

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephrologie
der Medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von Sevelamer auf die Pharmakokinetik
von Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil
bei Patienten nach Nierentransplantation

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von
Franziska Buhle
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. U. Querfeld
2. Prof. Dr. med. P. Hoyer
3. Priv.-Doz. Dr. A. Bökenkamp

Datum der Promotion: 22.05.2007

Zusammenfassung

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln können zu Veränderungen ihrer Blutspiegel führen. Bei Absinken der Blutspiegel immunsuppressiver Medikamente kann es zu Abstoßungsreaktionen kommen; bei Ansteigen der Blutspiegel treten vermehrt Nebenwirkungen auf.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die pharmakokinetische Interaktion des phosphatbindenden Harzes Sevelamer (Renagel[®]) mit den Immunsuppressiva Cyclosporin A (CyA; Sandimmun Optoral[®]) und Mycophenolat Mofetil (MMF; Cellcept[®]) zu untersuchen. Sevelamer könnte dabei als enteral nicht-resorbierbares Harz einen Komplex mit CyA oder MMF bilden. Desweiteren könnte Sevelamer aufgrund seiner Eigenschaft, Gallensäuren zu binden, die Resorption oder den enterohepatischen Kreislauf beider Medikamente verändern.

Es wurden 10 erwachsene und 8 pädiatrische nierentransplantierte Patienten untersucht. Eine 12-Stunden-Kinetik (10 Punkte) für CyA und MPA (Mycophenolsäure, immunsuppressiv aktiver Metabolit des MMF) wurde jeweils am Tag 1 (ohne Sevelamer), am Tag 2 (nach einmaliger Sevelamer-Einnahme) und am Tag 7 (nach 4-tägiger Einnahme von Sevelamer) durchgeführt. Untersucht wurden die pharmakokinetischen Parameter Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC), Maximalkonzentration (c_{max}), Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration (t_{max}) und Talspiegel (c_{Tal}) jeweils für monoklonales CyA, polyklonales CyA und MPA.

Sevelamer zeigte kaum Einfluss auf die Pharmakokinetik von monoklonalem CyA. Die Bestimmung von CyA und Metaboliten mittels eines polyklonalen Assays ergab zwar eine signifikante Verminderung der AUC (um 13 bis 14 %) nach 4-tägiger Sevelamer-Einnahme, die jedoch im Hinblick auf die hohe intraindividuelle Variabilität der CyA-Kinetik als gering einzuschätzen ist. Dennoch erscheint es möglich, dass Sevelamer die Pharmakokinetik einzelner CyA-Metabolite beeinflusst. Ob verminderte Blutspiegel der CyA-Metabolite eine klinische Bedeutung haben, kann aufgrund mangelnder Kenntnisse ihres immunsuppressiven Potentials nicht sicher abgeschätzt werden.

Für Mycophenolat Mofetil resultierte dagegen bereits eine einmalige Einnahme von Sevelamer in einer signifikanten Verringerung der AUC (um 20 %) sowie der c_{max} (um 32 %). Im Hinblick auf die hohe intraindividuelle Variabilität der MPA-Pharmakokinetik

sind die Veränderungen zwar gering, eine Interaktion zwischen Sevelamer und MMF kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Solange keine weiteren Erfahrungen zur Interaktion zwischen Sevelamer und MMF vorliegen, muss von sinkenden MPA-Blutspiegeln bei gleichzeitiger Sevelamer-Therapie ausgegangen werden, welche sich negativ auf die Transplantatfunktion auswirken könnten. Eventuell kann durch zeitlich versetzte Einnahme beider Medikamente eine Interaktion vermindert werden.

Um der Gefahr einer Transplantatabstoßung vorzubeugen, wird empfohlen, sowohl die CyA- als auch die MPA-Blutspiegel zu Beginn einer Sevelamer-Therapie nierentransplantierter Patienten sorgfältig zu kontrollieren.

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Problemstellung	2
1.1.1.	Pharmakokinetisches Monitoring	2
1.1.2.	Pharmakokinetik und pharmakokinetische Interaktionen von Cyclosporin A	5
1.1.3.	Pharmakokinetik und pharmakokinetische Interaktionen von Mycophenolat Mofetil	8
1.1.4.	Das Problem der Hyperphosphatämie	10
1.1.5.	Sevelamer und seine Interaktionen mit anderen Medikamenten	13
1.2.	Zielstellung	17
2.	PROBANDEN UND METHODEN	18
2.1.	Studiendesign und Fallzahlschätzung	18
2.2.	Untersuchte Probanden	22
2.3.	Studienablauf	26
2.4.	Analytische Auswertung	29
2.5.	Datenerfassung und Statistische Auswertung	33
3.	ERGEBNISSE	36
3.1.	Ergebnisse der Pharmakokinetik für Cyclosporin A	36
3.2.	Ergebnisse der Pharmakokinetik für Mycophenolat Mofetil	46
3.3.	Compliance	50
3.4.	Unerwünschte Ereignisse	50
3.5.	Laborchemische Parameter der Ein- und Abschlussuntersuchung	50
4.	DISKUSSION	52
4.1.	Diskussion der Methoden	52
4.2.	Diskussion der Ergebnisse	57
4.2.1.	Interaktion von Sevelamer mit Cyclosporin A	57
4.2.2.	Interaktion von Sevelamer mit Mycophenolat Mofetil	60
4.3.	Zusammenfassung	67
5.	LITERATUR	69

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen meinen Dank aussprechen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Querfeld für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas sowie für die Korrektur des Manuskripts.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Anne-Kathrin Pieper für Ihre engagierte Betreuung dieser Arbeit. Ihr Wissen, ihre konstruktive Kritik und ihr Optimismus waren für mich von großem Wert.

Danken möchte ich auch Frau Dr. Mai aus dem Institut für Klinische Pharmakologie und Herrn Dr. Haffner, die mir während der Durchführung der Studie und darüber hinaus stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Pharmakologie danke ich für die angenehme Zusammenarbeit im Labor.

Mein ganz besonderer Dank gilt allen Probanden für ihre Teilnahme an der Studie.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern Marita und Christian Buhle für die Ermöglichung des Studiums und für die Unterstützung über all die Jahre bedanken.

Meinem Freund Florian Eckert danke ich für seine Liebe und Aufmunterung.

Erklärung

Ich, Franziska Buhle, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Der Einfluss von Sevelamer auf die Pharmakokinetik von Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil bei Patienten nach Nierentransplantation“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.