

Frank Wihler  
Dr. med.

**THERAPIE DER ARTERIELLEN HYPERTONIE NACH HERZTRANSPLANTATION MIT DEM  
CALCIUMANTAGONISTEN GALLOPAMIL EINFLUSS AUF CICLOSPORIN-  
VOLLBLUTKONZENTRATION UND NIERENFUNKTION**

GEBOREN AM 24.6.1965 IN KARLSRUHE

3 STAATSEXAMEN AM 14.5.1997 AN DER KARL RUPRECHT UNIVERSITÄT HEIDELBERG

PROMOTIONSFACH: INNERE MEDIZIN

DOKTORVATER: Prof. Dr. med. Wolfgang Schöls

Die Einführung des Immunsuppressivums Ciclosporin bedeutete einen großen Fortschritt in der Prophylaxe akuter Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation. Die immunsuppressive Therapie mit Ciclosporin wird jedoch häufig durch die Entwicklung einer schwer behandelbaren arteriellen Hypertonie und einer progredienten Niereninsuffizienz kompliziert. In Anbetracht der oft beobachteten Tachykardie nach Herztransplantation erscheint der Einsatz frequenzneutraler, eher bradykardisierender Calciumantagonisten (Gallopamil-Typ) zur antihypertensiven Therapie sinnvoll.

Es konnte gezeigt werden, dass bei unseren 15 Studienpatienten nach 2 Wochen bereits eine signifikante Senkung des arteriellen Blutdrucks erreicht werden konnte (RR systolisch liegend  $p < 0,0001$ , RR systolisch stehend  $p < 0,005$ , RR diastolisch liegend  $p < 0,002$ , RR diastolisch stehend  $p < 0,0048$ ). Nach 3 Monaten waren die Ergebnisse weiterhin signifikant niedriger (RR systolisch liegend  $p < 0,0001$ , RR systolisch stehend  $p < 0,0011$ , RR diastolisch liegend  $p < 0,0001$ , RR diastolisch stehend  $p < 0,0001$ ). Nach einer Langzeittherapie von 1,5 Jahren gab es nur noch eine tendenzielle Verbesserung, jedoch insgesamt einen konstanteren Blutdruckverlauf (RR systolisch liegend  $p < 0,0964$ , RR systolisch stehend  $p < 0,0617$ , RR diastolisch liegend  $p < 0,072$ , RR diastolisch stehend  $p < 0,0996$ ).

Die Wirkung von Gallopamil auf die Herzfrequenz war, wie wir zeigen konnten, hochsignifikant. Vor Beginn der Therapie lagen die im Liegen erfassten Werte im Mittel bei 96/min, nach dreimonatiger Therapie bereits bei 86/min und nach 1,5 Jahren bei durchschnittlich 80/min ( $p < 0,0007$ ). Die Werte im Stehen waren vor Beginn der Therapie im Mittel bei 98/min, nach 3 Monaten bei 89/min, und am Ende der Studie nach 1,5 Jahren bei durchschnittlich 84/min ( $p < 0,0001$ ). Wir erreichten somit eine konstante Verbesserung auf lange Sicht.

Bei bekannter Interaktion verschiedener Calciumantagonisten mit Ciclosporin sollte, neben dem Effekt auf den arteriellen Blutdruck, in einer geplanten offenen, prospektiven klinischen Studie der Einfluss der oralen Gallopamil-Medikation (Procorum retard<sup>®</sup>, 2x100 mg/die) auf die Ciclosporin-Vollblutkonzentration während der therapeutischen Gabe beider Arzneimittel bei 15 herztransplantierten Patienten untersucht werden.

Wir erreichten bei unseren Studienpatienten eine signifikante Reduzierung der mittleren Ciclosporindosis unter Gallopamil-Therapie bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung eines therapeutischen Ciclosporinspiegels ( $p = 0,0001$ ). Die Ciclosporindosis konnte von  $284 \pm 63$  mg/day (U1) auf  $210 \pm 43$  mg/day (U6) bzw.  $206 \pm 22$  mg/day (U7) reduziert werden.

Von Gallopamil war ein nephroprotektiver Effekt bei nierentransplantierten Patienten bekannt. Durch Bestimmung der Creatinin-Clearance und der Proteinausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin wie auch durch nuklearmedizinische Clearancebestimmungen (tubuläre Nierenfunktion-<sup>99</sup>Tc-MAG3-Clearance, glomeruläre Nierenfunktion-Cr-51-EDTA-

Clearance) wurde die Nierenfunktion bei unseren herztransplantierten Patienten vor Therapiebeginn, nach dreimonatiger Therapie und nach eineinhalb Jahren mit Gallopamil erfasst. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass durch eine Reduzierung der Einnahmedosis von Ciclosporin um 25% kurzfristig eine Verbesserung der Nierenfunktion erreicht werden konnte. Die Kreatinin-Clearance-Werte verbesserten sich signifikant von 71,8 ml/min auf 100 ml/min ( $p < 0,048$ ) nach einem Behandlungszeitraum von 1,5 Jahren.

Eine Verschlechterung der Nierenfunktion konnte mit Gallopamil aufgehalten werden.

Für die Untersuchungen wurde an sieben ambulanten Terminen (zu Beginn, nach einer, nach zwei, nach drei und nach vier Wochen sowie nach drei Monaten und nach eineinhalb Jahren) mittels körperlicher Untersuchung (einschließlich mehrfacher Blutdruck- und Pulsmessungen), Ableitung eines EKG und Blutuntersuchung (Ciclosporin A-Vollblutkonzentration, Elektrolyte, Nierenwerte und als zusätzliches Sicherheitslabor Blutbild und klinische Chemie) die Effektivität der Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung ermittelt und gegebenenfalls die Ciclosporin A-Tagesdosis angepasst.

Bei einigen ausgewählten Patienten, die sich am Anfang und Ende der klinischen Prüfung zur Bestimmung der Ciclosporin A-Tageskinetik mit HPLC über 12 Stunden bereit erklärten, wurden zusätzliche Ciclosporinkinetiken vorgenommen.

Hierfür wurde ein spezifisches Analyseverfahren zur Bestimmung der Ciclosporin A-Vollblutkonzentration angewandt. Hierbei stellten wir fest, dass sich die Ciclosporin-Peaks durch Gallopamil-Therapie zeitlich nach vorne verschieben und es somit zu einer Zunahme von AUC von Ciclosporin A kommt, wodurch es möglich wird, die Dosismenge von Ciclosporin einzusparen.