

## Klinikai kutatás és a nukleáris medicina

Dr. Garai Ildikó

ScanoMed Orvosi Diagnosztikai Oktató és Kutató Kft.

A biotechnológia, molekuláris diagnosztika, informatika századunkban végbemenő robbanásszerű fejlődése igen nagy hatással van a gyógyszerkutatásra is. Egyre több és egyre fajlagosabb molekulák kerülnek kifejlesztésre az innovációban érdekelt gyógyszercégek által, ezek közül számos eljut a klinikai kutatási fázisba, melynek végső eredménye határozza meg az új molekula jövőjét a gyógyszerpiacon. Hazánkban is egyre több klinikai központ kapcsolódik be ezekbe a nemzetközi gyógyszervizsgálatokba. A közleményben a képalkotó központok, s ezen belül is a nukleáris medicina szerepét foglaljuk össze.

*The rapid development of biotechnology, molecular diagnostics, and informatics in this century has a great influence on pharmaceutical research. A growing number of more and more specific molecules are developed by pharmaceutical companies involved in innovation. A substantial number of these reach the phase of clinical research, the final result of which determines the future of the molecule on the pharmaceutical market. More and more clinical centres join these international researches in Hungary as well. This study overviews the role of diagnostic imaging, more specifically, that of nuclear medicine.*

A klinikai vizsgálat olyan kutatás, amelybe embereket választanak be egy új gyógyszer, új orvosi eszköz vagy egy új beavatkozás hatásának elemzése céljából. A klinikai kutatás évszázadokra nyúlik vissza. James Lind skót hajóorvos 1747-ben a Salisbury hajón tengerészek kis csoportjával kísérletezett, különböző szereket próbálva ki a skorbut ellen. „A treatise of the scurvy” című könyvében a skorbut lehetséges kezelésére a citrusfélék fogyasztását ajánlotta. Ez volt a tudománytörténetben az első olyan kontrollált kísérlet, melynek során két vizsgált csoport eredményeit hasonlították össze, ahol egy bizonyos tényező csak az egyik csoportban volt jelen, míg más tényezők azonosak voltak.

National Institute of Health (NIH) 5 különböző klinikai kutatási kategóriát különít el: 1) Terápiás vizsgálat: új gyógyszer vagy gyógyszerkombináció, új intervenció, sebészi beavatkozás, új sugárterápiás terv tesztelése. 2) Preventív vizsgálat: új út a betegség vagy annak kiújulásának megelőzésére. 3) Diagnosztikai vizsgálat: jobb diagnosztikai módszerek kialakítására. 4) Szűrő vizsgálatok: legjobb tesztek kidolgozására, hogy minél korábban és leghatékonyabban ki lehessen mutatni egy adott betegséget populációs szinten. 5) Életminőség vizsgálatok: a krónikus vagy gyó-

gyíthatatlan betegség életminőség javítására történő vizsgálatok.

A preklinikai vizsgálatok mindig megelőzik és megalapozzák a humán vizsgálatokat. Az in vitro laboratóriumi, ill. állatmodell kísérletek igazolják a humán alkalmazás biztonságát és várható eredményességét. Ezek rendszerint széles spektrumú kísérletek, melyek vizsgálják a dózis-toxicitás összefüggését, mérik az elsődleges hatékonyságot és leírják a molekula farmakokinetikáját, meghatározzák a maximális tolerálható dózist, LD50-t, ellenőrzik az embriotoxicitást. Ez jelenti az első lépcsőt ahhoz a döntéshez, hogy az adott molekula, módszer bekerüljön-e a humán kutatásba.

A nukleáris medicina ezen belül a radiokémia, ill. műszerek fejlődése nagy hatással volt a preklinikai vizsgálatok szervezésére és kivitelezésére. Nagy érzékenységu és nagy felbontással rendelkező kisállat hibrid berendezések – nanoSPECT/CT, nanoPET/CT, újabban nanoPET/MR – piacra kerülésével a gyógyszerkutatás új lehetőségeket kapott. Egy új potenciális gyógyszermolekula pozitronsugárzó vagy gammasugárzó izotóppal való jelölésével igen pontos biodisztribúciós térképet kaphatunk, pontosan jellemezhetjük a molekula szervezetben való viselkedését, szervezetre való hatását (1.a, 1.b ábra).



1.a ábra  
Patkány pajzsmirigy Tc99m pertechnetát SPECT/CT vizsgálata (CroMed)



1.b ábra  
NanoSPECT/CT készülék (Mediso)

A humán vizsgálatokat fázis I-IV típusra osztjuk. A Fázis I vizsgálat az első lépést jelenti az emberi alkalmazásban. Választ ad arra kérdésre, hogy hogyan hat a molekula az emberi élő szervezetre, mennyi a biztonságosan adható dózis. A vizsgálatot általában kevés önkéntes bevonásával (15-80 egyén) végzik, de mégis a kivitelezése több hónapot vesz igénybe. Nemcsak potenciális terápiás molekulák, hanem ígéretes diagnosztikumok, radiofarmakonok is így kerülhetnek be a rutin alkalmazásba.

A Fázis II vizsgálat célja a molekula adott betegségre való hatásának tesztelése és a mellékhatás észlelése. Tanulmányozza, hogy alkalmas lesz-e majdan gyógyításra, nálójában úgy viselkedik-e a (beteg) szervezetben, ahogy azt az addigi kutatások alapján vártuk. Talán ez a legkritikusabb pontja a gyógyszerkutatásnak. Itt dől el, hogy a molekulából lesz-e gyógyszer, diagnosztikum stb., vagy sem. Ezt a vizsgálatot több száz beteg bevonásával, több független centrumban végzik, legtöbbször randomizáltan és vakon. A kivitelezése a beteg beválasztástól az értékelésig több hónaptól akár egy-két évig is tarthat. Így került bevezetésre a nukleáris kardiológiában ma már mindennap alkalmazott MIBI (metoxi-izobutil-izonitril) is [2].

A klinikai gyógyszerkutatás azonban nem állhat meg ezen a ponton, további vizsgálatokat igényel annak igazolása, hogy az új molekula mennyivel jobb, az adott kérdés/terápia megválaszolására/alkalmazására, mint a korábban ismert módszerek, más gyógyszerekkel interakcióba lép-e, szélesebb alkalmazásnál kialakul-e mellékhatás (fázis III-IV vizsgálat).

Annak ellenére, hogy a gyógyszerfejlesztésre fordított összeg, a kutatás-technológia évről-évre növekszik, mégis a piacon megjelenő új készítmények számában csökkenés tapasztalható. Minden 10 új molekulából várhatóan mindössze 1 molekula lép be csupán a klinikai kipróbálás fázisába, de a sikerességi ráta az új rákellenes gyógyszerek vonatkozásában még rosszabb, csak 5% körüli, mert nagyobb részük a klinikai kipróbálás valamely fázisában kiesik. Úgy tartják, ennek oka a kedvezőtlen toxicitási adatok mellett a nem megfelelő farmakokinetikai tulajdonságok jelenléte. Annak ellenére, hogy a preklinikai vizsgálatok egyre jobban modellezik az életfolyamatokat, felgyorsítva a gyógyszerjelöltek kiválasztását, mégsem adaptálhatók egy az egyben a humán alkalmazásra, mert nem tudják pontosan előre jelezni a molekula viselkedését az emberi szervezetben.

2006-ban az FDA (Food and Drug Administration) a Fázis 0 vizsgálatok engedélyezésével egy új fogalmat vezetett be a gyógyszerfejlesztés szótárába [3]. A Fázis 0 vizsgálatok kevesebb preklinikai vizsgálatot igényelnek, ahhoz képest, ami rendszerint szükséges a Fázis I vizsgálatához. Ebben a vizsgálatban ugyanis a kisszámú bevont önkéntes a várható terápiás dózis kevesebb, mint 1%-át (mikrodózis) kapja a vizsgálati gyógyszerből. Ez a típusú vizsgálat rövid idő alatt kivitelezhető – általában egy-két hétnél több időt nem vesz igénybe – és a rendkívül csökkentett dózis miatt nem várható toxikus mellékhatás fellépése, ugyanakkor a molekula humán környezetben való viselkedéséről egyértel-

mű bizonyítékok nyerhetők. Ettől az új programtól a gyógyszerkutatás fellendülését várják. Ilyen típusú vizsgálat tervezésénél figyelembe kell venni, hogy csak azok a molekulák alkalmasak a Fázis 0 vizsgálatra, melyek teljesen feltérképezett hatásmechanizmussal rendelkeznek, hiszen ha nem jól definiáljuk a hatás célpontját, akkor egy potenciálisan hatékony gyógyszert is elbukhat a fejlesztés során. A Fázis 0 vizsgálat nem ad választ azonban az ajánlott dóziszra, nem határozza meg a maximálisan tolerálható dózis mennyiségét, és nem ad egyértelmű biztonsági evidenciát, tehát e kérdések további vizsgálata elengedhetetlen.

A nukleáris medicina, mint molekuláris/funkcionális képalkotás a radiokémia, radiofarmakológia és a műszertechnikai fejlődés miatt a gyógyszerkutatásba több szinten is bekapcsolódhat, és a jövőben egyre nagyobb jelentőségűvé válik.

Pozitron vagy gammasugárzó izotópokkal megjelölhető potenciális terápiás molekulák viselkedését az emberi szervezetben nyomonkövethetjük PET vagy SPECT kamerával. hiszen kis dózisu izotóppal jelzett anyag szervezetbe való juttatásával pontos biodisztribúciós térképet kapunk, vizsgálhatjuk szöveti/szervi eloszlását, kötődését, metabolizmusát, kiválasztását. Egyre nagyobb igény jelentkezik olyan új diagnosztikumok kifejlesztésére, melyek a betegséget korai, – még szubklinikai állapotban – felismerik, pontos biológiai jellemzést adnak magáról a folyamatról, ami az időben elkezdett célzott terápia elengedhetetlen feltétele. A radiofarmakon kutatás azonban számos buktatóval küzd. Maga a fejlesztés nagy befektetést igényel – sugárvédelmi szempontok, engedélyeztetés, izotópok előállítási költsége, radiofarmakológiai laboratórium fenntartása, minőségbiztosítás – ugyanakkor a terápiás hatóanyagok piacához képest elenyésző a radiofarmakon felhasználók köre, ezért a várható megtérülés hosszú évekre tehető, vagy alig számolható. Tovább nehezíti a radiofarmakon fejlesztés ütemét, hogy egy-egy új diagnosztikum finanszírozása a legtöbb országban költséghatékonysági elven működik. Tehát először el kell kezdeni vele dolgozni, s számos már elvégzett vizsgálat alapján, összehasonlítva más diagnosztikai módszerrel bizonyítani kell az előnyét, hatékonyságát az új diagnosztikumnak. Így kerültek be a rutin diagnosztikai ellátásba pl. a Tcm99 jelzett gyulladási „kereső” anyagok, a szívizom perfúzióban szinten naponta használt MIBI, a sentinel nyirokcsomó megjelenítésére alkalmas Sentiscint (MediRadioPharma), vagy éppen a jelenkori tumordiagnosztikában elengedhetetlen FDG. Míg populációs betegségek esetén megfelelő támogatói finanszírozással megoldható egy-egy ilyen összehasonlító vizsgálat, ugyanakkor alacsony prevalenciájú betegségcsoportokban ennek kivitelezése csaknem lehetetlen. Talán ez az oka, hogy a legtöbb farmakon fejlesztés jelenleg akadémia központokban történik, ahol a cél a fejlesztés maga (publikáció), de ritkán jut el a piaci értékesítés lehetőségéig. Kiváló példa erre, a pozitron sugárzókkal jelzett nagyszámú specifikus tracerek megjelenése a nemzetközi irodalomban, melynek azonban kicsiny töredéke érhető el a kereskedelmi forgalomban [4].

A képalkotó technika az innovatív ipari kutatás-fejlesztésnek köszönhetően hihetetlen sebességgel fejlődik. Az utóbbi évtizedekben új berendezések SPECT, MRI, PET, CT és ezen technikák kombinációi (multimodális berendezések) rutin diagnosztikai eljárássá alakultak át biztosítva ezzel a mm-es felbontást és az igen magas érzékenységet molekuláris és morfológiai képalkotásban. Ezen berendezések szinte észrevétlenül lépnek be a diagnosztikai ellátásba a képalkotó laboratóriumok anyagi lehetőségének megfelelően. Kreatív gondolkodású klinikai kutatóknak köszönhetően újabb és újabb metodikák bevezetésével javítják a diagnosztikus hatékonyságot.

A képalkotó központok gyógyszerkutatásban való részvételének döntő hányadát mégis az képviseli, mikor egy már elfogadott képalkotó protokoll/farmakont használunk egy új terápiás gyógyszer/beavatkozás/módszer hatékonyságának mérésére, régebbi terápiás alkalmazások eredményességével való összehasonlításra. Ahhoz, hogy egy terápiás hatást pontosan, objektíven mérni tudjunk nukleáris medicinális, molekuláris képalkotó módszerekkel, szükségünk van egy ún. biomarker molekulára, amely objektíven méri, és értékeli a normál és patológiás biológiai folyamatokat, vagy egy terápiás beavatkozás farmakológiai válaszát, és természetesen egy leképező eszközzel. Több klinikai gyakorlatban alkalmazott radiofarmakon lehet egy-egy ilyen biomarker molekula, mint pl. az  $^{18}\text{F}$ -FDG, Tc99m MDP, Tc99mMIBI, Tc99m-Tectrotyd stb. (2a/b/c ábra). Ugyanakkor egyre több új biomarker molekula válik ismertté és alkalmazhatóvá (1. táblázat).

A gyógyszerkutatásban a tervszerűség, a kiszámíthatóság garantálja a biztos eredményt. A képalkotó központok részvétele a gyógyszerkutatásban azonban buktatókat rejt

#### Lehetséges jövőbeli biomarkerek:

- Proliferációs markerek:  $^{18}\text{F}$ FLT
- Aminosav transzporterek:  $^{18}\text{F}$ ACBC,  $^{18}\text{F}$ -tyrosine,  $^{18}\text{F}$ -DOPA
- Hypoxia jelző:  $^{18}\text{F}$ MISO
- Növekedési factor expresszió megjelenítő: **Her 2**,  $^{68}\text{Ga}$ -Fab'2 **Herceptin**\*
- Apoptosis:  $^{18}\text{F}$ -annexin

#### 1. táblázat

##### Lehetséges jövőbeli biomarkerek

magában. Egy-egy földrajzi határokon átívelő multicentrikus tanulmányban sok-sok képalkotó központ vesz részt, akik különböző gyártóktól vásárolt radiofarmakont használnak, a vizsgálatokat eltérő típusú, életkorú és fejlettségű kamerákon végzik, eltérő „hazai” protokollal. S nem egyforma a leletező orvosok gyakorlati tapasztalata, szakmai felkészültsége. Maga a leképezési technika is számos buktatót rejt magában (2. táblázat).

#### • Technikai faktorok:

- Kalibrációs eltérés a PET scanner és a dózis kalibrátor között
- Scanner kalibráció időzítése
- Reziduális aktivitás a fecskendőben
- Injektálás vs. kalibrációs idő
- Adminisztráció pontatlansága

#### • Fizikai faktorok:

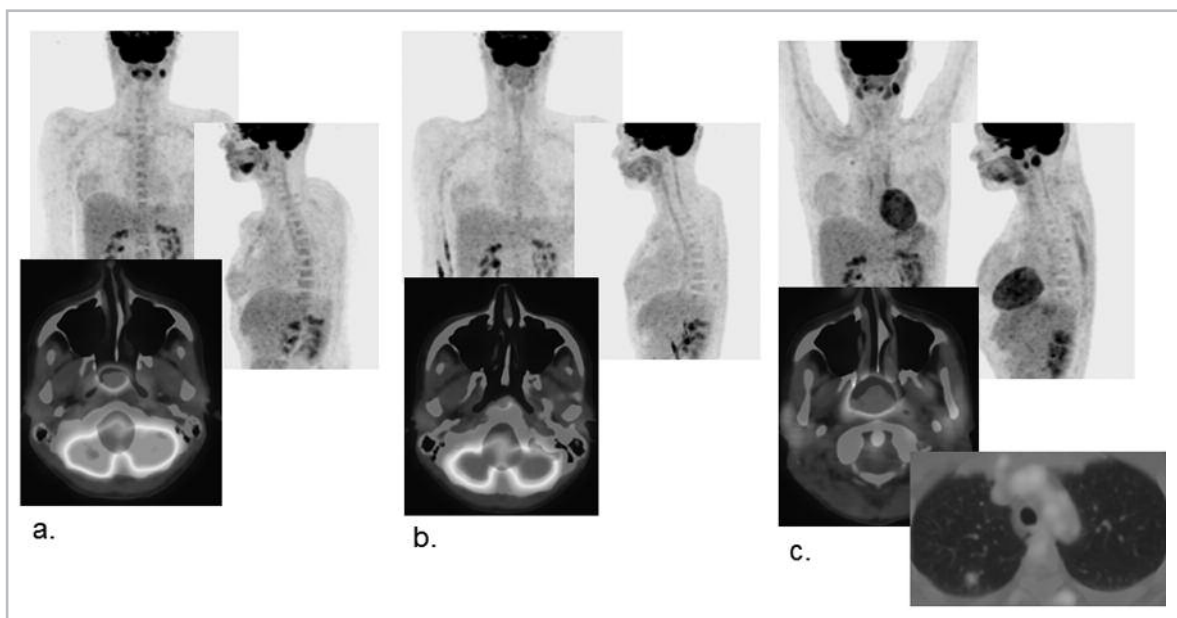
- Kamera gyűjtési paraméterei
- Rekonstrukciós algoritmusok
- Kontrasztanyag használat
- ROI kijelölés pontatlansága

#### • Biológiai faktorok:

- Eltérés az uptake időben
- Beteg elmozdulása, légzése
- Vércukorszint
- Testsúlyváltozás a követési időben

#### 2. táblázat

##### PET/CT leképezési technika buktatói



2. ábra

*F18 FDG, mint „követő” biomarker. 35 éves nőbeteg nasopharyngeális laphámsejtes rák diagnózissal került primer F18 FDG PET/CT vizsgálatra. a) melyen a primer daganat intenzíven halmozta az FDG-t, és egy metasztatikus nyirokcsomó is ábrázolódott a nyak bal oldalán. b) 5 hónappal később radio-kemoterápiát követően kontroll PET/CT vizsgálaton komplett metabolikus remissziót definiáltunk. c) 2 év múlva ismételt F18 FDG PET/CT vizsgálat a primer folyamat kiújulását és tüdőáttét megjelenését igazolta.*

Az eredmények összevethetősége érdekében azonban a standardizáció elengedhetetlen. A standardizációra való törekvés a képalkotó laboratóriumok, a szakmai képviselő és a vizsgálatot kezdeményező cégek közös érdeke. Ennek érdekében a szakmai társaságok pl. az amerikai nukleáris medicina társaság (SNM – Society of Nuclear Medicine) létrehozott egy klinikai gyógyszervizsgálati hálózatot (clinical trial network) melyhez bármely nukleáris medicinai képalkotó központ csatlakozhat [5]. A hálózatba bekapcsolódó laboratóriumokat és azok kameráit minősítik, vállalják a diagnosztikai szakmai továbbképzését. E klinikai gyógyszerhálózat célja hogy biztosítja az orvosi funkcionális képalkotás minőségi követelményeit a szponzor gyógyszercegek felé, multi-site klinikai vizsgálatokat szervezzen új PET tracerek befogadására, melyekre nincs finanszírozó (pl. F18-MISO, FLT) és nem utolsó sorban multi-site betegregisztert működtet, hogy összehasonlíthó és/vagy költséghatékonyabb vizsgálatokat lehessen végezni, amely felhasználható egy esetleges jövőbeli befogadás érdekében. A standardizáció

másik lehetséges módja, ha a vizsgálatot kivitelező CRO (clinical research organisation) cég egy központi ún. core imaging laboratóriumot üzemeltet. A központi képalkotó centrum több funkciót lát el. Egyrészt kapcsolatot tart fenn a vizsgálatba bekapcsolódó képalkotó központokkal egy ún. „technical evaluation form” adatlap kitöltésével pontosan felméri a képalkotó laboratórium lehetőségeit, kapacitását. Kidolgozza a diagnosztikai protokollt, mely részletesen tartalmazza mind a leképezés technikáját, mind az értékelés szempontjait. Szükség esetén tréningek – rendszerint elektronikus – szervezésével és folyamatos kontrollal, mely központi értékelés is lehet – garantálja a leképezés és az értékelés egységes voltát [6].

A képalkotó központok, s ezen belül a nukleáris medicina a modern gyógyszerkutatásban egyre hangsúlyosabb szerepet kap. A képalkotó központok gyógyszerkutatásban való részvétele egyrészt sok nehézség, másrészt lehetőség és kihívás, de mindenképp egy nemzetközi mércével mért magas színvonalú szakmai munkát jelent.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Maddahi J, Czernin J, Lazewatsky J, Huang SC, Dahlbom M, Schelbert H, Sparks R, Ehlgren A, Crane P, Zhu Q, Devine M, Phelps M. Phase I, first-in-human study of BMS747158, a novel 18F-labeled tracer for myocardial perfusion PET: dosimetry, biodistribution, safety, and imaging characteristics after a single injection at rest. *J Nucl Med.* 2011 Sep;52(9):1490-8. Epub 2011 Aug 17.
- [2] Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, Boucher CA, Picard M, Holman BL, Fridrich R, et al. Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med.* 1989 Mar;30(3):301-11
- [3] Kummar S, Rubinstein L, Kinders R, Parchment RE, Gutierrez ME, Murgo AJ, Ji J, Mroczkowski B, Pickeral OK, Simpson M, Hollingshead M, Yang SX, Helman L, Wiltout R, Collins J, Tomaszewski JE, Doroshov JH. Phase 0 clinical trials: conceptions and misconceptions. *Cancer J.* 2008 May-Jun;14(3):133-7.
- [4] Schwaiger M, Wester HJ. How many PET tracers do we need? *J Nucl Med.* 2011 Dec;52 Suppl 2:36S-41S.
- [5] Graham MM. The Clinical Trials Network of the Society of Nuclear Medicine. *Semin Nucl Med.* 2010 Sep;40(5):327-31.
- [6] Seibyl J, Marek K, Zubal IG. The role of the core imaging laboratory in multicenter trials. *Semin Nucl Med.* 2010 Sep;40(5):338-46

## A SZERZŐ BEMUTATÁSA



**Dr. Garai Ildikó** 1990-ben végzett a DOTE általános orvosi karán. 1995-ben radiológiából, 1999-ben izotópdiaosztikából szerzett szakorvosi képesí-

tést. 2004-ben PhD tudományos fokozatot kapott. 2006-tól a ScanoMed Kft. (korábban PET-CT OD Kft.) orvos-szakmai vezetője. 2011-től a Debreceni Egyetem címzetes egyetemi docense.