

Sandra Riedinger, geb. Possnig
Dr. med.

Transcutane topische Applikation von Prostaglandin E₁ bei Patienten mit Claudicatio intermittens

Geboren am 23.05.1970 in Pforzheim
Reifeprüfung am 25.04.1989 in Königsbach
Studiengang der Fachrichtung der Medizin vom WS 1991 bis WS 2001
Physikum am 03.09.1993 an der Universität Tübingen
Klinisches Studium in Tübingen
Praktisches Jahr in Karlsbad-Langensteinbach
Staatsexamen am 05.10.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. C. Diehm

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals im Rahmen einer placebokontrollierten, doppelblinden Studie die therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit einer transcutanen topischen Applikation von Prostaglandin E₁-Ethylester bei Patienten mit Claudicatio intermittens untersucht.

Die Daten von insgesamt 49 Patienten aus drei angiologischen Zentren kamen zur Auswertung. Im zahlenmäßig gewichtigsten Prüfzentrum Karlsbad wurden die Daten von 32 Patienten berücksichtigt.

Nach einer medikationsfreien Run-in-Phase applizierten die Patienten in einer 4 wöchigen kontinuierlichen Therapiephase täglich für 8 Stunden ein mit 400 µg Prostaglandin E₁-Ethylester beladenes Pflaster, entsprechend einer Tagesdosis von 80 µg PGE₁ bei einer Freisetzungsrate von 20%, oder Placebo. An die kontinuierliche Behandlungsphase schloß sich eine 4 wöchige Intervalltherapiephase an, in der die Patienten zweimal pro Woche für jeweils 8 Stunden ein mit 400 µg PGE₁EE beladenes Pflaster oder Placebo applizierten. Im Anschluß folgte eine 6 monatige therapiefreie Nachbeobachtungsphase. An insgesamt 13 Terminen stellten sich die Patienten zur Durchführung der festgelegten Untersuchungen vor.

Nach Abschluß der 4 wöchigen kontinuierlichen Behandlungsphase zeigte sich in der Auswertung der Gesamtstudie eine gegenüber der Placebo-Gruppe nicht signifikante Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke in der PGE₁-Gruppe um 47% (Placebo 37%). Am Prüfzentrum Karlsbad ergab sich ebenfalls zu diesem Zeitpunkt eine nicht signifikante Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke in der PGE₁-Gruppe um 52% (Placebo 25%). Die maximale Gehstrecke nahm nach der kontinuierlichen Therapiephase in der PGE₁-Gruppe weder in der Gesamtauswertung mit 52% (Placebo 46%) noch am Prüfzentrum Karlsbad mit 65% (Placebo 36%) signifikant zu.

Nach Ende der 4 wöchigen Intervalltherapiephase konnte in der Gesamtstudie eine signifikante Verbesserung der durchschnittlichen schmerzfreien Gehstrecke in der PGE₁-Gruppe um 90%

vom Ausgangswert festgestellt werden (Placebo 44%). Am Prüfzentrum Karlsbad zeigte sich ebenfalls eine signifikante Zunahme um 105% vom Ausgangswert in der PGE₁-Gruppe gegenüber Placebo (37%). Die durchschnittliche Zunahme der maximalen Gehstrecke zeigte keinen signifikanten Unterschied. In der Gesamtstudie war die maximale Gehstrecke in der PGE₁-Gruppe um 75% (Placebo 46%) verlängert und am Prüfzentrum Karlsbad durchschnittlich um 92% (Placebo 31%).

In der Follow up Phase zeigte sich in der Auswertung der Gesamtstudie eine signifikante Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke in der PGE₁-Gruppe nach 2 Monaten um 92% (Placebo 54%) und nach 4 Monaten um 99% (Placebo 53%) vom Ausgangswert. Nach Abschluß der 6 monatigen Nachbeobachtungsphase zeigte sich in der Verum-Gruppe eine nicht signifikante Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke um 74% (Placebo 74%). Die durchschnittliche maximale Gehstrecke verlängerte sich in der Gesamtstudie nach 2 Monaten um 87% (Placebo 47%) des Ausgangswertes, nach 4 Monaten um 84% (Placebo 55%) und nach 6 Monaten um 92% (Placebo 65%). Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

Am Prüfzentrum Karlsbad ergab sich in der Nachbeobachtungsphase eine Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke in der Verum-Gruppe um 121% (Placebo 47%) vom Ausgangswert, nach 4 Monaten um 120% (Placebo 47%) und nach 6 Monaten um 107% (Placebo 55%). Die durchschnittlichen Zunahmen der schmerzfreien Gehstrecke waren nach allen 3 Abschnitten der Follow up Phase am Prüfzentrum Karlsbad zugunsten der PGE₁-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant. Die durchschnittliche maximale Gehstrecke betrug nach 2 Monaten in der Verum-Gruppe 116% (Placebo 37%) vom Ausgangswert, nach 4 Monaten 98% (Placebo 37%) und nach 6 Monaten 93% (Placebo 43%), und war am Prüfzentrum Karlsbad nach allen 3 Abschnitten der Follow up Phase zugunsten der PGE₁-Gruppe signifikant erhöht.

Es zeigten sich keine signifikanten und klinisch relevanten Veränderungen der peripheren arteriellen Dopplerdrucke im Verlauf der Studie.

Die Auswertung der belastungsinduzierten Schmerzintensität, der Einschätzung des Therapieverlaufs durch den Patienten und der Wirksamkeitsbeurteilung durch den Prüfarzt konnten die Wirksamkeitsaussage anhand der Gehstreckenbestimmung bestätigen.

Die transdermale Applikation von PGE₁-Ethylester zeigte eine hohe therapeutische Sicherheit und gute Verträglichkeit. Kreislaufparameter und Gewicht blieben während der Therapie stabil, bei den Laborparametern zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Unerwünschte Ereignisse wurden in der Gesamtstudie bei 65% der Patienten in der Verum-Gruppe, sowie bei 61% in der Placebo-Gruppe beobachtet, überwiegend handelte es sich um Laborwertveränderungen bei älteren und häufig multimorbiden Patienten. Die Anzahl der 73 UE bei insgesamt 31 Patienten (63%) wird angesichts der Dauer der Studie als unkritisch gesehen. Bei 66% der Patienten in der Verum-Gruppe und bei 43% in der Placebo-Gruppe wurde ein Zusammenhang der unerwünschten Ereignisse mit der Prüfmedikation gesehen. Die UE waren harmlos, weder schwer noch schwerwiegend. Die unter Applikation der Prüfmedikation lokal auftretenden Erytheme und Ödeme haben die Patienten nicht erkennbar irritiert oder belästigt. Die Patienten haben die Pflaster akzeptiert. Erythemscore, Ödemscore und der Score zu den Pflasterbeschwerden bestätigten die lokale Verträglichkeit der Prüfmedikation bei der insgesamt 8 wöchigen Anwendung. Die Verträglichkeit der Prüfmedikation wurde sowohl von den Ärzten als auch von den Patienten als gut bis sehr gut bezeichnet.

Die vorliegende Studie konnte eine überlegene Wirksamkeit der Behandlung mit PGE₁Ethylester-Pflastern gegenüber einer Placebobehandlung durch die wesentlich ausgeprägtere und klinisch relevante Steigerung der Gehleistung zeigen. Die mittleren Gehstrecken nahmen unter PGE₁EE schneller und stärker zu als unter Placebobehandlung. Unter intravenöser PGE₁ Gabe scheint die Steigerung der Gehleistung in den ersten

Behandlungswochen noch ausgeprägter zu sein, im weiteren Verlauf hat eine intravenöse PGE₁-Therapie gegenüber der transcutanen topischen Applikation von PGE₁Ethylester keine erkennbaren Vorteile. Der bei intravenöser PGE₁ Gabe beobachtete Langzeit -effekt konnte bei transdermaler Anwendung bestätigt werden.

Die Studie hat keine Hinweise auf eine eingeschränkte Anwendungssicherheit der PGE₁Ethylester-Pflaster ergeben. Die Hautverträglichkeit stand in einem günstigen Verhältnis zur therapeutischen Sicherheit.