

7 Zusammenfassung

An einem standardisierten tierexperimentellen Lebertumormodell wurde die zytostatische Effektivität von Paclitaxel in Abhängigkeit von der Applikationsweise und therapeutischen Formulierung untersucht.

Ziel dieser Studie war die Steigerung der Effizienz in der Behandlung des HCCs.

Die ermittelten pharmakokinetischen Daten zeigten, dass die lokoregionäre Applikation der intravenösen weit überlegen ist.

1) Lokoregionär versus systemische Therapie:

Bei der Applikation von 1 mg Taxol® lokoregionär haben wir eine 10fach höhere Anreicherung im Tumor und eine 3-4fach höhere Anreicherung im Tumorrand im Vergleich zur intravenösen Gabe von Taxol® gemessen. Die lokoregionäre Therapie verbessert das Tumortargeting gegenüber der systemischen Therapie.

2) Liposomen als Drug Carrier in der systemischen Therapie:

Die ermittelten pharmakokinetischen Daten zeigten, dass Liposomen als Drug Carrier das Tumortargeting in der systemischen Therapie erheblich verbessern: Im Tumor war die Anreicherung von SUV-Paclitaxel 20fach höher im Vergleich zur Applikation von herkömmlichen Taxol® und im Tumorrand war die Anreicherung von SUV-Paclitaxel 15fach höher im Vergleich zur Applikation von herkömmlichen Taxol®:

3) Stärkemikrosphären in der lokoregionalen Therapie:

Spherex® verbessert das Tumortargeting in der lokoregionalen Therapie: Bei der intraarteriellen Applikation von DSM- Paclitaxel wurde im Tumor eine doppelt so hohe Konzentration als ohne Embolisat gemessen, im Tumorrand war die Anreicherung annähernd gleich hoch wie ohne Embolisat.

Mit Liposomen als Drug Carrier verglichen, hat die lokoregionäre Therapie von Paclitaxel mit Embolisat jedoch einen geringen therapeutischen Effekt.

4) SUV- Liposomen in der lokoregionären Therapie:

Im Tumor war die Anreicherung von SUV-Paclitaxel lokoregionär 10fach höher als bei lokoregionären Applikation von originalem Taxol®, etwa 5-6-mal höher als bei der regionalen Applikation von Paclitaxel + Embolisat und 3 fach höher im Vergleich zur intravenösen Applikation von SUV-Paclitaxel.

Im Tumorrandbereich wurden noch höhere Konzentrationen gemessen: insgesamt 3-4fach höher als im Tumor. Bei der lokoregionären Applikation von SUV-Paclitaxel war die Anreicherung im Tumorrand 14fach höher als bei lokoregionären Applikation von originalem Taxol®, 10-12fach höhere Anreicherung als bei der regionalen Applikation von originalem Paclitaxel+ DSM und 4fach höhere Anreicherung im Vergleich zur intravenösen Gabe von SUV-Paclitaxel.

An den pharmakokinetisch ermittelten Daten geht hervor, dass SUV- Liposomen das Tumortargeting in der systemischen und lokoregionären Therapie in einem erheblichen Umfang verbessern.

5) 2 Drug Carrier (Stärkemikrosphären + Liposomen) in der lokoregionären Therapie:

SUV-Paclitaxel mit Embolisat lokoregionär verabreicht zeigt, dass die Anreicherung im Tumor doppelt so hoch und im Tumorrand annähernd gleich hoch ist im Vergleich zur lokoregionären Applikation von SUV- Paclitaxel ohne Embolisat.

Beim Vergleich der Taxol®- Anreicherungen im Tumor zwischen den intraarteriell therapierten Gruppen, zeigte die liposomale Applikation in Kombination mit Embolisation (SUV- DSM- Paclitaxel) eine 20 fache Konzentration, gefolgt von der reinen liposomalen Gabe (SUV- Paclitaxel) mit einer 10 fach höheren Anreicherung und der Kombination Paclitaxel + DSM gegenüber der lokoregionären Monotherapie (Taxol® i.a).

Bei allen anderen Gruppen war der Taxol® -Gehalt vergleichsweise gering.

Diese positiven Ergebnisse kommen durch 2 Faktoren zustande: 1. die lokoregionäre Darreichungsform der Substanz und 2. durch die Anwendung von Drug Carrier (SUV, DSM).

→ die liposomale Verkapselung ermöglicht einen besseren Transport des Medikaments in die Zelle als die Monosubstanz

→ die Kombination mit Spherex® führt durch eine passagere, periphere Chemoembolisation zu einer gesteigerten Akkumulation des Therapeutikums im gut durchbluteten Tumoranteil.

Diese Arbeit unterstreicht die Wirksamkeit der liposomalen Verkapselung des Zytostatikums Paclitaxels, die in Kombination mit dem flussverlangsamenden Embolisat Spherex® zu einer sehr hohen, selektiven Anreicherung des Therapeutikums im Tumorgewebe führt.