

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine prospektive, nicht kontrollierte Therapiestudie zum Einsatz von Beta-Rezeptorenblockern in der Behandlung der Herzinsuffizienz im Kindesalter zusätzlich zur Standardmedikation mit Digoxin, Diuretika und ACE-Inhibitoren durchgeführt. Für die Untersuchung wurde der Beta-Rezeptorenblocker Carvedilol gewählt, weil es zu Beginn der Studie der einzige Beta-Rezeptorenblocker war, für den in klinischen Studien bei erwachsenen Patienten mit Herzinsuffizienz eine Reduktion der Morbidität und der Letalität gezeigt worden war.

Die Herzinsuffizienz ist im Kindesalter eine seltene Erkrankung. Die Prognose von pädiatrischen Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie, einer der häufigsten Formen der Herzinsuffizienz im Kindesalter, ist mit einer Fünf-Jahres-Letalität von etwa 80% sehr schlecht. Sind die Patienten mit der Standardtherapie maximal therapiert, bleibt für sie als letzte Option häufig nur eine Herztransplantation. Um auch Kindern mit Herzinsuffizienz die bei Erwachsenen erfolgreich eingesetzte Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern zu ermöglichen, wurden 16 Patienten mit Herzinsuffizienz im Alter von sechs Wochen bis 19 Jahren einschleichend mit Carvedilol therapiert und über sechs Monate untersucht. Um die Therapie mit Carvedilol für diese Patientenpopulation möglichst effektiv und sicher gestalten zu können, wurde bei den pädiatrischen Patienten die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Carvedilol bestimmt.

Für die pharmakokinetischen Untersuchungen wurden zwei Plasmakonzentrations-Zeitprofile durchgeführt. Das erste erfolgte nach Gabe der Testdosis (0,09 mg/kg pro Tag) von Carvedilol, das zweite im Fließgleichgewicht nach Erreichen der Zieldosis (2 x 0,35 mg/kg pro Tag), jeweils über ein Dosierungsintervall von zwölf Stunden. Aus den Plasmaproben wurden sowohl die Racematkonzentrationen durch HPLC-Analyse bestimmt als auch die Carvedilol-Enantiomere mithilfe einer Kapillarelektrophoresemethode getrennt. In der Pharmakokinetik von (R, S)-Carvedilol zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen. Die Halbwertszeit war bei den 0,12 bis 3,50 Jahre alten Patienten im Mittel etwa 1,7-fach kürzer als bei den 5,50 bis 19,3 Jahre alten Patienten und mehr als zwei-fach kürzer als bei 24 bis 37 Jahre alten gesunden Erwachsenen ( $2,2 \pm 0,7$  h versus  $3,8 \pm 0,9$  h bzw. versus  $4,8 \pm 1,7$  h; je  $p < 0,05$ , je  $n = 8$ ). Dies war begleitet von einer Abnahme der auf

das Körpergewicht bezogenen Clearance mit zunehmendem Lebensalter ( $r^2 = 0,25$ ;  $p < 0,05$ ,  $n = 16$ ) und einem Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve ( $r^2 = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ,  $n = 16$ ). Insgesamt zeigte sich also eine schnellere Ausscheidung von Carvedilol bei den jüngeren pädiatrischen Patienten.

Das an der Metabolisierung von Carvedilol hauptsächlich beteiligte Enzym Zytochrom-P450-2D6 (CYP2D6) weist aufgrund eines genetischen Polymorphismus in der Bevölkerung sehr unterschiedliche Aktivität auf. Daher wurden die Patienten vor Beginn der Therapie bezüglich der Kapazität dieses Enzyms phänotypisiert und genotypisiert. So konnte der Einfluss der Enzymaktivität auf die Pharmakokinetik von Carvedilol untersucht werden. Die metabolische Kapazität von CYP2D6 bestimmte wesentlich die (R, S)-Carvedilol-Exposition ( $r^2 = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ,  $n = 13$ ). Innerhalb des Studienkollektivs und auch bei Untersuchung weiterer 57 Probanden im Alter von 0,5 bis 77 Jahren war die Enzymaktivität jedoch unabhängig vom Lebensalter. Die schnellere Ausscheidung von Carvedilol bei den jüngeren Patienten war also nicht durch eine höhere Enzymaktivität begründet. Wahrscheinlich erklärt sich die schnellere Elimination durch ein bei Kindern relativ zum Körpergewicht größeres Lebervolumen, wodurch auch der hepatische Blutfluss in dieser Altersgruppe größer ist als bei älteren Patienten.

Die pharmakodynamischen Untersuchungen ergaben folgende Ergebnisse: Der Einfluss von Carvedilol auf die Herzfrequenz verhielt sich unerwartet. Während bei den jüngeren Patienten bereits in der Aufsättigungsphase innerhalb der ersten zehn Tage der Therapie die Herzfrequenz maximal gesenkt war, zeigte die Herzfrequenz der älteren pädiatrischen Patienten erst nach Gabe der Zieldosis, etwa einen Monat nach Therapiebeginn, eine maximale Senkung. Dies wies auf einen grundsätzlichen altersabhängigen Unterschied in der Pharmakodynamik von Carvedilol hin. Zur Quantifizierung wurden über ein pharmakokinetisch/pharmakodynamisches Modelling nicht nur die (R, S)-Carvedilolkonzentrationen, sondern auch die (S)-Carvedilolkonzentrationen mit den zeitgleich gemessenen Herzfrequenzwerten korreliert, denn die Herzfrequenzreduktion wird maßgeblich durch (S)-Carvedilol hervorgerufen. Es zeigte sich bei den jüngeren Patienten eine etwa dreifach höhere Potenz von (S)- und (R, S)-Carvedilol zur Senkung der Herzfrequenz als bei den älteren Patienten ( $EC_{50}$  (R, S)-Carvedilol =  $3,62 \pm 2,04 \mu\text{g/l}$  versus  $10,8 \pm 1,78 \mu\text{g/l}$ ;  $p < 0,05$ ,  $n = 8$  bzw.  $n = 6$ ). Gleichmaßen wurde auch der Blutdruck mit den (R, S)-Carvedilol-

Konzentrationen korreliert. Die maximale Senkung des Blutdrucks war bei den jüngeren Patienten im Mittel etwa 1,6-fach größer als bei den Kindern und Jugendlichen ( $33,3 \pm 12,1\%$  versus  $20,5 \pm 11,1\%$ ,  $p < 0,05$ , je  $n = 8$ ). Beide pharmakodynamischen Parameter zeigten also altersabhängige Unterschiede.

Sowohl eine frühere Senkung der Herzfrequenz als auch eine größere Abnahme des Blutdrucks können die Auswurfleistung des Herzens beeinflussen. Daher wurden die monatlich echokardiographisch ermittelten Ejektionsfraktionen, die sich insgesamt von  $35 \pm 14\%$  auf  $56 \pm 17\%$  ( $p < 0,05$ , je  $n = 12$ ) besserten, über die sechs Monate der Therapie aufgetragen und zwischen den beiden Altersgruppen verglichen. Dabei zeigte sich ein altersabhängiger Unterschied im Verlauf. Bei den Säuglingen und Kleinkindern war die Ejektionsfraktion bereits nach einem Monat signifikant gegenüber dem Ausgangsbefund angestiegen. Bei den älteren pädiatrischen Patienten zeigte sich der von erwachsenen Patienten bekannte Verlauf. Die Ejektionsfraktion nahm nach einem Monat etwas ab, besserte sich dann im Lauf des zweiten und dritten Monats und war im vierten Monat signifikant höher als der Ausgangswert.

Insgesamt zeigen pädiatrische Patienten mit Herzinsuffizienz unter Carvedilol-Therapie altersabhängige pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede. Weil die jüngeren Patienten Carvedilol schneller eliminieren und gut vertragen, kann sowohl die Aufsättigung in kürzeren Zeitabständen erfolgen als auch die Erhaltungsdosis höher als bei Erwachsenen gewählt werden. Bei den jüngeren Patienten senkte Carvedilol die Herzfrequenz früher und den Blutdruck stärker. Ob dieses in Zusammenhang mit der bei ihnen früher auftretenden Verbesserung der Ventrikelfunktion steht, muss in kontrollierten Studien untersucht werden.