



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Untersuchung der Verträglichkeit und Pharmakokinetik von  
Doxorubicin-beladenen Drug-eluting Beads nach intraperitonealer  
Applikation im Großtierversuch**

Autor: Simon Binder  
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Keese

Das Krankheitsbild der Peritonealkarzinose stellt den behandelnden Arzt vor erhebliche therapeutische Probleme. Durch die schlechte Durchblutungssituation erreichen Chemotherapeutika in systemisch akzeptablen Dosen nur selten eine ausreichende Konzentration in den intraperitonealen Tumormetastasen. Als kurativer Ansatz steht die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie zur Verfügung. Doch auch heute noch kommt diese Therapie aufgrund strenger Selektionskriterien nur einem kleinen Patientenkollektiv zu Gute.

Eine lokale Therapie, die ohne eine Laparotomie als Zugangsweg auskommt, wäre daher eine gute Ergänzung zu den bisherigen Schemata. Ein Ansatz ist die intraperitoneale Applikation von Wirkstoffträgern, die das Agens retardiert und örtlich begrenzt freisetzen. Ein Vorversuch an Mäusen lieferte hierfür vielversprechende Ergebnisse.

Um die Sicherheit und Pharmakokinetik dieses Applikationsverfahrens besser untersuchen zu können, wurde an zehn deutschen schwarzköpfigen Fleischschafen ein Großtierversuch durchgeführt. Doxorubicin-beladenen Drug-eluting Beads wurden dabei intraperitoneal appliziert. Über einen Zeitraum von 28 Tagen fanden regelmäßig Blutentnahmen statt, bis die Versuchstiere zur histomorphologischen Beurteilung ihrer Organe sakrifiziert wurden. Die HE-Histologie zeigte, dass die DEBs am Applikationsort verblieben und weder lympho- noch hämatogen aufgenommen wurden. Der Organismus reagierte mit einer lokalen Fremdkörperreaktion, umkapselte die DEBs fibrinös und bildete Riesenzellen. Somit gelang das Konzept der gezielten Kompartiment-orientierten Therapie. Obwohl die applizierten Dosen hoch gewählt waren, war die höchste gemessene Plasmakonzentration an Doxorubicin mit 100,09 ng/ml vergleichsweise gering.

Außerdem war eine zeitlich retardierte Freisetzung festzustellen. Die Doxorubicin-konzentration fiel nach der erreichten Maximalkonzentration bis zum Ende des Versuches durchschnittlich nicht mehr unter den Wert von 6,78 ng/ml ab.

Als unerwünschte Arzneimittelwirkung trat bei allen Tieren initial eine makrozytäre Anämie auf, die im Verlauf von den meisten Tieren (über)kompensiert wurde. Keines der Tiere wies zu einem Zeitpunkt des Versuches eine Leukozytopenie auf. Auch kardial wurde – bei bekannter Kardiotoxizität des Doxorubicins – kein Versuchstier auffällig.

Sieben Versuchstiere erreichten den Endpunkt von 28 Tagen, drei Versuchstiere wurden aufgrund ihrer klinischen Symptome vorzeitig sakrifiziert. Sie imponierten mit Alopezie, Kachexie und erhöhter Temperatur. Makro- und mikroskopisch zeigte sich bei sechs der zehn Versuchstiere eine Peritonitis mit Aszites und disseminierten Fibrinbelägen, was auf die hohe lokale Toxizität des Doxorubicins zurückgeführt werden kann.

Nachdem eine systemische Ausbreitung der DEBs nach isoliert intraperitonealer Applikation nun ausgeschlossen werden kann, sollten weitere Versuche zur Dosisfindung stattfinden. Ziel sollte es sein, die Dosis so zu wählen, dass das Auftreten von Peritonitiden vollständig verhindert werden kann. Dann wird mit der intraperitonealen Applikation von Doxorubicin-eluting Beads ein neues Mittel zur Verfügung stehen, um die Therapie der Peritonealkarzinose nebenwirkungsärmer zu gestalten.