

# 1. EINLEITUNG

---

Nimmt ein Patient mehrere Arzneimittel gleichzeitig ein, können klinisch relevante Wechselwirkungen auftreten. Interaktionen zwischen Arzneimitteln können zur Verstärkung bzw. zur Schwächung ihrer pharmakologischen Wirkung oder zum verstärkten Auftreten von Nebenwirkungen führen. Oft werden Interaktionen erst dann in klinischen Studien untersucht, wenn bereits Fälle von unerwünschten Ereignissen nach Therapiebeginn mit einem neuen Medikament aufgetreten sind. So wurde z.B. die Interaktion von Johanniskraut mit dem Immunsuppressivum Cyclosporin A erst bekannt, nachdem es bei nierentransplantierten Patienten bereits zu erheblichen Reduktionen der Cyclosporin A-Blutspiegel, teilweise verbunden mit Transplantat-Abstoßung, gekommen war [2, 79].

Grundsätzlich können Medikamente bezüglich ihrer Pharmakodynamik oder bezüglich ihrer Pharmakokinetik interagieren. Pharmakodynamische Interaktionen betreffen die Wirkung eines Arzneimittels auf den Organismus. Sie sind immer dann zu erwarten, wenn zwei Wirkstoffe am gleichen Rezeptor, Erfolgsorgan oder Regelkreis bzw. an den gleichen Zielzellen synergistisch oder antagonistisch wirken. Pharmakokinetische Interaktionen beziehen sich auf den zeitlichen Verlauf der Konzentration eines Pharmakons im Organismus. Hierbei können alle Prozesse der Pharmakokinetik betroffen sein: die Resorption, die Verteilung, die Metabolisierung sowie die Exkretion. Als Folge pharmakokinetischer Arzneimittelinteraktionen kann der Blutspiegel eines Medikaments bis hin zu toxischen Konzentrationen ansteigen bzw. zu therapeutisch unwirksamen Konzentrationen absinken.

Der Phosphatbinder Sevelamer Hydrochlorid (Renagel®; im Folgenden als Sevelamer bezeichnet) ist zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Hämodialysepatienten zugelassen. Damit auch nierentransplantierte Patienten – bei zunehmender Transplantatinsuffizienz mit Entwicklung einer Hyperphosphatämie – von einer Sevelamer-Therapie profitieren können, ist es notwendig, die Interaktion von Sevelamer mit den gängigen Immunsuppressiva zu untersuchen.

Cyclosporin A (CyA) ist ein seit langem bekanntes, häufig eingesetztes Immunsuppressivum [122]. Eine Untersuchung der pharmakokinetischen Interaktion zwischen Sevelamer und CyA war Hauptgegenstand der vorliegenden Studie.

Immer häufiger wird Mycophenolat Mofetil (MMF) in Kombination mit CyA zur Immunsuppression eingesetzt. Mehrere Studien an nierentransplantierten Kindern und Erwachsenen zeigten eine verminderte Inzidenz akuter [19, 107, 119] und chronischer [89] Abstoßungsreaktionen unter Therapie mit MMF im Vergleich zu Placebo oder Azathioprin. Auch Patienten mit chronischer Transplantatnephropathie und CyA-induzierter Nephrotoxizität können von einer MMF-Therapie profitieren [38, 42, 69]. Bei Probanden mit Kombinationstherapie CyA/MMF wurde daher zusätzlich die Interaktion zwischen Sevelamer und MMF untersucht.

Die klinische Relevanz veränderter Blutspiegel von CyA und MMF zeigt sich in einem erhöhten Risiko für Abstoßungsreaktionen (bei verminderten Blutspiegeln) bzw. im verstärkten Auftreten von Nebenwirkungen und Toxizität (bei erhöhten Blutspiegeln) [74, 83, 90]. Die regelmäßige Bestimmung der Blutspiegel beider Immunsuppressiva insbesondere bei Therapiebeginn, zur Dosisanpassung sowie zur Untersuchung pharmakokinetischer Interaktionen ist daher unverzichtbar.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sevelamer bei Patienten unter 18 Jahren ist bisher nicht nachgewiesen [78, 122]. Das Fehlen klinisch fundierter Daten für die Arzneimitteltherapie im Kindesalter stellt ein großes Problem im klinischen Alltag dar. Mehr als die Hälfte aller Pharmaka, welche in Europa in der Pädiatrie eingesetzt werden, haben keine Zulassung für diese Patienten oder werden außerhalb der in der Zulassung festgelegten Bedingungen („off-label“) verwandt [29, 70]. Wurden die eingesetzten Arzneimittel nicht an Kindern untersucht, lassen sich häufiger Nebenwirkungen beobachten [112]. Kleinere Kinder zeigen eine andere Pharmakokinetik immunsuppressiver Medikamente mit ausgeprägterem Metabolismus und damit verbundener Notwendigkeit einer relativ höheren Dosierung (bezogen auf das Körpergewicht) [39, 40, 122]. Aus diesen Gründen wurden in die vorliegende Studie sowohl Erwachsene als auch Kinder eingeschlossen.

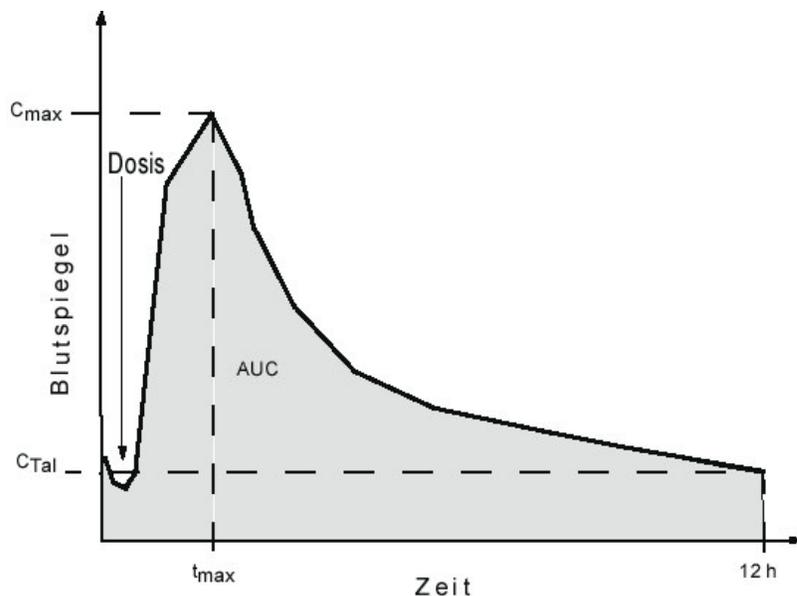
## **1.1. Problemstellung**

### **1.1.1. Pharmakokinetisches Monitoring**

Die Bestimmung der Blutspiegel eines Medikaments zu festgelegten Zeitpunkten wird als Pharmakokinetisches Monitoring bzw. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) bezeichnet.

net. Folgende Faktoren machen ein Medikament zu einem geeigneten Kandidaten für ein TDM:

- ein enger therapeutischer Bereich (Dosis, die zu den erwünschten therapeutischen Ergebnissen führt im Verhältnis zur Dosis, die zu Nebenwirkungen führt),
- eine hohe interindividuelle (zwischen verschiedenen Patienten) und intraindividuelle (bezogen auf den einzelnen Patienten) Variabilität,
- ein fehlender Zusammenhang zwischen eingenommener Dosis und therapeutischer Wirkung bzw. Nebenwirkung sowie
- ein nachgewiesener Zusammenhang zwischen Blutkonzentration und therapeutischer Wirkung bzw. Nebenwirkung.



**Abbildung 1:** Beispiel eines typischen Pharmakokinetikprofils

Typischerweise werden folgende pharmakokinetische Parameter eines Medikaments bestimmt (siehe Abbildung 1):

- die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the curve, AUC) als Maß für die in den systemischen Kreislauf gelangte Menge des Wirkstoffs,
- der Talspiegel einer Substanz, typischerweise gemessen unmittelbar vor der folgenden Medikation ( $c_{\text{Tal}}$ ),
- die höchste Konzentration (Maximalkonzentration,  $c_{\max}$ ) sowie
- die Zeit, welche nach Verabreichung notwendig ist, um die Maximalkonzentration zu erreichen ( $t_{\max}$ ).

### Pharmakokinetisches Monitoring des Cyclosporin A

Die Pharmakokinetik von Cyclosporin A (CyA) ist abhängig von der Art des Transplantats, dem Zeitpunkt der Transplantation, dem Alter und Geschlecht des Patienten, seinen Begleiterkrankungen, Ernährungsgewohnheiten und der Begleitmedikation [37]. Die intraindividuelle Variabilität der AUC von CyA in der Sandimmun Optoral®-Formulierung beträgt etwa 11 %, die Maximalkonzentration ( $c_{max}$ ) zeigt die größte intraindividuelle Variabilität von 14 bis 24 % [54, 62]. Eine hohe Variabilität während der Resorption wiederum gilt als entscheidender Risikofaktor für das Auftreten chronischer Abstoßungsreaktionen [65]. Es konnte gezeigt werden, dass die für CyA gemessenen Blutspiegel direkt die Calcineurin-Hemmung in vivo und damit die erreichte Immunsuppression reflektieren [53]. Desweiteren wurde ein Zusammenhang zwischen den pharmakokinetischen Parametern von CyA und dem Risiko für das Auftreten akuter Abstoßungsreaktionen bzw. dem Risiko für Nephrotoxizität und systemische Infektionen beobachtet [74, 77, 90]. Aus diesen Gründen stellt das TDM ein unverzichtbares Instrument in der CyA-Therapie dar.

Eine Messung der CyA-Spiegel im Blut innerhalb des gesamten 12-stündigen Dosierungsintervalls (bei zweimal täglicher Applikation) gilt dabei als die zuverlässigste Methode des Monitorings [40], ist jedoch sehr zeit- und kostenaufwendig. In der klinischen Praxis hat sich daher die Bestimmung des Talspiegels ( $c_{Tal}$ ) zur Verlaufskontrolle bei CyA-Therapie bewährt. Inwiefern der Talspiegel jedoch geeignet ist, die Gesamtexposition mit CyA zuverlässig abzuschätzen, bleibt umstritten. Stattdessen korreliert die CyA-AUC gut mit den Blutspiegeln zwei ( $c_2$ ) und drei ( $c_3$ ) Stunden nach Einnahme von Cyclosporin A [40, 109], welche sich jedoch für die Routinekontrolle bisher nicht durchsetzen konnten. Die Frage nach einem effizienten pharmakokinetischen Monitoring für CyA ist weiterhin Gegenstand zahlreicher Studien.

Untersucht werden zum einen die Spiegel der Muttersubstanz CyA (im Folgenden als monoklonales CyA bezeichnet), zum anderen die Spiegel der Muttersubstanz und Metabolite von CyA (im Folgenden als polyklonales CyA bezeichnet).

### Pharmakokinetisches Monitoring des Mycophenolat Mofetil

Obwohl das Therapeutische Drug Monitoring für Mycophenolat Mofetil (MMF) noch längst nicht zur klinischen Routine gehört, sprechen doch verschiedene Faktoren dafür: Die Gesamtexposition mit Mycophenolsäure (MPA, pharmakologisch aktiver Metabolit des MMF) zeigt insgesamt eine hohe interindividuelle Variabilität bei einheitlicher MMF-

Dosierung [10, 20, 116]. Die intraindividuelle Variabilität wird auf etwa 25 % geschätzt [14]. Die Pharmakokinetik ist abhängig vom Alter des Patienten [59], von der Proteinbindung sowie von Leber- und Nierenfunktion [66]. Die Bedeutung der Pharmakokinetik wird durch ihren direkten Bezug zur erreichten Immunsuppression unterstrichen: Die gemessene Hemmung der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) in den mononukleären Zellen zeigt deutlich einen parallelen Verlauf zur MPA-Konzentration im Serum mit Maximalwerten ein bis zwei Stunden nach MMF-Gabe [10, 12]. Die Transplantatfunktion [20], das Auftreten akuter Abstoßungsreaktionen [117] und das Auftreten unerwünschter Ereignisse (gastrointestinale Nebenwirkungen, Leukopenie und Anämie) [83] stehen ebenfalls in engem Zusammenhang mit den pharmakokinetischen Parametern.

Ähnlich wie bei CyA sind Pharmakokinetikprofile über 12 Stunden am aussagekräftigsten im Hinblick auf die klinische Relevanz, jedoch sind sie auch teuer und mühsam. In der Klinik beschränkt man sich daher meist auf Talspiegel-Bestimmungen. Bei nierentransplantierten Kindern ergeben die Einzelwerte der MPA-Konzentrationen zwei Stunden ( $c_2$ ), drei Stunden ( $c_3$ ), 1.5 Stunden ( $c_{1.5}$ ) und sechs Stunden ( $c_6$ ) nach MMF-Einnahme eine brauchbare Korrelationen zur Gesamt-AUC [43].

### **1.1.2. Pharmakokinetik und pharmakokinetische Interaktionen von Cyclosporin A**

Die Einführung von Cyclosporin A in der Therapie organtransplantierte Patienten gilt als Meilenstein der Medizingeschichte. CyA ist ein zyklisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren. Es hemmt die durch T-Lymphozyten vermittelte Immunantwort, indem es an Immunophilin (Cyclophilin) und nachfolgend an Calcineurin bindet und dieses hemmt. Dadurch wird die intrazelluläre Signalübertragung blockiert. Die Produktion von Lymphokinen, besonders von Interleukin-1 und -2 sowie von Interferon- $\gamma$ , wird vermindert. Nebenwirkungen treten vor allem an der Niere auf. Desweiteren wurden Hypertonie, Neurotoxizität, Hirsutismus, Gingivitis, Tremor und gastrointestinale Störungen beobachtet [122].

Sandimmun Optoral<sup>®</sup> (auch als Neoral<sup>®</sup> bekannt) mit modifizierter Galenik in Form einer Mikroemulsion ist seit Mitte der 90er Jahre auf dem deutschen Markt. Es zeichnet sich vor allem durch eine geringere inter- und intraindividuelle pharmakokinetische Variabilität im Vergleich zum herkömmlichen Präparat Sandimmun<sup>®</sup> aus [93, 101]. Aufgrund der besser vorhersagbaren Kinetik wird eine geringere Inzidenz von Abstoßungsreak-

tionen beobachtet [4]. Alle Probanden der vorliegenden Studie wurden mit Sandimmun Optoral<sup>®</sup> behandelt.

### Die Resorption von Cyclosporin A

CyA wird vor allem im Dünndarm resorbiert. Es wird angenommen, dass CyA aus dem Darmlumen zunächst passiv in die Enterozyten diffundiert. Zum Teil wird CyA dann durch den Arzneimittel-Transporter Phosphoglycoprotein (PGP) aktiv wieder in das Darmlumen zurücktransportiert [46, 121]. CyA wird relativ zügig resorbiert: Spitzenspiegel werden etwa 1 bis 2,4 Stunden nach der Einnahme gemessen [8]. Die Resorption wird beeinflusst durch Magen-Motilität und -Entleerung sowie durch die Sekretion von Magensäure, Pankreaslipase und Gallensäuren. Dementsprechend wird die CyA-Resorption verändert durch die Einnahme von Medikamenten, welche die gastrointestinale Motilität steigern (wie z.B. Metoclopramid [113] und Laxanzien [18]). Fettreiche Mahlzeiten erhöhen die Resorption von Sandimmun<sup>®</sup>. In nüchternem Zustand beträgt die Bioverfügbarkeit durchschnittlich 21 %, bei Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit beträgt sie rund 79 % [37]. Die Resorption der neuen Formulierung Sandimmun Optoral<sup>®</sup> gilt als weniger labil gegenüber der Sekretion von Gallensäuren und der Aufnahme fettreicher Nahrung [85].

Ein Fallbericht beschreibt ein Absinken des CyA-Talspiegels bei einer lebertransplantierten Patientin nach Beginn einer Sevelamer-Therapie. Nach Absetzen von Sevelamer stieg der Talspiegel wieder an [52]. Die Autoren dieses Fallberichtes führen ihre Beobachtung darauf zurück, dass Sevelamer in der Lage ist, Gallensäuren zu binden und somit weniger CyA resorbiert wird [9]. Demgegenüber kamen jedoch Jensen et al. zu dem Ergebnis, dass der Gallensäurebinder Cholestyramin keinen Einfluss auf die CyA-Resorption hat [60].

Auch eine Veränderung des CyA-Transports durch PGP gilt als mögliche Ursache für Arzneimittelinteraktionen: Grapefruitsaft und Johanniskraut beeinflussen (neben ihrem Einfluss auf den CyA-Metabolismus durch Cytochrom P-450 3A4) auch die Expression des PGP-Transporters und damit die CyA-Resorption [2, 5, 11, 33, 98, 115].

### Die Verteilung von Cyclosporin A

Wegen seiner Lipophilie kann CyA gut biologische Membranen sowie Zellmembranen durchdringen und wird rasch im Gewebe verteilt. Damit ist CyA größtenteils außerhalb des Blutes lokalisiert und reichert sich im Fettgewebe und in verschiedenen Organen

an. Innerhalb des Blutes ist die Verteilung von der Wirkstoffkonzentration abhängig: 41-58 % befinden sich in den Erythrozyten, 5-12 % in den Granulozyten und 4-9 % in den Lymphozyten. Bei hohen Konzentrationen wird die Aufnahme durch Erythrozyten und Leukozyten gesättigt. Das im Plasma befindliche CyA ist zu 90 % an Proteine – vor allem an Lipoproteine – gebunden. Eine Verdrängung von Pharmaka aus der Proteinbindung ist meist ohne Bedeutung, da die Geschwindigkeit der Elimination sich proportional zur Konzentration des freien Pharmakons verhält, und sich somit schnell ein neues Gleichgewicht einstellt [122]. Bisher gibt es keine Beispiele für klinisch relevante Interaktionen mit CyA, die sich aus einer Verdrängung aus der Proteinbindung ergeben [18].

### Die Metabolisierung und Ausscheidung von Cyclosporin A

CyA wird vor allem in der Leber durch den mikrosomalen Enzymkomplex Cytochrom-P-450 (CYP-450) 3A4 metabolisiert. Ein zusätzlicher extrahepatischer Metabolismus durch das in der Darmwand enthaltene CYP-450 wird diskutiert [37]. Mehr als 30 verschiedene Metabolite wurden isoliert, erst wenige konnten strukturell identifiziert werden [26]. Die Konzentrationen der einzelnen Metabolite und deren Verteilung im Organismus sind individuell sehr verschieden. Die Aussagen verschiedener Studien zum immunsuppressiven bzw. zum toxischen Potential der Metabolite unterscheiden sich stark [32, 36]. Insgesamt scheinen einzelne Metabolite nur eine schwache immunsuppressive Wirkung von 10-20 % im Vergleich zur Muttersubstanz CyA zu besitzen. Mehrere Metabolite können sich jedoch in ihrer Wirkung addieren und so in erheblichem Maße immunsuppressiv bzw. nephrotoxisch wirken [26]. Über eine Induktion bzw. eine Hemmung des CYP-Metabolismus interagieren u.a. Diltiazem [73] und Antimykotika [110] mit CyA. Außerdem ist eine Beeinflussung des CyA-Metabolismus möglich durch Kortikoide, Antikonvulsiva, orale Antikonzeptiva und Androgene [18, 100]. Viele Substrate der CYP-450-Isoenzyme sind gleichzeitig Substrate bzw. Inhibitoren des Arzneimitteltransporters Phosphoglycoprotein (PGP) [121]. So können sich die Effekte der Beeinflussung überlappen, sich gegenseitig verstärken (Johanniskraut aktiviert den Cytochrom-Metabolismus und den PGP-Transport [2, 79]) oder aufheben (Grapefruitsaft hemmt den Cytochrom-Metabolismus und aktiviert den PGP-Transport [5]). Die Ausscheidung von Cyclosporin A und dessen Stoffwechselprodukten erfolgt vorwiegend über die Galle, zum geringeren Teil auch über die Nieren. Da die Metabolite mit der Gallenflüssigkeit in den Magen-Darm-Trakt ausgeschieden werden, ist eine erneute

Resorption möglich (enterohepatischer Kreislauf<sup>1</sup>). Die bei gleichzeitiger Erythromycin-Therapie erhöhte AUC und  $c_{\max}$  von Cyclosporin A beruht vermutlich auf einer Hemmung des enterohepatischen Kreislaufs [45].

### Die Pharmakokinetik von Cyclosporin A bei Kindern

Kinder zeigen im Vergleich zu Erwachsenen eine veränderte Resorption sowie eine schnellere Biotransformation aufgrund der höheren Aktivität des Monooxygenase-Systems [30]. Untersuchungen der CyA-Pharmakokinetik bei Kindern zeigen insgesamt eine höhere interindividuelle Variabilität und einen ausgeprägteren Metabolismus, womit höhere Bedarfsdosen verbunden sind [8, 30]. Die intraindividuelle Variabilität von Sandimmun Optoral<sup>®</sup> bei Kindern beträgt  $20 \pm 8 \%$  für die AUC,  $36 \pm 20 \%$  für die Talspiegel und  $33 \pm 15 \%$  für den Blutspiegel nach zwei Stunden ( $c_2$ ). Interindividuell variieren die AUC um 16%, der Talspiegel um 24% und der  $c_2$ -Blutspiegel um 19% [93].

### **1.1.3. Pharmakokinetik und pharmakokinetische Interaktionen von Mycophenolat Mofetil**

Mycophenolsäure (Mycophenolic Acid, MPA), der aktive Metabolit des MMF, ist ein potentes Immunsuppressivum. Sie wirkt über eine nichtkompetitive, reversible Hemmung der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), einem Schlüsselenzym in der de-novo Synthese von Purinen. Mycophenolsäure hat eine fünfmal höhere Bindungsfähigkeit zur IMPDH Typ II, der vorherrschenden Isoform in Lymphozyten, als zur IMPDH Typ I, welche vorwiegend in nicht-replizierenden Zellen vorkommt. Es kommt zum Stop der Lymphozyten-Proliferation in der S-Phase des Zellzyklus. Da T- und B-Lymphozyten in ihrer Proliferation auf die de-novo Synthese angewiesen sind, während andere Zellen den Wiederverwertungs-Stoffwechsel nutzen können, zeigt Mycophenolsäure einen selektiven zytostatischen Effekt auf Lymphozyten. Die häufigsten Nebenwirkungen von MMF sind Diarrhoe, Leukopenie, Sepsis, Erbrechen und opportunistische Infektionen [75].

---

<sup>1</sup> Enterohepatischer Kreislauf = Stoffe, die mit der Galle ins Duodenum ausgeschieden werden, können in tiefer liegenden Darmabschnitten bei ausreichender Lipidlöslichkeit rückresorbiert werden.

## Die Resorption von Mycophenolat Mofetil und dessen Metabolisierung zu Mycophenolsäure

MMF wird oral gut resorbiert und hat eine Bioverfügbarkeit von 94 % [75]. Durch Esterasen in Darmwand und Leber wird MMF zügig zu Mycophenolsäure (MPA), seinem aktiven Metaboliten, hydrolysiert. Die Pharmakokinetik der MPA nach oraler Applikation zeigt einen schnellen und steilen Konzentrationsanstieg. Spitzenspiegel sind etwa 45-75 Minuten nach Einnahme messbar. Bei Einnahme von MMF zu den Mahlzeiten wird die Magenentleerung verzögert und damit die Resorption von MMF im Dünndarm verlangsamt [13]. Eisenionen [82] und Antazida [13] bewirken eine Verminderung der Resorption, welche wahrscheinlich auf eine Komplexbildung mit MPA zurückzuführen ist.

## Die Verteilung von Mycophenolsäure

MPA wird im Plasma zu 97 % an Albumin gebunden [88]. Der Anteil an freier (nicht Albumin-gebundener) MPA wird beeinflusst durch die Serumkonzentration von Albumin, durch die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und durch die Konzentration des MPA-Metaboliten Mycophenolsäureglucuronid (MPAG), mit dem freie MPA um die Albuminbindung konkurriert [116]. Es wird angenommen, dass nur freie MPA pharmakologisch aktiv ist [88]. Salicylate und Furosemid verdrängen MPA aus der Plasma-Protein-Bindung und erhöhen dadurch den Anteil an freier MPA [88]. Eine Verdrängung aus der Protein-Bindung ist jedoch meist irrelevant im Hinblick auf die Pharmakodynamik, da sich schnell ein neues Gleichgewicht einstellt (ungebundene Arzneistoffmoleküle verteilen sich schneller und werden beschleunigt ausgeschieden) [122].

## Die Metabolisierung zu Mycophenolsäureglucuronid und der enterohepatische Kreislauf

MPA wird in der Leber zu Mycophenolsäureglucuronid (MPAG) metabolisiert. Dies zeigt sich in einem raschen Abfall des MPA-Blutspiegels. MPAG tritt in den enterohepatischen Kreislauf ein. Dabei wird es teilweise im Gastrointestinaltrakt deglucoroniert und als MPA reabsorbiert. Ein zweiter kleinerer Spitzenspiegel, der bei einigen Probanden nach ca. 4-12 Stunden auftritt, verdeutlicht diesen enterohepatischen Kreislauf [20, 116]. In Kombination mit CyA wurden geringere MPA-Blutspiegel beobachtet als bei Gabe von MMF allein oder in Kombination mit Tacrolimus. Dies läßt sich eventuell auf eine Hemmung der biliären Sekretion von MPAG durch CyA zurückführen [42]. Eine Bindung von MPAG im Gastrointestinaltrakt und damit eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs wurde bei gleichzeitiger Cholestyramin-Gabe beobachtet [14].

Der enterohepatische Kreislauf kann außerdem durch gastrointestinale Erkrankungen beeinflusst werden. Antibiotika können die für die Deglucoronierung von MPAG zu MPA verantwortlichen Darmbakterien abtöten [14].

Der Hauptmetabolit der MPA, das Phenyl-Glucoronid (7-O-MPAG/M1) gilt als pharmakologisch inaktiv [72]. Ein weiterer Metabolit, das Acylglucoronid der Mycophenolsäure (AcMPAG/M2), soll jedoch immunsuppressive Wirkung zeigen [99].

#### Die Ausscheidung von Mycophenolsäureglucoronid

Ungefähr 87 % der eingenommenen MMF-Dosis werden als MPAG im Urin ausgeschieden [14]. Bei niereninsuffizienten Patienten ist die Kinetik von MPA zwar nicht signifikant verändert, jedoch ist die MPAG-Clearance vermindert. Da MPA und MPAG um die Proteinbindung konkurrieren, steigt dadurch der Anteil an freier MPA [14, 66].

#### Die Pharmakokinetik von Mycophenolat Mofetil bei Kindern

Die aus pharmakokinetischen Daten Erwachsener berechnete MMF-Dosis von zweimal täglich 600 mg/m<sup>2</sup> führte bei kleineren Kindern zu höheren MPA-Blutspiegeln sowie zu einer erhöhten Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen [59]. Bei Kindern über 6 Jahren ergab eine MMF-Dosis von zweimal täglich 600 mg/m<sup>2</sup> eine ähnliche AUC wie bei Erwachsenen mit einer Dosierung von zweimal täglich 1 g [116]. Die interindividuelle Variabilität der MPA-AUC bei Kindern beträgt 22 %; die intraindividuelle Variabilität liegt ebenfalls bei über 20 % [116].

### **1.1.4. Das Problem der Hyperphosphatämie**

#### Der Phosphat- und Kalziumhaushalt im gesunden Organismus

Phosphat ist ein wichtiger Bestandteil des normalen Knochen- und Zellstoffwechsels. Etwa 85 % des gesamten Körperphosphats sind in Knochen und Zähnen gespeichert. Zu einem geringeren Anteil befindet sich Phosphat in Zellmembranen, im Fettgewebe sowie in anderen zellulären und intrazellulären Komponenten. Nur ein kleiner Teil ist im Blut als anorganisches Phosphat messbar. Phosphat wird im Blut zu 10 % an Eiweiß gebunden und zu 5 % in Form von Komplexen gebunden. Der Rest liegt in Form von Orthophosphat vor [44].

Die als physiologisch angesehenen Serum-Phosphatspiegel sind alters- und geschlechtsabhängig: Die Normwerte Erwachsener liegen zwischen 0,6 und 1,5 mmol/l

(2,0-4,6 mg/dl), die Normwerte von Klein- und Schulkindern liegen zwischen 1,3 und 1,9 mmol/l (4,0-6,0 mg/dl) und die Normwerte für Säuglinge liegen zwischen 1,6 und 2,6 mmol/l (5,0-8,0 mg/dl). Die Phosphatkonzentrationen im Serum unterliegen außerdem einem zirkadianen Rhythmus mit Minimalwerten am Vormittag [44].

Die durchschnittliche Aufnahme von Phosphat mit der Nahrung beträgt etwa 32-58 mmol/d (1,0-1,8 mg/d). Davon werden etwa 60-70 % im Magen-Darm-Trakt resorbiert. Ausgeschieden wird Phosphat zu 30 % über den Darm und zu 70 % über die Nieren [44]. Phosphat und Kalzium unterliegen einer Regulation durch Parathormon (PTH) und Kalzitriol (1,25-Dihydroxycholekalziferol).

#### Der Phosphat- und Kalziumhaushalt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Phosphat wird zu 70 % über die Nieren ausgeschieden [44]. Die Ausscheidung über die Nieren unterliegt der Balance zweier entgegengesetzter Prozesse: der Ultrafiltration und der Rückresorption. Unter physiologischen Bedingungen werden 80-90 % des filtrierte Phosphats im proximalen Tubulus rückresorbiert. Bereits in frühen Stadien der Niereninsuffizienz kommt es zur verminderten Ultrafiltration von Phosphat und damit zur Phosphatretention. Kompensatorisch steigt die PTH-Sekretion, wodurch die Phosphat-Rückresorption gedrosselt wird. So kann der Phosphatspiegel bei beginnender Niereninsuffizienz noch im normalen Bereich liegen [35]. Bei fortschreitender Niereninsuffizienz versagt dieser Kompensationsmechanismus zunehmend. Bei einer Verminderung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf etwa 25 % des Normalwertes kann aufgrund der stark verminderten Anzahl funktionstüchtiger Nephrone selbst eine maximal erhöhte PTH-Sekretion die Veränderungen des Phosphatspiegels nicht mehr kompensieren [57]. Eine Hyperphosphatämie entwickelt sich. Während Bricker et al. in ihrer während der 60er Jahre entwickelten „trade-off“-Hypothese von einem indirekten Zusammenhang zwischen Hyperphosphatämie und Hyperparathyreoidismus ausgingen, wird heute angenommen, dass Phosphat in der Lage ist, die PTH-Synthese und -Sekretion direkt zu beeinflussen [105]. Slatopolsky et al. konnten im Tierexperiment nachweisen, dass Hyperphosphatämie allein (ohne nachweisbare Veränderungen des Kalzium- oder Kalzitriolspiegels) eine noduläre Epithelkörperchenhyperplasie verursacht [104].

Auch nierentransplantierte Patienten können – bei zunehmendem Verlust ihrer Transplantatfunktion – eine chronische Niereninsuffizienz entwickeln. In der Folge kommt es zu einer unzureichenden renalen Phosphat-Ausscheidung und damit zur Hyperphosphatämie [58].

### Aus der Hyperphosphatämie entstehende Krankheitsbilder

- Hyperparathyreoidismus und renale Osteopathie: Der steigende Phosphatspiegel gilt als einer der wichtigsten Trigger bei der Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus [105]. Langfristig führt ein erhöhter PTH-Spiegel zur Knochendemineralisation und zur renalen Osteopathie mit vermehrtem Knochenumbau [80]. Typische Symptome der hyperparathyreoiden Knochenerkrankung sind Osteolysen, Frakturen sowie bei Kindern ein reduziertes Knochenalter.
- Metastatische Verkalkungen: Durch die dauerhafte Erhöhung des Kalzium-Phosphat-Produkts können extraossäre Verkalkungen mit Kalzium-Phosphat-Präzipitaten im Muskel- und Weichteilgewebe auftreten [81]. Es kann zu Gefäßverkalkungen in den Koronararterien kommen [34, 49]. Ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt steht bei erwachsenen Dialysepatienten im Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz von Mitralklappenverkalkungen [95]. Schon bei Kindern und Jugendlichen unter Nierenersatztherapie werden Verkalkungen der Koronararterien [34] sowie Weichteilverkalkungen und systemische Kalziosen beobachtet [81].

Das relative Mortalitätsrisiko bei Hämodialysepatienten steht in engem Bezug zum Serum-Phosphat-Spiegel und zum Kalzium-Phosphat-Produkt. Dabei ist ein Phosphatspiegel von über 2,2 mmol/l (6,5 mg/dl) bei Erwachsenen mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden [7].

### Die Therapie der Hyperphosphatämie

Da phosphatarmer Diät und Dialyse zur Therapie der Hyperphosphatämie nicht ausreichend sind [22, 56, 92], werden Phosphatbinder eingesetzt.

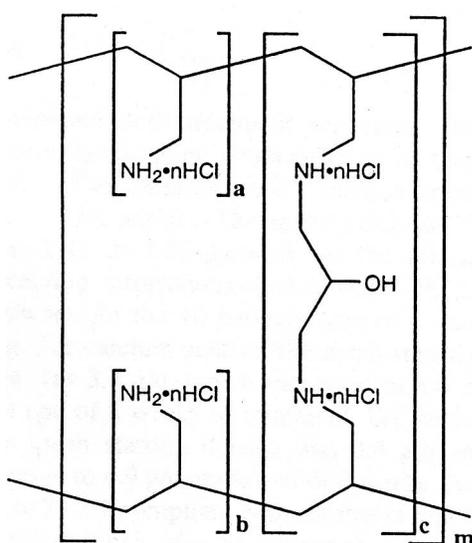
- Aluminiumhaltige Phosphatbinder: Aluminium hat von allen Phosphatbindern die höchste Bindungskapazität. Die Anwendung aluminiumhaltiger Phosphatbinder hat sich jedoch aufgrund der Resorption von Aluminium im Magen-Darm-Trakt und daraus folgender Nebenwirkungen wie Osteomalazie, Myopathie, Enzephalopathie und hyperchrome, mikrozytäre Anämie als problematisch erwiesen [67]. Bei Kindern ist die Anwendung aluminiumhaltiger Phosphatbinder kontraindiziert.
- Magnesiumsalze und Eisen als Phosphatbinder: Magnesiumsalze und Eisen haben eine vergleichsweise geringe Bindungskapazität für Phosphat [76, 120]. Es wären hohe Dosierungen nötig, um den Phosphatspiegel adäquat zu senken. Als typische Nebenwirkung treten osmotisch bedingte Diarrhoen auf. Da auch Magnesium im

Magen-Darm-Trakt resorbiert wird, kann es zur Hypermagnesämie kommen, welche die Knochenmineralisation stört.

- Lanthanumsalze: In Studien an Ratten mit normaler Nierenfunktion zeigen Lanthanumsalze eine ähnliche Effizienz in der Phosphat-Bindung wie Aluminiumsalze [76]. Allerdings reichern sie sich in verschiedenen Geweben an, vermindern die Knochenumbaurate und gelten als potentiell neurotoxisch [55].
- Kalziumhaltige Phosphatbinder: In der derzeitigen Therapiepraxis haben sich vor allem kalziumhaltige Phosphatbinder wie Kalziumazetat und Kalziumkarbonat etabliert. Diese sind jedoch wegen der Resorption von Kalzium und dadurch bedingter Hyperkalzämien nur limitiert anwendbar [6]. Arterielle Verkalkungen treten gehäuft bei Patienten auf, welche mit kalziumhaltigen Phosphatbindern behandelt werden [51].

Es ist daher wünschenswert, bei niereninsuffizienten Patienten eine medikamentöse Senkung des Serumphosphats ohne gleichzeitige Kalziumgabe zu erzielen. Seit geraumer Zeit steht Sevelamer (Renagel®) als neuartiger kalziumfreier Phosphatbinder zur Verfügung. Die Eigenschaften von Sevelamer werden im Folgenden besprochen.

### 1.1.5. Sevelamer und seine Interaktionen mit anderen Medikamenten



#### Struktur von Sevelamer

Sevelamer (Renagel®) ist ein quervernetztes Poly(allylaminhydrochlorid)-Polymer. Dieses enthält zahlreiche Amine, welche im Abstand von einem Kohlenstoffatom an das Polymergerüst gebunden sind. Der Quervernetzer ist Epichlorhydrin (1-Chlor-2,3-Epoxypropan). Ein Teil des Amins liegt als Hydrochlorid-Salz vor, so dass das Polymer zu 40 % aus Aminohydrochlorid und zu 60 % aus freiem Amin besteht [126, 127].

**Abbildung 2:** Chemische Struktur von Sevelamer. Die Buchstaben a und b kennzeichnen primäre Aminogruppen ( $a + b = 9$ ), c kennzeichnet die kreuzverbundene Aminogruppe ( $c = 1$ ). Die Fraktion protonierter Amine wird mit n gekennzeichnet ( $n = 0,4$ ); m kennzeichnet das ausge dehnte Polymer [127].

### Die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Sevelamer

Sevelamer ist ein Phosphat-bindendes Harz, welches im Magen-Darm-Trakt nicht resorbiert wird [91]. Es wird angenommen, dass die Bindung von Phosphat an Sevelamer vor allem im Dünndarm stattfindet. Hierbei werden die Aminogruppen von Sevelamer zum Teil protoniert und binden über Ionenaustausch- und Wasserstoffbrücken vorwiegend Phosphat. Es bildet sich ein nicht-resorbierbarer Komplex. Durch die verminderte Phosphat-Resorption im Magen-Darm-Trakt sinkt der Serum-Phosphatspiegel. An gesunden Freiwilligen konnte gezeigt werden, dass Phosphat unter Sevelamer-Behandlung vermehrt mit der Faeces ausgeschieden wird [15].

### Die Wirksamkeit von Sevelamer

Die Effektivität und Verträglichkeit von Sevelamer wurde an über 600 erwachsenen Probanden (Gesunde sowie Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysetherapie) nachgewiesen [6, 21, 23, 24]. Durch die Medikation mit Sevelamer wurde eine signifikante Senkung des Serumphosphats erreicht, welche in etwa der durch Kalziumazetat [6, 106] bzw. Kalziumkarbonat [106] erreichbaren Senkung des Phosphatspiegels entsprach.

Sevelamer sollte dreimal täglich jeweils zu den Mahlzeiten eingenommen werden. In einer Studie an 172 Hämodialysepatienten wurde eine durchschnittliche Sevelamer-Dosis von 5,4 g/d ermittelt, welche zu einer adäquaten Phosphatspiegel-Senkung führte [106]. Die tatsächlich benötigte Dosierung ist jedoch individuell unterschiedlich und sollte für den einzelnen Patienten optimiert werden.

### Die Nebenwirkungen von Sevelamer

Sevelamer gilt als gut verträglich [23]. Als Nebenwirkungen sind vor allem gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe beschrieben. Während der Behandlung mit Sevelamer kann es durch den Austausch von Phosphat und Chlorid im Darmlumen zu einer Erhöhung des Serum-Chlorids kommen [126]. Obwohl während klinischer Studien bisher keine signifikante Erhöhung des Serum-Chlorids beschrieben wurde, empfiehlt sich dennoch eine regelmäßige Kontrolle. In verschiedenen Studien wurde die Entwicklung einer Azidose unter Sevelamer-Therapie beobachtet. Dies ist jedoch wahrscheinlich lediglich auf das im Studiendesign vorgesehene Absetzen von Kalziumkarbonat (mit folgendem Absinken des Bikarbonatspiegels im Blut) zurückzuführen, und nicht auf die Sevelamer-Gabe an sich [47]. In klinischen Studien fin-

det sich bisher kein Hinweis auf eine verminderte Resorption fettlöslicher Vitamine. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Sevelamer bei Kindern und Peritonealdialysepatienten wurde bisher nur unzureichend untersucht [78, 122]. Patienten mit aktiven Magen-Darm-Erkrankungen oder mit Anamnese einer Magen-Darm-Operation sollten Sevelamer nur unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko erhalten.

#### Die Vorteile von Sevelamer gegenüber anderen Phosphatbindern

Unter Sevelamer-Therapie ist das Kalzium-Phosphat-Produkt im Serum signifikant vermindert [6, 23, 24, 105, 106]. Im Vergleich zur Therapie mit Phosphatbindern auf Kalziumbasis treten unter Sevelamer-Therapie seltener hyperkalzämische Episoden auf, und das Fortschreiten von Koronar- und Aortenverkalkung ist signifikant vermindert [6, 25]. Wahrscheinlich geschieht dies, weil Sevelamer selbst kein Kalzium enthält.

Eine Sevelamer-Therapie wirkt sich günstig auf den Cholesterinspiegel aus: In klinischen Studien sanken die mittleren LDL-Cholesterinwerte unter Sevelamer-Einnahme um 15-31 %, die Werte von HDL-Cholesterin und Triglyceriden blieben unverändert [15, 23, 24, 48, 103]. Der Cholesterin-senkende Effekt von Sevelamer beruht wahrscheinlich auf seiner Fähigkeit, Gallensäuren zu binden [9]. Dadurch werden vermehrt Gallensäuren aus körpereigenem Cholesterin synthetisiert. Zusätzlich werden die LDL-Rezeptoren der Leber hochreguliert und LDL wird vermehrt eliminiert.

Ein erhöhter Serum-Cholesterin-Spiegel gilt als einer der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren [50]. Da besonders Patienten unter Cyclosporin A-Therapie zur Entwicklung hoher Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel neigen [27, 71], könnte man sich über eine günstige Beeinflussung des Cholesterinspiegels durch Sevelamer eine Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten nach Transplantation erhoffen.

#### Die Interaktionen von Sevelamer mit anderen Medikamenten

Da Sevelamer nicht resorbiert wird [91], beschränken sich mögliche Interaktionen auf den Magen-Darm-Trakt. Sie sind viel weniger komplex als im Falle systemisch verteilter Medikamente.

Es liegt nahe, dass Sevelamer mit Medikamenten interagiert, deren Pharmakokinetik auch von anderen Phosphatbindern beeinflusst wird. So fand sich beispielsweise für Ciprofloxacin eine etwa auf die Hälfte verminderte orale Bioverfügbarkeit (geringere  $c_{max}$  und AUC) bei gleichzeitiger Einnahme mit Sevelamer bzw. mit Kalziumazetat [68]. Die

Bioverfügbarkeit von Eisen wird dahingegen nur von Kalziumazetat und Kalziumkarbonat beeinflusst, nicht jedoch von Sevelamer [94].

Auch im Hinblick auf die Eigenschaft von Sevelamer zur Bindung von Gallensäuren sind pharmakokinetische Interaktionen vorstellbar. Die Resorption oder der enterohepatische Kreislauf können verändert sein. So interagieren die Gallensäure-Binder Cholestyramin und Colestipol unter anderem mit Digoxin und Warfarin [3]. Studien an gesunden Erwachsenen zur Interaktion von Sevelamer mit Warfarin und Digoxin zeigten jedoch keine Beeinflussung der Pharmakokinetik beider Medikamente [17].

Auch die Pharmakokinetik der beiden Antihypertensiva Enalapril und Metoprolol zeigte keine signifikanten Veränderungen bei gleichzeitiger Sevelamer-Einnahme [16]. In tierexperimentellen Studien führte die gleichzeitige Verabreichung einer einmaligen Dosis Sevelamer mit Verapamil, Chinidin, Kalzitriol, Tetrazyklin, Warfarin, Valproinsäure, Digoxin, Propanolol, Östron und L-Thyroxin nicht zu Veränderungen von AUC und  $c_{max}$  dieser Medikamente. Im Falle von Propanolol, Östron und L-Thyroxin war die Resorption jedoch bei gleichzeitiger Sevelamer-Einnahme verzögert [126, 127].

Zusammenfassend kommen für eine Interaktion von Sevelamer mit Cyclosporin A bzw. mit MMF folgende Mechanismen in Betracht:

1. Eine Beeinflussung der Resorption durch
  - eine Verzögerung oder Beschleunigung der Magenentleerung,
  - eine Komplexbildung im Magen-Darm-Trakt oder
  - eine Induktion bzw. eine Hemmung in der Darmmucosa vorhandener Arzneimitteltransporter.
2. Eine Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs:  
Da Sevelamer Gallensäuren bindet [9] kann der enterohepatische Kreislauf von Medikamenten bzw. deren Metaboliten unterbrochen werden.

Während eine Beeinflussung der enteralen Resorption eines Arzneimittels durch Sevelamer bereits nach einmalig gleichzeitiger Einnahme beider Medikamente deutlich wird, zeigen sich Veränderungen des enterohepatischen Kreislaufs eventuell erst bei mehrfacher Sevelamer-Einnahme.

### Sevelamer-Therapie bei Kindern

Bisher existieren lediglich kleine Pilotstudien zur Effektivität und Sicherheit von Sevelamer bei Kindern [78, 126]. Von den untersuchten Kindern unter Hämodialyse- und

Peritonealdialyse-Therapie wurde Sevelamer gut toleriert, es traten keine Nebenwirkungen auf. Bei einer Dosis von  $163 \pm 46$  mg/kg Körpergewicht wurden unter Sevelamer-Medikation signifikante Verminderungen des Serum-Phosphats erreicht.

## **1.2. Zielstellung**

In der vorliegenden Studie wurde die pharmakokinetische Interaktion zwischen Sevelamer und Cyclosporin A (CyA) bei ein- und mehrmaliger Einnahme von Sevelamer untersucht. Zusätzlich wurde bei Probanden mit Mycophenolat Mofetil- (MMF-) Medikation die pharmakokinetische Interaktion zwischen Sevelamer und MMF (bzw. dessen Metaboliten Mycophenolsäure, MPA) bei ein- und mehrmaliger Sevelamer-Einnahme geprüft. Dies war notwendig, um das Risiko einer Sevelamer-Therapie für nierentransplantierte Patienten unter immunsuppressiver Therapie zu evaluieren. Veränderungen der Pharmakokinetik von CyA und MPA könnten, wie oben erläutert, zu Abstoßungsreaktionen und Transplantatverlust (bei verminderten Blutspiegeln) bzw. zu verstärkten Nebenwirkungen (bei erhöhten Blutspiegeln) führen.