

Timo Lamersdorf
Dr. med.

Pharmakokinetik von Mycophenolsäure, freier Mycophenolsäure und Mycophenolsäureglucuronid bei pädiatrischen und erwachsenen Nierentransplantatempfängern

Geboren am 04.01.1973 in Dieburg

Reifeprüfung am 26.05.1992 in Michelstadt

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis WS 1999/2000

Physikum am 28.08.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg/Krankenhaus Salem

Staatsexamen am 18.04.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: PD Dr. med. B. Tönshoff

MMF wurde 1996 in Deutschland zur immunsuppressiven Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation ohne Altersbeschränkung zugelassen. Die vorläufigen Dosierungsrichtlinien im Kindesalter orientierten sich jedoch vor allem an der auf die entsprechende Körperoberfläche der Kinder umgerechneten Erwachsenenendosis. In dieser Arbeit wurde daher in der Frühphase (1 und 3 Wochen) nach Nierentransplantation die Pharmakokinetik von MPA und des Hauptmetaboliten MPA-Glucuronid (MPAG) bei Kindern, die zweimal täglich $600 \text{ mg MMF/m}^2 \text{ KO}$ erhielten, mit derjenigen von erwachsenen Nierentransplantierten verglichen, die die Äquivalenzdosis von $2 \times 1 \text{ g MMF pro Tag}$ erhielten. Da MPA bei gesunden Probanden zu 97,5% an Serumalbumin gebunden ist und die pharmakologische Wirkung der freien MPA-Fraktion zugeschrieben wird, war die Analyse der freien (f) MPA von besonderem Interesse. Um zeitabhängige Veränderungen der Pharmakokinetik der genannten Parameter zu untersuchen, erfolgte in einer Längsschnittstudie eine vergleichende Untersuchung der Pharmakokinetik von MPA, fMPA und MPAG sowohl in der Initialphase als auch in der stabilen Phase (3 und 6 Monate) nach Nierentransplantation. Die Messungen der MPA-, fMPA- und MPAG-Plasmakonzentration erfolgte mit einer zuvor etablierten HPLC-Methode. Zusätzlich wurde

MPA bei 100 zufällig ausgewählten Plasmaproben mit einem neu eingeführten kommerziellen Immunoassay (EIA) gemessen.

Die MPA- und fMPA-AUC₀₋₁₂-Werte in der Frühphase nach Nierentransplantation lagen für Kinder und Erwachsene in einer vergleichbaren Größenordnung. Die ermittelten MPA- bzw. fMPA-AUC₀₋₁₂-Werte waren nicht altersabhängig verteilt und änderten sich in der Frühphase nach Nierentransplantation nicht signifikant. Die körperoberflächenadaptierte Dosierung von MMF bei pädiatrischen Patienten führt somit zu einer äquivalenten Medikamentenexposition wie bei erwachsenen Nierentransplantatempfängern. Es war jedoch eine ausgeprägte intra- und interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von MPA, fMPA und MPAG sowohl in der Frühphase als auch in der stabilen Phase nach Nierentransplantation zu beobachten. Eine fixe Dosierung von MMF kann somit zu einer individuell sehr unterschiedlichen Exposition gegenüber MPA führen. Ein auf Blutspiegelmessungen gestütztes therapeutisches „drug monitoring“ von MPA ist daher wahrscheinlich sinnvoll, um die immunsuppressive Therapie mit MMF sicherer und effektiver zu gestalten.

Die Transplantatfunktion gemessen an der glomerulären Filtrationsrate (GFR) zeigte keinen Einfluss auf die AUC₀₋₁₂-Werte der Gesamt-MPA, jedoch waren die GFR und die Serumalbuminkonzentration statistisch unabhängige Einflussfaktoren der freien MPA-Fraktion ($r^2=0,46$), da bei eingeschränkter GFR der renal eliminierte Metabolit MPAG akkumuliert und MPA aus der Serumalbuminbindung verdrängt. Diese Beobachtung ist klinisch relevant, da nach *in vitro*-Untersuchungen die pharmakologische Wirkung von MPA eine Funktion der freien Fraktion ist und somit bei Patienten mit Hypalbuminämie und/oder eingeschränkter Transplantatfunktion mit einer stärkeren immunsuppressiven Wirkung, aber auch mit häufigeren Nebenwirkungen unter einer MMF-Therapie gerechnet werden muß.

Verglichen mit der Frühphase stieg in der stabilen Phase nach Nierentransplantation die mittlere MPA-AUC₀₋₁₂ um 100% an, während die AUC₀₋₁₂-Werte der freien MPA konstant blieben und die freie MPA-Fraktion um 35% abfiel. Der Abfall der freien MPA-Fraktion ist u.a. auf den Anstieg der Serumalbuminkonzentration und die Verbesserung der Transplantatfunktion mit gesteigerter renaler Elimination von MPAG zurückzuführen. Da nur die freie MPA-Fraktion der Metabolisierung unterliegt, ist der Anstieg der AUC₀₋₁₂-Werte der Gesamt-MPA am ehesten Folge einer verminderten Metabolisierung von MPA. Aus ansteigender Gesamt-MPA-AUC₀₋₁₂ und abnehmender freier MPA-Fraktion resultieren die im Ver-

gleich zur Frühphase unveränderten AUC_{0-12} -Werte der freien MPA. Patienten unter einer fixen Dosierung von MMF sind damit trotz ansteigender Plasmakonzentrationen der Gesamt-MPA in der stabilen Phase nach Nierentransplantation keiner verstärkten immunsuppressiven Wirkung ausgesetzt.

Beim Methodenvergleich HPLC vs. EIA bestand für die Bestimmung der MPA-Plasmakonzentration zwischen beiden Methoden mit $r=0,98$ eine enge Korrelation. Aufgrund einer Kreuzreaktivität des MPA-Antikörpers mit dem zweiten relevanten MPA-Metaboliten AcMPAG wurden bei MPA-Bestimmungen mittels EIA systematisch ca. 25-30% höhere Werte ermittelt als mit der entsprechenden HPLC-Methodik.

Die Kombination mehrerer Messwerte im Rahmen pharmakokinetischer Kurzzeitprofile ergab eine gute Korrelation mit der $MPA-AUC_{0-12}$. Da die Erstellung von pharmakokinetischen Profilen über ein komplettes Dosisintervall sehr aufwendig ist, die $MPA-AUC_{0-12}$ aber den derzeit besten Prädiktor für die Exposition mit MPA darstellt, ist der Einsatz pharmakokinetischer Kurzzeitprofile z.B. im Rahmen zukünftiger Studien zur Pharmakodynamik von MPA zu diskutieren.