

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der  
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. Steffen Massberg

**IMPDH- und MPA-Messungen zur Klärung der Interaktionen zwischen  
Mycophenolat-Natrium und dem Protonenpumpeninhibitor Pantoprazol  
nach primärer orthotoper Herztransplantation**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

Christine Wolf

aus

Schongau

Jahr

2013

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichtserstatter:** PD Dr. Sieglinde Kofler

**Mitberichterstatter:** Prof. Dr. Max Schnurr  
Prof. Dr. Ellen Hoffmann

**Dekan:** Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

**Tag der mündlichen Prüfung:** 18.07.2013

*Für Erich Wolf*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1	Mycophenolsäure.....	13
1.1.1	Geschichte und Entdeckung.....	13
1.1.2	Struktur und Wirkmechanismus.....	13
1.1.3	Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.....	15
1.2	Mycophenolat Natrium.....	16
1.2.1	Vorbemerkung.....	16
1.2.2	Klinische Entwicklung und Therapie bei Organtransplantation.....	17
1.2.3	Pharmakologische Eigenschaften.....	19
1.2.3.1	Vorbemerkungen.....	19
1.2.3.2	Pharmakokinetik.....	19
1.2.3.3	Potentielle Medikamenteninteraktionen.....	20
1.2.3.3.1	Allgemein.....	20
1.2.3.3.2	Interaktionen mit anderen immunsuppressiven Medikamenten.....	21
1.2.3.3.3	Interaktionen mit anderen Komedikationen.....	22
1.2.3.3.3.1	Phosphatbinder und Austauschharze.....	22
1.2.3.3.3.2	Rifampicin.....	22
1.2.3.3.3.3	Virostatika.....	22
1.2.3.3.3.4	Kontrazeptiva.....	23
1.2.3.3.3.5	Antibiotika.....	23
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden.....</b>	<b>25</b>
2.1	Allgemeines.....	25
2.2	Patientenauswahl.....	25
2.3	Zeitpunkt der Messungen.....	26
2.4	Methodik.....	27
2.4.1	Allgemeines.....	27
2.4.2	Methoden zur Messung der Mycophenolsäure im Plasma.....	27
2.4.2.1	Grundlagen chromatographischer Analysemethoden.....	27
2.4.2.1.1	High performance liquid chromatography.....	28
2.4.3	Lymphozyten-Isolierung aus Blut für IMPDH-Aktivitätsbestimmung.....	30
2.4.3.1	Dichtegradientenzentrifugation.....	30
<b>3</b>	<b>Statistik.....</b>	<b>32</b>

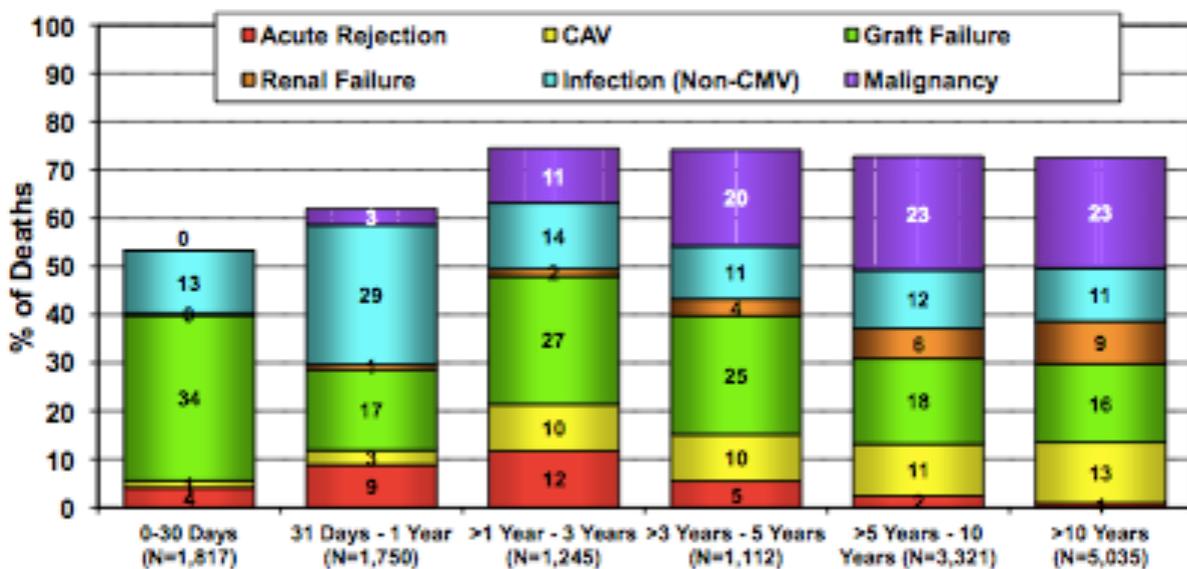
4	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>33</b>
5	<b>Diskussion.....</b>	<b>39</b>
6	<b>Zusammenfassung und Ausblick.....</b>	<b>42</b>
7	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>44</b>
8	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>49</b>
9	<b>Danksagung.....</b>	<b>51</b>

# 1 Einleitung

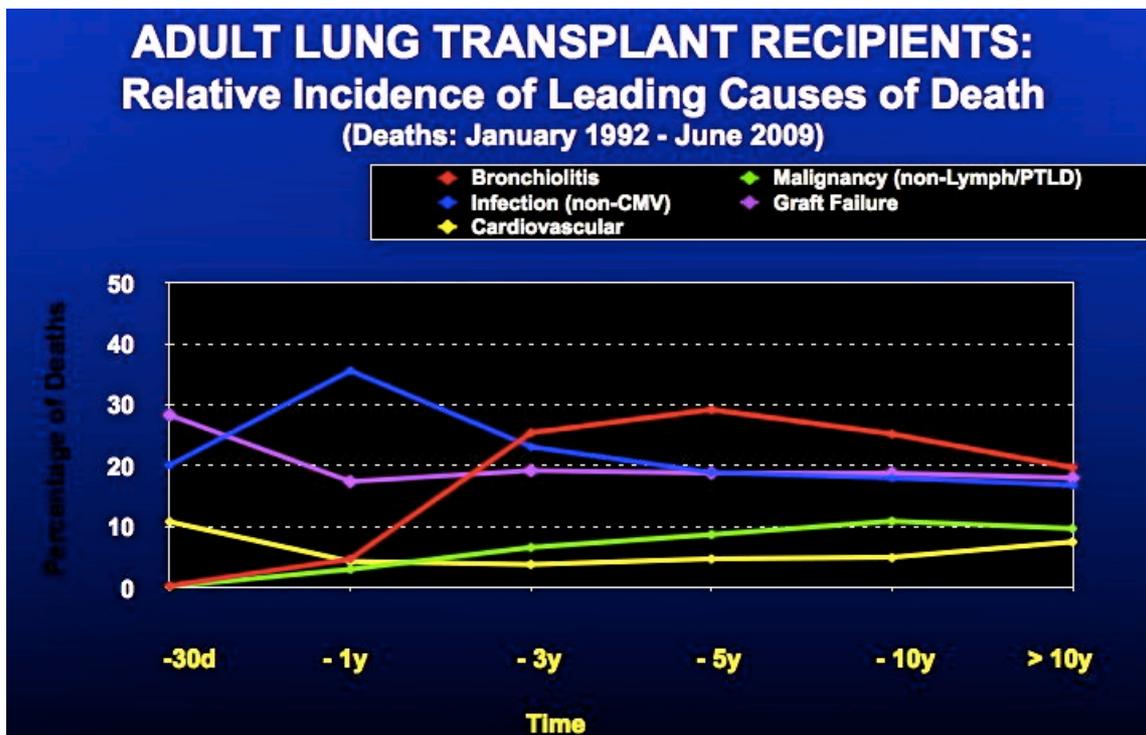
Für Patienten im Endstadium einer Herz- oder Lungenerkrankung, stellt der Ersatz des erkrankten Organs durch eine Transplantation ein mittlerweile etabliertes Behandlungsverfahren und oft die einzige Überlebenschance dar. Organtransplantationen sind heute aber allein deshalb auf einen langen Zeitraum erfolgreich, weil die Immunantwort des Empfängers gegen die Antigene des fremden Spenderorgans durch immunsuppressive Pharmaka unterdrückt wird. Zu Beginn der Transplantationsära war die Alloimmunität, also der genetische Unterschied zwischen Spender und Empfänger, das Haupthindernis für ein erfolgreiches Gelingen einer Organtransplantation. Die letztlich für die Abstoßung verantwortlichen unterschiedlichen Gewebsmerkmale, waren zu der Zeit noch vollkommen unbekannt. Stetigen Fortschritten in den vergangenen 50 Jahren auf dem Gebiet der alloimmunologischen Forschung ist es zu verdanken, dass inzwischen entscheidende Mechanismen der Abstoßungsreaktion geklärt werden konnten.

Doch trotz großer Weiterentwicklung in der Transplantationsmedizin limitieren neben Infektionen und Tumoren, vor allem auch akute Transplantatabstoßungen, sowie die spezifische Transplantatvaskulopathie (TVP), das heißt die chronische Abstoßungsreaktion, den Langzeiterfolg dieser Behandlungsmethode [2, 3].

In Abbildung 1 und 2 ist die relative Inzidenz der häufigsten Todesursachen nach Herz- und Lungentransplantation bei Erwachsenen von 1992 - 2011 dargestellt. In der Anfangszeit nach Transplantation dominieren Infektionen und akute Abstoßungsreaktionen, wohingegen nach dem ersten Jahr Malignome und vor allem auch chronische Abstoßungen in ihrer Häufigkeit zunehmen und konsekutiv zum Tod des Patienten führen [1].

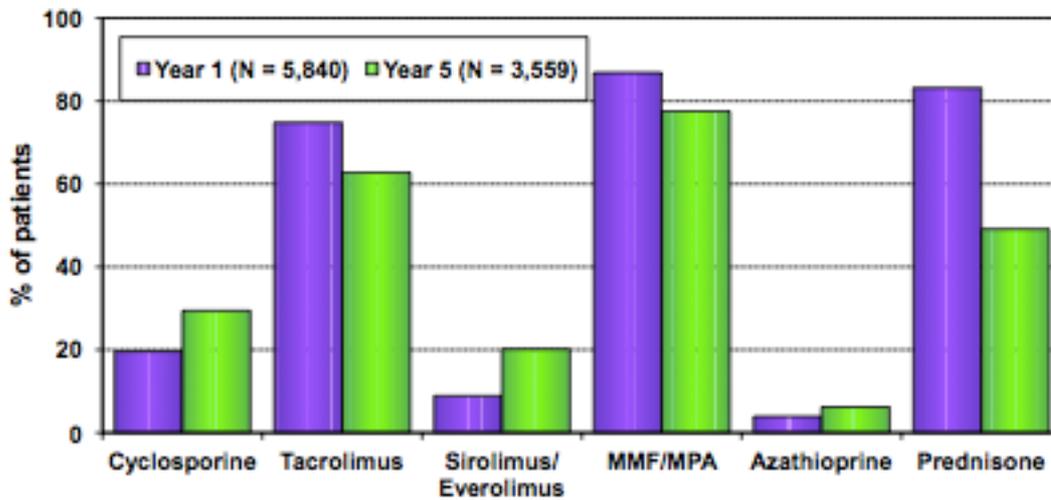


**Abbildung 1:** Relative Inzidenz der häufigsten Todesursachen nach Herztransplantation bei Erwachsenen (1) (rot: akute Abstoßung; gelb: CAV = cardiac allograft vasculopathy = Transplantatvaskulopathie;; grün: Transplantatversagen; orange: Niereninsuffizienz; blau: Infektion, CMV = Cytomegalie-Virus; violett: Malignität).

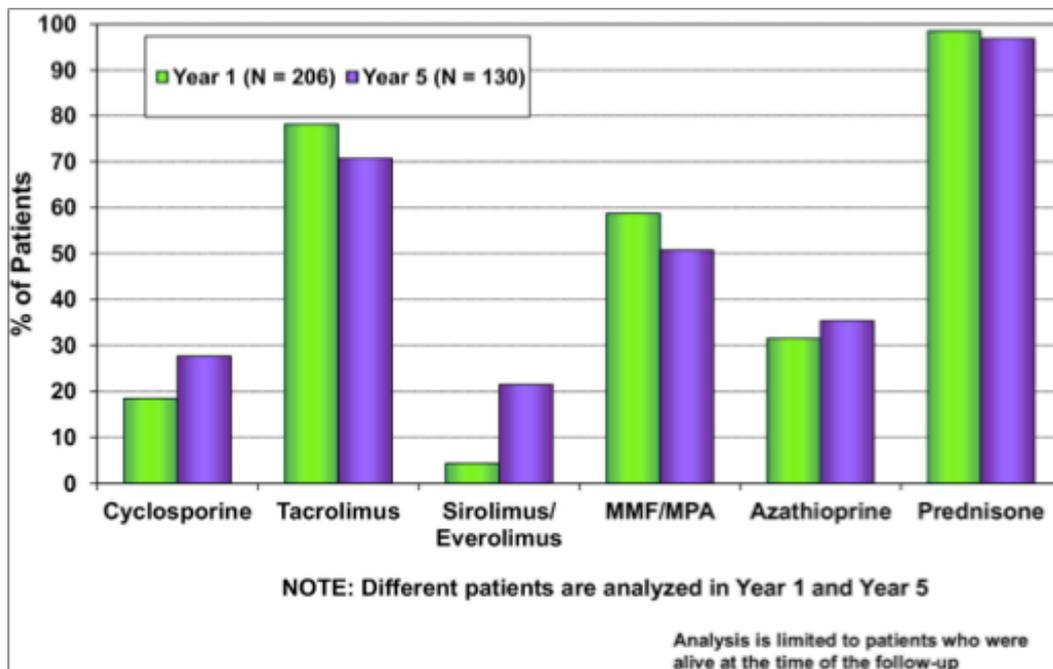


**Abbildung 2:** Relative Inzidenz der häufigsten Todesursachen nach Lungentransplantation bei Erwachsenen (2) (rot: Bronchiolitis = chronische Abstoßungsreaktion der Lunge; grün: Malignität, PTLD = post-transplant lymphoproliferative disorders = Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; blau: Infektion, CMV = Cytomegalie-Virus; violett: Transplantatversagen; gelb: kardiovaskulär).

Die Daten zeigen eindrücklich dass die Inzidenz von akuten Abstoßungen, dank der Weiterentwicklung der immunsuppressiven Medikamente, in den letzten Jahren stetig abgenommen und sich das Überleben der Transplantierten signifikant verbessert hat. Hier war vor allem die Entwicklung des Calcineurin-Inhibitors, Tacrolimus und des Antiproliferativums Mycophenolatmofetil (MMF), einem Hemmer der Inosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH) entscheidend. Die aktuellen Daten der International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) zeigen eindrücklich, dass Tacrolimus und MMF in den letzten zehn Jahren zu einer etablierten und anerkannten therapeutischen Alternative zu Ciclosporin, einem ebenfalls Calcineurin-hemmendes Immunsuppressivum und Azathioprin, herangereift sind (siehe Abbildung 3 und 4). Durch mehrere Studien belegt, konnte die 1-Jahres-Patienten- und Transplantatüberlebensrate unter Tacrolimus auf bis zu 92% gesteigert werden [2, 4].



**Abbildung 3:** Immunsuppressive Behandlung zum Zeitpunkt des Ein- und Fünf-Jahres-Follow-up bei Herztransplantierten. Bemerkung: Im Jahr eins und Jahr fünf wurden unterschiedliche Patienten analysiert. Die Analyse begrenzt sich auf die noch lebenden Patienten zum Zeitpunkt des Follow-ups (Follow-up: Januar 2008 - Juni 2011) (1).

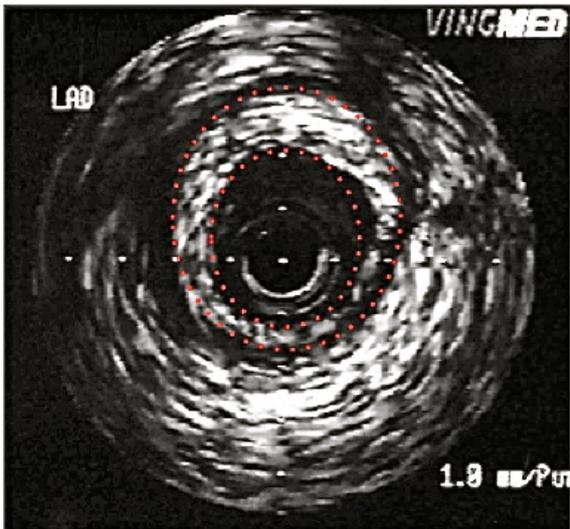


**Abbildung 4:** Immunsuppressive Behandlung zum Zeitpunkt des Ein- und Fünf-Jahres-Follow-up bei Lungentransplantierten. Bemerkung: Im Jahr eins und Jahr fünf wurden unterschiedliche Patienten analysiert. Die Analyse begrenzt sich auf die noch lebenden Patienten zum Zeitpunkt des Follow-ups (Follow-up: Januar 2008 - Juni 2011) (1).

Hingegen hat sich die chronische Abstoßung zum zentralen Problem der Herz- und Lungentransplantation entwickelt. Zehn Jahre nach Transplantation ist die chronische Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation, die TVP, für circa 15% der Todesfälle verantwortlich und die chronische Abstoßung nach Lungentransplantation, die Bronchiolitis obliterans, für 20% [2].

Die aktuellen Daten der ISHLT berichten, unter der Immunsuppression Tacrolimus und Mycophenolatmofetil (MMF), über 19% akute Abstoßungen im ersten Jahr nach Herztransplantation (HTx) [2]. Bei der chronischen Abstoßung nach HTx kommt es im

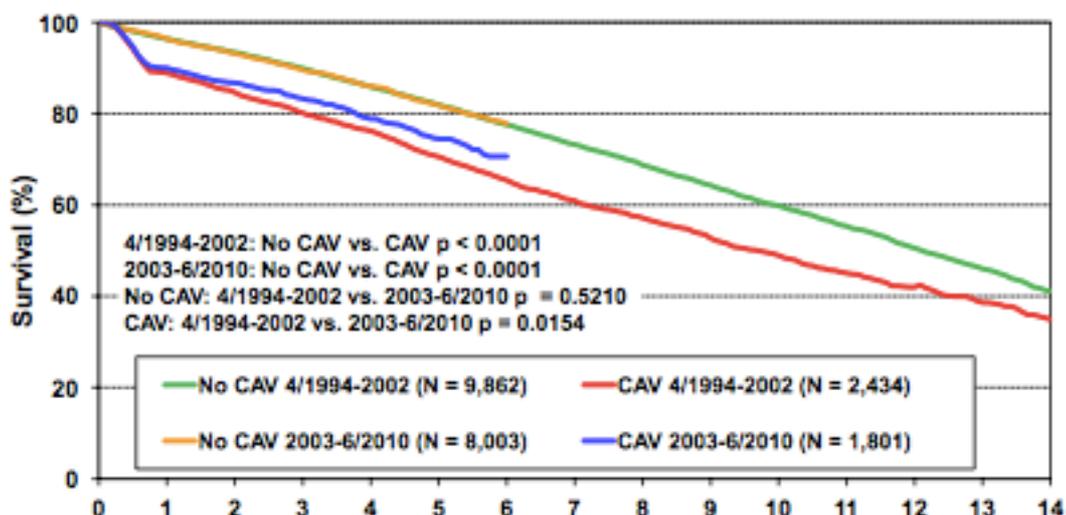
transplantierten Organ mit der Zeit zu pathologischen Veränderungen, die letztendlich zum Transplantatversagen führen. Dieser, durch ein antigenabhängiges immunologisches Vorgehen bedingter, Prozess beginnt nach der Transplantation und bezieht sich nicht auf die bereits vor der Transplantation vorhandenen arteriosklerotischen Läsionen der Koronargefäße [2]. Für die TVP charakteristisch ist die Entwicklung fokaler, exzentrischer Plaques in epikardialen Koronararterien und eine diffuse, konzentrische Intimaproliferation in intramyokardialen Koronarien (siehe Abbildung 5) [3, 5, 6].



**Abbildung 5:** Intravaskulärer Ultraschall der LAD (left anterior descendens coronary artery = Vorderwandarterie). Konzentrische Intimaproliferation (in rot markiert), im Anschluss die Media und die Adventitia.

Wird eine TVP diagnostiziert, ist sowohl das Kurz-, als auch das Langzeitüberleben signifikant um circa 9 - 12% reduziert [2].

Die aktuellen ISHLT-Daten zeigen, dass das Patientenüberleben von Herztransplantierten nach Diagnosestellung einer TVP im Vergleich zum Patientenüberleben ohne TVP, um mindestens 10% verringert ist (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Patientenüberleben nach Diagnosestellung TVP im Vergleich zu Patientenüberleben ohne TVP (1) (CAV = cardiac allograft vasculopathy = Transplantatvaskulopathie).

Die TVP mit konsekutivem Herzversagen, sowie Tumore sind gemäß den ISHLT Daten die häufigste Todesursache transplantierten Patienten, welche das erste Jahr nach HTx überlebt haben [2, 3]. Tabelle 1 und 2 zeigen die kumulative Prävalenz von Malignomen nach Herz- bzw. Lungentransplantation.

**MALIGNANCY POST-HEART TRANSPLANTATION FOR ADULTS**  
Cumulative Prevalence in Survivors (Follow-ups: April 1994 - June 2009)

Malignancy/Type	1-Year Survivors	5-Year Survivors	10-Year Survivors	
No Malignancy	25,687 (97.3%)	10,771 (85.7%)	2,640 (70.5%)	
Malignancy (all types combined)	725 (2.7%)	1,796 (14.3%)	1,105 (29.5%)	
<i>Malignancy Type</i>	<i>Skin</i>	349	1192	781
	<i>Lymph</i>	158	154	82
	<i>Other</i>	170	514	352
	<i>Type Not Reported</i>	48	33	11

*"Other" includes: prostate (11, 35, 20), adenocarcinoma (7, 6, 3), lung (6, 4, 1), bladder (4, 5, 4), Kaposi's sarcoma (1, 3, 1), breast (2, 7, 2), cervical (2, 4, 2), colon (2, 4, 2), and renal (2, 7, 2). Numbers in parentheses are those reported within 1 year, 5 years and 10 years, respectively.*

Tabelle 1: Prävalenz von Malignomen nach HTx (2).

**MALIGNANCY POST-LUNG TRANSPLANTATION FOR ADULTS**  
Cumulative Prevalence in Survivors (Follow-ups: April 1994 - June 2009)

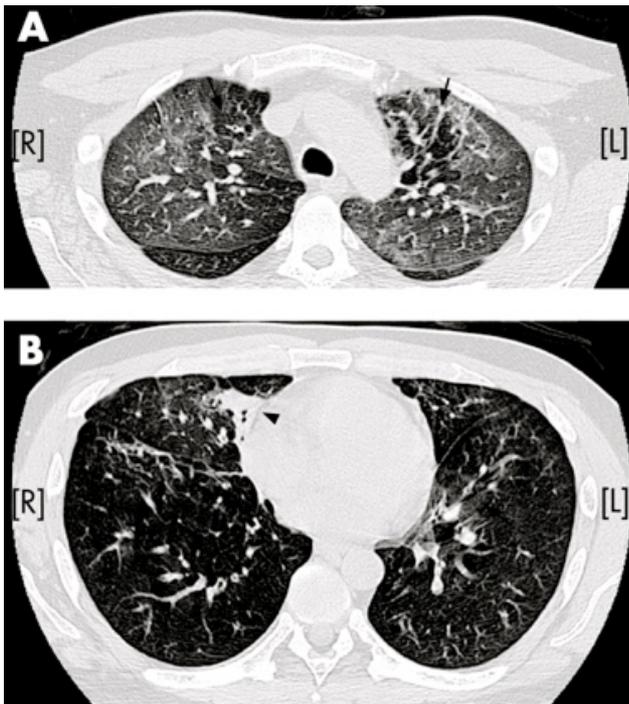
Malignancy/Type	1-Year Survivors	5-Year Survivors	10-Year Survivors	
No Malignancy	12,669 (96.4%)	3,406 (87.0%)	451 (71.8%)	
Malignancy (all types)	470 (3.6%)	510 (13.0%)	177 (28.2%)	
<i>Malignancy Type*</i>	<i>Skin</i>	127	306	114
	<i>Lymph</i>	195	72	31
	<i>Other</i>	129	158	52
	<i>Type Not Reported</i>	19	8	0

*Other malignancies reported include: adenocarcinoma (2; 2; 1), bladder (2; 1; 0), lung (2; 4; 0), breast (1; 5; 2); prostate (0; 5; 1), cervical (1; 1; 0); liver (1; 1; 1); colon (1; 1; 0). Numbers in parentheses represent the number of reported cases within each time period.*

Tabelle 2: Prävalenz von Malignomen nach LTx (2).

Der mittel- und langfristige Hauptrisikofaktor für eine gute Organfunktion nach LTx ist die chronische Abstoßungsreaktion der Lunge, Bronchiolitis obliterans [7]. Sie ist nach aktuellen ISHLT Daten im ersten Jahr nach Transplantation für 4.7% und im zweiten Jahr für 25.4% der Todesfälle verantwortlich. Fünf Jahre nach LTx leben, auf Grund dieser klinisch-pathologisch definierte Lungenerkrankung, nur noch etwa die Hälfte der ursprünglich transplantierten Patienten [8]. Es kommt zu einer chronische-progressiven und irreversiblen Verschlechterung der Transplantatfunktion, mit Abfall der Sekundenkapazität FEV1 (= Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde) [8]. Histologisch gekennzeichnet durch proliferierendes Granulationsgewebe in den Bronchiolen, sowie interstitielle mononukleäre Zellinfiltrate und Schaumzellen in den Alveolen, kommt es auf Grund des chronischen Entzündungsprozesses im

Verlauf zu Narbenbildung und somit zum Verlust von funktionstüchtigem Lungengewebe (siehe Abbildung 7) [7, 9].



**Abbildung 7:** CT-Beispiel für ein Bronchiolitis obliterans Syndrom: (A) Der hochauflösende CT-Scan zeigt in beiden oberen Lungenlappen milchglasartige Verschattungen und vereinzelte air trapping Areale (Pfeil). (B) Die unteren Lungenabschnitte zeigen nur vereinzelte peribronchovaskuläre Verschattungen (Pfeil). Fleckige Verdichtungen sind ersichtlich (Pfeilspitze) [10].

Unter Immunsuppression im Kontext mit der allogenen Organtransplantation werden derzeit alle Schritte verstanden, die dazu verhelfen Wechselwirkungen zwischen Alloantigen-präsentierenden Zellen und T-Lymphozyten des Transplantatempfängers zu unterdrücken. Diese Interaktionen führen, wenn sie nicht an einer oder mehreren Stellen gleichzeitig gehemmt werden, konsekutiv, durch akute und chronische Abstoßungsreaktionen, zur Zerstörung des Transplantats. Bis zum heutigen Tag zielen und zielen alle immunsuppressiven Anstrengungen in erster Linie darauf ab, die zentralen Vorgänge der erworbenen Immunantwort, insbesondere die Proliferation von T- und B-Lymphozyten als Folge der Alloaktivierung, zu verhindern oder zumindest abzuschwächen [11-13].

Es gibt mehrere Studien, die eine Korrelation zwischen der Inzidenz von akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen und der Gesamtexposition von MMF, einem antiproliferativen Immunsuppressivum belegen [14-23]. MMF und das magensaftresistente Mycophenolat Natrium (engl.: enteric-coated mycophenolate sodium; EC-MPS) sind antiproliferative Immunsuppressiva, die bei Patienten nach Organtransplantation wesentlicher Bestandteil der immunsuppressiven Basistherapie sind. Diese beiden Präparate wirken über die Hemmung des Enzyms Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) und werden daher allgemein als IMPDH-inhibierende Medikamente bezeichnet. Die Substanzen blockieren die DNA-Synthese durch Hemmung der Verstoffwechslung von Purin, eines für die Synthese unentbehrlichen Nukleotid-Bausteins [13, 24].

Nahezu 81% aller Patienten erhalten nach aktuellen ISHLT Daten ein Jahr nach Transplantation MMF als immunsuppressive Kombinations-Basistherapie [2]. Häufige Nebenwirkung von MMF sind mit ca. 40% gastrointestinale Beschwerden wie Magenschmerzen und Durchfälle [25]. Daher

bekommen die meisten Patienten eine magenprotektive Substanz, in Europa häufig Protonenpumpeninhibitoren (PPI) wie Pantoprazol. Eine unangemessene Dosisreduktion des Immunsuppressivums, auf Grund der gastrointestinalen Nebenwirkungen, kann das Risiko einer akuten Abstoßungsreaktion erhöhen und schädliche Langzeitwirkungen auf den Transplantaterhalt haben [14-23, 26, 27]. Bei andauernden gastrointestinalen Beschwerden, trotz Pantoprazol-Therapie, werden die Patienten in unserem Transplantationszentrum an der Ludwig-Maximilians-Universität in München-Großhadern, von MMF auf Mycophenolat-Natrium umgestellt, da angenommen wird, dass dies weniger gastrointestinale Nebenwirkungen verursacht. Bei ausgewählte Patienten mit gastrointestinalen Nebenwirkungen unter MMF-Therapie, konnte nach Umstellung auf EC-MPS weniger gastrointestinale Symptome verzeichnet werden [28].

Vor Kurzem konnte unsere Arbeitsgruppe zudem nachweisen, dass der Wirkstoffspiegel von MMF, die Mycophenolsäure (MPA), in Komedikation mit Pantoprazol erheblich reduziert wird [29, 30]. Die üblich eingesetzte therapeutische Pantoprazol-Dosis von 40 mg pro Tag, zeigte einen signifikanten Einfluss auf die maximale MPA-Plasma-Konzentration. Nach Absetzen der PPI-Therapie war diese 1.9fach höher und bei der MPA-AUC (AUC = Area under the concentration time curve) konnte ein 34%iger Anstieg beobachtet werden [29]. Durch die reduzierte MPA-AUC besteht eine größeres Risiko für akute und chronische Abstoßungsreaktionen. Bis zu dieser Erkenntnis wurde den transplantierten Patienten jahrelang PPI als Dauermedikation verabreicht, ohne von der Medikamenteninteraktion mit MMF zu wissen [29, 30].

EC-MPS wurde entwickelt, um die gastrointestinalen Nebenwirkungen von MMF zu umgehen. Da aber auch unter EC-MPS Therapie nicht bei allen Patienten auf PPI verzichtet werden kann, beschäftigt sich diese Arbeit, in der Hoffnung auf fehlende Interaktionen, mit dem Effekt von PPI auf EC-MPS. Darüber hinaus wird die gastrointestinale Verträglichkeit von EC-MPS nach Absetzen von Pantoprazol beobachtet und wie häufig Pantoprazol wieder als Begleitmedikation angesetzt werden muss. Die Ergebnisse sollen helfen, in Zukunft die immunsuppressive und organprotektive Behandlung durch Minderung der TVP auf Grund konstanter MPA-Spiegel, sowie die Lebensqualität herz- und lungentransplantierte Patienten zu verbessern.

## 1.1 Mycophenolsäure

### 1.1.1 Geschichte und Entdeckung

Mycophenolsäure (MPA) konnte erstmals 1898 aus *Penicillium glaucum* isoliert werden. Initial, wegen ihrer schwach antibakteriellen Eigenschaften, als Antibiotikum untersucht, konnte erst in den frühen 70er Jahren gezeigt werden, dass MPA die Antikörperproduktion unterdrückt. Die erfolgreiche Anwendung in einer Reihe von Transplantationsmodellen führte dann ab 1982 durch Allison und Eugui zur Entwicklung neuer MPA-Abkömmlinge [31]. Eines der wichtigsten ist das Mycophenolatmofetil (MMF, CellCept®, Roche Pharmaceuticals), die Morpholinoethylester-Vorstufe von Mycophenolsäure. MMF wurde 1996 in Europa zugelassen. Unter MMF sind insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen häufig beschrieben. Diese sind zwar durch Dosisreduktion, Aufteilung auf mehrere Tagesdosen und medikamentösen Magenschutz (z.B. Pantoprazol) oft gut beherrschbar, aber es zeigte sich, dass häufige Dosisänderung oder Unterdosierung mit einem schlechten Transplantatüberleben vergesellschaftet sind [11, 26, 27].

Darüber hinaus konnte unsere Arbeitsgruppe vor kurzem nachweisen, dass die Resorption von MMF durch das Magenschutzmittel Pantoprazol signifikant gehemmt und die Area under the concentration time curve (AUC) um 34% reduziert wird [29, 30].

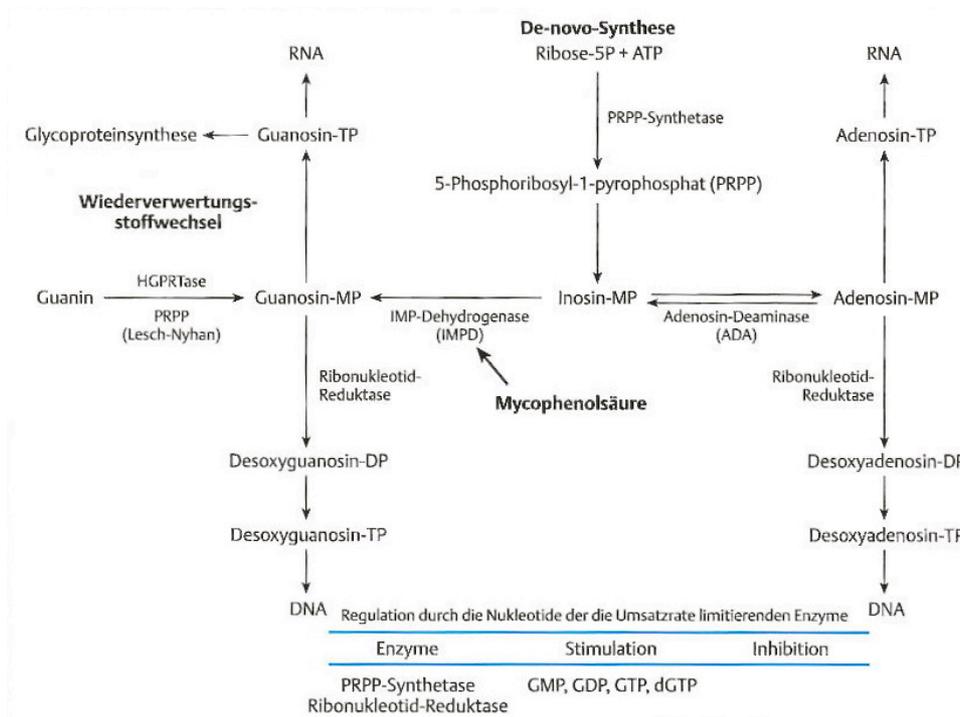
Transport und Resorption von Medikamenten hängt je nach Abschnitt des Intestinaltraktes, wie schon seit langem bekannt, von unterschiedlichen anatomischen Beschaffenheiten, wie pH-Wert, Darmmotilität, Darmflora und Gallensekretion ab. Mit dem Ziel insbesondere die Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt zu vermindern, wurde eine neue, Magensaft-resistente Formulierung des Natriumsalzes von MPA entwickelt, Mycophenolat-Natrium, enteric-coated (EC-MPS, Myfortic®, Novartis Pharmaceuticals Corporation). Das Prinzip der „verkapselten“ Medikamente dient auch dazu, die Wirksubstanz durch einen gezielten Transport in aborale Darmregionen zu transportieren, um so eine vorzeitige Resorption zu verhindern [32]. EC-MPS wurde im Oktober 2002 zuerst in der Schweiz und im Jahr 2004 in Deutschland zugelassen [11].

### 1.1.2 Struktur und Wirkmechanismus

MMF ist ein Vorstufenpräparat, das nach Abspaltung des Mofetilteils in seine eigentliche Wirksubstanz Mycophenolsäure (MPA) gespalten wird, während Mycophenolat-Natrium ein direktes Salz der Säure ist und damit keiner Abspaltung bedarf.

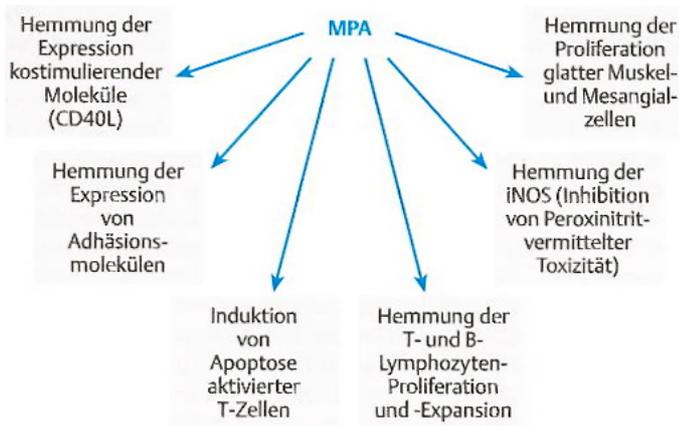
MPA hemmt die Proliferation und den Purinstoffwechsel der Lymphozyten, sowie die De-novo-Purinsynthese. MPA ist ein Inhibitor der IMPDH (Inosinmonophosphat-Dehydrogenase), das Geschwindigkeits-bestimmende Enzym der de-novo-Synthese von Guanosinnukleotiden, welches dabei die irreversible Umwandlung von Inosin-5-Monophosphat in Xanthin-5-Monophosphat katalysiert. Über die Depletion von Guanosin-Monophosphat (und konsekutiv GTP und dGTP) hemmt MPA die Aktivierung der PRPP-Synthese (5-Phosphoribosylpyrophosphat) und hat damit antiproliferative Effekte [31, 33, 34].

Abbildung 8 zeigt die Pfade der De-novo-Biosynthese von Purinbausteinen und ihre Bildung aus dem Wiederverwertungsstoffwechsel.



**Abbildung 8:** Pfade der De-novo-Purinsynthese und ihre Bildung aus dem Wiederverwertungsstoffwechsel. Inosinmonophosphat (IMP) nimmt eine zentrale Schlüsselposition ein: Über die Katalyse der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) werden u.a. Guanosinmonophosphat (GMP), Guanosintriphosphat (GTP) und Desoxyguanosintriphosphat (dGTP) gebildet, Nucleotide, die für die RNA- und DNA-Synthese in T- und B-Lymphozyten unentbehrlich sind. Die Mycophenolsäure hemmt die IMPDH. Die Aktivität von zwei Umsatzrate limitierenden Enzymen, der 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat-Synthetase (PRPP-Synthetase) und der Ribonucleotid-Reduktase werden auf allosterische Weise von Nucleotiden reguliert. In humanen Lymphozyten werden diese beiden Enzyme über Guanosinribonucleotide und dGTP aktiviert, jedoch von Adenosinmonophosphat (AMP), Adenosindiphosphat (ADP) und Desoxyadenosintriphosphat (dATP) gehemmt [31].

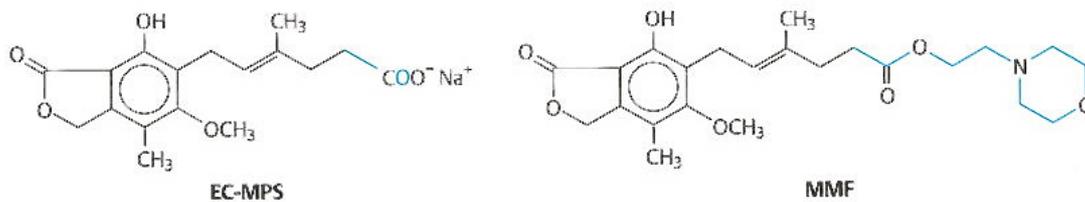
Therapeutisch problemlos erzielbare Konzentrationen von MPA, hemmen die In-vitro-Proliferation von humanen peripheren mononucleären Blutzellen sowie B- und T-lymphozytische Zellreihen. MPA führt zu einer signifikanten Depletion von GTP in humanen Lymphozyten und Monozyten, aber nicht in Neutrophilen. Dies zeigt die zelluläre Selektivität einer IMPDH-Hemmung [29]. Das Gesamtspektrum der Angriffspunkte im Zuge der immunsuppressiven Wirksamkeit von MPA umfasst weitere Mechanismen, die in Abbildung 9 dargestellt sind.



**Abbildung 9:** Immunsuppressive Wirksamkeit der Mycophenolsäure im Sinne eines multifaktoriellen Effekts als Ausdruck eines breit gefächerten Spektrums von Angriffspunkten im Zuge der Immunantwort [13].

### 1.1.3 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

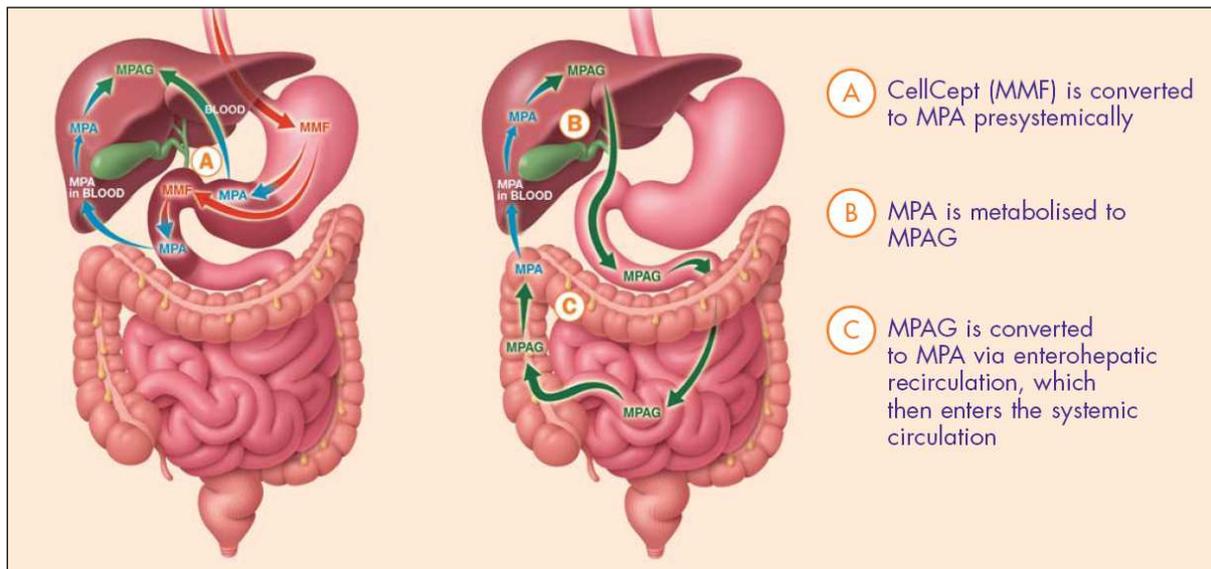
Mycophenolat-Natrium (MPA-Natrium) hat ein ähnliches, aber kein identisches pharmakokinetisches und -dynamisches Profil wie MMF. In Abbildung 10 sind die Strukturformeln der beiden Präparate dargestellt.



**Abbildung 10:** Chemische Strukturformeln von EC-MPS und MMF [13].

Von MMF wird, nach oraler Verabreichung, im Magen pH-abhängig der Mofetilteil abgespalten und es entsteht MPA, die aktive Komponente. Im Gegensatz dazu wird bei EC-MPS, welches die aktive MPA enthält, dank seiner magensaftresistenten (enteric-coated) Zubereitung, die MPA erst im Dünndarm freigesetzt und resorbiert.

Das Abbauprodukt Mycophenolat-Glucuronid (MPAG) spielt auf Grund seines ausgeprägten enterohepatischen Kreislaufs eine erhebliche Rolle im Erhalt einer steady-state MPA-Plasmakonzentration, ist pharmakologisch aber ansonsten nicht aktiv. Durch die physiologische intestinale Bakterienflora kommt es zur Deglucuronidierung des über die Leber sezernierten MPAG, wodurch erneut MPA gewonnen wird, welches unmittelbar resorbiert und dem Kreislauf zugeführt wird. Abbildung 11 zeigt in schematischer Darstellung den Absorptionsweg von MMF, mit Spaltung in MPA und die Darstellung des enterohepatischen Kreislaufs.



**Abbildung 11:** Schematische Darstellung der verschiedenen Absorptionswege von MMF [35].

Andere Metabolite der MPA sind das Acyl-Glucuronid, welches pharmakologische Aktivität hat und das 7-O-Glucosid [36]. Die mittlere Halbwertszeit von MPA beträgt 11,7 Stunden, die von MPAG 15,7 Stunden [37].

## 1.2 Mycophenolat-Natrium

### 1.2.1 Vorbemerkung

Das magensaftresistente Mycophenolat-Natrium (engl. enteric-coated mycophenolate sodium = EC-MPS) ist ein Produkt der Firma Novartis Pharma GmbH. Im Handel ist es unter dem Handelsnamen Myfortic® erhältlich und wurde 2004 in Deutschland zugelassen. Ziel der pharmazeutischen Industrie war es, die Wirksubstanz des Medikaments, also die Mycophenolsäure (MPA), in eine besser verträglichere Darreichungsform zu „verpacken“, um die gastrointestinalen Nebenwirkungen von Mycophenolatmofetil (MMF) zu reduzieren. Die Firma Novartis Pharma stellte sich der Herausforderung und entwickelte eine alternative, magensaftresistente Formulierung der MPA in Form einer „Verkapselung“ ihres Natriumsalzes. Ziel dieser klinischen Entwicklung war es also, den nachteiligen Effekt im oberen Gastrointestinaltrakt zu eliminieren, was durch die zeitlich verzögerte Freisetzung der MPA im Dünndarm gelang. Um zu erreichen, dass magensaftempfindliche Substanzen vor der Magensäure geschützt werden, wurden in der pharmakologischen Forschung auch früher schon so genannte „verkapselte“ (engl. enteric-coated) Medikamente entwickelt. Ein Prinzip, welches auch dazu dient, die Wirksubstanz gezielt in aborale Darmregionen zu transportieren. So können sowohl Nebenwirkungen an der empfindlichen Magenschleimhaut, als auch eine vorzeitige Resorption der Wirksubstanz vermieden werden [32].

Allerdings konnte in vergleichenden Studien mit unselektiertem Patientengut kein Unterschied zwischen EC-MPS und MMF bezüglich gastrointestinaler Verträglichkeit festgestellt werden [38, 39]. Bei MMF-Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden, zeigte sich jedoch nach Umstellung auf EC-MPS eine Reduktion der Symptome [28].

## 1.2.2 Klinische Entwicklung und Therapie bei Organtransplantation

Bei der klinischen Entwicklung von MMF wurde die Wirksubstanz MPA, in experimentellen In-vitro- und In-vivo-Versuchen, hinreichend auf ihre Wirksamkeit und Toxizität getestet. Daher waren für EC-MPS die Durchführung erneuter experimenteller Studien und Untersuchungen zum Wirkmechanismus der Substanz nicht zwingend angezeigt. Ebenso entfiel aus diesem Grund die Inangriffnahme klinischer Phase-II-Studien und das Präparat konnte, durch die Ergebnisse aus zwei groß angelegte Phase-III-Untersuchungen, zugelassen werden [39-44].

### a) Phase-I-Studien

Zu Beginn wurden EC-MPS und MMF hinsichtlich ihrer Dosisbereiche im Bezug auf die Gesamtexposition untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass sich eine Dosis von 720 mg EC-MPS äquivalent zu einer Einzeldosis von 1000 mg MMF verhält [45, 46]. An 24 nierentransplantierten Patienten mit stabiler Transplantatfunktion konnte nachgewiesen werden, dass eine oral verabreichte Einzeldosis von 720 mg EC-MPS mit einem MPA-AUC-Wert von  $63,7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ , im Vergleich zu einem MPA-AUC-Wert von  $66,5 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  bei einer Einzeldosis von 1000 mg MMF analog sind [45]. In einer weiteren „Cross-over-Phase-I-Studie“ an 16 nierentransplantierten Patienten mit stabiler Transplantatfunktion, konnte die Beobachtung bestätigt werden [46]. Die MPA-AUC-Werte sowie die maximalen MPA-Blutspiegel verhielten sich in der klinischen Prüfung linear und proportional zu den verabreichten EC-MPS-Dosen [46].

Nach diesen anfänglichen Untersuchungen wurde der Fokus auf die therapeutische Äquivalenz bezüglich der Wirksamkeit von EC-MPS und MMF gerichtet. Dies wurde in zwei prospektiven Phase-III-Studien untersucht.

### b) Phase-III-Studien

#### 1. Phase-III-Studie an de novo nierentransplantierten Patienten:

In einer internationalen, doppelt verblindeten, randomisierten klinischen Studie an mehreren Zentren, wurde das Natriumsalz-Präparat mit äquimolaren Dosen des Mofetilester-Präparates verglichen. Insgesamt wurden 423 de novo nierentransplantierte Patienten untersucht. Die Probanden wurden in zwei Gruppen randomisiert und erhielten

täglich 2 × 720 mg EC-MPS oral plus MMF-Plazebokapseln, beziehungsweise 2 × 1000 mg MMF oral plus EC-MPS-Plazebetablen. Zusätzlich bekamen alle Patienten Ciclosporin und Prednison als Komedikation [39-41].

Wirksamkeit: Es wurden weder Unterschiede im Transplantat- und Patientenüberleben erfasst, noch gab es Diskrepanzen bezüglich der Inzidenz jeglicher Form des Therapieversagens zwischen den beiden Gruppen.

Nebenwirkungen: Die auftretenden unerwünschten Wirkungen, so auch gastrointestinale Beschwerden, waren in beiden Gruppen vergleichbar. 12 Monate nach Transplantation beklagten 53,3% der EC-MPS-Patienten und 54,3% der MMF-Patienten über Nebenwirkungen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt [39]. Auch die Inzidenz der Dosisänderungen, auf Grund gastrointestinaler Nebenwirkungen, wies nach 12 Monaten keine statistisch-signifikanten Unterschiede auf (unter EC-MPS: 15%, unter MMF: 19,5%). Lediglich fanden sich bei MMF-behandelten Patienten mit 27,1%, in statistisch nicht signifikanter Weise, schwerwiegendere Infektionen als bei den mit EC-MPS-Behandelten (22,1%) [39].

## 2. Konversionsstudie an MMF-behandelten Patienten sechs Monate nach Nierentransplantation:

Hierbei handelte es sich um eine doppelt verblindete, randomisierte, prospektive Studie mit 322, aus mehreren Zentren stammenden, nierentransplantierten Patienten. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zu Beginn der Studie mindestens sechs Monate transplantiert, besaßen eine stabile Transplantatfunktion und wurden bis dato mit Ciclosporin, MMF sowie mit oder ohne Steroidpräparat behandelt. Die Hälfte wurde im Zuge der Randomisierung von MMF auf EC-MPS umgestellt, sodass alle Patienten äquimolare Dosen an MPA erhielten: 159 Patienten 2 × 720 mg/d der EC-MPS-Substanz oral (konvertierte Patienten), 163 Patienten 2 × 1000 mg/d in Form der MMF-Substanz (Fortführung der ursprünglichen Therapie) [42, 44, 47].

Wirksamkeit: Die Inzidenz des Therapieversagens (akute Abstoßungskrise, Transplantatverlust und/ oder Tod des Patienten) war 12 Monate nach Beginn der Studie in beiden Patientengruppen vergleichbar: unter EC-MPS 2,5% und unter MMF 6,1%.

Nebenwirkungen: Die Inzidenz betrug unter EC-MPS insgesamt 93,7% und 92,6% unter MMF. Auch war das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen über die 12-monatige Beobachtungszeit in beiden Gruppen vergleichbar (EC-MPS: 60,4% versus MMF: 61,3%), wobei 13,2% der EC-MPS- und 13,5% der MMF-Patienten über Beschwerden im oberen Gastrointestinaltrakt, 18,2% der EC-MPS- und 12,9% der MMF-Patienten über Beschwerden im übrigen Verdauungstrakt klagten. Gleiches gilt für das endgültige Absetzen der IMPDH-Hemmer wegen andauernder gastrointestinaler Beschwerden: 1,9% in der EC-MPS und 1,8% in der MMF-Gruppe. Andere unerwünschte Wirkungen, wie Leukozytopenie und Infektionen waren ebenfalls vergleichbar. Signifikant geringer stellte sich allerdings die Inzidenz schwerwiegender Infektionen bei EC-MPS-behandelten Patienten mit 8,8% gegenüber 16% unter MMF-Therapie dar [43, 44].

### 1.2.3 Pharmakologische Eigenschaften

#### 1.2.3.1 Vorbemerkung

Bei dem Natriumsalz-Präparat handelt es sich nicht wie bei MMF um ein Vorstufenmedikament, sondern um den aktiven Wirkstoff MPA in verkapselter Formulierung.

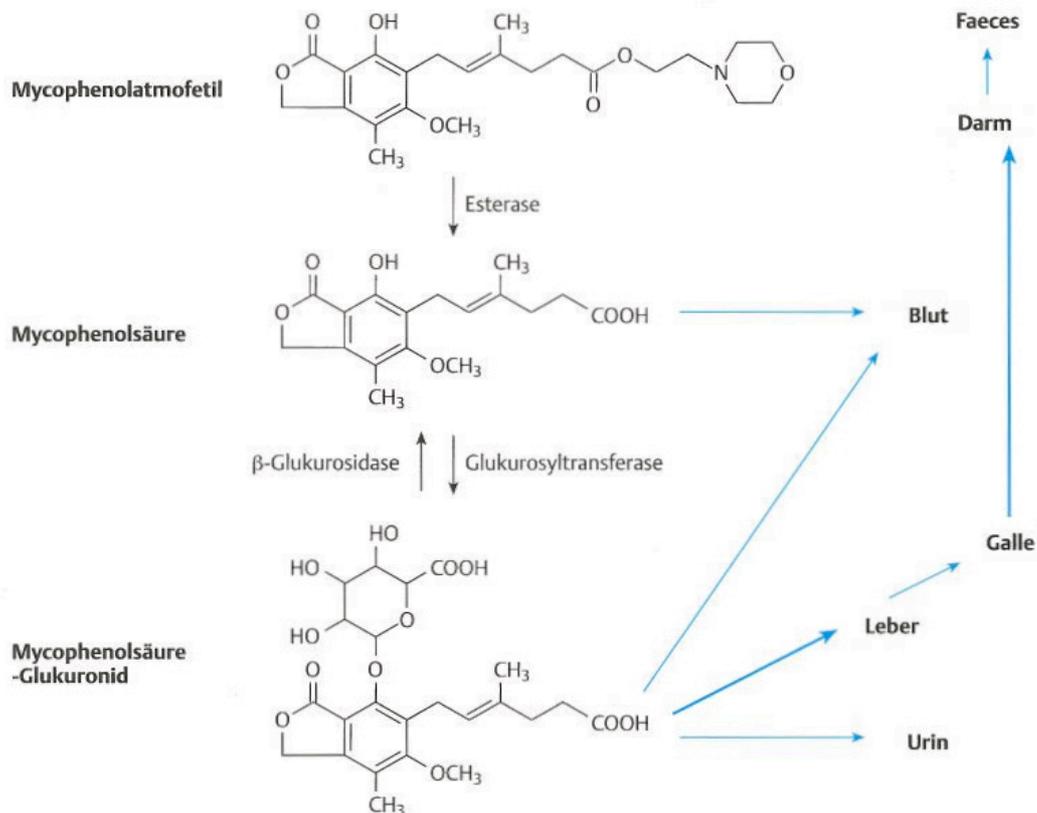
Die Besonderheit des „enteric-coated“ Präparates besteht darin, dass es nicht nur magensaftresistent ist, sondern dass darüber hinaus seine Auflösung gezielt gesteuert werden kann. Die Wirksubstanz MPA wird dazu in den „Kern“ der Tablette gebettet, der dann einen Überzug in Form eines Fibrinbildners aus Polymeren erhält. Die Auflösung des Überzuges mit konsekutiver Freisetzung wird pH-abhängig gesteuert. EC-MPS hat eine geringe Löslichkeit in saurem, mittlere und hohe Löslichkeit bei einem pH > 5.5 - 6.0, begleitend mit hoher intestinaler Permeabilität [46]. In-vitro-Studien an EC-MPS zeigten keine Freisetzung von MPA bei einem pH-Wert von 1 (im Magen vorherrschend), während eine maximale Abgabe bei einem pH-Wert von 6.0 - 6.8 und eine leicht verzögerte bei pH-Wert 5.5 (reflektiert das intestinale pH-Niveau) beobachtet werden konnte. Bei einem pH-Wert von 5.0 kam es lediglich zu partieller Sekretion von MPA (< 40% der Dosis) [48]. Durch den pH-gesteuerten Überzug wird die Substanz an derjenigen Stelle im Dünndarm freigesetzt, an welcher der physiologische pH-Wert des Darmabschnitts mit dem des Überzuges übereinstimmt.

#### 1.2.3.2 Pharmakokinetik

Durch die erst spätere Freisetzung im Dünndarm, tritt die Maximalkonzentration ( $C_{max}$ ) im Vergleich zu derjenigen von MMF zeitlich verzögert auf. Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der  $C_{max}$  ist mit 2,3 h mehr als doppelt so lang wie bei MMF (0,9 h). Nachdem  $C_{max}$  erreicht wird, kommt es über circa sechs Stunden zu einem allmählichen Abfall der MPA-Konzentration mit einem, bei einigen Patienten, zweiten Peak zwischen 6 und 12 Stunden [48]. Diese Tatsache wurde übereinstimmend in Studien an MMF kombiniert mit Ciclosporin festgestellt. Hier kam es zu einem zweiten Peak der MPA-Plasmakonzentration nach 4 - 12 Stunden [49]. Nach der Freisetzung von MPA erfolgt die Inaktivierung in der Leber durch die UDP-Glucuronosyltransferase zu den pharmakologisch inaktiven Substanzen Phenolglukuronid beziehungsweise Mycophenolsäure-Glukuronid (MPA-Glukuronid; engl. mycophenolic acid glucuronide = MPAG) [50, 51]. MPA wird primär über die Nieren eliminiert. Nach oraler Verabreichung einer radioaktiv markierten EC-MPS-Dosis, wurden > 60% der Radioaktivität als MPAG und circa 3% als aktive Substanz wiederentdeckt. Die mittlere renale Clearance betrug 140 ml/min für MPA und 15.5 ml/min für MPAG [51]. MPA zirkuliert im enterohepatischen Kreislauf. Das in der Leber metabolisierte MPAG wird mit der Galle in den Intestinaltrakt transportiert, wo es über die von Bakterien sezernierte Glukuronidase wieder zu MPA konvertiert und ins Blut reabsorbiert wird. Diese pharmakokinetische Tatsache führt, circa 6 - 12 Stunden nach Einnahme, zu einem zweiten Anstieg der Plasmakonzentration [13, 51]. Die 12-Stunden-MPA-Talblutspiegel von EC-MPS erscheinen im Vergleich zu MMF leicht erhöht (3,65 µg/ml bei EC-MPS vs. 1,57 µg/ml bei MMF) [47, 52]. Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit von MPA beträgt 8 - 16 Stunden (MPAG 13 - 17

Stunden). Dies belegt, dass eine zweimalige Gabe pro Tag adäquate Medikamentenspiegel garantiert [51].

Die chemischen Strukturen von MMF, MPA und MPAG mit Interkonversions- und Exkretionsorten zeigt Abbildung 12.



**Abbildung 12:** Chemische Struktur des Morpholinoäthylesters der Mycophenolsäure (MMF), der Mycophenolsäure und ihres Glukuronids: Interkonversions- und Exkretionsorte [31].

### 1.2.3.3 Potentielle Medikamenteninteraktionen

#### 1.2.3.3.1 Allgemein

Medikamenteninteraktionen können entstehen, wenn EC-MPS in Kombination mit Phosphatbindern, Austauschharzen, Polycarbophil-Kalzium enthaltenden Arzneimitteln, Rifampicin, Antazida, Virostatika, oralen Kontrazeptiva, Antibiotika und anderen Immunsuppressiva verabreicht wird [49, 50, 52-57]. In Anlagerung dazu reduzieren Cholestyramine und andere Gallensäure bindende Substanzen das enterohepatische „Recycling“ von MPA. Medikamente die die Darmflora mindern, können ebenso die enterohepatische Wiederaufnahme von MPA stören. Hier gibt es aber keine spezifischen Empfehlungen hinsichtlich des Gebrauchs mit EC-MPS [50,

51, 58]. Bislang gibt es nur eine Studie, die den Effekt der Komplementärmedizin auf die Pharmakokinetik von MPA erforscht hat. Zehn nierentransplantierte Patienten erhielten über 14 Tage, zusätzlich zu ihrem immunsuppressivem Regime, 600 mg Johanniskraut-Extrakt. Hierbei konnte kein Einfluss auf die Exposition von MPA festgestellt werden [59].

#### **1.2.3.3.2 Interaktionen mit anderen immunsuppressiven Medikamenten**

Es wird berichtet, dass EC-MPS im stabilen Zustand keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ciclosporin hat [50, 51]. Allerdings wurde sechs Monate nach Transplantation, bei Empfängern von post mortalen Nierenspenden behandelt mit EC-MPS im Vergleich zu Patienten mit MMF, eine höhere mittlere Ciclosporin-Plasmakonzentration zwei und drei Stunden nach Einnahme dokumentiert [60]. Diese Tatsache dürfte relevant für alle Kliniken sein, die zwei Stunden nach Immunsuppressivaeinnahme Ciclosporinspiegel zur Dosisbestimmung erheben.

Ciclosporin scheint die Exkretion von MPAG in die Galle zu hemmen, was die Wiederaufnahme von MPA in den enterohepatischen Kreislauf verringert [61]. Folglich reduziert die gleichzeitige Einnahme von EC-MPS und Ciclosporin die Aufnahme von MPA. Wird die Ciclosporineinnahme unter- oder abgebrochen muss die EC-MPS-Dosis unter Umständen neu evaluiert werden [50].

Tacrolimus scheint die enterohepatische Wiederaufnahme von MPA nicht zu beeinflussen, was bedeutet, dass Patienten die EC-MPS und Tacrolimus erhalten potentiell höhere MPA-Spiegel, als Patienten mit EC-MPS und Ciclosporin, aufweisen [61]. Jedoch ergab der Wechsel bei Patienten von Ciclosporin Microemulsion auf Tacrolimus keine signifikante Erhöhung des MPA-Spiegels [57].

Bei nierentransplantierten Patienten, die Tacrolimus erhielten und von MMF auf EC-MPS umgestellt wurden, waren  $C_{max}$  und AUC von Tacrolimus nach der Umstellung um 20% und 18% niedriger und MPA-AUC um 27% höher [56]. Aus klinischen Gesichtspunkten ist allerdings keine Dosisanpassung indiziert, wenn EC-MPS als Komedikation mit Tacrolimus eingenommen wird [56].

Der Wechsel von Tacrolimus zu Everolimus verändert die Pharmakokinetik von EC-MPS ebenso nicht [55]. Im Gegensatz dazu bewirkt eine Umstellung von Ciclosporin auf Everolimus eine um 55% höhere Exposition von MPA. Diese höheren MPA-Konzentrationen führten zu einer 59%igen Reduktion der IMPDH-Aktivität und es wird in Folge dessen vorgeschlagen, das Monitoring für die MPA-Pharmakokinetik zu beenden, wenn Everolimus mit EC-MPS kombiniert wird [54].

Andere Immunsuppressiva die ausnahmslos in Behandlungsprotokollen mit MMF inbegriffen sind, sind die Kortikosteroide. Diese können die Expression einer Vielzahl von Enzymen hervorrufen, eingeschlossen die UDP-Glucuronosyltransferase (UGT), welche mit der Disposition von MPA interferieren kann [60]. In einer prospektiven Studie mit 26 erwachsenen Nierentransplantierten wurde die MPA Exposition sechs Monaten nach Transplantation (Tx) mit relativ hohen Dosen an Methylprednisolon, neun Monate nach Tx während das Kortikosteroid ausgeschlichen wurde und 21 Monate nach Tx, nachdem es gänzlich abgesetzt wurde, gemessen. Die Kontrollgruppe setzte sich aus 21 Nierenempfängern zusammen, die auch 21 Monate nach Tx Kortikosteroiden erhielten [60]. Die Exposition von MPA war während der Dosisreduktion und dem Absetzen der Kortikosteroide erhöht. Die Kontrollgruppe wies gleiche MPA-Spiegel wie die Studiengruppe, sechs

Monate nach Tx, auf. Hohe Kortikosteroiddosen können die UGT-Aktivität erhöhen und die scheinbare Clearance von MPA verstärken, beziehungsweise die Bioverfügbarkeit von Mycophenolat reduzieren [60].

In einer zweiten Studie konnte kein Unterschied in den MPA-Spiegeln zwischen Patienten, die diskontinuierlich Prednisolon und denen die 0.1 mg/kg in Kombination mit Ciclosporin erhielten, festgestellt werden [53]. Allerdings wurden in dieser Studie relativ geringe Kortikosteroiddosen verwendet.

Darüber hinaus wird empfohlen EC-MPS nicht mit Azathioprin zu kombinieren, da beide Substanzen den Purinstoffwechsel inhibieren, was das Risiko einer Myelosuppression erhöhen würde [51].

### **1.2.3.3.3 Interaktionen mit anderen Komedikationen**

#### **1.2.3.3.3.1 Phosphatbinder und Austauschharze**

Sevelamer, ein calciumfreier Phosphatbildner, wurde auf seinen Effekt auf die Pharmakokinetik von MPA hin untersucht [62]. Die Exposition von MPA wurde, nach einmaliger oder wiederholter Begleitmedikation mit Sevelamer, im Mittel um 25% reduziert. Dies wurde der reduzierten gastrointestinalen Aufnahme von MMF zugeschrieben, beziehungsweise der Interaktion von Sevelamer mit dem enterohepatischen Recycling von MPA. Laut Herstellerangaben beeinflussen auch Cholestyramine, durch Bindung und/ oder Interaktion mit dem enterohepatischen Kreislauf, die MPA-Konzentration [51, 63]. Die gleichen Interaktionen können, trotz noch nicht hinreichend geklärter Datenlage, für die Komedikation mit EC-MPS erwartet werden [28].

#### **1.2.3.3.3.2 Rifampicin**

In einem Fallbericht wurde eine zweifache MPA-Reduktion beschrieben, während das Tuberkulostatikum Rifampicin als Komedikation zu MMF angewendet wurde [64]. Rifampicin kann das Enzym UGT induzieren, welches für die Metabolisierung von MPA zu Mycophenolat-Glucuronid (MPAG), MRP-2 (was an der Exkretion von MPAG in die Galle beteiligt ist) oder anderen Eliminationswegen verantwortlich ist. In diesem Fall, wenn Rifampicin co-appliziert wurde, konnte bei dem Patienten tatsächlich kein enterohepatisches Recycling festgestellt werden [64]. Auch in diesem Fall liegen zu EC-MPS noch keine Daten vor, eine Interaktion ist aber nicht auszuschließen.

#### **1.2.3.3.3.3 Virostatika**

Kein statistisch signifikanter Unterschied im Konzentrations-Zeit-Profil von MPA ergab eine Studie an 15 gesunden, kaukasischen, männlichen Freiwilligen, bei Komedikation mit Aciclovir, oder Valaciclovir [65]. Bei 12% der Probanden mit Valaciclovir war die AUC von MPAG reduziert. Dies

dürfte klinisch keine Relevanz haben, ausgenommen bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, da hier das Risiko besteht, dass MPAG akkumuliert.

Auch Aciclovir und Ganciclovir bewirken, durch die Konkurrenz bei der renalen tubulären Sekretion, einen Anstieg von MPAG im Plasma oder dem antiviralen Agent. Spiegelmonitoring ist für diese Patienten unerlässlich [50, 51].

#### **1.2.3.3.4 Kontrazeptiva**

Bei dem oralen Kontrazeptivum Levonorgestrel wurde in Komedikation mit MMF, eine um 15% geringere Wirkung nachgewiesen [51]. Auch wenn eine Interaktion mit EC-MPS noch nicht belegt ist, empfiehlt der Hersteller ein zusätzliches Verhütungsmittel anzuwenden, wenn EC-MPS mit oralen Kontrazeptiva angewandt wird [50, 51].

#### **1.2.3.3.5 Antibiotika**

Norfloxacin, Metronidazol und die Kombination aus beiden reduzierte bei gesunden Probanden die MPA-AUC durchschnittlich um 10%, 27% bzw. 33%, jeweils verglichen mit der alleinigen Gabe der Immunsuppression [66]. Auch eine Abnahme der MPAG-AUC um 10%, 27% bzw. 41% konnte festgestellt werden. Die wahrscheinliche Ursache für diese Medikamenteninteraktion ist die Hemmung der Darmbakterien, die normalerweise eine signifikante Anzahl von Glukuronidasen produzieren und freigeben. Für EC-MPS besteht hier noch eine unklare Datenlage, sollte aber auf Grund der deutlichen Interaktion mit MMF nicht außer Acht gelassen werden.

### 1.3 Fragestellung

An unserem Zentrum erhalten alle Patienten nach orthotoper Herz- oder Lungentransplantation initial MMF als Bestandteil der immunsuppressiven Kombinations-Basistherapie. Unter MMF klagen viele Patienten über gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Übelkeit (20%), Erbrechen (22.9%), Magenschmerzen (27.1%) und Durchfälle (58.6%). Aber auch lebensbedrohliche Erkrankungen, wie Darmperforationen (4.3%) oder gastrointestinale Blutungen (7.1%) wurden beschrieben [2, 25].

Deshalb haben sich Protonenpumpeninhibitoren (PPI), wie Pantoprazol, zu der effektivsten Medikamentenklasse für die Behandlung von gastroösophagealen Reflux, sowie anderen säurebedingten Beschwerden entwickelt. Alle PPIs hemmen das Enzym H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Adenosintriphosphatase (H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase) in den Parietalzellen des Magens und durch die so entstehende pH-Wert Erhöhung, ist es ihnen möglich die intragastrale Abgabe anderer Medikamente zu modifizieren. Pantoprazol, Lansoprazol und Omeprazol bewirken, obwohl ihre Plasmahalbwertszeit nur etwa ein bis zwei Stunden beträgt, durch kovalente Bindung eine irreversible Hemmung der Protonenpumpe, wohingegen Rabeprazol eine reversible Blockade der Protonensekretion aufweist. Sie beeinflussen die Absorption und den Metabolismus von Medikamenten, indem sie mit ATP-abhängigen P-Glycoprotein oder mit dem Cytochrome P450 (CYP) Enzymsystem interagieren. Darüber hinaus werden PPIs weitgehend von CYP2C19 und CYP3A metabolisiert [67, 68].

Bei anhaltenden gastrointestinalen Beschwerden werden die Patienten in unserem Zentrum routinemäßig auf EC-MPS umgestellt, um dadurch einen geringere Nebenwirkungsrate zu erzielen. Bei gastrointestinaler Beschwerdefreiheit wird Pantoprazol im Verlauf stets abgesetzt und im Anschluss die MPA-Spiegel im Blut kontrolliert. Die Spiegel werden deshalb gemessen, weil von unserer Gruppe nachgewiesen werden konnte, dass Pantoprazol die MPA-Aufnahme, nach oraler Dosierung von MMF, um 34% reduziert [29, 30]. Diese bis dato unbekannte Medikamenteninteraktion führte auch zu einem höheren Risiko für akute oder chronische Abstoßungsreaktionen. Weil gastrointestinale Nebenwirkungen bei Patienten nach Organtransplantation häufig sind, und eine beachtlicher Teil der Transplantatempfänger auf die Behandlung mit PPIs angewiesen sind, erforschten wir den Effekt von Pantoprazol auf die MPA-Plasmaspiegel von EC-MPS Patienten.

Ziel dieser Arbeit war es anhand von IMPDH - und MPA - Messungen zu untersuchen, ob Pantoprazol, nach oraler Einnahme von EC-MPS, einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von MPA bei Herz- und Lungentransplantierten aufweist.

Für die Patienten besteht der Nutzen der Ergebnisse darin, dass durch die vermutete Tatsache einer durch Pantoprazol unbeeinflussten EC-MPS-Wirkung, höhere Wirkspiegel als durch MMF erzielt werden. Durch höhere Arzneimittelspiegel kann eine Verringerung akuter, aber vor allem auch chronischer Abstoßungsreaktionen erreicht werden.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Allgemeines**

Die Zustimmung zu unserem Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München erteilt (Nummer 239-09).

Von August 2009 bis März 2010 wurden insgesamt 21 herz- und lungentransplantierte Patienten mit initialer PPI-Komedikation eingeschlossen. Alle Patienten erhielten für mindestens vier Wochen 40mg Pantoprazol täglich, bevor sie in die Studie aufgenommen wurden. Das immunsuppressive Regime bestand aus EC-MPS und Tacrolimus. Die Studienteilnehmer wurden im Vorfeld wegen gastrointestinaler Beschwerden von MMF auf EC-MPS umgestellt. Die Tacrolimusdosis war so eingestellt, dass Zielspiegel von 5 bis 14 ng/ml erreicht wurden, jeweils in Abhängigkeit des Zeitpunkt nach Transplantation. EC-MPS und Tacrolimus wurde zweimal täglich verabreicht.

Bei der Studie handelte es sich um eine kontrollierte, offene prospektive Studie. Die zu untersuchenden Studienteilnehmer rekrutierten sich aus den herz- und lungentransplantierten Patienten, die sich in regelmäßigen Nachsorge des Transplantationszentrums am Klinikum Großhadern befinden. Fester Bestandteil der Nachsorge sind jährlich durchzuführende Screening-Untersuchungen. Im Rahmen dieser stationären Aufenthalte wurden die Messungen durchgeführt. Das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Studie liegt von allen Patienten vor.

Tabelle 6 und 7 zeigen die demographischen Daten der Patienten mit und ohne PPI-Therapie.

### **2.2 Patientenauswahl**

Über einen Rekrutierungszeitraum von acht Monaten wurden insgesamt 21 Patienten in die Studie aufgenommen.

Einschlusskriterien:

- Patienten  $\geq$  18 Jahre bei Z. n. Herztransplantation oder Z.n. Lungentransplantation, die sich in regelmäßigen Abständen zur Nachsorge ins Transplantationszentrum am Klinikum Großhadern begeben.
- Patienten, die ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme gegeben haben.
- Patienten, die mindestens zwei Monate nach Herztransplantation zur Routinenachsorgeuntersuchung einbestellt wurden.
- Patienten, die als zusätzliches Immunsuppressivum Tacrolimus einnehmen.

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit signifikant erhöhten Entzündungsparametern (CRP > 1mg/dl) oder nachgewiesenen Infektionen.
- Patienten, die an anderen Studien teilnehmen bzw. an Arzneimittelprüfungen teilgenommen haben, die weniger als 28 Tage mit Beginn dieser Studie zurückliegen.
- Patienten mit bestehender Diarrhoe oder Erbrechen.
- Patienten, die mit hochdosierten Kortikosteroiden behandelt werden.
- Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Glomeruläre Filtrationsrate < 40ml/min).

## 2.3 Zeitpunkt der Messungen

Die Patienten stellten sich im Rahmen der jährlichen Nachsorgeuntersuchungen, nüchtern und ohne Einnahme der morgendlichen Medikamentendosen, vor. Bei jedem Patienten wurde die MPA-Plasmakonzentration und IMPDH-Aktivität, mittels Blutabnahmen über die bereits für die routinemäßige Untersuchung platzierte Venenverweilkanüle, zu den folgenden Zeiten gemessen:

1. Pre-dose, unmittelbar vor Einnahme der halben Tagesdosis von MMF ( $C_{0h}$ )
2. Messung 30 Minuten nach Einnahme ( $C_{0.5h}$ )
3. Messung 60 Minuten nach Einnahme ( $C_{1h}$ )
4. Messung 2 Stunden nach Einnahme ( $C_{2h}$ )
5. Messung 3 Stunden nach Einnahme ( $C_{3h}$ )
6. Messung 4 Stunden nach Einnahme ( $C_{4h}$ )

Insgesamt wurde an den sechs definierten Zeitpunkten ca. 42 Milliliter (ml) Probenblut entnommen (je ca. 7ml). Die Beobachtungsdauer betrug pro Patient vier Stunden.

Nach der ersten Messung, wurde die PPI-Einnahme gestoppt und die Parameter einen Monat nach Absetzen von Pantoprazol erneut gemessen. Die EC-MPS-Medikation wurde mit der gleichen Dosis zweimal täglich fortgesetzt.

Pre-dose MPA-Serumkonzentration, IMPDH-Aktivität und Routinelaborparameter wurden eingeholt, bevor die Patienten ihre morgendliche EC-MPS-Dosen zu sich nahmen.

Primärer Zielparameter war die Berechnung der Area under the concentration time curve (AUC) von Mycophenolat Natrium und die Bestimmung der MPA- und Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase-Aktivität (IMPDH) im Blut.

## 2.4 Methodik

### 2.4.1 Allgemeines

Das Plasma aller Proben wurde separiert und bei -20°C gelagert. Die MPA-Konzentration wurde mittels einer validierten Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. HPLC = high-performance-liquid chromatography, Festkörper-Phasen-Extraktion und ultraviolette Detektion; Abb. 3) ermittelt (Chromsystems). Die Methode war durch den Gebrauch einer Flüssigkeitsbehandlungsstation (GX-271 Gilson, Middleton, WI) vollautomatisch. Die Produktkontrolle wurde gemäß der Richtlinien der German Medical Association durchgeführt, und schlossen interne sowie externe Qualitätskontrollen ein. Der Variationskoeffizient für die Qualität der Kontrollproben mit MPA-Konzentrationen von 2.0 mg/l beziehungsweise 5.0 mg/l betrug < 4% (n=12) [69].

Für die IMPDH-Messungen wurden die Blutproben (5 ml), zu den oben genannten Zeiten, in Lithium-Heparin-Röhrchen gesammelt und bei Raumtemperatur gelagert. Innerhalb 30 Minuten nach Abnahme wurden die peripheren mononukleären Blutzellen (engl. PBMC = peripheral blood mononuclear cells) isoliert.

### 2.4.2 Methoden zur Messung der Mycophenolsäure (MPA) im Plasma

Für die Bestimmung der Plasmakonzentration von MPA stehen validierte HPLC, LC-MS/MS-Methoden (engl. LC-MS/MS = selective liquid chromatographic-tandem mass spectrometric), kommerzielle Immunoassays (EMIT, Dade Behring [engl. EMIT = enzyme-multiplied immunoassay technique], CEDIA Microgenics [engl. CEDIA = cloned enzyme donor immunoassay]) und ein spezifischer IMPDH-Inhibitionstest (Cobas Integra MPA [Roche]) zur Verfügung. Mit dem EMIT-Test besteht eine starke Kreuzreaktion mit dem MPA-Metaboliten AcMPAG (engl. AcMPAG = Mycophenolate Acyl-Glucuronide), wodurch etwa 20-30% höhere Messergebnisse erzielt werden [69]. Wir entschieden uns für die HPLC-Methode zur Bestimmung der MPA-Plasmakonzentration, da diese an unserem Zentrum etabliert ist. Die Bestimmung von MPA erfolgt in Plasma mit EDTA als Antikoagulanzzusatz.

#### 2.4.2.1 Grundlagen chromatographischer Analysemethoden

Chromatographische Analysemethoden, wie die HPLC basieren darauf, dass die Einzelsubstanzen des Untersuchungsmaterials durch differentielle Adsorption an definierte Oberflächen separiert und im Anschluss möglichst spezifisch detektiert werden. Hierzu wird die Probe, die sich in flüssiger oder gasförmiger mobiler Phase befindet, aufgenommen um anschließend über eine, in einer Säule fixierten, stationären Phase geleitet zu werden. Die Einzelsubstanzen der Probe verlassen die Trennsäule (Elution) in einer für die Substanz typischen zeitlichen Abfolge. Dies kommt durch die unterschiedlich intensiven Interaktionen zwischen Analyt, mobiler und stationärer Phase

zustande. Im Chromatogramm stellt sich das Detektionssignal auf der y-Achse gegen die Zeit auf der x-Achse dar, wodurch ein sauber getrennter Einzelstoff einen, idealerweise symmetrischen, Peak ergibt. Um einen Einzelstoff zu quantifizieren wird nun entweder die Fläche unter dem Peak oder dessen Höhe bestimmt und mit Kalibrationsproben in Relation gestellt. Chromatographischen Analysen geht meist eine analytspezifische Probenvorbereitung voraus, um interferierende Matrixbestandteile abzureichern, Zielanalyten aufzureichern und zum Teil auch chemische Veränderungen der Analyten vorzunehmen (Derivatisierung) [71].

In Abbildung 13 ist das Grundprinzip der Chromatographie dargestellt.

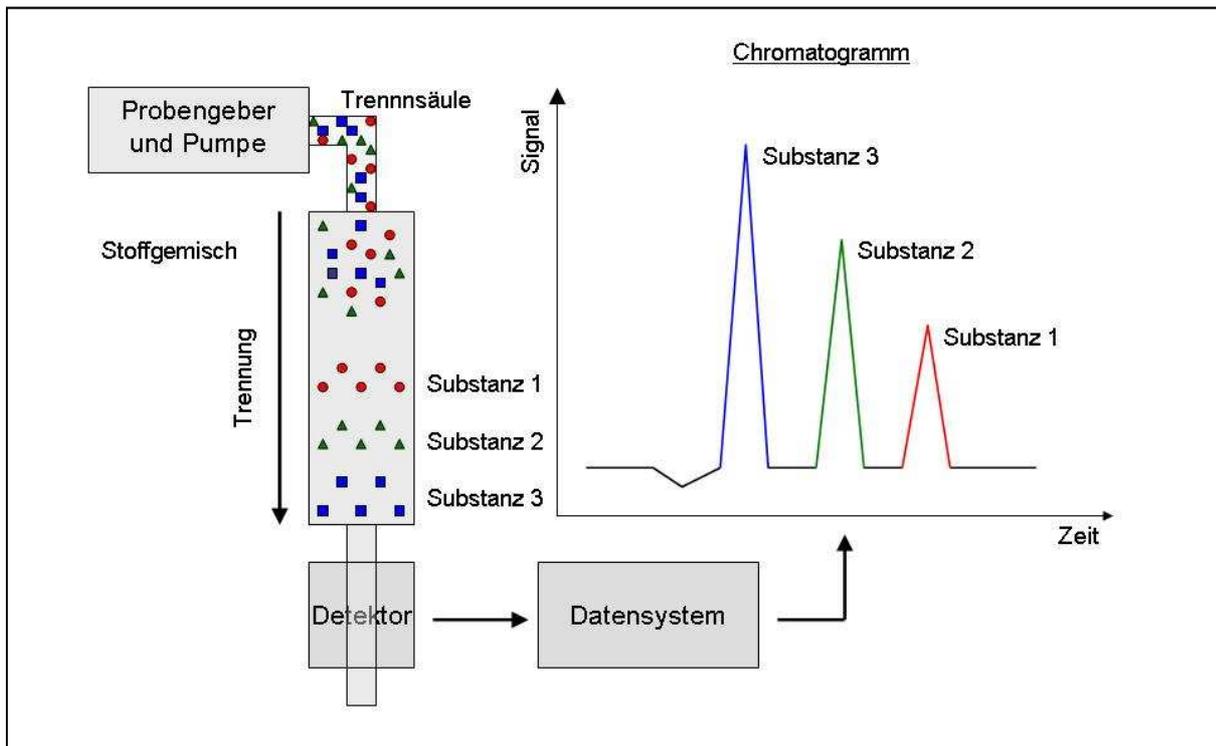


Abbildung 13: Grundprinzip der Chromatographie [71]

#### 2.4.2.1.1 High performance liquid chromatography (HPLC)

Bei der HPLC stellt die mobile Phase ein Gemisch von wässrigen Pufferlösungen und organischen Lösungsmitteln dar. Die Oberfläche von sehr dicht in einer Stahlkartusche gepackten Partikeln mit definierter Oberfläche, bildet die stationäre Phase. Die mobile Phase wird mit hohem Druck (50 - 150 bar) durch die gefüllten Trennsäule-Kartuschen gepumpt, wobei Flussraten von etwas 1ml/min entstehen. Die Probenaufgabe erfolgt hierbei durch einen Chromatographiesoftware gesteuerten Autosampler. Ein Teil (10 - 100µl) der vorbehandelten Proben wird durch ein bestimmtes Schaltventil im Autosampler in den Hochdruck-Flüssigkeitsstrom eingebracht und somit der Säule zur Trennung zugeführt. Bei der Trennung nimmt der Druck des Flüssigkeitsstroms ab, das Eluat strömt aus der Säule und wird dem jeweiligen Detektor zugeleitet [71].

a) Detektion

Im klinischen Labor finden vorwiegend drei unterschiedliche Verfahren Verwendung:

1. UV-VIS-Detektion:

Hier wird sich die Tatsache zu Nutzen gemacht, dass unterschiedliche Stoffe bei bestimmten Wellenlängen typische Absorptionsmaxima aufweisen. Mit Hilfe von Transmissionsphotometern, die im ultravioletten bis in den sichtbaren Wellenlängenbereich arbeiten, können die verschiedenen Substanzen erkannt werden. Voraussetzung für die Detektion einer Substanz ist das Vorhandensein UV-aktive Doppelbindungen.

2. Fluoreszenzdetektion:

Hier wird monochromatisches Licht einer definierten Wellenlänge in die Messzelle eingestrahlt und gegebenenfalls emittiertes Licht detektiert, welches eine unterschiedliche, längere Wellenlänge aufweist. Fluoreszenz kann nur bei Molekülen auftreten, die eine konjugierte Doppelbindung aufweisen.

3. Elektrochemische Detektion:

Die Detektionsgrundlage bildet hier das spezifische Redoxpotential der Zielanalyten. An der Messzelle wird Spannung angelegt. Kommt es dabei zur Reduktion bzw. Oxidation eines Stoffes, kann ein Strom als Messsignal abgeleitet werden.

Jedes der hier beschriebenen Detektionsverfahren stellt bestimmte molekulare Anforderungen an das jeweilige Zielanalyt und ist deshalb nicht universell einsetzbar.

Während die Empfindlichkeit der UV-Detektion, insbesondere im niedrigen Wellenlängenbereich relativ gering ist (typische Nachweisgrenze liegt im Bereich von mg/l), weisen Fluoreszenz- und elektrochemische Detektionen für bestimmte Analyten eine sehr hohe Empfindlichkeit auf (pg/l-Bereich). Auf Grund der erheblich limitierten Stoffspezifität aller drei Detektionsprinzipien, kann auf eine vollständige chromatographische Abtrennung, aller endo- und exogenen Substanzen, einer medizinischen Probe vom jeweiligen Zielanalyten nicht verzichtet werden. Hierfür ist die Bewertung der Peakform unerlässlich. Eine Verbreiterung des Peaks (erkennbar in einem unterschiedlichen Quotienten von Peakfläche zu -höhe oder Peakschultern) spricht dafür, dass eine unbekannte Störsubstanz mit dem Zielanalyten koeluiert. Die Messung ist dann nicht verwertbar [71].

Wir verwendeten die HPLC-UV-Methode um die MPA-Plasmakonzentrationen zu quantifizieren. Hierfür kam ein im Handel verfügbarer Reagenziensatz zum Einsatz (Chromsystems, München, Deutschland).

## b) Probenvorbereitung

Die HPLC-Analyse biologischer Proben erfordert stets eine spezifische Probenvorbereitung. Sie dient vor allem dazu, makromolekulare Matrixbestandteile (Proteine) aus der Probe zu eliminieren, um einer schnellen Verstopfung der HPLC - Trennsäule entgegen zu wirken. Das einfachste Vorbereitungsverfahren stellt die Proteinfällung mit Hilfe starker Säuren oder organischer Lösungsmittel dar, wo im Anschluss durch hochtourige Zentrifugation ein klarer Überstand gewonnen werden kann. Um eine aufwändigere Methode handelt sich bei der Flüssigphasen-Extraktion. Hier wird der Probe ein organisches Lösungsmittel (z.B. Ethylacetat) zugegeben, das sich nicht mit der wässrigen Phase der Probe vermischt. In der durch Schütteln gebildeten Emulsion sind die lipophilen Substanzen im Lösungsmittel angereichert. Das Lösungsmittel wird durch Zentrifugation entfernt, durch Evaporisierung getrocknet und in einer geringen Menge mobiler Phase aufgenommen. Durch die hierdurch mögliche Aufkonzentrierung lipophiler Zielanalyte, kann die Empfindlichkeit der Methode gesteigert werden. Häufiger findet allerdings die Festphasen-Extraktion Verwendung. Sie stellt eine separate Vorchromatographie mit Einweg-Kartuschen dar. Hier wird das biologische Material (Serum, Urin) auf Kartuschen aufgetragen. Die Analyten binden an die stationäre Phase der Vorbereitungssäule, anschließend wird die hydrophile Matrix mit wässrigen Lösungen ausgewaschen und das Matrix-abgereicherte Extrakt mit einer kleinen Lösungsmittelmenge in die HPLC-Probengefäße eluiert. Auch hier ist eine Aufkonzentrierung der Zielanalyten möglich [71].

Im Rahmen dieser Studie wurden die Proben wie unter 2.4.3.1 beschrieben, vorbereitet und im Anschluss wurde die Xanthin-5'-Monophosphatase- (XMP) und Adenosin-Monophosphatase- (AMP) Konzentration bei einer Absorptionwellenlänge von 262 nm nach Separation an einer Aqua Perfect C<sub>18</sub> Trennsäule (5 µm, 4.0 × 250mm), mittels 20 mmol/l Phosphatpuffer (pH 2.5, Flussrate 1.0 ml/min) als mobile Phase quantifiziert. Bei jedem Chromatographie-Durchlauf wurde eine zweite mobile Phase (700 ml Acetonitril, 300 ml Phosphatpuffer [pH 2.5]) in die Waschung einbezogen [72].

### **2.4.3 Lymphozyten-Isolierung aus Blut für IMPDH-Aktivitätsbestimmung**

#### **2.4.3.1 Dichtegradientenzentrifugation**

Die Dichtegradientenzentrifugation beruht auf der unterschiedlichen Dichte von Zellen. Die Zellisolierung (PBMC) sollte innerhalb von maximal vier Stunden nach der Blutgewinnung stattfinden. 5 ml heparinisiertes Blut werden mit 5 ml PBS - Lösung (engl. PBS = phosphate buffered saline, Phosphatgepufferte Salzlösung) gemischt. Anschließend werden 10 ml des verdünnten Blutes in ein vorgelegtes 4ml Lymphoprep™ (gebrauchsfertige, sterile und Endotoxin-getestete Lösung) vorsichtig umgeschichtet (so dass sich die beiden Lagen nicht vermischen) und 20 Minuten ohne Bremse zentrifugiert (1200g, 20°C). Während der Zentrifugation wandern

Erythrozyten, Granulozyten, Thrombozyten und tote Zellen auf den Boden des Röhrchens. Die mononukleären Zellen (PBMC) reichern sich in einer Schicht zwischen Lymphoprep™ und Plasma an. Diese Lymphozytenringe werden nun mit einer Pasteurpipette abgezogen, in einem neuen Röhrchen vereinigt, dort mit PBS - Lösung auf etwa 1 ml aufgefüllt und die Zellzahl bestimmt. Im Anschluss erfolgt eine fünfminütige Zentrifugation bei Bremsstufe 5 (1200g, 4°C). Der so entstandene Überstand wird vollständig verworfen, die Zellen mit Ampuwa (HPLC-Wasser) auf ca.  $1 \times 10^7$  Zellen/ ml (= 10.000 Zellen/  $\mu$ l) verdünnt, in 1,5 ml PP-Röhrchen umpipettiert und bei - 80°C eingefroren.

Die IMPDH-Aktivität wurde durch die Messung der Xanthin-5'-Monophosphatase (XMP) Produktion bestimmt, normiert durch die Adenosin-Monophosphat- (AMP) Konzentration in der Probe, wie an anderer Stelle beschrieben [73]. Die Vorbereitungsschritte wurden gemäß des Originalverfahrens nach Glander et al durchgeführt [74], wohingegen die Chromatographiekonditionen abgeändert wurden [72]. Die enzymatische Reaktion wurde durch Perchlorsäure gestoppt, gefolgt von pH-Veränderungen unter Verwendung von Kaliumchlorid. Nach der Zentrifugation wurden 20  $\mu$ l des Überstands für die, oben beschriebene, Chromatographie benutzt. Der Variationskoeffizient der IMPDH-Aktivität, bestimmt durch qualitätskontrollierte Stoffe basierend auf gepoolte menschliche PBMC-Lysate, betrug < 12%. Der Koeffizient für die Kontrollproben, versehen mit XMP ergab < 5% und mit AMP < 4%.

### 3 Statistik

Für die computer-assistierte statistische Datenanalyse wurde die MEDCALC Software (Version 11.2 für Windows; MedCalc, Mariakerke, Belgien) benutzt. Die Werte der kontinuierlichen Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Unterschiede wurden ab  $p < 0.05$  als statistisch signifikant angesehen. Die statistischen Analysen wurden mittels Wilcoxon-Rangsummentest durchgeführt, vergleichend die Messungen der MPA-Konzentrationen zu den unterschiedlichen Zeiten, der MPA-AUC,  $T_{max}$ ,  $C_{max}$  und IMPDH-Aktivität. Der Algorithmus für das auf fünf Zeitpunkte limitierte Probeentnahmeverfahren unter Einsatz der trapezoidalen Annäherung wurde angewandt, um MPA- und IMPDH-AUC zu berechnen [75]. Sommerer et al beschreibt das 5-Punkt-Probeentnahmeverfahren (Pre-dose, 1h, 2h, 3h und 4h nach EC-MPS-Einnahme) als eine vielversprechende Methode, um eine adäquate und günstige Einschätzung der Arzneimittelexposition zu erlangen [75].

Im Nachhinein basierte die Bestimmung der Testpower auf der Voraussetzung, dass eine PPI-induzierte Reduktion der MPA-AUC mindestens 20 - 30% betragen muss, um zu klinischer Relevanz zu führen. Eine vorsichtige Schätzung basierend auf den gepaarten, 2-seitigen Student-T-Test und einer Standardabweichung der MPA-AUC-Unterschiede (mit und ohne PPI) von  $6.2 \text{ mg/l} \cdot \text{h}$ , ergab 82% Power von der nachgewiesenen 20%igen Reduktion für  $\alpha = 0.05$ . Bei einer 30%igen Reduktion wäre eine Power von 99% feststellbar gewesen. Daher scheint es unwahrscheinlich, dass eine relevante Pantoprazol-induzierte Reduktion in der präsentierten Studie versäumt wurde.

## 4 Ergebnisse

Kofler et al konnten vor Kurzem belegen, dass der Wirkstoffspiegel von MMF, die Mycophenolsäure (MPA), in Komedikation mit Pantoprazol erheblich reduziert wird [29, 30]. Im Rahmen dieser Arbeit sollte, anhand von MPA- und IMPDH-Messungen, untersucht werden ob es eine ähnliche Interaktion auch zwischen EC-MPS und Pantoprazol gibt.

Die demographischen Daten der 21 Patienten (71.4 % Männer) sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Tabelle 3 zeigt die klinischen Charakteristika der herz- oder lungentransplantierten Studienteilnehmer mit und ohne PPI-Medikation. Es traten keine signifikanten Unterschiede unter und nach Absetzen der PPI-Therapie auf.

Alle Patienten erhielten täglich 40 mg Pantoprazol für eine mittlere Dauer von  $22.4 \pm 23.8$  Monaten, bevor sie in die Studie eingeschlossen wurden. Zehn Patienten erhielten, zusätzlich zu ihrer Immunsuppression, Pantoprazol am Morgen, elf Patienten am Abend. Diese beiden Untergruppen vergleichend, ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich MPA-AUC,  $C_{max}$  und  $T_{max}$ .

Das Alter der Studienteilnehmer betrug bei der Messung mit PPI  $49.8 \pm 11.6$  Jahre und nach Absetzen  $50.0 \pm 11.8$  Jahre. Unter PPI-Medikation belief sich das Körpergewicht auf  $69.8 \pm 12.9$  kg (Body mass index [BMI]  $23.4 \pm 4.5$  kg/m<sup>2</sup>) und nach Absetzen auf  $69.2 \pm 13.6$  kg (BMI  $23.0 \pm 4.6$  kg/m<sup>2</sup>). Patienten mit PPI-Therapie wurden  $3.4 \pm 3.8$  Jahre, nach deren Beendigung  $3.5 \pm 3.8$  Jahre nach Herz- oder Lungentransplantation begutachtet ( $p = 0.2$ ).

Indikationen für die Herztransplantation (17 Patienten) waren Dilatative Kardiomyopathie (DCM), Ischämische Kardiomyopathie (ICM), angeborene Herzfehler und andere Erkrankungen wie z.B. die Muskeldystrophie.

Demographie	Mit Pantoprazol (PPI-Medikation)	Ohne Pantoprazol (nach Absetzen)
Patientenzahl		21
Alter (Jahre)	$49.8 \pm 11.6$	$50.0 \pm 11.8$
Geschlecht (männlich)		71,40 %
Körpergewicht in kg	$69.8 \pm 12.9$	$69.2 \pm 13.6$
BMI kg/m <sup>2</sup>	$23.4 \pm 4.5$	$23.0 \pm 4.6$
Zeit nach Tx	$3.4 \pm 3.8$	$3.5 \pm 3.8$
<b>Indikation für HTx</b>		
Dilatative Kardiomyopathie (DCM)		38,10 %
Ischämische Kardiomyopathie (ICM)		23,90 %
Kongenitaler Herzfehler		14,30 %
Andere (z.B. Muskeldystrophie)		4,70 %
<b>Indikation für LTx</b>		
COPD		14,30 %
Lungenfibrose		4,70 %
<b>Indikation für PPI-Therapie (%)</b>		
Durchfälle		9,50 %
Verdauungsstörungen		9,50 %
Gastroösophagealer Reflux		4,70 %
Abdominale Schmerzen		28,60 %
Gastritis		14,30 %
Magenulcus		4,70 %
GI-Prophylaxe		28,60 %

**Tabelle 3:** Klinische Daten von 21 herz- oder lungentransplantierten Patienten mit und nach Absetzen der PPI-Medikation. Die Werte sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Prozent angegeben. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen.

Die DCM war mit 38.1% vorherrschend, im Vergleich zur ICM mit 23.9%, angeborenen Herzvitien mit 14.3% und die Muskeldystrophie mit 4.7%. Die Gründe für eine Lungentransplantation (4 Patienten) waren die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (engl. COPD = chronic obstructive pulmonary disease) mit 14.3 % und die Lungenfibrose mit 4.7 %.

Die häufigsten Indikationen für die PPI-Therapie waren abdominale Schmerzen (28.6 %), die Behandlung einer Gastritis (14.3 %) und die gastrointestinale Prophylaxe (28.6 %). Ein Patient war einige Jahre zuvor an einem Magengeschwür und ein Patient an gastroösophagealem Reflux (engl. GERD = gastroesophageal reflux disease) erkrankt. Zwei Patienten litten unter Durchfällen, zwei unter Verdauungsstörungen.

In Tabelle 4 sind die Laborwerte und Medikationen der 21 Herz- oder Lungentransplantierten jeweils mit (+) und ohne (-) PPI-Therapie aufgelistet.

Die aktuelle Medikation beinhaltete Statine (mittlere Dosis Simvastatin von 13 mg/ Tag bei 43 % der Patienten), Diuretika (mittlere Dosis Torasemid von 25 mg/ Tag bei 48 % der Patienten) und Kalziumkanalblocker (mittlere Dosis Diltiazem von 120 mg/ Tag bei 33 % der Patienten). Darüber hinaus erhielten 33 % eine niedrige Steroiddosis (0.1 mg/ kg/ Tag) und 9.4 % der Lungentransplantierten Trimethoprim-Sulfamethoxazol (1.920 mg/ Tag) zur Pneumocystis jirovecii-Prophylaxe. Bei allen 21 Patienten hatte sich die Medikation zwischen den beiden Messzeitpunkten nicht verändert. Es wurden keine neuen Arzneimittel während des Studienzeitraums hinzugefügt.

<b>Demographie</b>	<b>Mit Pantoprazol (PPI Medikation)</b>	<b>Ohne Pantoprazol (nach Absetzen)</b>
<b><u>Laborwerte</u></b>		
Serumkreatinin (ref. 0.5 - 1.2 mg/dl)	1.5 ± 0.6	1.6 ± 0.5
Harnstoff (ref. 9 - 50 mg/dl)	46.9 ± 25.5	48.4 ± 13.8
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	62.5 ± 46.0	56.2 ± 39.6
CRP (ref. < 0.5 mg/dl)	0.6 ± 0.9	0.5 ± 0.5
Cholinesterase (ref. 5.0 - 13.3 kU/l)	6.6 ± 1.3	6.8 ± 1.6
Bilirubin gesamt (ref. < 1.0 mg/dl)	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.4
Albumin (ref. 3.5 - 5.0 g/dl)	4.6 ± 0.2	4.8 ± 0.3
<b><u>Aktuelle Medikation (mittlere Dosis in %)</u></b>		
Simvastatin 13 mg/ Tag	43 %	43 %
Torasemid 25 mg/ Tag	48 %	48 %
Diltiazem 120 mg/ Tag	33 %	33 %
Prednisolon 0.1 mg/ kg/ Tag	33 %	33 %
Trimethoprim-Sulfamethoxazol 1920 mg/ Tag	9,40 %	9,40 %

**Tabelle 4:** Laborwerte und Medikation der 21 herz- und lungentransplantierten Patienten mit und nach Absetzen der PPI-Medikation. Die Medikation ist als mittlere Tagesdosis in Prozent angegeben. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen.

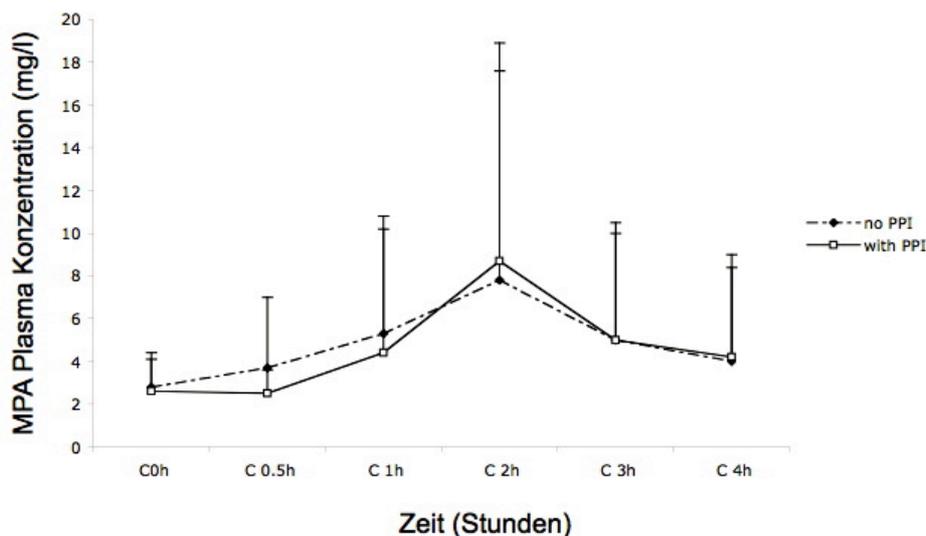
Die Laborwerte von Kreatinin (+ PPI: 1.5 ± 0.6; - PPI: 1.6 ± 0.5; ref: 0.5 - 1.2 mg/dl), Harnstoff (+ PPI: 46.9 ± 25.5; - PPI: 48.4 ± 13.8; ref: 9 - 50 mg/dl), glomerulärer Filtrationsrate (GFR; + PPI:

62.5 ± 46.0; - PPI: 56.2 ± 39.6), Bilirubin (+ PPI: 0.9 ± 0.4; - PPI: 0.8 ± 0.4; ref: < 0.1 mg/dl), Albumin (+ PPI: 4.6 ± 0.2; - PPI: 4.8 ± 0.3; ref: 3.5 - 5.0 g/dl), hoch-sensitivem C-reaktivem Protein (hsCRP; + PPI: 0.6 ± 0.9; - PPI: 0.5 ± 0.5; ref: < 0.5 mg/dl) und Cholinesterase (+ PPI: 6.6 ± 1.3; - PPI: 6.8 ± 1.6; ref: 5.0 - 13.3 kU/l) blieben konstant und zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Messzeitpunkten.

Die pharmakokinetischen Parameter von EC-MPS unter PPI-Medikation und nach Absetzen sind in Tabelle 5 präsentiert.

Unter 40 mg Pantoprazol täglich betrug die mittlere tägliche Tacrolimusdosis 4.7 ± 3.6 mg (von 1.0 bis 16 mg/Tag variierend) mit einer mittleren Nüchtern-Konzentration von 8.9 ± 1.8 ng/ml. Nach Absetzen von Pantoprazol hatten die Patienten die gleiche tägliche Tacrolimusdosis (4.7 ± 3.6 mg), mit einer mittleren Nüchtern-Konzentration von 8.7 ± 2.4 ng/ml (p = 0.38; Tabelle 5).

Die durchschnittliche Dauer der EC-MPS-Therapie vor Einschluss in die Studie betrug 7.1 ± 9 Monate. Unter einer täglichen EC-MPS-Dosis von 960 mg, war die Nüchtern-MPA-Konzentration (C<sub>0h</sub>) unter PPI-Therapie 2.6 ± 1.5 mg/l vs 2.8 ± 1.6 mg/l ohne PPI (p = 0.3; Abbildung 14). 30 Minuten nach Einnahme der morgendlichen Dosis EC-MPS (C<sub>0.5h</sub>) unterschied sich die MPA-Plasmakonzentration unter PPI-Medikation nicht signifikant von der nach Absetzen der PPI (2.5 ± 1.1 mg/l vs 3.7 ± 3.3 mg/l, p = 0.07). Ebenso verhielt es sich eine Stunde nach Medikamenteneinnahme (C<sub>1h</sub>: 4.4 ± 5.8 mg/l vs 5.3 ± 5.5 mg/l, p = 0.28). Und auch zwei, drei und vier Stunden danach ergab sich keine signifikante Differenz mit und ohne PPI-Therapie (C<sub>2h</sub>: 8.7 ± 10.2 mg/l vs 7.8 ± 9.8 mg/l, p = 0.37; C<sub>3h</sub>: 5.0 ± 5.0 mg/l vs 5.0 ± 5.5 mg/l, p = 0.5; C<sub>4h</sub>: 4.2 ± 4.8 mg/l vs 4.0 ± 4.4 mg/l, p = 0.44). Abbildung 14 zeigt die mittleren MPA-Plasmakonzentrationen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Patienten werden mit PPI-Therapie und nach Absetzen der PPI-Medikation verglichen.



**Abbildung 14:** Mittlere MPA-Plasmakonzentration zu verschiedene Zeitpunkten, im Vergleich Patienten mit und nach Absetzen der PPI-Behandlung (n=21). Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen.

In den Tabellen 5 und 6 sind die pharmakokinetischen Parameter von EC-MPS vor und nach Absetzen der PPI-Medikation bei den Herz- oder Lungentransplantierten dargestellt.

Die MPA-AUC zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen PPI-Medikation und nach deren Absetzen ( $22.6 \pm 16.5$  vs  $20.4 \pm 14.2$  mg/l · h,  $p = 0.17$ ; siehe Tabelle 6). Ferner unterschied sich die maximale MPA-Konzentration (MPA  $C_{max}$ ) nicht zwischen den beiden Zeitpunkten ( $15.2 \pm 12.6$  mg/l vs  $12.3 \pm 9.7$  mg/l,  $p = 0.1$ ). Die Zeit bis  $C_{max}$  erreicht wurde ( $T_{max}$ ) war annähernd identisch ( $1.8 \pm 1.2$  vs  $1.5 \pm 1.2$  Stunden,  $p = 0.4$ ; siehe Tabelle 6).

Weil die immunsuppressive Aktivität von MPA auf der reversiblen Hemmung von IMPDH basiert, bestimmten wir nicht nur die MPA-Plasmakonzentration, sondern auch die IMPDH-Aktivität (Tabelle 5 und 6). Die IMPDH-Aktivität reflektiert direkt die biologische Antwort auf EC-MPS und könnte daher näher mit dem klinischen Ergebnis korrelieren [28, 75]. Die Studie von Sommerer et al bestätigt dass MPA Spiegel und IMPDH-Aktivität, unter EC-MPS-Behandlung, invers zueinander verlaufen [75]. Dennoch gibt es derzeit keine Evidenz, die die unteren und oberen Grenzbereiche der MPA-AUC bzgl Hoch- und Niederregulation der IMPDH-Aktivität festlegt. Weil die Messung der IMPDH-Aktivität ein erfolgsversprechender neuer Ansatz ist und helfen könnte die MPA-Spiegel in Zukunft zu optimieren, werteten wir die MPA-Plasmakonzentration und die IMPDH-Aktivität für jeden Patienten aus.

Vergleichbar zu den Ergebnissen der MPA-Messungen, zeigte auch die IMPDH-Aktivität keine signifikanten Unterschiede mit und nach Absetzen der PPI-Therapie (siehe Tabelle 5 und 6). Die AUC der IMPDH-Aktivität betrug  $68.8 \pm 32$  ( $\mu\text{mol/s} \cdot \text{mol AMP}$ ) · h unter PPI vs  $73.0 \pm 41.9$  ( $\mu\text{mol/s} \cdot \text{mol AMP}$ ) · h nach deren Absetzen ( $p = 0.62$ ; siehe Tabelle 6). Die minimale IMPDH-Aktivität (IMPDH $_{min}$ ) nach  $2.3 \pm 1.3$  Stunden (IMPDH  $T_{min}$ ) belief sich auf  $8.1 \pm 6.3$   $\mu\text{mol/s} \cdot \text{mol AMP}$  unter PPI-Therapie und  $9.3 \pm 6.6$   $\mu\text{mol/s} \cdot \text{mol AMP}$  nach  $2.0 \pm 1.3$  Stunden nach Absetzen der PPI-Medikation ( $p = 0.28$ ).

	Mit Pantoprazol (PPI Medikation)	Ohne Pantoprazol (nach Absetzen)
Patientenzahl		21
EC-MPS Dosis in mg/ Tag (Mittelwert)		960
Tacrolimus Dosis in mg/ Tag (Mittelwert)	$4.7 \pm 3.6$	$4.7 \pm 3.6$
Tacrolimus Plasma Konzentration (ng/ ml)	$8.9 \pm 1.8$	$8.7 \pm 2.4$
<b>IMPDH Aktivität (<math>\mu\text{mol/s} \cdot \text{mol AMP}</math>)</b>		
IMPDH (Predose)	$16.6 \pm 10.5$	$17.7 \pm 10.5$
IMPDH (0.5 h)	$18.9 \pm 8.9$	$17.6 \pm 12.9$
IMPDH (1 h)	$15.4 \pm 9.2$	$12.9 \pm 12.0$
IMPDH (2 h)	$13.0 \pm 13.5$	$13.0 \pm 12.7$
IMPDH (3 h)	$13.5 \pm 11.3$	$14.7 \pm 14.2$
IMPDH (4 h)	$12.7 \pm 11.7$	$14.2 \pm 13.8$

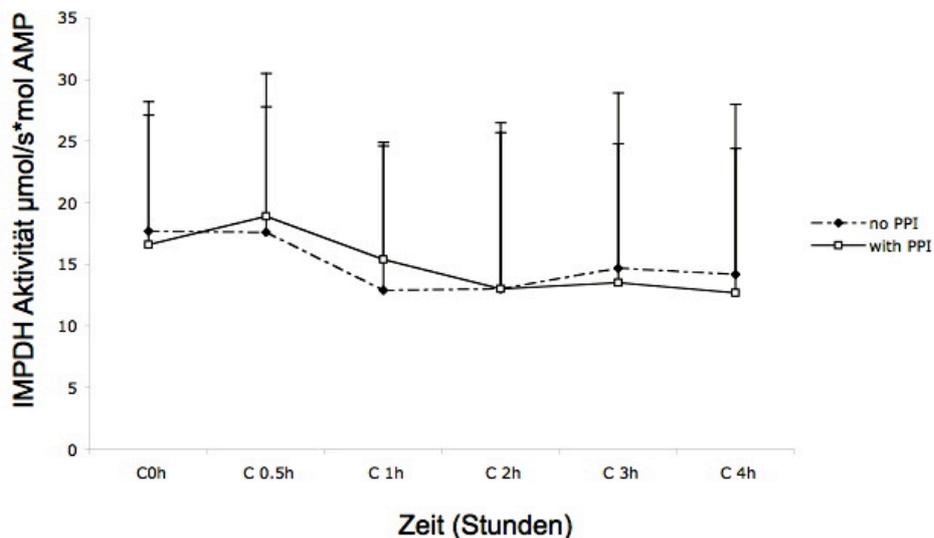
**Tabelle 5:** Pharmakokinetische Parameter von EC-MPS unter PPI-Medikation und nach Absetzen. Die Werte sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Bedingungen ( $p=NS$ ).

Die IMPDH-Aktivitäten mit und ohne PPI unterschieden sich zu keinem Messzeitpunkt signifikant (siehe Tabelle 6).

Parameter	Mittelwert/ Standardabweichung		95% Konfidenzintervall	
	+PPI	-PPI	+PPI	-PPI
IMPDH Aktivität AUC 4h ( $\mu\text{mol/s}\cdot\text{mol AMP}\cdot\text{h}$ )	68.8 $\pm$ 32	73.0 $\pm$ 41.9	53.8 – 83.8	53.4 – 92.5
MPA AUC 4h (mg/L*h)	22.6 $\pm$ 16.5	20.4 $\pm$ 14.2	14.9 – 30.3	13.8 – 27.1
MPA T <sub>max</sub> (h)	1.8 $\pm$ 1.2	1.5 $\pm$ 1.2	1.2 – 2.4	0.9 – 2.1
MPA C <sub>max</sub> (mg/L)	15.2 $\pm$ 12.6	12.3 $\pm$ 9.7	9.4 – 21.1	7.8 – 16.9
IMPDH <sub>min</sub> ( $\mu\text{mol/s}\cdot\text{mol AMP}$ )	8.1 $\pm$ 6.3	9.3 $\pm$ 6.6	5.2 – 11.1	6.2 – 12.3
IMPDH T <sub>min</sub> (h)	2.3 $\pm$ 1.3	2.0 $\pm$ 1.3	1.7 – 2.9	1.4 – 2.6

**Tabelle 6:** Pharmakokinetische Parameter von EC-MPS unter und nach Absetzen der PPI-Medikation. Vier-Stunden-AUC-Daten wurden für MPA-Konzentration und IMPDH-Aktivität berechnet. MPA C<sub>max</sub>: maximale MPA-Konzentration; MPA T<sub>max</sub>: Zeit bis zum Erreichen der maximalen MPA-Konzentration; IMPDH<sub>min</sub>: geringste IMPDH-Aktivität; IMPDH T<sub>min</sub>: Zeit bis zum Erreichen der geringsten IMPDH-Aktivität. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten.

In Abbildung 15 ist der direkte Vergleich der, oben ausführlich beschriebenen, IMPDH-Aktivitäten mit und ohne PPI zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten bildlich dargestellt.



**Abbildung 15:** Mittlere IMPDH-Aktivität zu verschiedene Zeitpunkten, im Vergleich Patienten mit und nach Absetzen der PPI-Behandlung (n=21). Die Werte sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten.

Nach Absetzen der PPI-Medikation traten keine gastrointestinalen Beeinträchtigungen unter den Studienteilnehmern auf. Es gab keine fehlenden Proben. Um akute oder chronische Abstoßungen und Infektionen zu erkennen, unterzog sich jeder Patient den regulären ausführlichen

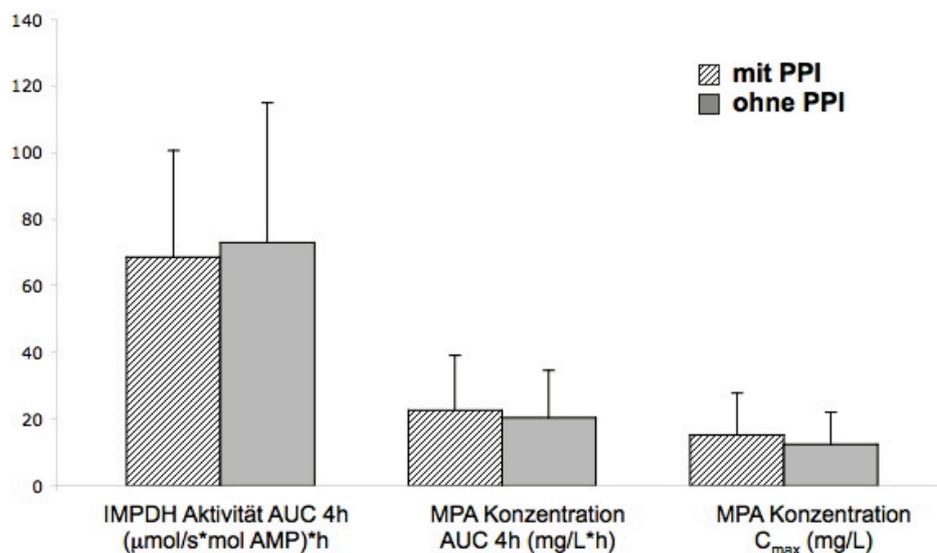
Vorsorgeuntersuchungen, einschließlich Bronchoskopie (Lungentransplantierte Patienten), Koronarangiographie und Endomyokardbiopsie (Herztransplantierte Patienten). Endomyokardbiopsien wurden ein, zwei, drei und sechs Monate sowie ein Jahr nach Tx durchgeführt. Ein halbes Jahr nach Tx und danach im jährlichen Abstand erfolgen Koronarangiographien. Wir definierten akute Abstoßungsepisoden, als jede behandelte Abstoßung, mit ISHLT Grad  $\geq 1R$  (oder Grad  $\geq 1B$  entsprechend der früheren ISHLT-Klassifikation). Alle Patienten sind gegenwärtig am Leben und es trat während des Beobachtungszeitraums keine akute Abstoßung auf. Die oben erwähnten Vorsorgeuntersuchungen wurden, bei insgesamt 12 Patienten, während der Dauer der Studie durchgeführt.

## 5 Diskussion

In mehreren Studien wurde bereits über Medikamenteninteraktionen zwischen PPI und MMF berichtet [29, 30, 76, 77]. Indes weiß man wenig über die Interaktionen zwischen PPI und EC-MPS [77].

Nach einer gründlichen Re-Evaluation der Therapien von herztransplantierten Patienten unter MMF als Immunsuppression, stoppten Kofler et al bei den Patienten, die anamnestisch bisher keine gastrointestinalen Nebenwirkungen aufwiesen, die Pantoprazoltherapie [17]. Nach Absetzen der Pantoprazol-Medikation konnte ein 45%iger Anstieg der MPA-AUC beobachtet werden. Diese signifikante Erhöhung erforderte eine Reduktion der MMF-Dosis [29]. Basierend auf diesen retrospektiven Daten, begannen Kofler et al eine prospektive Studie an Herztransplantierten mit MMF und Tacrolimus als immunsuppressives Regime [30]. Hier bestätigte sich, dass das Absetzen von Pantoprazol einen signifikanten Einfluss auf  $C_{max}$  (1.9-fach höher) und die Gesamt-MPA-AUC (Erhöhung um 34%) hat [30].

Auf der Basis dieser Beobachtungen galt unser Interesse EC-MPS, dem zweiten antiproliferativem Immunsuppressivum. Wir erforschten, im Rahmen dieser Arbeit, ob EC-MPS mit seiner mikroverkapselten (enteric-coated) Formulierung, auch eine Medikamenteninteraktion mit PPI zeigt wie MMF [29, 30, 76]. Vergleichend zu den vorangehenden Untersuchungen mit MMF, konnten wir keinen Einfluss von Pantoprazol auf die Pharmakokinetik von EC-MPS finden. Sowohl unter PPI-Therapie, als auch nach deren Absetzen zeigten sich, weder bei der MPA-Plasma-Konzentration noch bei der IMPDH-Aktivität, signifikante Unterschiede. Dies ist durch einen direkten Vergleich in Abbildung 16 dargestellt.



**Abbildung 16:** Direkter Vergleich der Messungen (IMPDH-Aktivität AUC 4h, MPA-Konzentration AUC 4h, MPA-Konzentration  $C_{max}$ ) mit und ohne PPI. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

MPA-AUC ( $p = 0.17$ ) und IMPDH-AUC ( $p = 0.62$ ), basierend auf einen Algorithmus für ein auf fünf Zeitpunkte reduziertes Probeentnahmeverfahren, zeigten keine signifikante Differenz. Grund für die PPI-induzierte Reduktion der MPA-Plasmakonzentration bei MMF scheint seine wasserlösliche Eigenschaft zu sein. MMF zeigt eine hohe Löslichkeit bei einem pH-Wert  $< 5$  und geringe Löslichkeit bei einem pH-Wert  $> 6$  [46, 76, 78]. Genauer gesagt ist die Abspaltung des Mofetil-Teils vom Mycophenolsäure-Teil ein pH-abhängiger Mechanismus. Der inhibierende Effekt von PPI auf die Magensäuresekretion, mit gastralen pH-Werten  $> 4.5$ , dürfte die Elution und Hydrolyse von MMF verringern und folglich die MPA-Plasmakonzentration vermindern.

Demgegenüber weist EC-MPS eine geringe Löslichkeit im sauren Milieu des Magens und eine hohe Löslichkeit bei einem pH-Wert  $> 5.5 - 6.0$ , einhergehend mit hoher intestinaler Permeabilität, auf [28, 48, 75]. In vitro Löslichkeitsstudien zeigten bei einem pH-Wert von 1, wie er physiologisch im Magen vorherrschend ist, keine Freisetzung von MPA aus EC-MPS, wohingegen eine maximale Freigabe im Dünndarm bei einem pH-Wert von 6 beobachtet werden konnte [75]. Diese unterschiedlichen Löslichkeitseigenschaften von MMF und EC-MPS könnten die PPI-induzierte MPA-Abnahme unter MMF und die stabile MPA-Konzentration/IMPDH-Aktivität unter EC-MPS erklären [78].

Unsere Studie weist einige Limitationen auf. Die Zahl der eingeschlossenen Patienten ist klein, obwohl sie mit der vorangehenden prospektiven und retrospektiven Studie vergleichbar ist [29, 30]. Darüber hinaus hat EC-MPS ein hoch variables Absorptionsprofil, so dass unser, auf fünf Zeitpunkte limitiertes Probeentnahmeverfahren, zu kurz für eine effektives Arzneimittelmonitoring gewesen sein könnte. Allerdings zeigten Sommerer et al kürzlich dass, trotz variabler EC-MPS-Profile, ein angemessen limitiertes Probeentnahmeverfahren mittels MPA-AUC null bis vier Stunden, gemäß unserem 5-Punkte-Probeentnahmeverfahren, ausreichend sein kann [75]. Um dieses Phänomen gänzlich zu untersuchen und die vorläufigen Ergebnisse zu belegen, ist eine ausführlichere Studie zwischen MMF und EC-MPS geplant, die eine größere Zahl an Patienten und eine längere Verlaufskontrolle, über mindestens 12 Stunden, einschließt.

Rupprecht et al beschrieben ähnliche Beobachtungen, als sie MMF und EC-MPS unter PPI-Therapie an 12 gesunden Freiwilligen verglichen [77]. Die MPA-AUC nahm unter MMF- und PPI-Medikation um 27% ab. Unter EC-MPS wurde keine Veränderung beobachtet.

Die intragastrale pH-Werterhöhung unter PPI-Behandlung ist, bedingt durch die irreversible Hemmung der Protonenpumpen im Magen, ein lang andauernder Effekt. 40 mg Pantoprazol einmal täglich wurde, wegen seiner verlässlichen Bioverfügbarkeit, als PPI ausgewählt [79, 80]. Zudem ist es die am häufigsten angewandte magenprotektive Substanz an unserem Transplantationszentrum. Dennoch ist es unwahrscheinlich dass es durch Pantoprazol zu einem pH-Anstieg  $\geq 6$  kommt. Zudem hat sich EC-MPS bei einem pH-Wert von 5 für zwei Stunden als stabil erwiesen. Zu einer schnellen MPA-Freisetzung kam es lediglich, wenn der pH über einen Wert  $> 6$  anstieg. Demzufolge kann angenommen werden, dass PPIs keine verfrühte Auflösung von EC-MPS im Magen induzieren.

Miura et al berichteten über eine Studie an japanischen Transplantatempfängern mit CYP2C19-Genotyp (intermediäre Metabolisierer) oder Multidrug-Resistenz (Resistenz gegenüber mehreren Wirkstoffen). Diese Patienten hatten höhere Plasmakonzentrationen von Lansoprazol (PPI) und folglich einen größeren Effekt auf die Hemmung der Magensäuresekretion als andere Genotypen [76]. Aus diesem Grund hatten die Patienten unter MMF-Therapie signifikant niedrigere MPA-Plasmakonzentrationen. Hunfeld et al bestätigte, dass diese Mutation nicht nur japanische Probanden, sondern auch Kaukasier betrifft [81]. Dieser Polymorphismus spielt eine Rolle in der MMF- und PPI-Interaktion. Die Frage ist ob dies in der EC-MPS- und PPI-Interaktion ebenfalls von Bedeutung sein könnte. Wir nehmen an dass es, wegen der unterschiedlichen Löslichkeitseigenschaften, keinen Effekt zwischen EC-MPS und PPI gibt. Nichtsdestotrotz sind weitere Studien diesbezüglich notwendig. Allerdings findet sich eine erniedrigte MPA-Plasmakonzentration unter MMF- und PPI-Therapie unabhängig von den beschriebenen Polymorphismen.

Die MPA-Kinetik wird von vielen weiteren Faktoren beeinflusst, wie z.B. der Nieren- und Leberfunktion oder der Komedikation mit Steroiden [28, 60, 82, 83]. Sowohl die Nieren- als auch die Leberfunktion war bei allen unserer Patienten im Normbereich und wich zwischen den beiden Messzeitpunkten nicht ab. 33% der Probanden erhielten eine, bei beiden Messungen konstante, Erhaltungsdosis niedrig-dosierter Steroide (0.1 mg/kg Prednisolon). Im direkten Vergleich der Patienten mit und ohne Steroid-Therapie, konnten wir keine Unterschiede, sowohl in der MPA-Plasma-Konzentration als auch in der IMPDH-Aktivität, feststellen. Deshalb vermuten wir, dass unsere Ergebnisse durch die Steroideinnahme nicht beeinflusst wurden.

Die Daten dieser prospektiven Arbeit zeigten, im Vergleich zu der Studie von Kofler et al mit MMF, keinen Einfluss von PPI auf die Pharmakokinetik von EC-MPS [29, 30]. Zur Bekräftigung dieser vorläufigen Ergebnisse planen wir eine umfangreichere Cross-over-Studie. Hauptpunkte dabei wären eine größere Anzahl an Patienten, eine längere Nachbeobachtungszeit und Probeentnahmen über mindestens 12 Stunden. Wenn man bedenkt dass die MPA-Exposition direkt mit der Inzidenz von akuten Abstoßungsreaktionen und der Entwicklung von Transplantatvaskulopathien einhergeht, haben die Ergebnisse weitreichende klinische Folgen für die Transplantation.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Das Immunsuppressivum EC-MPS (Myfortic®) ist an unserem Transplantationszentrum mittlerweile ein wesentlicher Bestandteil der immunsuppressiven Kombinations-Basis-Therapie bei Patienten nach Herz- und Lungentransplantation.

Vor Kurzem konnte unsere Gruppe erstmalig eine bis dato unbekannte Arzneimittelinteraktion zwischen dem Protonenpumpeninhibitor (PPI) Pantoprazol und MMF (Cellcept®) nachweisen. Pantoprazol hat einen signifikanten inhibitorischen Effekt auf die Abspaltung der Wirksubstanz MPA, vom Immunsuppressivum MMF. Wir konnten belegen, dass die PPI-Komedikation eine bis zu 34% geringere MPA-AUC bewirkt, was ein erhebliches Risiko für eine akute und auch chronische Abstoßungsreaktion darstellt [29]. Da die meisten Patienten eine protektive Substanz gegen gastrointestinale Nebenwirkungen benötigen, war es nicht immer möglich Pantoprazol abzusetzen.

Da das in diesem Rahmen untersuchte EC-MPS eine andere Pharmakokinetik als MMF aufweist, war es Ziel dieser Arbeit, in der Hoffnung auf fehlenden Interaktionen, den Effekt von Pantoprazol auf die Pharmakokinetik von EC-MPS zu erforschen.

Die Studie konnte bei Herz- und Lungentransplantierten zeigen, dass Pantoprazol weder die MPA- noch die IMPDH- Aktivität, bei mit EC-MPS-behandelten Patienten, beeinflusst. EC-MPS gibt den Wirkstoff im Dünndarm und nicht pH-abhängig im Magen (wie MMF) ab, weshalb keine Interaktionen mit gastroprotektiven Substanzen auftreten. Diese Tatsache hat zur Folge, dass unter EC-MPS trotz der, bei einigen Patienten notwendigen, PPI-Komedikation konstante MPA-Plasmaspiegel garantiert werden können und somit die Inzidenz von akuten und auch chronischen Abstoßungen minimiert wird. Denn wie bereits durch mehrere Studien belegt, korreliert das Auftreten akuter und chronischer Abstoßungsreaktionen mit der Gesamtexposition von MPA [14-23].

Zum aktuellen Zeitpunkt haben die Arbeiten zum Thema PPI-MMF-EC-MPS unsere alltägliche Handlungsweise in der Transplantationsmedizin entsprechend beeinflusst. Da 81% aller herztransplantierten Patienten ein Jahr nach Transplantation MMF als immunsuppressive Basistherapie in Kombination mit einem Calcineurininhibitor erhalten [2, 84], ist diese bis dato unbekannte Arzneimittelinteraktion zwischen PPI und MMF von immenser Bedeutung. Die Transplantationsmediziner haben den Transplantierten jahrelang PPI als Dauermedikation verabreicht, ohne von dieser Medikamenteninteraktion mit MMF zu wissen. In der Alltäglichkeit des Transplantationszentrums Großhadern wird nun die Notwendigkeit einer PPI-Therapie kritisch hinterfragt und es erfolgt nach dem ersten Transplantationsjahr ein Absetzversuch von PPI mit entsprechender Aufklärung der Patienten unter MMF-Therapie. Bei ca. 40% aller Transplantierten kommt es nach Absetzen der PPI-Therapie zu gastrointestinalen Beschwerden [25]. Bei diesen Patienten muss entweder die MMF-Dosis erhöht werden um eine ausreichend protektive MPA-AUC zu erreichen oder es kann eine Umstellung auf EC-MPS erfolgen, da hier keine Interaktion mit PPI stattfindet.

Ziel unserer Bestrebung ist es, die akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen an transplantierten Organen zu reduzieren um das Langzeitüberleben nach Transplantation zu verbessern. Durch Optimierung des Therapieregimes und Wissen über Arzneimittelinteraktionen können wir weiter die Lebensqualität unserer Transplantierten optimieren.

Die Balance zwischen zu geringer Immunsuppression mit konsekutiven Abstoßungen und zu viel Immunsuppression mit Gefahr von mehr Infektionen, Malignomen oder Nierenfunktionsverschlechterung unter Calcineurininhibitoren verlangt, von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten, ein großes Fingerspitzengefühl und viel Erfahrung. Aber was diese Thema anbelangt, ist in der internationalen Transplantationsgemeinschaft das letzte Wort noch lange nicht gesprochen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-nine Official Adult Heart Transplant Report-2012*. J Heart Lung Transplantation 2012; **31**(10):1052-64
2. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al. *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report-2009*. J Heart Lung Transplantation 2009; **28**(10): p. 1007-22.
3. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, et al. *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report--2008*. J Heart Lung Transplantation 2008; **27**(9): p. 943-56.
4. Armitage JM, Kormos RL, Morita S, et al. *Clinical trial of FK 506 immunosuppression in adult cardiac transplantation*. The Annals of thoracic surgery 1992; **54**(2): p. 205-10; discussion 210-1.
5. Schmauss D, Weis M. *Cardiac allograft vasculopathy: recent developments*. Circulation 2008; **117**(16): p. 2131-41.
6. Mitchell RN, Libby P. *Vascular remodeling in transplant vasculopathy*. Circulation research 2007; **100**(7): p. 967-78.
7. Knoop C, Estenne M. *Chronic allograft dysfunction*. Clinics in chest medicine 2011; **32**(2): p. 311-26.
8. Behr J, Hatz R, Überfuhr AP, et al. *O2 Report - Die Lungentransplantation*, 2006. Deutsche Selbsthilfegruppe für Sauerstoff-Langzeit-Therapie (LOT) e.V.
9. Bühling KJ, Lepenies J, Witt K. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag München 2008.
10. Sheu BF, Lee CC, Young YR, et al. *Delayed-onset bronchiolitis obliterans with organising pneumonia associated with massive acetic acid steam inhalation*. Thorax, 2008; **63**(6): p. 570.
11. Rupperecht H, Burchardi C, Mistry-Burchardi N, et al. *Immunosuppression*. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag München 2009.
12. Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, et al. *Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion*. Scandinavian J Immunology 1991; **33**(2): p. 161-73.
13. Land WG. *Immunosuppressive Therapie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2006.
14. De Nofrio D, Loh E, Kao A, et al. *Mycophenolic acid concentrations are associated with cardiac allograft rejection*. J Heart Lung Transplantation 2000; **19**(11): p. 1071-6.
15. Gajarski RJ, Crowley DC, Zamberlan MC, et al. *Lack of correlation between MMF dose and MPA level in pediatric and young adult cardiac transplant patients: does the MPA level matter?* American journal of transplantation 2004; **4**(9): p. 1495-500.
16. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. *Clinical efficacy and toxicity profile of tacrolimus and mycophenolic acid in relation to combined long-term pharmacokinetics in de novo renal allograft recipients*. Clinical pharmacology and therapeutics 2004; **75**(5): p. 434-47.
17. Pillans PI, Rigby RJ, Kubler P, et al. *A retrospective analysis of mycophenolic acid and cyclosporin concentrations with acute rejection in renal transplant recipients*. Clinical biochemistry 2001; **34**(1): p. 77-81.
18. Yamani MH, Starling RC, Goormastic M, et al. *The impact of routine mycophenolate mofetil drug monitoring on the treatment of cardiac allograft rejection*. Transplantation 2000; **69**(11): p. 2326-30.
19. Sanchez-Fructuoso AI, de la Higuera MA, Giorgi M, et al. *Inadequate mycophenolic acid exposure and acute rejection in kidney transplantation*. Transplantation proceedings 2009; **41**(6): p. 2104-5.
20. Golshayan D, Pascual M, Vogt B. *Mycophenolic acid formulations in adult renal transplantation - update on efficacy and tolerability*. Therapeutics and clinical risk management 2009; **5**(4): p. 341-51.

21. van Gelder T, Silva HT, de Fijter H, et al. *How delayed graft function impacts exposure to mycophenolic acid in patients after renal transplantation*. Therapeutic drug monitoring 2011; **33**(2): p. 155-64.
22. van Gelder T, Tedesco Silva H, de Fijter JW, et al. *Renal transplant patients at high risk of acute rejection benefit from adequate exposure to mycophenolic acid*. Transplantation 2010; **89**(5): p. 595-9.
23. Laftavi MR, Hai F, Laftavi H, et al. *Mycophenolic acid dose reductions result in poor long-term renal allograft survival: comparison between mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil*. Transplantation proceedings 2011; **43**(2): p. 478-81.
24. Schlitt HJ. *Lebensqualität nach Transplantation: Möglichkeiten und Grenzen einer maßgeschneiderten Immunsuppression*. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2006.
25. Diaz B, Gonzalez Vilchez F, Almenar L, et al. *Gastrointestinal complications in heart transplant patients: MITOS study*. Transplantation proceedings 2007; **39**(7): p. 2397-400.
26. Kaczmarek I, Ertl B, Schmauss D, et al. *Preventing cardiac allograft vasculopathy: long-term beneficial effects of mycophenolate mofetil*. J Heart Lung Transplantation 2006; **25**(5): p. 550-6.
27. Meiser BM, Pfeiffer M, Schmidt D, et al. *Combination therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil following cardiac transplantation: importance of mycophenolic acid therapeutic drug monitoring*. J Heart Lung Transplantation 1999; **18**(2): p. 143-9.
28. Sanford M, Keating GM. *Enteric-coated mycophenolate sodium: a review of its use in the prevention of renal transplant rejection*. Drugs 2008; **68**(17): p. 2505-33.
29. Kofler S, Deutsch MA, Bigdeli AK, et al. *Proton pump inhibitor co-medication reduces mycophenolate acid drug exposure in heart transplant recipients*. J Heart Lung Transplantation 2009; **28**(6): p. 605-11.
30. Kofler S, Shvets N, Bigdeli AK, et al. *Proton pump inhibitors reduce mycophenolate exposure in heart transplant recipients-a prospective case-controlled study*. American Journal of Transplantation 2009; **9**(7): p. 1650-6.
31. Allison AC, Eugui EM. *Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action*. Immunopharmacology 2000; **47**(2-3): p. 85-118.
32. Kulke H. *Einwirkungen auf Abwehrfunktionen - Besondere Aspekte bei Organtransplantation*. Scripta norica Compendium. Verlag DE Wachholz KG Stuttgart 2006.
33. Allison AC, Eugui EM. *Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF)*. Clinical transplantation 1996; **10**(1 Pt 2): p. 77-84.
34. Garcia RC, Leoni P, Allison AC. *Control of phosphoribosylpyrophosphate synthesis in human lymphocytes*. Biochemical and biophysical research communications 1977; **77**(3): p. 1067-73.
35. Allison AC, Eugui EM. *Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and an ester prodrug, mycophenolate mofetil*. Immunological reviews 1993; **136**: p. 5-28.
36. Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan R, et al. *Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies*. American Journal of Transplantation 2003; **3**(5): p. 534-42.
37. Gabardi S, Tran JL, Clarkson MR. *Enteric-coated mycophenolate sodium*. The Annals of pharmacotherapy 2003; **37**(11): p. 1685-93.
38. Bohler T, Canivet C, Galvani S, et al. *Pharmacodynamic monitoring of the conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in stable kidney-allograft recipients*. International immunopharmacology 2008; **8**(5): p. 769-73.
39. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, et al. *Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients*. American Journal of Transplantation 2004; **4**(2): p. 231-6.
40. Granger DK. *Enteric-coated mycophenolate sodium: results of two pivotal global multicenter trials*. Transplantation proceedings 2001; **33**(7-8): p. 3241-4.
41. Salvadori M. *Therapeutic equivalence of mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients*. Transplantation proceedings 2001; **33**(7-8): p. 3245-7.

42. Neumayer HH, Curtis J, Knoll G, et al. *Stable renal transplant patients on mycophenolate mofetil can be safely switched to enteric-coated mycophenolate sodium*, in *XIX Int Congr Transplant Soc 2002*: Miami, USA.
43. Budde K, Curtis J, Knoll G, et al. *Stable renal transplant patients on mycophenolate mofetil can be safely switched to enteric-coated mycophenolate sodium: 12-month data of a prospective randomized trial*. *American Journal of Transplantation* 2003.
44. Budde K, Curtis J, Knoll G, et al. *Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study*. *American Journal of Transplantation* 2004; **4**(2): p. 237-43.
45. Schmouder RA, Arns W, Merkel F, et al. *Pharmacokinetics of ERL080A: a new enteric-coated formulation of mycophenolic acid-sodium*, in *18th Congr Am Soc Transplant 1999*: Chicago, USA.
46. Arns W, Gies M, Choi L, et al. *Absorption characteristics of EC-MPS--an enteric-coated formulation of mycophenolic sodium*. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2006; **44**(8): p. 375-85.
47. Budde K, Bauer S, Hambach P, et al. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil in maintenance renal transplant patients*. *American journal of transplantation* 2007; **7**(4): p. 888-98.
48. Arns W, Breuer S, Choudhury S, et al. *Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil*. *Clinical transplantation* 2005; **19**(2): p. 199-206.
49. Shaw LM, Holt DW, Oellerich M, et al. *Current issues in therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: report of a roundtable discussion*. *Therapeutic drug monitoring* 2001; **23**(4): p. 305-15.
50. Agency EM. *Myfortic mycophenolate sodium: summary of product characteristics [online]*. 2008 Mar 10; Available from: <http://www.emc.medicines.org.uk>.
51. Novartis. *Myfortic®: prescribing information [online]*. 2008 Mar 10; Available from: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/050791s001lbl.pdf>.
52. Budde KG, Glander P, Braun K, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate mofetil and mycophenolate sodium in stable renal allograft recipients*, in *XIX Int Congr Transplant Soc 2002*: Miami, USA.
53. Smak Gregoor PJ, de Sevaux RG, Ligtenberg G, et al. *Withdrawal of cyclosporine or prednisone six months after kidney transplantation in patients on triple drug therapy: a randomized, prospective, multicenter study*. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002; **13**(5): p. 1365-73.
54. Budde K, Glander P, Schuhmann R, et al. *Conversion from cyclosporine to everolimus leads to better renal function and to profound changes in everolimus and mycophenolate metabolism*, in *World Transplant Congress: The First Joint International Transplant Meeting 2006 Jul 22-27*: Boston.
55. Arns W, Glander P, Schuhmann R, et al. *Conversion from tacrolimus to everolimus does not influence the pharmacokinetic but increases pharmacodynamic response of mycophenolate sodium in renal transplant patients*, in *World Transplant Congress: The First Joint International Transplant Meeting 2006 Jul 22-27*: Boston.
56. Puig JM, Mir M, Marin M, et al. *Correlation between mycophenolate mofetil (MMF) and enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) pharmacokinetic profile in stable renal transplant patients treated with tacrolimus without steroids*, in *13th Congress of the European Society for Organ Transplantation and the 15th European Transplant Coordinators Organization 2007 Sep 29-30*: Prague.
57. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Minnick P, et al. *Randomized calcineurin inhibitor cross over study to measure the pharmacokinetics of co-administered enteric-coated mycophenolate sodium*. *Clinical transplantation* 2005; **19**(4): p. 551-8.
58. Staatz CE, Tett SE. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients*. *Clinical pharmacokinetics* 2007; **46**(1): p. 13-58.
59. Mai I, Stormer E, Bauer S, et al. *Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients*. *Nephrology, dialysis, transplantation* 2003; **18**(4): p. 819-22.

60. Cattaneo D, Perico N, Gaspari F et al. *Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation*. *Kidney international* 2002; **62**(3): p. 1060-7.
61. Budde K, Glander P, Kramer BK et al. *Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in maintenance renal transplant recipients receiving tacrolimus: clinical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic outcomes*. *Transplantation* 2007; **83**(4): p. 417-24.
62. Pieper AK, Buhle F, Bauer S, et al. *The effect of sevelamer on the pharmacokinetics of cyclosporin A and mycophenolate mofetil after renal transplantation*. *Nephrology, dialysis, transplantation* 2004; **19**(10): p. 2630-3.
63. Bullingham R, Shah J, Goldblum R, et al. *Effects of food and antacid on the pharmacokinetics of single doses of mycophenolate mofetil in rheumatoid arthritis patients*. *British journal of clinical pharmacology* 1996; **41**(6): p. 513-6.
64. Kuypers DR, Verleden G, Naesens M, et al. *Drug interaction between mycophenolate mofetil and rifampin: possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase*. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2005; **78**(1): p. 81-8.
65. Gimenez F, Foeillet E, Bourdon O, et al. *Evaluation of pharmacokinetic interactions after oral administration of mycophenolate mofetil and valaciclovir or aciclovir to healthy subjects*. *Clinical pharmacokinetics* 2004; **43**(10): p. 685-92.
66. Naderer OJ, Dupuis RE, Heinzen EL, et al. *The influence of norfloxacin and metronidazole on the disposition of mycophenolate mofetil*. *Journal of clinical pharmacology* 2005; **45**(2): p. 219-26.
67. Karow T. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 2010: Karow, T. 4.
68. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. ed. E. GmbH: Urban & Fischer Verlag München 2009.
69. Shipkova M, Niedmann PD, Armstrong VE, et al. *Simultaneous determination of mycophenolic acid and its glucuronide in human plasma using a simple high-performance liquid chromatography procedure*. *Clinical chemistry* 1998; **44**(7): p. 1481-8.
70. Bruhn. *Labormedizin: Indikationen, Methodik und Laborwerte*. Schattauer GmbH 2008.
71. Thomas L. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. TH-Books 2008.
72. Yang L, Wieland E, Shipkova M. *A simple and rapid high-performance liquid chromatographic procedure for determination of inosine-5'-monophosphate dehydrogenase activity in isolated human mononuclear blood cells*. *Therapeutic drug monitoring* 2005; **27**: p. 153-64.
73. Glander P, Sombogaard F, Budde K, et al. *Improved assay for the nonradioactive determination of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase activity in peripheral blood mononuclear cells*. *Therapeutic drug monitoring* 2009; **31**(3): p. 351-9.
74. Glander P, Braun KP, Hambach P, et al. *Non-radioactive determination of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase (IMPDH) in peripheral mononuclear cells*. *Clinical biochemistry* 2001; **34**(7): p. 543-9.
75. Sommerer C, Muller-Krebs S, Schaier M, et al. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of enteric-coated mycophenolate sodium: limited sampling strategies and clinical outcome in renal transplant patients*. *British journal of clinical pharmacology* 2010; **69**(4): p. 346-57.
76. Miura M, Satoh S, Inoue K, et al. *Influence of lansoprazole and rabeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics one year after renal transplantation*. *Therapeutic drug monitoring* 2008; **30**(1): p. 46-51.
77. Rupprecht K, Schmidt C, Raspe A, et al. *Bioavailability of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium is differentially affected by pantoprazole in healthy volunteers*. *Journal of clinical pharmacology* 2009; **49**(10): p. 1196-201.
78. Lidgate D, Brandl M, Holper M, et al. *Influence of ferrous sulfate on the solubility, partition coefficient, and stability of mycophenolic acid and the ester mycophenolate mofetil*. *Drug development and industrial pharmacy* 2002; **28**(10): p. 1275-83.
79. Yacyszyn BR, Thomson AB. *The clinical importance of proton pump inhibitor pharmacokinetics*. *Digestion* 2002; **66**(2): p. 67-78.

80. Pisupati J, Jain A, Burckart G, et al. *Intraindividual and interindividual variations in the pharmacokinetics of mycophenolic acid in liver transplant patients*. Journal of clinical pharmacology 2005; **45**(1): p. 34-41.
81. Hunfeld NG, Mathot RA, Touw DJ, et al. *Effect of CYP2C19\*2 and \*17 mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians*. British journal of clinical pharmacology 2008; **65**(5): p. 752-60.
82. Tredger JM, Brown NW, Adams J, et al. *Monitoring mycophenolate in liver transplant recipients: toward a therapeutic range*. Liver transplantation 2004; **10**(4): p. 492-502.
83. Galiwango PJ, Delgado DH, Yan R, et al. *Mycophenolate mofetil dose reduction for gastrointestinal intolerance is associated with increased rates of rejection in heart transplant patients*. J Heart Lung Transplantation 2008; **27**(1): p. 72-7.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

AcMPAG	Mycophenolate Acyl-Glucuronide
ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
AUC	Area under the concentration time curve
CAV	Cardiac allograft vasculopathy (Transplantatvaskulopathie)
CEDIA	Cloned enzyme donor immunoassay
$C_{max}$	Maximalkonzentration
CMV	Cytomegalie-Virus
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
hsCRP	hoch-sensitives C-reaktives Protein
CYP	Cytochrom P
dATP	Desoxyadenosintriphosphat
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
DNA	Desoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EC-MPS	Enteric-coated Mycophenolat-Natrium
(Myfortic®)EMIT	Enzyme-multiplied immunoassay technique
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
GERD	Gastroesophageal reflux disease (Gastroösophageale Refluxerkrankung)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GMP	Guanosinmonophosphat
GTP	Guanosintriphosphat
$H^+K^+$ -ATPase	$H^+K^+$ -Adenosintriphosphatase
HPLC	High performance liquid chromatography
HTx	Herztransplantation
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
IMP	Inosinmonophosphat
IMPDH	Inosinmonophosphat-Dehydrogenase
$IMPDH_{min}$	Minimale IMPDH-Konzentration
$IMPDH T_{min}$	Zeitpunkt der geringsten IMPDH-Konzentration
ISHLT	The International Society for Heart & Lung Transplantation
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells
PBS	Phosphate buffered saline
PRPP	5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat-Synthetase
LC-MS/MS	Selective liquid chromatographic-tandem mass spectrometric

LTx	Lungentransplantation
MDR	Multidrug resistance (Resistenz gegenüber mehreren Wirkstoffen)
MMF	Mycophenolatmofetil (Cellcept®)
MPA	Mycophenolsäure
MPA $C_{max}$	Maximale MPA-Konzentration
MPAG	Glucuronidierte Mycophenolsäure
MPA-Natrium	Mycophenolat-Natrium
MPA $T_{max}$	Zeitpunkt der maximalen MPA-Konzentration
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disorders (Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung.)
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
$T_{max}$	Zeitpunkt der maximalen Konzentration
TVP	Transplantatvaskulopathie
Tx	Transplantation
UGT	Uridindiphosphat-Glukuronosyltransferase
XMP	Xanthin-5'-Monophosphatase

## 9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei denjenigen Menschen recht herzlich bedanken, die mich während der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben und deren Hilfe zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Mein Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Steinbeck und Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Bruno Reichart die es mir ermöglichten, an ihren Kliniken diese Arbeit durchzuführen.

Insbesondere gilt mein herzlicher Dank aber meiner, über alle Maße engagierten und fürsorglichen, Betreuerin PD Dr. med. Sieglinde Kofler für die Vergabe des Themas und die stets intensive Förderung.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Frau Dr. med. Maria Shipkova, Frau Zeljka Sisic und Herrn PD Dr. med. Michael Vogeser für die laborchemische Bearbeitung der Proben bedanken.

Herrn PD Ingo Kaczmarek, Herrn PD Dr. med. Hae-Young Sohn und Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Behr gilt, für die Unterstützung bei der Akquirierung der Studienpatienten und die Hilfestellung bei allen fachspezifischen Fragestellungen, mein herzlicher Dank.

Ferner möchte ich den herz- und lungentransplantierten Patienten des Klinikums Großhadern und der Medizinischen Klinik Ziemssenstraße, für ihre Geduld und Bereitschaft zur Mitarbeit, meinen Dank aussprechen. Neben den bereits Erwähnten, möchte ich allen Mitarbeitern der herzchirurgischen Transplantationsambulanz der beiden Kliniken München-Großhadern und Medizinische Klinik Ziemssenstraße meinen Dank sagen.

Der größte Dank aber geht an meinen Vater Erich Wolf, der mir meinen Traum vom Studium ermöglichte, mich immer unterstützt und an mich geglaubt hat.

