

Eva-Maria Kruck  
Dr. med. dent.

## **Pharmakodynamisches Monitoring als prognostischer Indikator für Ciclosporin A-induzierte Gingivawucherungen**

Geboren am 31.01.1979 in Tübingen  
Staatsexamen am 28.06.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Mund-Zahn-Kieferheilkunde  
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. dent. Bettina Dannewitz

Der Wirkstoff Ciclosporin A als wichtiges Basisimmunsuppressivum in der medikamentösen Therapie nach Organtransplantationen gilt als ein „Critical-Dose-Pharmakon“ mit geringer therapeutischer Breite und ausgeprägter pharmakokinetischer Variabilität. Deshalb sollte die Ciclosporin A-Behandlung unter einem fortlaufenden therapeutischen Medikamentenmonitoring erfolgen. Neben den konventionell für das therapeutische Medikamentenmonitoring gebräulichen pharmakokinetischen Parametern, wie die Bestimmung des Ciclosporin A-Vollblut- bzw. Serumspiegel, wird auch die Anwendung von pharmakodynamischen Faktoren evaluiert, mit denen es möglich ist, die biologische Wirkung von Ciclosporin A und damit das Ausmaß der Immunsuppression individuell präziser zu bestimmen.

Die Ätiologie von Ciclosporin A-induzierten Gingivawucherungen besteht vermutlich aus zahlreichen Faktoren. Dabei wurde in klinischen Studien vor allem die Assoziation von pharmakokinetischen Parametern und Gingivawucherungen betrachtet, der Zusammenhang zwischen pharmakodynamischen Parametern und Ciclosporin A-induzierten Gingivawucherungen wurde bislang noch nicht untersucht.

Mit der vorliegenden Studie sollte ermittelt werden, ob eine mögliche Assoziation zwischen dem Auftreten und der Ausprägung von Ciclosporin A-induzierten Gingivawucherungen und der residualen Expression NFAT (Nuclear Factor of Activated T-Cells)-regulierter Gene (Interleukin 2, Interferon- $\gamma$  und Granulozyten-Makrophagen Kolonie-stimulierender Faktor) als spezifischen pharmakodynamischen Parameter der Ciclosporin A-Therapie besteht. Darüber hinaus wurden pharmakokinetische Parameter, parodontale Variablen und demographische Parameter als Nebenzielkriterien erhoben.

Im Vorfeld der Studie wurde ein einfaches, orales Screening auf Anzeichen für Gingivawucherungen bei Patienten nach Nierentransplantation und Ciclosporin A-Medikation durchgeführt. Insgesamt konnten 144 Patienten im Nierenzentrum des Universitätsklinikums Heidelberg untersucht werden, davon zeigten 35 Patienten (24,3%) variable Ausprägungen von Wucherungen der Gingiva. Um einen Zusammenhang zwischen pharmakodynamischen Parametern und Ciclosporin A-induzierten Gingivawucherungen zu evaluieren, wurden 36 der gescreenten Patienten eingehender untersucht. Dabei wurden die Patienten entsprechend der Schwere der Wucherung als Responder (17 Patienten) bzw. Non-Responder (19 Patienten) klassifiziert. Während sich bei dem Vergleich der beiden Gruppen kein ausgeprägter Zusammenhang bezüglich der gemessenen pharmakokinetischen Parameter und der Gingivawucherungen zeigte, war die Expression NFAT-regulierter Gene bei den Respondern (7,88%) signifikant geringer als bei den Non-Respondern (18,11%). Die gruppenunabhängige Analyse belegte, dass die Expression NFAT-regulierter Gene statistisch signifikant invers mit der Ausprägung der Gingivawucherung korrelierte. Auch für den Entzündungsgrad der Gingiva

und die Ciclosporin A-Konzentration im Speichel konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Mit diesen drei Faktoren ließ sich zu ca. 62% die beobachtete Variabilität der Ausprägung von Gingivawucherungen erklären. Die Erkenntnisse dieser Arbeit können zukünftig dazu genutzt werden, Patienten mit einem erhöhten Risiko für Gingivawucherungen besser zu identifizieren.