

Frank Grochulla

Pharmakokinetik, Toxizität und Biodistribution von BSH ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) in Patienten mit Glioblastomen

Geboren am 29.03.1964

Reifeprüfung am 30.06.1983

Studium der Medizin vom WS 1985 bis WS 1991/92

Physikum am 25.08.1987 an der Medizinischen Hochschule Hannover

Klinisches Studium in Hannover

Praktisches Jahr in Hannover und in Ilanz/Schweiz

Staatsexamen am 21.05.1992 an der Medizinischen Hochschule Hannover

Promotionsfach : Neurochirurgie

Doktorvater : Prof. Dr. med. K. Pisco

Die vorgelegte Arbeit analysiert die Pharmakokinetik, Toxizität und Biodistribution von Bor-Sulfhydryl-Hydrid (BSH) in Patienten mit Glioblastomen. Zusätzlich wurde untersucht, ob es eine Korrelation gibt zwischen Zelldichte und Bor-Aufnahmen in Glioblastomen.

BSH dient als Borträger bei der Bor-Neutronen-Einfangtherapie (BNCT) und wird seit 1968 klinisch in Japan eingesetzt. Eine klinische Phase I Studie an Patienten mit Glioblastomen wurde 1997 in Europa gestartet.

Die in dieser Arbeit präsentierten pharmakokinetischen Daten über BSH in Patienten mit Glioblastomen stellen eine wichtige Voraussetzung für die Planung und Sicherheit der Bor-Neutronen-Einfangtherapie dar.

Insgesamt wurden die Daten von 64 Patienten aus Bremen (34), Österreich (13) und Japan (17) analysiert. Die Patienten erhielten vor der Tumoroperation intravenös BSH in Dosierungen zwischen 12 – 100 mg/kg Körpergewicht. Für die einheitliche Auswertung der Daten wurden die Dosierungen auf 100 mg/kg BSH angeglichen.

Die wasserlösliche Substanz BSH zeigt eine biphasische Kinetik, passend zu einem Zwei-Kompartiment-Modell. Die bestimmten pharmakokinetischen Parameter Clearance (Total body clearance, CL), Verteilungsvolumen im steady state (V_{ss}) und mittlere Verweildauer (MRT) zeigen in dieser Untersuchung für BSH hohe Werte.

Es ist daher anzunehmen, dass BSH vom zirkulierenden Blut einfach und schnell in ein peripheres Kompartiment gelangt und dort über einen langen Zeitraum verweilt, begleitet von einer langsamen Eliminationsphase. BSH wird hauptsächlich ($79.4 \pm 14.7\%$) über die Nieren ausgeschieden. Deshalb sollte bei der Planung für die BNCT die Nierenfunktion der Patienten besonders beachtet und kontrolliert werden.

Unter toxikologischen Gesichtspunkten erscheint nach Analyse der Daten von 56 Patienten BSH in einer Dosierung bis zu 100 mg/kg Körpergewicht als eine sichere und unbedenkliche Substanz.

Im Rahmen der pharmakokinetischen Untersuchungen dieser Arbeit erhielten insgesamt acht Patienten multiple BSH-Gaben intravenös, davon konnten sieben für die Pharmakokinetik ausgewertet werden. Die pharmakokinetischen Untersuchungen der multiplen BSH-Gaben sind für die klinischen BNCT-Studien von besonderem Interesse, da die Patienten während der klinischen Phase I Studie fraktioniert behandelt werden. Die Daten zeigen, dass eine Aufsättigung der Tumoren durch multiple BSH-Gaben erreicht werden kann. So sind die Bor-

Konzentrationen im Tumor nach multipler BSH-Gabe höher als nach BSH-Einzelgaben. Die hier vorgelegten Analysen der Pharmakokinetik der multiplen BSH-Gaben bilden eine wesentliche Grundlage für die Planung der BNCT in Europa.

Im Rahmen der Untersuchung der BSH-Aufnahme im Tumor zeigte sich eine gute Korrelation zwischen BSH-Konzentration im Tumor und den Zeitintervallen der BSH-Infusionen. BSH akkumuliert im Tumor sehr schnell nach der Infusion, danach nimmt die BSH-Konzentration im Tumor langsam kontinuierlich ab. Angeglichen auf 100 mg/kg BSH waren die durchschnittlichen Werte der Bor-Konzentration im Tumor (T_{adj}) 37.1 ppm, die durchschnittlichen Werte im Blut zum Zeitpunkt der Tumorexstirpation (B_{adj}) 35.2 ppm. Die T/B-Ratio lag im Durchschnitt bei 1.53.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der optimale Zeitpunkt für die BNCT 12-18 Stunden nach der Infusion liegt. In diesem Zeitraum liegt die T/B-Ratio über eins und die Bor-Konzentration im Tumor über 30 ppm.

Die Analyse der Korrelation zwischen Zelldichte und BSH-Aufnahme in Glioblastomen war ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit und zeigte im Gegensatz zum BPA (β -Boronophenylalanin, Coderre, 1998) keine positive Korrelation. Die Differenzen zwischen BSH und BPA bezüglich der chemischen Struktur und der Mikrodistribution in Gliomen einerseits und die verschiedenen Methoden der Studien andererseits scheinen die Gründe für die unterschiedlichen Resultate zu sein. Die selektive Aufnahme von BSH in zellulären und nicht-nekrotischen Arealen von Glioblastomen wurde bereits von einigen Untersuchern (Ceberg 1995, Haritz 1992, Haselsberger 1994) nachgewiesen und kann zweifelsfrei als gesichert angesehen werden. Eine darüber hinaus gehende positive Korrelation zwischen Zelldichte und BSH-Aufnahme in Glioblastomen konnte anhand dieser Untersuchung jedoch nicht nachgewiesen werden. Dieses Resultat ist möglicherweise ein Hinweis darauf, dass ein wesentlicher Anteil der infundierten BSH-Dosis extrazellulär aufgenommen und gespeichert wird. In der Zukunft sind sicher weitere Studien erforderlich, um die Mechanismen der Aufnahme und der Distribution von BSH in Tumorzellen erklären zu können.

Im Anhang wird der klinische Verlauf von zwei Patienten aus der Neurochirurgie des Zentralkrankenhauses St. Jürgenstrasse Bremen dargestellt, die in der ersten Patientengruppe (insgesamt 10 Patienten) der klinischen Phase I Studie der BNCT teilgenommen haben.

Das Ziel der klinischen Phase I Studie ist die Evaluierung der maximal tolerablen Strahlendosis und die Bestimmung der limitierenden Toxizität der Neutroneneinfangtherapie mit BSH in Glioblastompatienten. Bisher konnte die erste Gruppe mit 10 Patienten abgeschlossen und ausgewertet werden, dabei zeigte sich eine mittlere Überlebensdauer von 10.4 Monaten nach der Operation bzw. 9.4 Monate nach der Bestrahlung mit BNCT.

Nach Auswertung der Daten zur Erhebung der Toxizität kann BNCT in der Startdosis als sicher bezeichnet werden. Lediglich in einem von 10 Patienten zeigte sich eine strahlenbedingte vaskuläre Läsion mit klinisch-neurologischen Defizit. Die geplante Dosisescalation für die zweite Patientengruppe konnte aufgrund dieser Ergebnisse vorgenommen werden.

Insgesamt sind die Ergebnisse der bisher durchgeführten präklinischen und klinischen Studien vielversprechend und lassen hoffen, dass mit der BNCT in Zukunft eine effektivere Therapie für diese infauste Tumorerkrankung des zentralen Nervensystems zur Verfügung steht.