

6. Zusammenfassung und Ausblick

Experimentelle Studien konnten nachweisen, dass durch die einmalige perioperative, intraperitoneale Therapie mit antiadhärenten und zytotoxischen Substanzen wie Taurolidin das intra- und extraperitoneale Tumorstadium vermindert werden kann. Allerdings stand die Instillation von Taurolidin hierbei immer in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der Tumorzell-Applikation, so dass die Daten den Einfluss der Substanz auf Tumoren in der Entstehung beziehungsweise im Frühstadium beschrieben. Zudem war unklar, ob die Supprimierung des Tumorstadiums durch direkte lokale oder systemische Effekte hervorgerufen wurde. Aus diesem Grund sollte in der aktuellen tierexperimentellen Studie zum einen der Einfluss einer intraperitonealen Instillation mit der intravenösen Taurolidin-Applikation auf fortgeschrittene intra- und extraperitoneale Tumoren verglichen werden, um eine lokale Wirkung von einer systemischen abzugrenzen. Zum anderen wurden zur Abklärung der Frage nach möglichen konzentrationsabhängigen tumorsupprimierenden Effekten steigende Taurolidinkonzentrationen verwendet.

Nach medianer Laparotomie erfolgten eine intraperitoneale und subkutane Applikation von Kolonadenokarzinomzellen. Am offenen Abdomen wurden die Tumorzellen über das Peritoneum verteilt. Anschließend erfolgte in Bauchlage die subkutane Injektion der Tumorzellsuspension. Die Wundverschlüsse erfolgten zweischichtig, die Operationszeiten betragen im Durchschnitt 30 Minuten. Nach vier Wochen wurde den Tieren (BD IX Ratten) gemäß der Randomisierung entweder ein Port in der rechten Vena jugularis interna oder in der Bauchhöhle platziert. Über diesen erfolgte in der folgenden Woche dreimal täglich die intravenöse oder intraperitoneale Applikation von Taurolidin in verschiedenen Konzentrationen. Im Anschluss an den Therapiezeitraum wurde die Portentfernung durchgeführt, nach weiteren vier Wochen wurden die Tiere durch eine CO₂-Inhalation getötet und obduziert. Die Veränderungen des Differentialblutbildes auf die Operationstraumata und auf die Applikation der therapeutischen Substanzen wurden ermittelt. Hierfür wurden 7 Tage vor der Tumorzellapplikation, 2 Stunden, 2 Tage sowie 7 Tage nach der Portimplantation und 28 Tage nach der Portexplantation peripher venöse Blutentnahmen durchgeführt.

Unabhängig von der Applikationsart konnte sowohl in der intravenös mit 2% Taurolidin behandelten Therapiegruppe als auch in der intraperitoneal therapierten 2% Taurolidingruppe eine Reduzierung des intraperitonealen Tumorgewichts im Vergleich zu der mit Ringer-Laktat behandelten Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Ebenso zeigte sich bei intravenöser Therapie

mit 3% Taurolidin ein verringertes intraperitoneales Tumorgewicht. Allerdings führte die Behandlung mit dieser Taurolidinkonzentration in der intraperitoneal therapierten Gruppe zu einer verstärkten Dissemination von Tumorknoten im Vergleich zur 2% Taurolidingruppe. Eine Beeinflussung des subkutanen Tumorgewichts durch eine Taurolidintherapie konnte nicht gezeigt werden. Bei der intravenösen Applikation von 3% TRD wurde vereinzelt eine temporäre Atemdepression bei den Tieren festgestellt. Weitere Nebenwirkungen wurden nach der Therapie mit Taurolidin in diesem Tierversuch jedoch nicht beobachtet. Perioperative Gewichtsveränderungen wurden in allen Gruppen gefunden und könnten in erster Linie durch den bei den regelmäßigen Inhalationsnarkosen und Applikationen auftretenden Stress bedingt gewesen sein. Leukozytenschwankungen im Differentialblutbild wurden in allen Gruppen in gleichem Maße beobachtet.

Die tierexperimentellen Daten bei fortgeschrittenen Tumoren konnten den in früheren Studien mit Tumoren im Frühstadium beschriebenen tumorsupprimierenden Effekt von Taurolidin in niedrigen Konzentrationen nach intraperitonealer und systemischer Applikation bestätigen. Eine Zunahme des tumorinhibierenden Einflusses auf solide Tumoren durch Taurolidinkonzentrationserhöhung konnte gezeigt werden. Es erscheint nahe liegend, dass der wirkungsvolle Mechanismus von Taurolidin bereits in die ersten Schritte der Tumorgenese, wie Adhäsionsvorgänge und nachfolgend der Anbindung der Tumoren an das Gefäßsystem, eingreift. Die in der Literatur beschriebene apoptose-induzierende Wirkung von Taurolidin scheint in hohen Konzentrationen ausreichend zu sein, um das Wachstum eines fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumors zu begrenzen oder gar zu hemmen. Ziel zukünftiger Arbeiten wird es daher sein, diesen Effekt auf molekularbiologischer Ebene näher zu untersuchen, um den genauen Pathomechanismus zu eruieren. Durch die Erforschung der Signalkette für Taurolidin, die zur Apoptose führt, sind gezielte Applikationsformen von Taurolidin oder auch die Kombination mit anderen Chemotherapeutika zur palliativen Therapie fortgeschrittener Tumorerkrankungen denkbar. Die Aufdeckung des detaillierten Pathomechanismus würde auch die Suche nach strukturähnlichen und analogen Substanzen von Taurolidin erlauben. Eine mögliche zukünftige Bedeutung von Taurolidin als wirksames Chemotherapeutikum wird derzeit untersucht. Zur Validierung von in tierexperimentellen Arbeiten gewonnenen, viel versprechenden Erkenntnissen wird in einer abgeschlossenen klinisch kontrollierten, randomisierten Multizenterstudie die klinische Relevanz der intraperitonealen Applikation von Taurolidin bei tumorresezierten Patienten am Menschen überprüft. Zielkriterien sind neben der

intraperitonealen und systemischen Zytokinproduktion (IL-1 β) sowie der Fibrinolyseaktivität im perioperativen Verlauf auch Rezidiv- und Überlebensraten.