

Zusammenfassung

Julia Alexandra Degering
Dr. med.

Verwendung, Sicherheit und Verträglichkeit von intravenösem Epoprostenol (Veletri®) bei Patient*innen mit schwerer pulmonaler arterieller Hypertonie

Fach/Einrichtung: Zentrum für Pulmonale Hypertonie/ Thoraxklinik Heidelberg
Doktorvater: Prof. Dr. med Ekkehard Grünig

Die pulmonale arterielle Hypertonie ist eine schwerwiegende Erkrankung der arteriellen Lungengefäße und führt unbehandelt zu Rechtsherzinsuffizienz und frühzeitigem Tod. Epoprostenol war das erste spezifische Medikament, das für die Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie zugelassen wurde, da es zu einer signifikanten Verbesserung der Hämodynamik und des Überlebens führt. Epoprostenol ist jedoch bei Raumtemperatur instabil und verfügt über eine sehr kurze Halbwertszeit. Es muss kontinuierlich über eine intravenöse Infusion verabreicht werden, sodass die Anwendung sehr kompliziert ist. Mit Veletri® wurde ein neueres Epoprostenol mit verbesserten biochemischen Eigenschaften entwickelt, dadurch soll die Handhabung für Ärzte*innen und Patient*innen erleichtert werden. Trotz des nachgewiesenen Nutzens bei schweren Formen der pulmonalen arteriellen Hypertonie ist die klinische Erfahrung mit Dosierung, Verabreichung und Handling sehr begrenzt. Ziel dieser Studie war es, die Verträglichkeit, Sicherheit und das Überleben unter Veletri® zu untersuchen und damit die klinische Erfahrung zu erweitern.

Zwischen 2018 und 2020 wurden 15 Patient*innen mit invasiv diagnostizierter pulmonaler arterieller Hypertonie in die vorliegende sechsmonatige prospektive AMG-Beobachtungsstudie eingeschlossen. Die Patient*innen befanden sich in der WHO-Funktionsklasse III oder IV und benötigten aufgrund ihres hohen Risikos trotz oraler Kombinationstherapie eine Therapieerweiterung mit einem intravenösen Prostazyklin. Die klinischen Daten inklusive Rechtsherzkatheter, Echokardiographie, WHO- Funktionsklasse, Sechs-Minuten-Gehtest und Borg-Dyspnoe-Score, Fragebogen zur Lebensqualität, Lungenfunktion, BGA, Labor- und Vitalparameter wurden zu Studienbeginn, nach drei und nach sechs Monaten erhoben. Nebenwirkungen und schwere Nebenwirkungen wurden tabellarisch festgehalten. Die Überlebensanalyse wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient den sechsmonatigen Studienzeitraum beendet hat.

Insgesamt wurden 15 Patient*innen mit stark eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion, einem mittleren pulmonalen arteriellen Druck von $54,8 \pm 8,9$ mmHg und einem pulmonalen vaskulären Widerstand von $4,4 \pm 0,7$ Wood Units in diese Studie eingeschlossen und mit einer mittleren Veletri®-Dosis von $7,9 \pm 3,9$ ng/kg/min behandelt. Elf Patient*innen schlossen die Studie nach sechs Monaten ab, drei Patient*innen verstarben und ein Patient brach die Studie ab. Zu den Veletri®- assoziierten Nebenwirkungen zählten Übelkeit (n=3), Flush (n=2), Diarrhoe (n=1) und Kopfschmerzen (n=1). Zu den schweren Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Veletri® zählten zwei Katheterinfektionen und eine Katheterokklusion. Nach einem Langzeit-Follow-up von $19,1 \pm 13,5$ Monaten waren vier weitere Patient*innen verstorben und drei Patient*innen wurden für eine Lungentransplantation gelistet. Das 1-Jahres- und 2-Jahres-Überleben betrug 73,3 % und 52,4%.

Nach unserem besten Wissen war dies die erste prospektive AMG-Studie in Deutschland, welche die klinische Anwendung von Veletri® bei Patient*innen mit schwerer pulmonaler arterieller Hypertonie untersucht hat. Die Studie hat gezeigt, dass Veletri® insgesamt gut

vertragen wurde und Sicherheit und Nebenwirkungen vergleichbar sind mit vorherigen Prostazyklin-Präparaten. Die maximal-tolerierbare Dosis war in der eigenen Studie deutlich niedriger als in der Literatur beschrieben. In zukünftigen Studien und klinischen Anwendungen sollten unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen höhere Maximaldosen angestrebt werden, da eine ausreichend hohe Dosierung ausschlaggebend für die therapeutische Wirkung ist. Das eingeschränkte Überleben war unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung zu erwarten.