiftung wird die Phase *Forschung und Entwicklung des biologischen Carriers* voraussichtlich Ende 2017 rein spendenfinanziert abschließen. Alle Aufwendungen bis zu diesem wichtigen Meilenstein konnten mit rund 60.000 Euro an Spenden und sehr viel ehrenamtlichem Engagement durch die Stifter und die unterstützenden Wissenschaftler finanziert werden.

Rechtliche Aspekte

Die Herstellung der an Albumin gebundenen Stoffe ist nach dem Deutschen Arzneimittelgesetz unter bestimmten Voraussetzungen zulässig. So hat die Stiftung durch eine renommierte Medizinrechtskanzlei die rechtlichen Rahmenbedingungen klären lassen:

Herstellung nach Arzneimittelgesetz (AMG):

Rezepturarzneimittel unterliegen nicht der Zulassungspflicht und ihre Produktion ist in Apotheken gemäß § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG als eine im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs liegende Herstellung ohne arzneimittelrechtliche Herstellungserlaubnis zulässig. Bedingung hierfür ist, dass das Arzneimittel in einer Apotheke entsprechend einer vorliegenden Verordnung für einen Patienten individuell hergestellt wird und nicht nur untergeordnete Herstellungsschritte in der Apotheke erfolgen.

Das bedeutet, dass MTX-HSA bzw. weitere Wirkstoffkombinationen unter Beachtung der gesetzlichen Voraussetzungen als Rezeptur- oder Defekturarzneimittel ohne Zulassung und ohne eine Herstellungserlaubnis in Apotheken hergestellt und abgegeben werden dürfen.

Gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 4a AMVV (Arzneimittelverschreibungsverordnung) muss bei einem Arzneimittel, das in der Apotheke hergestellt werden soll, die Zusammensetzung nach Art und Menge angegeben werden. Beispiele für ärztliche Verordnungen sind:

- 100,0 mg MTX an 10,00 g HSA
- 91,0 mg MTX an 9,10 g HSA
- 81,5 mg MTX an 8,15 g HSA

Die Herstellung von an Albumin gebundenen Stoffen wie Methotrexat-HSA, Doxorubicin-HSA, Aminofluorescein-HSA oder Curcumin-HSA ist zudem auch nach § 13 Abs. 2b AMG in Laboren zur Eigenherstellung von Arzneimitteln durch den behandelnden Arzt möglich.

Lagerung und Dosierung

Um die Lagerfähigkeit für MTX-HSA zu bestätigen, hat die *Stiftung Albumin-Carrier-Therapie* über neun Monate MTX-HSA bei Raumtemperatur und bei +4 Grad Celsius lagern und kontinuierlich die Veränderungen analysieren lassen. Bei gekühlter Lagerung hat sich über den Zeitraum von neun Monaten kein Qualitätsverlust gezeigt. Die Kontrollmessung bei Raumtemperatur ergab eine Lösung der Bindung. MTX-HSA sollte daher gekühlt und dunkel gelagert werden. Ein ungekühlter Transport hingegen ist möglich. Allerdings ist MTX lichtempfindlich und sollte ebenfalls dunkel transportiert werden.

In einer Dosierungsstudie des DKFZ zu MTX-HSA wurde mit 50 mg pro m² Körperoberfläche (KOF) alle zwei bis vier Wochen die mittlere tolerierbare Dosis (MTD) festgestellt. Studienteilnehmer berichteten als erstes von Stomatitis, wenn die Dosierung zu hoch ausgefallen war.⁹ Bislang ist der Stiftung kein Fall bekannt, in dem ein Patient über Stomatitis klagte, obwohl die Patienten 50 bis 60 mg per m² Körperoberfläche (KOF) MTX-HSA alle zwei bis drei Wochen – je nach Größe und Durchblutungssituation des Tumors – erhalten haben. Patienten berichten, dass sie keine spürbaren Nebenwirkungen während der Therapie mit MTX-HSA hatten.

Keine Kostenübernahme durch Krankenkassen

Die gesetzlichen und privaten Krankenkassen übernehmen die Kosten für an Albumin gebundene Wirkstoffe bislang nicht. Allerdings wurden durch die zuständigen Sozialgerichte Frankfurt und Nürnberg in zwei Fällen gesetzliche Kassen zur Übernahme der Kosten von MTX-HSA verpflichtet:

Am 29. Januar 2015 wurde die Techniker Krankenkasse bei einem rezidiven Glioblastom (WHO-Grad IV) zur vorläufigen Übernahme u.a. für das „begehrte MTX-HSA“ verpflichtet. Die Techniker Krankenkasse legte gegen diese Entscheidung Beschwerde vor dem Bayerischen Landessozialgericht ein, nahm diese aber mit Schreiben vom 2. April 2015 zurück. Die Entscheidung ist seither rechtskräftig.¹⁰ Am 4. September 2014 wurde die Barmer GEK zur vorläufigen Kostenübernahme für eine Kombinationstherapie aus MTX-HSA in Verbindung mit Curcumin i.v. bei einem metastasierenden Nierenzellkarzinom verpflichtet.¹¹

Ausblick

Mittelfristig will die Stiftung zusammen mit Kliniken und weiteren Forschungseinrichtungen die ersten neuen klinischen Studien in Auftrag geben. Auch die nächste Phase soll wieder spendenfinanziert durchgeführt werden.

Autor:

Michael Denck

Stiftung Albumin-Carrier-Therapie

Hannah-Arendt-Straße 40

60438 Frankfurt am Main

Tel. +49 (0)69-69 8 69-172

E-Mail: m.denck@albumin-carrier-therapie.org

www.albumin-carrier-therapie.org

Literaturverzeichnis

- 1 Eschen N, Bauder-Wüst U et al.: Aminopterin human serum albumin conjugate (AP-HSA): uptake and cytotoxic effects in tumor cell lines, In: Int. J.Clin. Pharmacol.Therapie, 2002
- 2 Hartung G, Kremer P, Stehle G et al.: Phase I study of methotrexate-albumin in a bi-weekly intravenous bolus regimen in cancer patients, In: Proc. ASCO 19, 2000
- 3 Phase II study to assess the efficacy and tolerability of methotrexate-albumin (MTX-HSA) in the first line chemotherapy of patients with advanced malignant mesothelioma, 2002
- 4 Vis A, van der Gaast A et al.: A phase II trial of methotrexate-human serum albumin (MTX-HSA) in patients with metastatic renal cell carcinoma who progressed under immunotherapy. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2002; 49:342-5
- 5 Kremer P: Albumin als Carrier zur laserinduzierten Fluoreszenzdiagnostik und Chemotherapie maligner Tumoren. Habilitationsschrift an der Universitätsklinik Heidelberg, Abteilung für Neurochirurgie, 2002
- 6 Wunder A: Zellphysiologische und tierexperimentelle Untersuchungen zur Behandlung der rheumatischen Arthritis mit albumingebundenem Methotrexat. Habilitationsschrift an der Universität Heidelberg, 2000
- 7 Sinn H: Patentschrift zur Herstellung und Verwendung des Konjugats Methotrexat-Albumin als Mittel zur Immunsuppression bei GvHD, Nr. EP 1732611 A1, 2005
- 8 Deutsche Krebsforschungszentrum, Meldung vom 28.Mai 2010
- 9 Hartung G et al.: MTX – Applikations Schema aus Phase I Trial of Methotrexate-Albumin in a Weekly Intravenous, Bolus Regimen in Cancer Patients in Clinical Cancer Research Vol. 5, 753–759, April 1999
- 10 Breitzkreutz F: Sozialgericht Nürnberg verpflichtet Techniker-Krankenkasse zur Übernahme immunbiologischer Behandlung. BBP Rechtsanwälte & Fachanwälte von Mai 2015: www.dr-breitzkreutz.de
- 11 Deutsche Gesellschaft für Onkologie: www.dgo.de/informationen-fuer-patienten/gerichtsurteile