



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

**Charakterisierung der Pharmakokinetik von Methotrexat-Albumin
(MTX-HSA) im Menschen bei wöchentlicher intravenöser Gabe**

Autor: Marion Kränzle
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. W. Queißer

Makromolekulare Träger für Zytostatika werden genutzt, um die Chemotherapie gezielt an Tumoren wirken zu lassen. Ein solcher Wirkstoff ist das am Deutschen Krebsforschungszentrum entwickelte albumingekoppelte Methotrexat (MTX-HSA), das in präklinischen Untersuchungen eine hohe Anreicherung im Tumorgewebe von Versuchstieren bei deutlich verlängerter, albumintypischer Halbwertszeit zeigte. In der vorliegenden Arbeit wurden Daten zur Pharmakokinetik von MTX-HSA im Menschen bei einem wöchentlichen intravenösen Applikationsschema erhoben. Die Plasmaspiegelmessungen von MTX-HSA erfolgten mit einem modifizierten EMIT®-MTX-Test mit dem Syva Solaris® Analysesystem. Bei 17 Patienten einer ersten Phase-I-Studie und drei Heilversuchspatienten konnte das albumintypische Verhalten der Substanz auch im Menschen belegt werden. Bereits nach Einzelgabe war bei 5 ausgewählten Patienten, bei denen die Plasmaspiegel engmaschig über 2 Wochen verfolgt werden konnten, eine deutlich verlängerte terminale Eliminationszeit zu erkennen. Der Kurvenverlauf der Plasmaspiegel während der ersten 72 Stunden deutete eine kompartimentabhängige Kinetik des Konjugats mit einer oder mehr Verteilungs- und Eliminationsphasen an. Dies konnte durch die Anpassung der Plasmaspiegelkurven nach wöchentlicher Mehrfachgabe an Kompartimentmodelle belegt werden. Für die Berechnungen wurde das Pharmakokinetikprogramm „TopFit 2.0“ eingesetzt. Bei 11 von 17 Patienten bewährte sich das 2-Kompartimentmodell, bei 6 von 17 das 3-Kompartimentmodell am besten. Derzeit ist es nicht möglich, sich auf ein einziges für alle Patienten gültiges Modell festzulegen. Für die Berechnung der mittleren terminalen Halbwertszeit von allen 17 Patienten der Studie wurden daher die Werte der Eliminationsphase des jeweils günstigsten Kompartimentmodells („best fit“) zugrundegelegt. Dabei errechnete sich ein Wert von 21,3 +/- 12,2 Tagen, der dem Erwartungswert des humanen Albumins (19 Tage) recht genau entspricht. Folglich erklärte sich auch die Kumulation des Konjugats unter der wöchentlichen Applikation, die bereits aufgrund der erst nach Mehrfachgaben einsetzenden Toxizität vermutet worden war. Dabei kam es zu maximalen Plasmakonzentrationen eine Stunde nach Injektion in der 60 mg/m² Gruppe nach 7 Wochen bis zu 132 µmol/l und zu maximalen Basisspiegeln (Trough-level) bis 54 µmol/l. Die lange Eliminationskinetik resultierte auch in hohen AUC-Werten, die dosisabhängig im Mittel bis zu 4972 µmol x h/l in der 60 mg/m² Gruppe erreichten. Das Verteilungsvolumen (V_{ss}) von MTX-HSA mit einem Mittelwert von 12 l für alle Patienten entspricht in etwa dem doppelten Plasmavolumen eines Menschen und verdeutlicht, daß das Konjugat weitgehend im zentralen Kompartiment verbleibt. Aufgrund der langen Plasmaverweildauer des Konjugats können, wie an den 3 Patienten in der Erhaltungstherapie gezeigt werden konnte, effektive Wirkspiegel von MTX-HSA zwischen 5 bis 20 µmol/l im Plasma auch mit verlängerten Applikationsintervallen von 3-4 Wochen erreicht werden.