

5 Zusammenfassung

Patienten mit einem Glioblastom haben trotz Entfernung des kontrastmittelaufnehmenden Tumors und nachfolgender Bestrahlung und/oder Chemotherapie nur eine mediane Überlebenszeit von etwa 12-14 Monaten, da es in den allermeisten Fällen zu einem Lokalrezidiv, in einigen Fällen auch zu einer diffusen Infiltration des gesamten Hirns kommt (Deen et al. 1993).

Derzeitiger Standard bei der Behandlung eines Glioblastoms ist die möglichst vollständige Resektion des kontrastmittelaufnehmenden Tumors mit nachfolgender Strahlentherapie und konkomitanter und adjuvanter Therapie mit Temozolomid. Unter dieser Therapie wurde eine Steigerung der 2-Jahres-Überlebensrate auf 26 % im Vergleich zu 8 % bei alleiniger Strahlentherapie erreicht. Die mediane Überlebenszeit betrug 15 vs. 12 Monate, das progressionsfreie Überleben 7,2 vs. 5 Monate. (Stupp et al. 2004). Diese Ergebnisse zeigten die gleiche Tendenz wie in anderen Studien mit simultaner Radiochemotherapie und palliativer Gabe von Nitrosoharnstoffderivaten. Die 2-Jahres-Überlebensrate erhöht sich, während das mediane Überleben nur wenig steigt. Eine mögliche Erklärung ist, daß Patienten, die auf diese Substanzen ansprechen, von einer längeren Gabe profitieren, während die Non-Responder weiterhin nicht auf die Therapie reagieren.

In einer Metaanalyse von 10 randomisierten Studien zur Chemotherapie des malignen Glioms beim Erwachsenen wurde eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 2 Monate festgestellt (hazard ratio 0,85, 95% CI, $p < 0,0001$). Die Überlebensrate nach einem Jahr erhöhte sich von 40 % auf 46 %. Es gab keine Hinweise darauf, dass der Effekt der Chemotherapie vom Alter, dem Geschlecht, der Histologie, dem Karnofsky-Index, oder dem Ausmaß der vorangegangenen Resektion abhängt (Glioma-Meta-analysis-Trialists-Group 2002). Bei der Einschätzung dieser Daten ist allerdings zu beachten, dass in den Studien anaplastische Astrozytome und Glioblastome nicht getrennt wurden, und Glioblastome allein eine schlechtere Prognose haben.

Die intraoperative Resektionskontrolle mittels 5-ALA kann die Vollständigkeit der Resektion des kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteils verbessern. Außerdem erhöht sich der Anteil der Patienten mit progressionsfreiem Überleben nach 6 Monaten signifikant (Stummer et al. 2006). Jedoch kann die Chemotherapie und auch die Resektionskontrolle mittels 5-ALA das Auftreten eines Rezidivtumors nicht verhindern (Stummer et al. 2000; Stupp et al. 2004; Stupp et al. 2005; Stupp und Weber 2005; Stummer et al. 2006).

Bei Rezidiv-Tumoren ist eine erneute Operation mit einer erhöhten Morbidität verbunden. Die Infektionsrate ist bis zu 3-mal höher als bei der ersten Operation (Harsh et al. 1987; Landy et al. 1994). Die Indikationen für eine Reoperation sind nicht völlig gesichert. Allgemein anerkannt ist lediglich, dass der Karnofsky-Index mindestens 70 % betragen sollte (Young et al. 1981; Ammirati et al. 1987; Harsh et al. 1987; Landy et al. 1994). Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit einem

Glioblastom nach einer Rezidivoperation beträgt 14-36 Wochen, wobei die Überlebenszeit geringer ist, wenn nur die Operation, nicht aber eine zusätzliche Therapie durchgeführt wird (Young et al. 1981; Ammirati et al. 1987; Harsh et al. 1987; Landy et al. 1994). Bei Rezidivtumoren haben die bisher bekannten adjuvanten Therapieansätze incl. der Chemotherapie bei teilweise erheblichen Nebenwirkungen nur eine begrenzte Ansprechrate und Wirksamkeit. Diesen Patienten kann daher bisher oft keine therapeutische Option angeboten werden. Ein wichtiges Problem bleibt die intrinsische Chemoresistenz der Glioblastome gegen die bestehenden Medikamente (Petersdorf und Berger 1996). Die Bedeutung der Blut-Tumor-Schranke wird oft überschätzt. So wurden hohe Ansprechraten mit Medikamenten, die die Blut-Hirn-Schranke *nicht* leicht passieren, bei anderen Tumorentitäten erreicht (Sebag-Montefiore et al. 1992; Galanis et al. 1997).

Die Suche nach neuen, möglicherweise auch unkonventionellen Therapien, welche die Prognose von Patienten mit malignen Gliomen bei guter Lebensqualität verbessern können, ist daher von großer Bedeutung. Nach initialen Versuchen mit der als antimikrobiell bekannten Substanz Taurolidin konnte ein direkter antineoplastischer Effekt auf Hirntumorzellen nachgewiesen werden. Da Taurolidin wegen seiner speziellen antimikrobiellen Eigenschaften bei sehr vielen Patienten mit verschiedenen Applikationsformen eingesetzt wurde, waren auch die sehr geringen Nebenwirkungen sowohl bei lokaler als auch bei intravenöser Applikation bekannt. Die Kombination dieser Eigenschaften ermutigte uns, weitere umfangreiche experimentelle und klinische Untersuchungen zur antineoplastischen Wirksamkeit von Taurolidin durchzuführen.

Der antimikrobielle Wirkungsmechanismus von Taurolidin beruht auf einer chemischen Reaktion, wobei während des Metabolismus von Taurolidin entstehende reaktive Hydroxymethyl-Gruppen mit den freien Aminogruppen der Mureine der Bakterienzellwand und vieler Pilze reagieren (Pfirschmann 1985). Der antineoplastischen Wirkung liegt ein anderer Mechanismus zugrunde. Taurolidin, sein Metabolit Taurultam und das Derivat Taurultam-Glucose führen dosis- und zeitabhängig zu einer selektiven zytotoxischen Wirkung auf humane gliale Tumorzelllinien und ex-vivo-Glioblastomzellen. Die Wirkstoffe führen dosisabhängig zu einer Verminderung bzw. Verhinderung der Koloniebildung humaner glialer Tumorzelllinien und ex-vivo-Glioblastomzellen. Die Konzentration, die für die antineoplastische Wirkung erforderlich ist, liegt deutlich unter der antibakteriell effektiven Konzentration. Taurolidin ist wirksamer als Taurultam und Taurultam ist wirksamer als Taurultam-Glucose. Dies beruht möglicherweise auf dem hohen Glucoseanteil von Taurultam-Glucose, der hinsichtlich des festgestellten Wirkungsmechanismus protektiv wirkt. Die antineoplastische Wirkung scheint zum wesentlichen Teil auf der Induktion des programmierten Zelltodes Typ II (Autophagie) über die Freisetzung von AIF (Apoptosis Inducing Factor) und konsekutiver Bildung von ROI (Reactive Oxygen Intermediates) zu beruhen. Zu einem deutlich geringeren Anteil scheint auch der klassische Caspase-abhängige programmierte Zelltod Typ I beteiligt zu sein. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass es möglicherweise im Bedarfsfall zur Verschiebung der Relation dieser beiden am Zelltod

beteiligten Prozesse kommen kann. Die VEGF-Exprimierung wird durch alle 3 Wirkstoffe zeit- und dosisabhängig vermindert. Dies spricht für einen zusätzlichen anti-angiogenetischen Effekt dieser Substanzen.

Im Hinblick auf die intravenöse Anwendung wurden Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Taurolidin nach repetitiver intravenöser Infusion und zum Abbau von Taurolidin in Serum und Vollblut mittels HPLC-MS durchgeführt. Im humanen Serum liegt Taurolidin hauptsächlich in Form seiner Metabolite Taurultam (75 %) und Taurinamid (25 %) vor. Das instabile Taurolidin lässt sich deshalb nicht direkt nachweisen. Die HPLC-MS-Methode gestattet einen sehr präzisen und empfindlichen Nachweis von Taurultam und Taurinamid. Die Summe der Metabolite Taurultam und Taurinamid bleibt im Blutserum stabil, während im Vollblut ein zeit-, konzentrations- und temperaturabhängiger Abbau erfolgt. Dieser Abbau vollzieht sich in einer ersten schnellen Phase mit Bindung an die Erythrozyten, und in einer zweiten langsameren, linearen Phase mit enzymatischer Metabolisierung. Die durchschnittliche Serumkonzentration von Taurolidin bei Anwendung dieses Infusionsschemas erreichte den zytotoxisch wirksamen Bereich. Das Verteilungsvolumen von Taurolidin ist etwa 66-mal, das von Taurultam etwa 377-mal größer als das Plasmavolumen. Das spricht dafür, dass die Gewebekonzentrationen von Taurolidin und Taurultam deutlich höher als die Plasmakonzentrationen sind. Die repetitive Infusion von Taurolidin ist für diese Indikation die therapeutisch richtige Applikationsform.

Im Rahmen einer Studie wurden Patienten mit einem nach „Standardtherapie“ rezidivierenden/progredienten Glioblastom einer intravenösen Taurolidinthherapie unterzogen. Die Patienten erhielten über 6 Wochen 5-mal pro Woche je 4 Infusionen Taurolidin intravenös appliziert. Die Infusionstherapie mit Taurolidin bei Patienten mit progredientem/rezidivierendem Glioblastom zeigte eine Ansprechrate von 61,5 %. Das mediane Überleben betrug für die Responder 23,7 Wochen im Vergleich zu 8,4 Wochen für die Non-responder (Log-Rank-test; $p < 0,001$). Bei den Respondern kam es zu einer Abnahme der Tumorgröße und der Kontrastmittelaufnahme im MRT-Bild sowie zu einer Reduktion des Aminosäurestoffwechsels im Tumor. Die Lebensqualität war stabil bzw. besserte sich bei den Respondern. Die Nebenwirkungen waren sehr gering. Hauptsächlich traten Polyurie und Elektrolytstörungen auf. Betrachtet man den Verlauf des Ansprechens, wäre zukünftig eine zyklische Therapie sinnvoll. Da bis zum Wirkungseintritt einige Wochen vergehen, sollte die Therapie so früh wie möglich begonnen werden. Weitere Studien sind erforderlich, um die Ergebnisse zu bestätigen und die Wirkung einer zyklischen Therapie zu untersuchen.

Die intravenöse Taurolidinapplikation ist eine mögliche nebenwirkungsarme Option zur Behandlung von Patienten mit einem Glioblastom (bzw. malignem Gliom).