

Natalie Wagner

Dr. med.

**Untersuchung zum Zusammenhang pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Kenngrößen von Mycophenolatmofetil bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern unter einer immunsuppressiven Erhaltungstherapie mit Cyclosporin A, Mycophenolatmofetil und Methylprednisolon**

Geboren am 28.11.1974

Reifeprüfung am 13.06.1994 in Baden-Baden

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis WS 2001/2002

Physikum am 19.03.1997

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Neuchâtel (Schweiz), Richmond, Virginia (USA), Heidelberg

Staatsexamen am 08.11.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Burkhard Tönshoff

Die immunsuppressive Erhaltungstherapie post transplantationem ist eine wichtige Grundlage erfolgreicher Organtransplantationen. Die in dieser Studie untersuchte pädiatrische Patientengruppe wurde nach vorangegangener Nierentransplantation mit MMF, Cyclosporin A und Steroiden immunsuppressiv behandelt. Das Ziel dieser Studie war es, einen Zusammenhang zwischen pharmakokinetischen Kenngrößen von MPA und klinischen Ereignissen in Bezug auf die Wirksamkeit einer MMF-Therapie (Verhinderung von akuten AR) und in Bezug auf mögliche MMF-bezogene Nebenwirkungen darzustellen. Im zweiten Schritt sollte zur Optimierung einer MMF-Therapie ein therapeutischer Bereich für definierte PK-Parameter von MPA etabliert werden. Die bis dato durchgeführten Studien untersuchten lediglich erwachsene Patienten, während unsere Studie ein rein pädiatrisches Patientengut nach Nierentransplantation untersuchte. Zudem fand in früheren Publikationen die Analyse der freien MPA keine Berücksichtigung, obwohl nach *in vitro*-Untersuchungen die Plasmakonzentration der freien MPA für die immunsuppressive Wirkung relevanter als die Gesamt-MPA zu sein scheint.

Zunächst wurde die Pharmakokinetik von MPA bei einer Dosierung von 600 mg/m<sup>2</sup> KO zweimal täglich sowohl 1 und 3 Wochen (initiale Phase) als auch 3 und 6 Monate (stabile Phase) nach Nierentransplantation untersucht. Die Messungen der MPA-, fMPA- und MPAG-Plasmakonzentrationen erfolgten mittels HPLC. Es wurden sowohl Talspiegel gemessen als auch Konzentrations-Zeitkurven über 12 Std. ( $AUC_{0-12}$ ) von Gesamt-MPA und freier MPA (fMPA) berechnet. Zur Messung von MPA wurde zusätzlich ein relativ neuer Immunoassay EMIT<sup>®</sup> verwendet. Neben einer hohen intra- und interindividuellen Variabilität der PK-Daten sowohl in der initialen als auch in der stabilen Phase nach NTPL wurden in der ersten Woche post transplantationem niedrigere MPA- $AUC_{0-12}$ -Werte beobachtet als in der stabilen Phase. Diese traten insbesondere bei niedrigen Serumalbuminwerten, jüngerem Patientenalter und eingeschränkter Nierenfunktion auf. Da bei eingeschränkter Nierenfunktion der renal eliminierte Metabolit MPAG akkumuliert und MPA aus der Eiweißbindung verdrängt, ist die erniedrigte MPA-Exposition in dieser Phase am ehesten auf einen beschleunigten MPA-Metabolismus zurückzuführen, da nur die freie MPA der Metabolisierung in der Leber unterliegt.

Als nächstes sollte analysiert werden, welcher pharmakokinetische Parameter am besten geeignet ist, das Risiko einer akuten AR, aber auch MMF-bezogener Nebenwirkungen vorauszusagen. Mit Hilfe von ROC-Analysen für MPA- $AUC_{0-12}$  konnte ein Grenzwert von 33.8 mg x h/l (HPLC-Daten) bzw. 36.1 mg x h/l (EMIT<sup>®</sup>-Daten) definiert werden, unterhalb dessen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer akuten AR besteht. Der entsprechende Grenzwert für die MPA-Talspiegel betrug 1.2 mg/l (HPLC) bzw. 1.4 mg/l (EMIT<sup>®</sup>). Hingegen hatte die Bestimmung der Gesamt-MPA-Plasmakonzentration keine Bedeutung für die Risikoabschätzung MMF-bezogener Nebenwirkungen. Hierfür scheint die Bestimmung der fMPA-Plasmakonzentration relevanter zu sein. In unserer Untersuchung bestand ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Leukozytopenien und schwereren Infektionen bei fMPA- $AUC_{0-12}$ -Werten größer als 0.46 mg x h/l. Dieser Zusammenhang wurde mittlerweile von zwei anderen Arbeitsgruppen bestätigt.

Wir konnten zeigen, dass der Stellenwert des EMIT<sup>®</sup>-Assays in seiner diagnostischen Wertigkeit zur Beurteilung des Risikos einer akuten Abstoßungsreaktion der HPLC-Methode vergleichbar ist. Die Hypothese, dass der EMIT<sup>®</sup>-Assay durch die Erfassung des immun-suppressiv aktiven MPA-Metaboliten Acyl-MPAG der HPLC-Methode bzgl. der Risikoabschätzung akuter AR überlegen ist, ließ sich nicht verifizieren. Aufgrund der Kreuzreaktion des Antikörpers des EMIT<sup>®</sup>-Assays mit Acyl-MPAG lagen die EMIT<sup>®</sup>-Messergebnisse systematisch zwischen 6.2 % und 28.6 % höher als die mittels HPLC erhobenen Daten. Anhand dieser Ergebnisse konnte ein therapeutischer Bereich für die Parameter MPA- $AUC_{0-12}$  und

MPA-Talspiegel definiert werden, innerhalb dessen das Risiko für ein akutes Abstoßungsereignis wahrscheinlich minimiert werden kann. Der therapeutische Bereich für die MPA-AUC<sub>0-12</sub> mittels EMIT<sup>®</sup> wurde zwischen 35 und 70 mg x h/l und mittels HPLC zwischen 30 und 60 mg x h/l definiert. Der therapeutische Bereich für die MPA-Talspiegel liegt zwischen 1.3 und 4.5 mg/l bzgl. der mittels EMIT<sup>®</sup> erhobenen Daten und zwischen 1 und 3.5 mg/l bzgl. der mittels HPLC erhobenen Daten.

Da MPA-AUC<sub>0-12</sub>-Messungen aufgrund ihres zeitlichen und finanziellen Aufwandes für ein routinemäßiges therapeutisches Drug Monitoring nicht praktikabel sind, wurde eine verkürzte MPA-AUC ausgehend von insgesamt drei Blutabnahmen zu den Zeitpunkten 0, 75 Minuten und 4 Stunden nach Medikamenteneinnahme definiert. Da dieses MPA-Kurzprofil besser als die Talspiegel mit der MPA-AUC<sub>0-12</sub> korreliert und somit eine verlässlichere Aussage über die MPA-Exposition erlaubt, stellt dieser Ansatz einen vernünftigen und praktikablen Kompromiss für ein therapeutisches Drug Monitoring von MMF dar.

Folgende Argumente sprechen für ein therapeutisches Drug Monitoring von MMF: Eine interindividuell um den Faktor 10 variable Pharmakokinetik sowohl in der initialen als auch in der stabilen Phase nach NTPL, ein Anstieg der MPA-Exposition mit der Zeit nach NTPL, ein eindeutiger PK/PD-Zusammenhang und verschiedene Arzneimittelinteraktionen mit anderen in der Transplantationsmedizin üblichen Medikamenten wie Cyclosporin A und Glukokortikoiden. Die vorliegende Arbeit legt nahe, kann aber aufgrund ihres Designs nicht beweisen, dass durch ein therapeutisches Drug Monitoring die MMF-Therapie nach Nierentransplantation optimiert werden kann. Diese Hypothese wird derzeit durch eine große Studie an 900 Patienten nach Nierentransplantation geprüft, die randomisiert und prospektiv Wirksamkeit und Sicherheit einer MMF-Therapie bei Patienten mit einer fixen Dosierung (FD) vs. einer Konzentrations-kontrollierten (CC) Dosierung vergleicht (FDCC-Studie), um somit eine zweifelsfreie wissenschaftliche Grundlage für ein therapeutisches Drug Monitoring von MMF zu legen.