



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Evaluation eines enzymimmunologischen Testverfahrens für die
Messung von Humanserumalbumin-gebundenem Methotrexat im
Rahmen einer klinischen Phase-I-Prüfung**

Autor: Steffen Wilhelm Heeger
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. W. Queißer

Makromolekulare Träger für Zytostatika sind ein neuer Ansatz, um die Chemotherapie gezielt an Tumoren wirken zu lassen und so den Therapieeffekt bei verminderten Nebenwirkungen zu optimieren. Ein solcher Wirkstoff ist das albumingekoppelte Methotrexat (MTX-HSA), das in präklinischen Untersuchungen eine hohe Anreicherung im Tumorgewebe von Versuchstieren bei deutlich verlängerter, albumintypischer Halbwertszeit zeigte. MTX-HSA sollte in die Phase-I-Prüfung im Menschen übernommen werden. Da zu befürchten war, daß die Substanz bei der zunächst geplanten wöchentlichen Gabe kumulieren könnte, war erforderlich, eine Meßmethode zu schaffen, die eine Bestimmung der Plasmaspiegel erlauben würde. Hierzu wurde ein konventioneller homogener Enzymimmunoassay (EMIT[®]-MTX-Test) mit dem Syva Solaris[®] Analysesystem an die Messung von MTX-HSA adaptiert und dessen Eigenschaften evaluiert. Eine Eichkurve zur Bestimmung von MTX-HSA in humanem Plasma konnte mit MTX-HSA-Standards bei einer gegenüber dem konventionellen Verfahren um den Faktor 1,5 erhöhten Reagenzienkonzentration generiert werden. Sie umfaßte einen Konzentrationsbereich zwischen 0-2,0 µmol/l MTX gebunden an HSA. Der Test erwies sich als präzise, richtig und sensitiv im Sinne klinisch-chemischer Standardanforderungen. Die Präzision innerhalb der Serie rangierte von 2,0 bis 7,2 %, die Präzision zwischen den Serien von 1,8 bis 10,7 %. Es wurde die analytische Richtigkeit des Tests mit 88-99 % ermittelt. Klinisch relevante Interferenzen von freiem MTX im Plasma mit dem EMIT für MTX-HSA waren angesichts Konzentrationen bis maximal 1 % am gesamten MTX-HSA nicht zu erwarten. Wie am Beispiel von zwei Patienten der Phase-I-Studie gezeigt werden konnte, war der EMIT-Test für pharmakokinetische Messungen der Substanz geeignet.

In die Phase-I-Studie wurden insgesamt 17 Patienten eingeschlossen. In einem wöchentlichen Modus erhielten sie bis zu acht Injektionen MTX-HSA; bei einem Dosisescalationsschema von 20, 40, 50 bis zu 60 mg/m² MTX gebunden an HSA. Zielsetzung der Studie war das Nebenwirkungsprofil von MTX-HSA, die Dosis-limitierende Toxizität (DLT) und die maximal tolerable Dosis (MTD) zu ermitteln. Grad 3 Stomatitis nach CTC-Kriterien war die häufigste DLT. In dieser Ausprägung trat diese Nebenwirkung erstmals bei einem Patienten der Dosisgruppe 50 mg/m² nach wiederholten Applikationen auf; ebenso in zwei weiteren Fällen der Dosisgruppe 60 mg/m². Bei einem Patienten war eine Thrombozytopenie dosislimitierend; bei einer weiteren Patientin eine schon aus der Vorbehandlung bekannte Hauttoxizität. Weitere nennenswerte Nebenwirkungen blieben aus. Für das wöchentliche Applikationsschema wurde die MTD auf die Gabe von vier Dosen MTX-HSA à 50 mg/m² definiert. Die wöchentliche Therapie ist wegen Kumulation der Substanz für eine Dauertherapie nicht geeignet. Ein Ansprechen auf die Behandlung zeigten zwei Patienten mit Nierenzellkarzinom und ein Patient mit Pleuramesotheliom. Unter Weiterführung der Therapie in 2-4 wöchentlichen Intervallen konnten bei diesen Patienten Remissionsdauern von 14 bis über 30 Monaten erreicht werden.