

4. DISKUSSION

4.1. Diskussion der Methoden

Diskussion des Studiendesigns

Probandenauswahl:

Als Probanden der vorliegenden Studie wurden nierentransplantierte Patienten rekrutiert, damit diese – bei Verschlechterung ihrer Transplantatfunktion – von einer Sevelamer-Therapie profitieren können. Wie im Studiendesign festgelegt, diente jeder Proband als seine eigene Kontrolle. Dadurch blieb die zu beobachtende Interaktion zwischen Sevelamer und CyA bzw. zwischen Sevelamer und MMF unbeeinflusst durch begleitende Faktoren wie z.B. die nephrologische Grunderkrankung, die Begleiterkrankungen und die Begleitmedikation. Patienten mit Erkrankungen und Medikamenten, welche nachweislich die Teilnahme an der vorliegenden Studie beeinträchtigen könnten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen (siehe Seite 19f). Alle demographischen und klinischen Daten der Probanden wurden sorgfältig dokumentiert und die Begleitmedikation wurde im Verlauf der Studie nicht geändert.

Leider konnten nur Schulkinder (8-16 Jahre) in die Studie eingeschlossen werden. Gerade kleinere Kinder zeigen Unterschiede in der Pharmakokinetik von CyA und MPA im Vergleich zu Erwachsenen [30, 59], so dass keine Aussagen über eine mögliche Sevelamer-Interaktion mit CyA bzw. MMF bei kleineren Kindern getroffen werden können. Desweiteren ist bekannt, dass Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz eine veränderte CyA- [63] bzw. MPA-Kinetik [14, 66] aufweisen. Aus Sicherheitsgründen wurde in der vorliegenden Studie großer Wert auf eine stabile Funktion des Nierentransplantats der Probanden gelegt. Die erhobenen Daten müssen daher auf ihre Gültigkeit bei niereninsuffizienten Patienten geprüft werden.

Sicherheit:

Der Blutverlust betrug etwa 10 ml pro Kinetiktag (bei nur mit CyA behandelten Probanden) bzw. 20 ml pro Kinetiktag (bei zusätzlich mit MMF behandelten Probanden). Dies ist bei kreislaufgesunden Menschen als unbedenklich anzusehen. In der Ein- und Abschlussuntersuchung wurden jeweils Anamnese, klinischer Status, Blutdruck, EKG

und verschiedene Laborparameter untersucht, um einen sicheren Ablauf der Studie zu gewährleisten. In der Auswertung dieser Daten wurden keine relevanten Abweichungen von den Normwerten [123, 128] bzw. keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Werte von Ein- und Abschlussuntersuchung ermittelt. Um relevante Veränderungen der CyA-Blutspiegel rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln, wurden am 3. Studientag die am Tag 1 und 2 gewonnenen Blutproben analysiert. Es ergab sich jedoch keine Notwendigkeit für eine Intervention.

Verabreichung der Prüfsubstanz

Zur Beurteilung der Beeinflussung der Resorption von CyA bzw. MMF durch Sevelamer wurden die Medikamente gleichzeitig verabreicht. Um eine zusätzliche Beeinflussung der Resorption durch verschiedene Nahrungsmittel auszuschließen [13, 18], nahmen die Probanden ihre Medikamente an den Kinetiktagen (Tage 1, 2 und 7) auf nüchternen Magen ein. In der klinischen Anwendung muss Sevelamer wie erläutert zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um das in der Nahrung vorhandene Phosphat zu binden. Die Effektivität von Sevelamer als Phosphatbinder kann daher aus der vorliegenden Studie nicht beurteilt werden. Die Wirksamkeit von Sevelamer wurde bereits mehrfach nachgewiesen [6, 21, 23, 24, 106] und sollte nicht Gegenstand dieser Studie sein.

Die in Studien ermittelte durchschnittliche Behandlungsdosis für Sevelamer beträgt 4,8 bis 5,4 g/d bei erwachsenen Hämodialysepatienten [6, 103]. In der vorliegenden Studie erhielten Erwachsene täglich 12 Kapseln zu je 403 mg Sevelamer, also insgesamt ca. 4,8 g/d. Für Kinder ist Sevelamer bisher nicht zugelassen. Alle in die Studie aufgenommenen Kinder hatten ein Körpergewicht von über 30 kg und erhielten täglich 9 Kapseln zu je 403 mg Sevelamer, also insgesamt ca. 3,6 g/d. Damit wurde versucht, die realen Gegebenheiten eines eventuellen späteren Einsatzes von Sevelamer in Kombination mit den untersuchten Immunsuppressiva zu imitieren. Es wurden sowohl eine Interaktion nach einmaliger Sevelamer-Einnahme als auch nach mehrfacher Sevelamer-Einnahme untersucht.

An den stationären Studientagen 1, 2 und 7 wurde die Einnahme der Medikamente sowie das Einhalten der diätetischen Vorgaben vom Prüfarzt kontrolliert. An den ambulanten Tagen (Tage 3 bis 6) konnte die Compliance vom Prüfarzt nur indirekt über die Aussagen und Dokumentation durch die Probanden sowie durch das Abzählen der

ausgegebenen und zurückgenommenen Sevelamer-Kapseln kontrolliert werden. Eine fehlerhafte Einnahme der Medikamente während der ambulanten Studientage könnte die pharmakokinetischen Ergebnisse des 7. Studientages verfälschen.

Diskussion der Analytischen Methoden

In der vorliegenden Studie wurden zur Erstellung der Pharmakokinetikprofile von CyA und MPA etablierte Methoden eingesetzt. Die verwendeten Assays gehören längst zur klinischen Praxis in der Therapiekontrolle bei Immunsuppression (Therapeutic Drug Monitoring, TDM). Die Assays erfordern nur eine geringe Vorbehandlung der Proben, sind weitgehend automatisiert und unterliegen einer regelmäßigen Qualitätskontrolle, wodurch Messfehler weitgehend ausgeschlossen werden können. Die Lagerung und Verarbeitung der Proben erfolgte nach Empfehlung der Hersteller der jeweiligen Kits.

Diskussion der Cyclosporin A-Analytik

Für CyA wurden jeweils die Spiegel der Muttersubstanz CyA (monoklonale Messung) mit dem CEDIA[®]-Kit sowie die Spiegel von CyA und Metaboliten (polyklonale Messung) mit dem FPIA-Kit bestimmt. Aufgrund der ausgeprägten Temperaturabhängigkeit der CyA-Verteilung innerhalb des Blutes wurde – entsprechend der Empfehlungen des „Consensus-Document“ [64] – Vollblut als Matrix für die Bestimmung der CyA-Spiegel gewählt.

Es existieren zahlreiche Assays zur Bestimmung der CyA-Konzentrationen im Vollblut, welche jeweils unterschiedliche Kreuzreaktivitäten mit CyA-Metaboliten aufweisen [61]. Das immunsuppressive Potential bzw. die Toxizität einzelner Metabolite gelten als gering im Vergleich zur Muttersubstanz CyA, werden aber weiterhin kontrovers diskutiert [36]. Zur Benennung der einzelnen Metabolite wird im Folgenden die internationale Hawk's-Cay-Nomenklatur verwandt [64]. Die Metabolite AM1 (M17) und AM9 (M1) sollen eine immunsuppressive Aktivität von etwa 10-20 % im Vergleich zu CyA aufweisen [32]. Etwa 50 % der CyA-Toxizität zeigt der Metabolit AM4N (M21) [31]. Aufgrund mangelnder Kenntnis über die Aktivität der einzelnen Metabolite und ihre Verteilung im Organismus bleibt unklar, welche Methode des CyA-Monitorings die aussagekräftigsten Ergebnisse im Hinblick auf klinische Auswirkungen bietet [61, 64]. Da eine Beeinflussung des Metabolitenmusters durch den Eingriff von Sevelamer in den enterohepatischen Kreislauf von CyA möglich erscheint, kamen sowohl monoklonale als auch polyklonale Assays in der vorliegenden Studie zur Anwendung.

- **Monoklonale CyA-Messung:** In der vorliegenden Studie wurde das im klinischen Alltag sehr gebräuchliche CEDIA[®]-Assay verwendet. Im Vergleich zu dem als „Goldstandard“ geltenden HPLC-Assay (High-Performance Liquid Chromatographie) sind die Messergebnisse um etwa 20 % erhöht. Dies soll auf eine Kreuzreaktivität mit verschiedenen Metaboliten, insbesondere mit den Metaboliten AM9 (18 %) und AM4N (16 %), zurückzuführen sein [108, 130].
- **Polyklonale CyA-Messung:** Hierzu wurde der FPIA-Kit verwendet. Dieser zeigt eine Kreuzreaktivität mit primären Metaboliten, besonders mit AM1 (96 %), AM4N (62 %) und AM9 (19 %) [125]. AM1 und AM9 sind auch die Metabolite mit den höchsten Blutkonzentrationen; AM1-Blutkonzentrationen können die Blutspiegel der Muttersubstanz CyA sogar überschreiten [108]. Die Ergebnisse des FPIA-Kits sind jedoch lediglich als Gesamt-Blutkonzentrationen von CyA und einiger Metabolite zu verstehen. Eine Differenzierung einzelner Metabolite ist nicht möglich.

Die einzige Methode, welche es ermöglicht, die Muttersubstanz CyA und verschiedene Metabolite isoliert voneinander zu messen, ist die bereits erwähnte HPLC [61, 96]. Das HPLC-Assay ist jedoch extrem arbeitsaufwendig und wird deshalb im klinischen Alltag kaum verwendet. Da in der vorliegenden Studie keine Messungen mit dem HPLC-Assay durchgeführt wurden, können keine Aussagen über Veränderungen einzelner CyA-Metabolite durch Sevelamer-Einnahme gemacht werden. Wie bereits erläutert sind pharmakologische Wirksamkeit bzw. Toxizität der CyA-Metabolite bisher weitgehend unklar. Die Bedeutung von Veränderungen der Blutkonzentrationen dieser Metabolite könnte demnach nicht zufriedenstellend diskutiert werden. Aus diesem Grund wurde auf die Durchführung des HPLC-Assays mit Differenzierung der CyA-Metabolite verzichtet.

Diskussion der Mycophenolat Mofetil-Analytik

Das zur Bestimmung der Mycophenolsäure-Blutspiegel verwandte EMIT[®]-Assay ist leicht zu handhaben, nur gering zeit- und arbeitsaufwendig und daher gut für den klinischen Alltag geeignet. Mit dem EMIT[®]-Assay werden gegenüber dem HPLC-Assay um bis zu 30-35 % höhere Ergebnisse gemessen. Hierfür soll das Acylglucuronid der Mycophenolsäure (AcMPAG) verantwortlich sein, welches als einziger immunsuppressiv aktiver MPA-Metabolit gilt [99, 102]. Die pharmakologisch inaktiven

Metabolite Phenol-Glucoronid (7-O-MPAG) und Phenol-Glucosid zeigen jedoch keine Kreuzreaktivität mit dem EMIT[®]-Assay [102]. Das EMIT[®]-Assay ist gut geeignet, aus der MPA-AUC sowie aus den MPA-Talspiegeln das Risiko akuter Abstoßungsreaktionen zuverlässig vorauszusagen [1, 118].

Ein pharmakodynamisches MMF-Monitoring mit Hilfe des BD CPT[™]-Systems befindet sich in der Erprobung [12]. Man verspricht sich Aussagen zur erreichten Immunsuppression über eine Bestimmung der Aktivität der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH). Eine pharmakodynamische Messung zu allen 10 Kinetikpunkten wäre sehr kosten- und zeitaufwendig gewesen. Im Hinblick auf den Mangel an Aussagen zum Zusammenhang zwischen IMPDH-Hemmung und Transplantatfunktion ließe sich ein solches Monitoring im Rahmen der vorliegenden Studie nicht rechtfertigen. Zudem wäre eine zusätzliche Abnahme von zehnmal 4 ml Blut pro Kinetiktag besonders für die jüngeren Kinder problematisch gewesen. Aus diesen Gründen wurde in der vorliegenden Studie darauf verzichtet. Eine Interpretation nachgewiesener Veränderungen der MPA-Pharmakokinetik in Bezug auf ihre pharmakodynamische Auswirkung kann sich demnach nur auf die Ergebnisse anderer Studien beziehen.

Das Ziel des TDM sollte es sein, die Blutspiegel der potentiell immunsuppressiven bzw. toxischen Substanzen möglichst präzise zu bestimmen. Aus dem bisher Erläuterten ergibt sich, dass die verwandten Assays diesem Ziel bestens entsprechen.

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Ökonomisierung des TDM, um den Arbeits- und Kostenaufwand sowie die Belastung des Patienten zu vermindern, welche durch die Erstellung eines vollständigen Pharmakokinetikprofils entstehen. Unbestritten liefert jedoch die Messung der AUC über das gesamte Dosierungsintervall von 12 Stunden die aussagekräftigsten Ergebnisse im Hinblick auf die erreichte Immunsuppression [1, 40]. Die Erstellung einer 10-Punkte-Kinetik über 12 Stunden galt deshalb für die vorliegende Studie als Methode der Wahl. Eine mögliche Interaktion von Sevelamer mit CyA bzw. MMF beschränkt sich, wie oben erläutert, auf den Gastrointestinaltrakt, ist also während der Resorption sowie während des enterohepatischen Kreislaufs möglich. Die Resorptionsphase zeigt die höchste pharmakokinetische Variabilität und – sowohl für MMF [10, 12] als auch für CyA [53] – die höchste immunsuppressive Aktivität. Die Messintervalle wurden daher innerhalb der

ersten vier Stunden besonders eng gewählt, um die Resorptionsphase möglichst präzise zu erfassen.

Diskussion der statistischen Methoden

Sämtliche statistische Methoden kamen in Absprache mit dem Institut für Medizinische Biometrie der Humboldt-Universität Berlin zur Anwendung. Der Wilcoxon-Test gilt als gängiger Test für den Vergleich zweier verbundener, nicht normalverteilter Stichproben. Das Signifikanzniveau wurde, wie allgemein üblich auf 5 % ($p < 0,05$) festgelegt.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Interaktion von Sevelamer mit Cyclosporin A

Monoklonales Cyclosporin A

Die Messung der Blutspiegel für monoklonales CyA erlaubt eine Beurteilung der Interaktion zwischen Sevelamer und der Muttersubstanz CyA, jedoch keine Aussagen über die CyA-Metabolite. Wie bereits erläutert, beschränkt sich die Möglichkeit einer Interaktion von Sevelamer mit CyA auf den Gastrointestinaltrakt, da Sevelamer nicht resorbiert wird [91]. Sevelamer könnte hierbei einen nicht-resorbierbaren Komplex mit CyA bilden oder durch gastrointestinale Bindung von Gallensäuren [9] die CyA-Resorption beeinträchtigen.

In der vorliegenden Studie ergaben sich unter ein- und mehrmaliger Sevelamer-Einnahme nur marginale Veränderungen der monoklonalen CyA-Pharmakokinetik. Die CyA-Kinetik weist eine hohe intraindividuelle Variabilität auf: Die AUC variiert um 11 %, die c_{\max} um 14-24 % [54, 62]. Die in der vorliegenden Studie beobachteten Schwankungen der CyA-Blutspiegel sind daher wahrscheinlich lediglich Ausdruck dieser Variabilität.

Dies widerspricht der von Guillen-Anaya et al. beobachteten Interaktion zwischen Sevelamer und CyA [52]. Bei einer lebertransplantierten Patientin unter Sandimmun Optoral[®]-Therapie wurden beachtliche Veränderungen der CyA-Kinetik unter Sevelamer-Einnahme beobachtet: Nach Beginn der Sevelamer-Therapie kam es zu einem Absinken des CyA-Talspiegels um etwa 50 %, wodurch eine Anpassung der

Sandimmun Optoral[®]-Dosis nötig wurde. Nach Absetzen von Sevelamer stieg der CyA-Spiegel um etwa 57% an.

Die von den Autoren geäußerte Vermutung, die Bindung von Gallensäuren durch Sevelamer habe zu den Veränderungen der CyA-Kinetik geführt, muß aus folgenden Gründen angezweifelt werden: Zum einen ist die Resorption von Sandimmun Optoral[®] viel weniger abhängig von Gallensäuren [8] als die Resorption der alten CyA-Formulierung Sandimmun[®] [18]. Zum anderen wurde für die Einnahme von Cholestyramin, einem Gallensäure-bindenden Harz, kein Einfluss auf die Resorption von Sandimmun Optoral[®] nachgewiesen [60]. Eine andere mögliche Erklärung der Beobachtung Guillen- Anayas wäre die Bildung eines nicht-resorbierbaren Komplexes durch Sevelamer mit CyA. In der Literatur finden sich bisher keine Beispiele für Komplexbildungen polymerer Harze mit CyA.

Für die CyA-Resorption in beiden Formulierungen (Sandimmun[®] und Sandimmun Optoral[®]) sind Beeinflussungen der Resorption durch spezifische Interaktion mit dem Arzneimitteltransporter Phosphoglycoprotein (PGP) und dem Cytochrom P-450-Enzymsystem (CYP-450) beschrieben. PGP befindet sich an der apikalen Seite der Enterozyten und transportiert das passiv in die Enterozyten diffundierte CyA aktiv wieder in das Darmlumen zurück [46, 121]. Das Cytochrom P-450-Enzymsystem ist für den CyA-Metabolismus zuständig [37]. Es befindet sich hauptsächlich in der Leber, in geringerem Maße aber auch in den Enterozyten. Die bisher nachgewiesenen Interaktionen zwischen Grapefruitsaft und CyA [5, 11, 98, 115] bzw. zwischen Johanniskraut und CyA [79], welche auf Beeinflussungen von PGP und CYP-450 zurückzuführen sind, wurden bereits eingehend erläutert. Es erscheint unwahrscheinlich, dass Sevelamer als Makromolekül Einfluss auf PGP bzw. CYP-450 ausübt. Zudem wurde auch für andere PGP- und CYP-450-Substrate eine Interaktion mit Sevelamer ausgeschlossen: Digoxin ist PGP-Substrat [121] und zeigt keine Beeinflussung seiner Pharmakokinetik durch Sevelamer [17]. Metoprolol und Warfarin sind Substrate des CYP-450 Systems (u.a. des CyA metabolisierenden CYP-450 3A4) [129]. Ihre Pharmakokinetik wird durch Sevelamer ebenfalls nicht beeinflusst [16, 17].

Polyklonales Cyclosporin A

Mit Hilfe der polyklonalen CyA-Analytik lassen sich Aussagen über die Konzentration der Muttersubstanz CyA, sowie über die Konzentration von CyA-Metaboliten gewinnen.

Das in der vorliegenden Studie verwendete FPIA-Assay zeigt eine Kreuzreaktivität zu verschiedenen CyA-Metaboliten: AM1 (96 %), AM4N (62 %) und AM9 (19 %). Es lässt jedoch keine Differenzierung der einzelnen Metabolite zu.

In der vorliegenden Studie ergab die polyklonale CyA-Analytik nach 4-tägiger Sevelamer-Einnahme (Tag 7) eine um 13 bis 14 % geringere AUC im Vergleich zur AUC ohne Sevelamer-Einnahme (Tag 1) bzw. nach einmaliger Sevelamer-Einnahme (Tag 2). Im Vergleich zu Tag 2 zeigte sich am Tag 7 außerdem eine signifikante Senkung der polyklonalen CyA-Talspiegel um 14 %. Insgesamt erscheinen die beobachteten Veränderungen – im Hinblick auf die hohe intraindividuelle Variabilität der CyA-Pharmakokinetik – gering [54, 62]. Ob die Veränderungen im Rahmen der intraindividuellen Variabilität hinreichend erklärbar sind, oder ob Sevelamer die Pharmakokinetik einzelner CyA-Metabolite beeinflusst, kann aufgrund der Ergebnisse dieser Studie nicht eindeutig geklärt werden.

Die Metabolite von CyA werden biliär ausgeschieden und zum Teil reabsorbiert [36]. Eine Unterbrechung dieses enterohepatischen Kreislaufs durch Sevelamer würde die Veränderungen der polyklonalen CyA-Kinetik durch Sevelamer erklären, welche bei Messung der monoklonalen CyA-Blutspiegel nicht erkennbar waren.

Hierbei könnte die Fähigkeit von Sevelamer, Gallensäuren zu binden [9] eine Rolle spielen. Cholestyramin ist ebenfalls ein Gallensäure-bindendes Harz. In einer Studie, welche keinen Effekt von Cholestyramin auf die Resorption von CyA feststellen konnte, wurden nur monoklonale CyA-Blutspiegel bestimmt [60]. Ein Einfluss von Cholestyramin auf den enterohepatischen Kreislauf der CyA-Metabolite kann aufgrund dieser Studienergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Ebenfalls wäre eine gastrointestinale Bindung verschiedener CyA-Metabolite an Sevelamer möglich.

Wie bereits erläutert, fällt es gegenwärtig schwer, die Rolle der CyA-Metabolite im Hinblick auf klinische Konsequenzen zu beurteilen. Insgesamt scheinen einzelne Metabolite nur eine schwache immunsuppressive Wirkung von 10 bis 20% im Vergleich zur Muttersubstanz CyA zu besitzen. Mehrere Metabolite können sich jedoch in ihrer Wirkung addieren und so in erheblichem Maße immunsuppressiv bzw. auch nephrotoxisch wirken [26]. Die meisten Studien hierzu beziehen sich auf in-vitro-Experimente. Im Hinblick auf die starke Variabilität des CyA-Metabolismus und die unterschiedliche Verteilung der einzelnen Metabolite im Blut verschiedener

Patientengruppen [36] sind die Ergebnisse von in-vitro-Experimenten nur bedingt aussagekräftig. Eine Veränderung der Blutkonzentrationen verschiedener Metabolite unter Sevelamer-Einnahme könnte durchaus auch unabhängig von Veränderungen der Blutkonzentrationen der Muttersubstanz CyA bedeutsam sein.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Einnahme von Sevelamer insgesamt nur marginalen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CyA ausübt. Im Rahmen der Studienplanung wurde – aufgrund zahlreicher Studiendaten – eine Veränderung der CyA-AUC von 25 % als klinisch relevant festgelegt. Eine solche Veränderung unter Sevelamer-Einnahme konnte nicht beobachtet werden. Die geringen Schwankungen einzelner pharmakokinetischer Parameter wurden daher als Ausdruck der hohen intraindividuellen Variabilität der CyA-Kinetik interpretiert. Um die Sicherheit der Patienten nach Nierentransplantation nicht zu gefährden, sollten regelmäßige Kontrollen der CyA-Blutspiegel bei Therapiebeginn mit Sevelamer dennoch empfohlen werden.

4.2.2. Interaktion von Sevelamer mit Mycophenolat Mofetil

Veränderungen der Pharmakokinetik von Mycophenolsäure

Bereits eine einmalige Sevelamer-Einnahme führte zu einer Senkung der Gesamtexposition (AUC) von Mycophenolsäure (MPA) um etwa 20 % und einer Senkung der Maximalkonzentration (c_{\max}) um etwa 32 %.

Nach 4-tägiger Sevelamer-Einnahme zeigten die Parameter AUC und c_{\max} gegenüber Tag 2 keine weitere Verminderung. Dafür waren nach 4-tägiger Sevelamer-Einnahme die Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentrationen (t_{\max}) von etwa 1,2 auf 1,7 Stunden verlängert und der Talspiegel (c_{Tal}) um etwa 33 % reduziert.

Demnach erscheint eine Interaktion von Sevelamer mit MMF wahrscheinlich.

Eine mögliche Interaktion von Sevelamer mit Mycophenolsäure beschränkt sich, wie bereits erläutert, auf den Gastrointestinaltrakt, da Sevelamer nicht resorbiert wird [91]. Folgende Interaktionsmechanismen erscheinen möglich:

Beeinflussung der Resorption:

MMF wird zügig zu Mycophenolsäure (MPA, immunsuppressiver Metabolit des MMF) umgewandelt und dann schnell und vollständig resorbiert. Bei einer Veränderung der Resorption von MPA wären insbesondere die Gesamtexposition (AUC) der ersten vier Stunden nach Einnahme sowie die Maximalkonzentration (c_{\max}) und die Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration (t_{\max}) verändert. Man unterscheidet zwischen veränderter Resorptionsrate (c_{\max} und t_{\max} verändert, AUC unverändert) und einer Veränderung der absolut resorbierten Medikamentenmenge (c_{\max} , AUC und eventuell t_{\max} verändert). Eine verminderte Resorptionsrate durch verzögerte Magenentleerung tritt beispielsweise bei Einnahme von MMF zu den Mahlzeiten auf [13]. Die einmalige Einnahme von Antazida bzw. von Eisenpräparaten zusammen mit MMF hingegen bewirkt eine Verminderung der absolut resorbierten MPA-Menge: Bei begleitender Medikation mit 10 ml Maalox[®] (bestehend aus 1200 mg Aluminiumhydroxid und 600 mg Magnesiumhydroxid) zeigen sich eine um 15 % reduzierte MPA-AUC sowie eine um 37 % reduzierte c_{\max} [13]. Bei gleichzeitiger Einnahme von Eisenpräparaten sinkt die MPA-AUC um durchschnittlich 90 %, auch die c_{\max} ist stark vermindert [82]. In beiden Studien gehen die Autoren von der Bildung nicht-resorbierbarer Komplexe der Antazida bzw. der Eisenionen mit MPA aus.

Es ist denkbar, dass auch Sevelamer – aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften als Harz – einen Komplex mit Mycophenolsäure bildet und somit deren Resorption beeinträchtigt. Die beobachtete Verminderung der AUC um 20 % und der c_{\max} um 32 % bei einmaliger Sevelamer-Einnahme lassen eine Verminderung der absolut resorbierten MPA-Menge durch Komplexbildung mit Sevelamer vermuten. Während der ersten vier Stunden (also während der Resorptionsphase) waren die MPA-Blutspiegel unter einmaliger Sevelamer-Einnahme deutlich vermindert (siehe Tabelle 9, Abbildung 13). Die Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentrationen um ca. 30 Minuten nach 4-tägiger Sevelamer-Einnahme erscheint gering und klinisch nicht bedeutsam.

Es gibt Hinweise darauf, dass Harze eine besondere Affinität zu sauren Arzneimitteln zeigen [87]. Dies unterstützt die These einer Komplexbildung zwischen Sevelamer und Mycophenolsäure.

In der vorliegenden Studie wurden MMF und Sevelamer gleichzeitig eingenommen. Da MPA innerhalb eines Zeitintervalls von zwei Stunden nahezu vollständig enteral

resorbiert wird [14], kann es sinnvoll sein, nach MMF-Einnahme einen zeitlichen Abstand von etwa zwei Stunden bis zur Einnahme von Sevelamer einzuhalten, um eine Komplexbildung zu verhindern. Dies wurde nicht überprüft. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass Sevelamer, um effektiv zu wirken, zu den Mahlzeiten eingenommen werden muss. Für MMF wiederum sollte, bei täglich zweimaliger Einnahme, ein Dosierungsintervall von möglichst genau 12 Stunden eingehalten werden. Die notwendige Disziplin im Umgang mit der Medikamenten-Einnahme stellt eine große Herausforderung an transplantierte Patienten, insbesondere an Kinder, dar. Es gilt daher, Therapieschemata zu empfehlen, welche mit einer möglichst normalen Lebensführung des einzelnen Patienten vereinbar sind, und nicht a priori die Compliance einschränken.

Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs

Der inaktive Metabolit der MPA, das Mycophenolsäureglucuronid wird biliär ausgeschieden und tritt in den enterohepatischen Kreislauf. Dabei wird es teilweise im Gastrointestinaltrakt deglucoroniert und als MPA reabsorbiert. Ein zweiter kleinerer MPA-Spitzenpegel, der bei einigen Probanden 4-12 Stunden nach MMF-Einnahme auftritt, verdeutlicht diesen Vorgang [20, 116]. Eine Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs wäre insbesondere an Veränderungen der AUC ab etwa vier Stunden nach MMF-Einnahme bzw. an Veränderungen des zweiten Spitzenpegels sichtbar.

Für die Kombination von Antazida mit MMF wurde bereits ein Verschwinden des zweiten MPA-Spitzenpegels bei einigen Probanden beschrieben [13]. Auch Cholestyramin zeigte in Untersuchungen des Herstellers (Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, New Jersey; nicht publizierte Daten) einen erheblichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von MMF: Die MPA-AUC war bei gleichzeitiger Einnahme von Cholestyramin um 37 % (10-61 %) reduziert. Die Verminderung der Gesamt-AUC war dabei fast ausschließlich auf eine Reduktion der MPA-Spiegel ab sechs Stunden nach Einnahme zurückzuführen. Die Maximalkonzentration von MPA war bei gleichzeitiger Cholestyramin-Einnahme nicht verändert [14].

Im Hinblick auf das Potential von Sevelamer, Gallensäuren zu binden [9], kann ein Einfluss auf den enterohepatischen Kreislauf von MPA vermutet werden.

Um festzustellen, in welchem Stadium der MPA-Kinetik die Veränderungen durch Sevelamer auftreten, wurde das Dosierungsintervall von MPA (12 Stunden) in 2 Intervalle unterteilt: das Intervall der ersten 4 Stunden nach Medikation (AUC_{0-4} , entspricht etwa der Resorptionsphase) und das Intervall 4 bis 12 Stunden nach Medikation (AUC_{4-12} , entspricht etwa dem enterohepatischen Kreislauf). Es ergibt sich Folgendes (siehe Tabelle 9): Die AUC_{0-4} war gegenüber Tag 1 am Tag 2 auf 85% und am Tag 7 auf 88% reduziert. Diese Veränderung war statistisch nicht signifikant. Dafür war die AUC_{4-12} im Vergleich zu Tag 1 am Tag 2 auf 74% ($p=0,011$) und am Tag 7 auf 68% reduziert ($p=0,011$). Zweite Spitzenspiegel, wie sie am Tag 1 bei einzelnen Probanden (SE09; SK02, SK03, SK07) 6-8 h nach MMF-Einnahme auftraten, waren an den Tagen 2 und 7 nicht mehr messbar (siehe Abbildung 12).

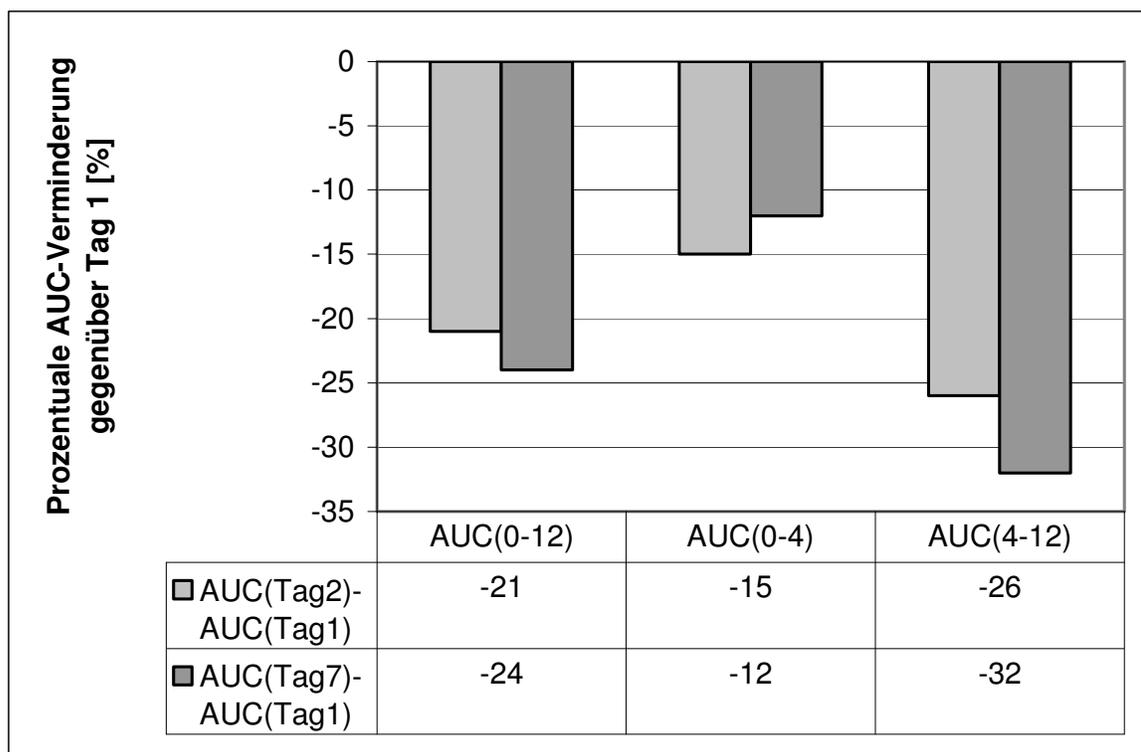


Abbildung 13: Prozentuale Verminderung der $AUC_{(0-12)}$, der $AUC_{(0-4)}$ und der $AUC_{(4-12)}$ von MPA der Tage 2 und 7 im Vergleich zu Tag 1

$AUC_{(0-12)}$: AUC des gesamten 12-stündigen Dosierungsintervalls
 $AUC_{(0-4)}$: AUC der ersten vier Stunden des Dosierungsintervalls
 $AUC_{(4-12)}$: AUC Stunden 4-12 des Dosierungsintervalls
 Tag 1: ohne Sevelamer-Einnahme
 Tag 2: nach einmaliger Sevelamer-Einnahme
 Tag 7: nach 4-tägiger Sevelamer-Einnahme

Tabelle 9: Vergleich der prozentualen Veränderungen der MPA-AUC im gesamten 12 Stunden-Intervall (1), im Intervall 0 bis 4 Stunden nach MMF-Einnahme (2) und im Intervall 4 bis 12 Stunden nach MMF-Einnahme (7) an den jeweiligen Kinetiktagen

| | MPA-AUC₍₀₋₁₂₎ in % (1) | MPA-AUC_(0-4 h) in % (2) | MPA-AUC_(4-12 h) in % (3) |
|--------------|--|---|--|
| Tag 1 | 100 ± 0 | 100 ± 0 | 100 ± 0 |
| Tag 2 | 79 ± 17 | 85 ± 20 | 74 ± 16 |
| Tag 7 | 76 ± 23 | 88 ± 24 | 68 ± 20 |

Hieraus ergibt sich, dass der Hauptanteil der beobachteten Interaktion zwischen Sevelamer und MMF sich vermutlich auf eine Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs zurückführen lässt.

Am Tag 7 zeigten sich zusätzlich Verminderungen der Talspiegel um durchschnittlich 33 %. Talspiegelmessungen sind aufgrund ihrer geringen Vorhersagekraft klinischer Konsequenzen umstritten [90, 117]. In vielen Transplantationszentren gehören sie jedoch zur klinischen Routine, weshalb eine Verminderung der Talspiegel in der vorliegenden Studie durchaus von Bedeutung ist.

Zusammenfassend erscheinen sowohl eine Beeinflussung der MPA-Resorption durch Sevelamer als auch ein Eingriff von Sevelamer in den enterohepatischen Kreislauf von MPA bzw. eine Kombination beider Mechanismen möglich. Warum zwei der untersuchten Kinder (SK04 und SK08) nach Einnahme von Sevelamer keine deutliche Verringerung der MPA-AUC zeigten, bleibt unklar. Im Vergleich der demographischen Daten (Alter, Körpergröße und -gewicht), der verordneten MMF-Dosis, der Begleitmedikation und der Begleiterkrankungen fanden sich weder Gemeinsamkeiten dieser beiden Kinder noch klare Unterschiede zu den anderen Kindern.

In der vorliegenden Studie fungierten die Probanden jeweils als ihre eigenen Kontrollen: Von jedem Probanden wurden drei MPA-Pharmakokinetiken erstellt und diese miteinander verglichen. Die intraindividuelle Variabilität der MPA-Pharmakokinetik ist hoch und wird auf etwa 25% geschätzt [14]. Es ist daher schwierig zu beurteilen, ob die beobachteten Veränderungen der MPA-Kinetik sich tatsächlich auf die Sevelamer-Einnahme beziehen oder lediglich Ausdruck der intraindividuellen Variabilität sind, zumal sich die Verminderungen der MPA-Blutkonzentrationen nach Sevelamer-

Einnahme nicht bei allen Probanden einheitlich zeigten. Aufgrund der teilweise beachtlichen Veränderungen der MPA-Kinetik nach Sevelamer-Einnahme verbunden mit den oben beschriebenen Überlegungen zum Interaktionspotential von Sevelamer erscheint ein Zusammenhang der beschriebenen Veränderungen der MPA-Kinetik mit der Sevelamer-Einnahme letztlich wahrscheinlich.

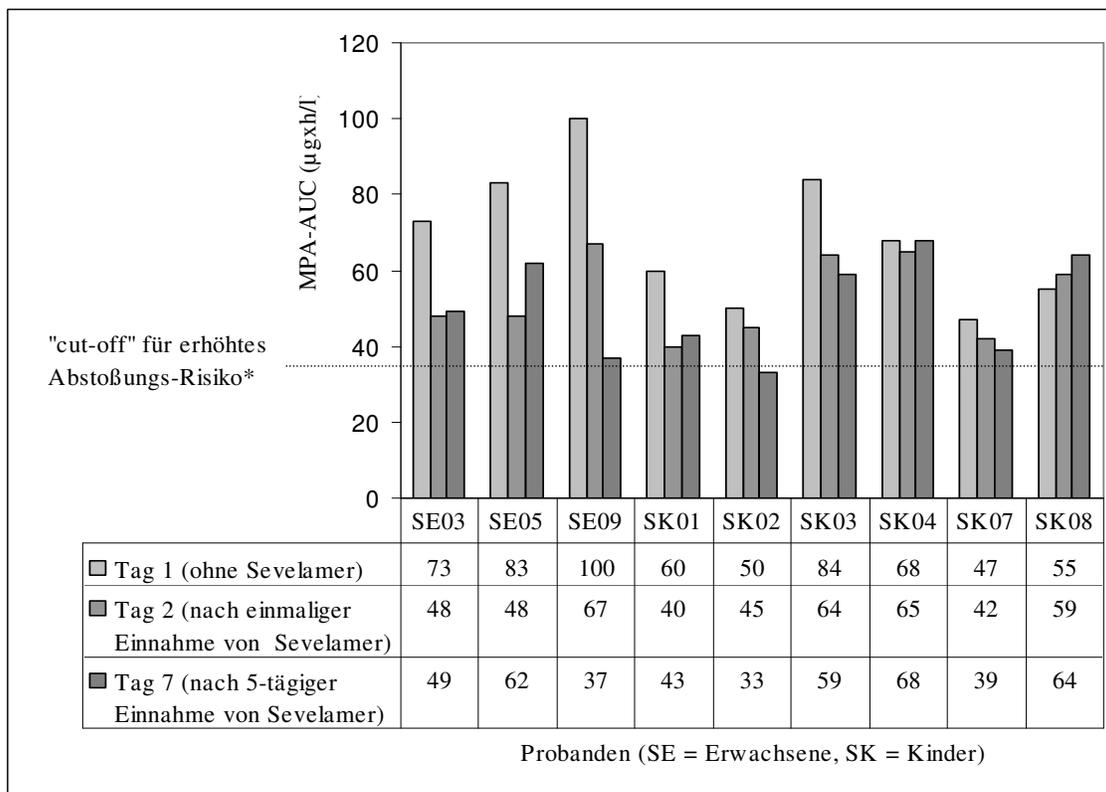
Aus den dargestellten Ergebnissen ergibt sich, dass bei Sevelamer-Therapie nierentransplantierten Patienten mit einer Reduktion der MPA-Blutspiegel zu rechnen ist. Solange keine weiteren Ergebnisse zur Interaktion von Sevelamer und MMF vorliegen, sollten deshalb die MPA-Blutspiegel und die Transplantatfunktion – besonders bei Therapiebeginn mit Sevelamer – engmaschig kontrolliert werden sollten. Eventuell kann sich, wie oben erläutert, eine zeitlich versetzte Einnahme von Sevelamer und MMF als günstig erweisen.

Klinische Auswirkungen veränderter Pharmakokinetik von Mycophenolsäure

Der Nutzen einer MMF-Therapie liegt vor allem in einer verminderten Inzidenz akuter [19, 107, 119] und chronischer [89] Abstoßungsreaktionen. Verschiedene Studien haben die aus einer veränderten MPA-Pharmakokinetik resultierenden klinischen Auswirkungen untersucht. Grundsätzlich konnte ein Zusammenhang zwischen verminderten MPA-Blutkonzentrationen und dem vermehrten Auftreten von Abstoßungsreaktionen festgestellt werden [90, 117]. Teilweise konnten hierbei „cut-off“-Werte angegeben werden. Diese sind als Schwellenwerte zu verstehen, welche den Zusammenhang zwischen einem pharmakokinetischen Parameter und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines klinischen Ereignisses beschreiben. Hierbei ist zu beachten, dass sich bei Anwendung verschiedener Assays zur Bestimmung der MPA-Konzentrationen diese „cut-off“-Werte voneinander unterscheiden und diese Studien somit nur schlecht miteinander vergleichbar sind. Im Folgenden werden Ergebnisse von Studien, welche – wie die vorliegende Studie – mit dem EMIT[®]-Assay für MPA arbeiteten, zusammengefaßt. Die in der vorliegenden Studie beobachteten Verminderungen pharmakokinetischer Parameter der MPA durch Sevelamer sollen im Bezug auf mögliche klinische Auswirkungen untersucht werden.

Verschiedene Studien zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen Parametern der MPA-Pharmakokinetik und dem Auftreten akuter Abstoßungsreaktionen. Am

deutlichsten zeigt sich der Zusammenhang mit der über 12 Stunden gemessenen MPA-AUC: unterhalb von $36 \mu\text{g}/\text{ml}\times\text{h}$ muss verstärkt mit akuten Abstoßungsreaktionen



gerechnet werden [1]. Akute Abstoßungsreaktionen schädigen das Transplantat. Ziel der Therapie sollte es daher sein, Abstoßungen zu verhindern.

Wie bereits erläutert, kam es im Rahmen der Sevelamer-Therapie zu einer signifikanten Verminderung der MPA-AUC. Jedoch zeigte lediglich eines der Kinder (SK02) am Tag 7 (nach 4-tägiger Sevelamer-Medikation) eine Verminderung der AUC auf unter $36 \mu\text{g}/\text{ml}\times\text{h}$ (siehe Abbildung 14). Bei den Kontrollen von Kreatinin und Harnstoff sowie deren Vergleich bei Ein- und Abschlussuntersuchung zeigte sich bei keinem der Probanden ein Hinweis auf eine Abstoßungsreaktion.

Abbildung 14: In der vorliegenden Studie ermittelte Werte für die MPA-AUC in Bezug auf den im Rahmen einer anderen Studie ermittelten „cut-off“-Werte von $AUC = 36 \mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ für ein erhöhtes Risiko für Abstoßungsreaktionen (*[1]).

4.3. 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.