Änderung der Pharmakokinetik von Methotrexat durch Einschluß in Liposomen und die unterschiedliche Wirkung auf experimentell induzierte Tumoren

J.		Freise
V.		Diehl

Department Innere Medizin der medizinischen Hochschule Hannover, Hannover

Schlüsselwörter

Liposomen
Methotrexat
Pharmakokinetik
Tumoren

Zusammenfassung

Der Einschluß von Methotrexat in Liposomen verändert nicht nur -wie bekannt – die Pharmakokinetik dieses Zytostatikums, sondern führt auch zu einer stärkeren Reduktion von verschiedenen experimentell erzeugten Tumoren bei Ratten als freies Methotrexat.

Sonderdruckbestellungen an: Dr. J. Freise, Medizinische Hochschule, Hannover, Karl-Wiechert-Allee 9, D-3000 Hannover 61

Summary and Key Words

Encapsulation of methotrexate in liposomes does not only alter – as is generally known – the pharmacokinetics of the drug, but reduces the growth of some experimentally induced tumors in rats.

Liposomes- Methotrexate- Pharmacokinetics- Tumor tissue

Milz

Liposomenverkapseltes Methotrexat

Intravenös injiziertes Methotrexat verteilt sich innerhalb von Minuten im gesamten Organismus. Der gewünschte zytotoxische Effekt erfolgt nicht nur im Tumorgewebe, sondern auch im übrigen Organismus und führt dann zu den gefürchteten Nebenwirkungen. Methotrexat ist gut nierengängig und wird innerhalb kurzer Zeit über die Nieren ausgeschieden. Ein Ziel onkologischer Forschung ist, Applikationsformen zu finden, bei denen wirksame und nebenwirkungsreiche Medikamente wie z. B. Methotrexat bei gleichzeitiger Senkung der Nebenwirkungen im übrigen Organismus in einem gewünschten Zielorgan angereichert werden können. Eine interessante Möglichkeit zur Lösung dieses Problems bietet der Einschluß von Medikamenten in Lipidvesikeln, den sogenannten Liposomen.

Die Membran der Liposomen besteht hauptsächlich aus Phospholipiden, Cholesterin und anderen Lipoproteinen. Der Durchmesser der Liposomen variiert von 0,002 bis 2,0 µm. Der Einschluß von verschiedenen wasser- und fettlöslichen Substanzen in Liposomen ist relativ einfach durchzuführen. Liposomen werden nach systemischer Applikation bevorzugt

3- und phagozytotischer Aktivität aufgenommen. Liposomen werden nicht über die Nieren ausgeschieden und verbleiben im Blut und mit unterschiedlicher Konzentration in verschiedenen Organen, bis die Membranen der Liposomen intrazellulär durch metabolische Vorgänge abgebaut werden, nachdem die Liposomen intrazellulär aufgenommen wurden. Die in den Liposomen eingeschlossenen Medikamente werden nach der enzymatischen Spaltung der Liposomenmembranen intrazellulär freigesetzt. Das in-vivo-Verhalten der Liposomen kann in gewissen Grenzen folgendermaßen beeinflusst werden: durch Verwendung verschiedener Lipide, Änderung der Liposomengröße und Membranstruktur (ein-, zwei- oder multilamellar) und durch Beladen der äußeren Membran mit rezeptorspezifischen Molekülen oder Antikörper gegen bestimmte Gewebe. Die in den Liposomen eingeschlossenen Medikamente zeigen nun eine den Liposomen ähnliche Pharmakokinetik, die sich

Freise, Diehl: Liposomen – Methotrexat

Abb. 3. Ehrlich-Aszites-Tumor: Zellzahl pro Maus. MTX = Methotrexat. grundsätzlich von der Pharmakokinetik des Medikaments in freier Form unterscheidet. Das Verhalten der Liposomen im Organismus und vor allem die Liposomen-Zell-Interaktionen sind sehr komplex.

Die erste Beschreibung von Liposomen als Träger für Methotrexat erfolgte von Colley und Ryman [1] und später von Kimelberg [2] und unserer eigenen Gruppe [3]. Abbildung 1 zeigt die Elimination von freiem und liposomenverkapseltem Methotrexat aus dem Blut von Mäusen, und in der Abbildung 2 ist die Verteilung und Elimination in verschiedenen Mäuseorganen dargestellt. Um einen möglichen therapeutischen Effekt der Liposomenverkapselung am Beispiel des Methotrexats nachzuweisen, inokulierten wir Ehrlich-Aszites-Tumorzellen in die Bauchhöhle von Mäusen und begannen nach einer 2tägigen Pause eine 5tägige Therapie in drei randomisierten Gruppen mit physiologischer Kochsalzlösung, 0,25 mg freiem und 0,25 mg liposomenverkapseltem Methotrexat. Die Abbildung 3 zeigt, daß liposomenverkapseltes Methotrexat nach intravenöser Applikation die Tumorzellzahl pro Maus um die Faktoren 3 bis 4 im Vergleich zum freien Methotrexat senkt.

Kaye [4] berichtet, daß bei der Behandlung von experimentell induzierten Sarkomen das Verhältnis der maximal tolerierten

Dosis und der effektiven Tumordosis (LD_{50}/MED_{10}) beim Methotrexat um den Faktor 5 erhöht wird. Eine andere Mitteilung über liposomenverkapseltes Methotrexat wurde von Weinstein [5] und Weinstein et al. [6] gemacht. Sie schlossen Methotrexat in Liposomen ein, deren Lipide eine Übergangstemperatur hatten, die nur wenig oberhalb der physiologischen Körpertemperatur lag. In experimentell erzeugten Tumoren bei Ratten, die mittels Mikrowellen auf 42 °C erwärmt waren, konnte Methotrexat um den Faktor 4 im Tumorgewebe angereichert werden, wobei nachgewiesen wurde, daß das Methotrexat fast vollständig intrazellulär an Dihydrofolsäurereduktase gebunden war. Die Überlebenszeit der mit liposomenverkapseltem Methotrexat behandelten Ratten war signifikant verlängert.

Bisher ist unbekannt, ob das Prinzip der Liposomenverkapselung in der Onkologie einen Fortschritt bedeutet. Untersuchungen beim Menschen liegen nicht vor. Die vorliegenden tierexperimentellen Ergebnisse lassen jedoch die Vermutung zu, daß der Einschluß von Medikamenten in Liposomen das Verhältnis zwischen Wirkung- und Nebenwirkungs-dosis günstig beeinflusst.

Literatur

Colley, C. M. and Ryman, B. E.: Liposomes as carriers in vivo for methotrexate. Trans. biochem. Soc, vol. 3, 553rd Meet., London 1975.

Kimelberg, H. K.: Differential distribution of liposomes entrapped ³H-methotrexate and labelled lipids after intravenous injection in a primate. Biochim. biophys. Acta 448:531 (1976).

Freise, J.; Schäfer, G.; Schmidt, F. W. und Magerstedt, P.: Liposomen als Träger für Methotrexat. Z. Krebsforsch. klin. Onkol. 90: 187(1977).

Kaye, S. B.: Problems of cancer chemotherapy and drug directing using liposomes. 14th Harden Conf., Wye 1979.