

Dominik Scharpf  
Dr. med.

## **Pharmakodynamisches Arzneimittelmonitoring von Mycophenolsäure zur individualisierten Immunsuppressionstherapie bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematodes**

Geboren am 30.10.1982 in Freiburg  
2. Staatsexamen am 18.11.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktormutter: Priv.Doz. Dr. med. Claudia Sommerer

Das Immunsuppressivum Mycophenolsäure (MPS) konnte sich in den letzten Jahren im Bereich der Transplantationsmedizin, in Kombination mit weiteren Immunsuppressiva, durchsetzen und wird nun auch immer häufiger im Rahmen der Erhaltungstherapie bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Das Wirkprinzip der Mycophenolsäure besteht in der reversiblen Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), einem Enzym das bei der Synthese von Guanosinnukleotiden im Rahmen des de-novo-Pathways eine Schlüsselrolle einnimmt. Hierdurch kommt es zur Proliferationshemmung von Lymphozyten, die im Rahmen der Autoimmunerkrankung Systemischer Lupus Erythematodos (SLE) körpereigenes Gewebe angreifen. Zur remissionserhaltenden Dauertherapie erhalten viele Patienten die an einem SLE erkrankt sind derzeit eine MPS-Dosis (MMF oder EC-MPS) von 2 g pro Tag. Auf diese MPS-Standarddosis reagieren die einzelnen Patienten jedoch unterschiedlich, weswegen Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen keine Seltenheit darstellen. Hierdurch steigt jedoch das Risiko für eine erneute Aktivierung des SLE stark an. Im Rahmen dieser Arbeit sollten daher Einflussfaktoren der IMPDH-Aktivität ermittelt werden, die das interindividuell unterschiedliche Ansprechen auf eine MPS-Therapie erklären könnten. Über die Bestimmung der IMPDH-Aktivität vor und während einer MPS-Therapie bei SLE-Patienten, sowie bei Patienten die an keiner Autoimmunerkrankung litten, sollte dies untersucht werden. In einem weiteren Schritt sollte ermittelt werden in wieweit es möglich ist die Immunsuppressionstherapie für den einzelnen Patienten mit Hilfe eines kombinierten pharmakodynamisch-pharmakokinetischen MPS-Monitoring individuell zuzuschneiden. Im Gegensatz zum weit verbreiteten pharmakokinetischen (PK) Monitoring, das die MPS-Therapie über die Messung der MPS-Konzentration im Plasma überprüft, wird beim pharmakodynamischen (PD) Monitoring die direkte Wirkung der MPS am Zielenzym gemessen, wodurch Aussagen über die biologische Wirkung der Immunsuppression möglich sind. Die Messung der IMPDH-Aktivität erfolgte in der vorliegenden Arbeit über die Bestimmung der Nukleotidproduktion an mononukleären Zellen über eine nicht-radioaktive Methode unter Verwendung der HPLC-Technik.

Die Ergebnisse zeigten eine hohe interindividuelle Variabilität der IMPDH-Aktivität vor Therapiebeginn (pT-IMPDH), welche das unterschiedliche Ansprechen auf eine nachfolgende MPS-Therapie ausreichend erklärt. Es zeigte sich zusätzlich ein Einfluss des Geschlechtes auf die Höhe der pT-IMPDH, männliche Patienten wiesen im Durchschnitt eine höhere Enzymaktivität auf. Die autoimmune Genese des SLE hatte jedoch keinen Einfluss auf die pT-IMPDH. Des Weiteren zeigte sich, dass Einzelmessungen der IMPDH-Aktivität vor und während einer MPS-Therapie keine validen Rückschlüsse auf die Auftretenshäufigkeit von MPS-assoziierten Nebenwirkungen sowie Rezidiven der Grunderkrankung zulassen. Auch konnte die direkte Messung der IMPDH-Aktivität nicht durch eine zuverlässige Schätzung mit Hilfe von Surrogatparametern ersetzt werden.

Die Ergebnisse des 12-stündigen kombinierten pharmakodynamisch-pharmakokinetischen

MPS-Monitorings der SLE-Patienten zeigten erneut deutliche interindividuelle Unterschiede im Ansprechen auf die MPS-Therapie. Es konnte weder ein valider Zusammenhang zwischen MPS-Dosis und MPS-Plasmakonzentration, noch zwischen Enzymaktivität und korrespondierender MPS-Konzentration oder applizierter MPS-Dosis gezeigt werden. Auf den tatsächlichen Status der MPS-induzierten Immunsuppression des individuellen Patienten konnte deshalb nicht über die pharmakokinetischen Parameter oder die MPS-Dosis rückgeschlossen werden, dies war nur über die direkte Bestimmung der IMPDH-Aktivität möglich.

Es konnte des Weiteren gezeigt werden, dass eine Komedikation mit Protonenpumpenhemmern (PPI) zu einer Veränderung der PD – und PK – Parameter führt, weshalb PPI die Effektivität einer MPS-Therapie beeinflussen könnten. Bei der Korrelation der klinischen Daten der einzelnen Patienten mit den korrespondierenden Monitoringergebnisse zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen erhöhter Enzymgesamtaktivität (IMPDH-AEC<sub>12</sub>) und dem Risiko ein SLE-Rezidiv zu erleiden. Eine erniedrigte MPS-Tageskonzentration (MPS-AUC<sub>12</sub>) war ebenfalls mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert. Durch Kombination der beiden Parameter war es möglich das Auftreten von Rezidiven der SLE-Studienpatienten im weiteren klinischen Verlauf mit hoher Sensitivität und Spezifität zu erklären. Dies demonstriert den potentiellen Nutzen eines kombinierten pharmakodynamisch-pharmakokinetischen MPS-Monitorings für den klinischen Alltag.

Um die Durchführbarkeit eines PD-PK-Monitorings im klinischen Alltag zu erleichtern, wurde eine Limited-Sampling-Strategie ermittelt (C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), mit deren Hilfe die Anzahl der notwendigen Blutentnahmen von 12 auf 4 reduziert werden konnte.

Zusammenfassend demonstrieren die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit den potentiellen Nutzen eines pharmakodynamischen Monitorings einer MPS-Therapie für den individuellen Patienten. Hierdurch könnte zukünftig die sensible Balance einer MPS-Therapie zwischen insuffizienter und überschüssiger Immunsuppression besser kontrolliert werden. Über die Möglichkeit drohende Rezidive frühzeitig zu erkennen kann dem pharmakodynamischen Monitoring daher das Potential zugesprochen werden, den Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten positiv zu beeinflussen