

Sabine Grommes
Dr. med.

Beobachtungsstudie von Patienten unter Routine-Therapie mit antipulmonal-hypertensiven Medikamenten

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Matthias Gorenflo

Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) wird definiert durch eine Erhöhung des mittleren pulmonal arteriellen Drucks (mPAP) von über 20 mmHg. Dies gilt, sowohl für prä- als auch postkapilläre PH. Trotz der großen Heterogenität in der Ätiologie der PH/PAH, sind es doch bei allen Formen der PH dieselben pathophysiologischen Mechanismen, die in die gleiche Endstrecke der chronischen Erhöhung des pulmonal-vaskulären Gefäßdrucks durch Vasokonstruktion und obstruktive Gefäßveränderungen münden. Unbehandelt kann sie zu chronischer Rechtsherzbelastung und möglicherweise zum Rechtsherzversagen bis zum vorzeitigen Tod führen. Die Mortalität konnte im letzten Jahrzehnt dank neuer Medikamente und Behandlungsstrategien deutlich gesenkt werden. Derzeit gibt es mehrere Ansätze der gezielten pulmonal-vasoaktiven Therapie, auf Ebene der Prostacyclin-, Stickoxid (NO) - und den Endothelin-vermittelten Signalweg. Sildenafil ist das am häufigsten angewandte Medikament in der PAH-Therapie von Kindern im klinischen Alltag und entfaltet seine pharmakologische Wirkung über eine selektive Blockade der spezifischen Phosphodiesterase Typ 5, was zu einer erhöhten Konzentration von cGMP führt und die NO-vermittelte Vasodilatation der pulmonalen Gefäße verstärkt. Aktuell ist nur die orale Gabe für Kinder ab dem 1. Lebensjahr eine zugelassene Behandlungsoption, die für die WHO Funktionsklasse II-III empfohlen wird. Für Neugeborene und Säuglinge ist die enterale und intravenöse Anwendung nicht zugelassen, wird jedoch im klinischen Alltag häufig als Off-Label-Use eingesetzt. Basierend auf Daten von Erwachsenen hat sich im klinischen Alltag eine Dosierung von 0,5-2 mg/kg Körpergewicht in 3 bis 4 Gaben bewährt. Bisherige klinische Daten bei Kindern sind rar und deuten auf eine große interindividuelle Variabilität der Sildenafil-Exposition hin. Dadurch begründet war das primäre Ziel dieser Studie, einen pharmakokinetischen Datensatz zu regenerieren, der sich auf den realen Einsatz von enteral als auch intravenös verabreichten Sildenafil im klinischen Alltag stützt.

Diese retrospektive Beobachtungsstudie untersucht insgesamt 40 pädiatrische Patienten mit PH/PAH, die unter Routine-Therapie mit pulmonal-vasoaktiven Substanzen standen. Die Rekrutierung fand in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie/Angeborene Herzfehler im Universitätsklinikum Heidelberg, sowohl im ambulanten als auch stationären Setting, statt. Nach Prüfung von Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie nach Einholung der Einverständniserklärung, wurde zur Analyse ausschließlich Restblut, welches bei Blutentnahmen im Rahmen der medizinischen Routine anfällt, gesammelt. Die Quantifizierung der Plasmakonzentrationen erfolgte mit dem Verfahren einer Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC/MS/MS) in die Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie (KliPS). Die anschließenden statistischen und pharmakokinetischen Analysen wurden mit GraphPad Prism durchgeführt.

Das Studienkollektiv bestand aus 21 männlich (52,5%) und 19 weiblichen (47,5%) Patienten mit einem Durchschnittsalter von $3,36 \pm 4,61$ Jahren (4 Tage - 17,69 Jahre) und einem

mittleren Gewicht von $11,75 \pm 10,83$ kg mit mehrheitlicher kaukasischer Ethnizität (70%). 80% hatten eine PAH in Verbindung mit angeborenen Herzfehlern, darunter war der atrioventrikuläre Septumdefekt (AVSD) mit 25% (n=10) am häufigsten vertreten. 95% (n=38) der Patienten waren vor Studieneinschluss bereits operiert, und 57,5% konnten der WHO-Funktionsklasse III zugeordnet werden. Der dokumentierte mittlere pulmonal-arterielle Druck (mPAP) lag bei 35 ± 21 mmHg (9 - 83 mmHg). 80% erhielten Sildenafil als Monotherapie, 15% eine duale PAH-Therapie und 5% eine Triple-Therapie. 26 Patienten erhielten Sildenafil oral und 8 Patienten kontinuierlich intravenös. Kinder in der i.v.-Gruppe waren signifikant jünger und leichter im Vergleich zur p.o.-Gruppe (Alter: $1,49 \pm 2,07$ Jahre vs. $2,74 \pm 4,55$ Jahre, $p=0,4069$; Gewicht: $7,88 \pm 5,60$ kg vs. $11,02 \pm 11,76$ kg, $p=0,3316$) und befanden sich in einem klinisch schlechteren Zustand (mPAP 30 mmHg vs. 22 mmHg; $p=0,3740$). Pro Patient wurden durchschnittlich 8 Restblutproben gesammelt (1–45), insgesamt konnten 536 Blutproben asserviert werden, von denen 76,3% (p.o.: n=292, i.v.: n=118) für die pharmakokinetische Analyse verwendet wurden.

Die Kinder wurden mit einer relativen Dosis von 0,4 bis 1,20 mg/kg Körpergewicht ($0,75 \pm 0,25$ mg/kg) 3xtägl. behandelt. Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration wurde bei den Kindern <1 Jahr nach 1,56 Stunden erreicht (C_{max} : $160,9 \pm 149,1$ ng/ml, [2,80–469,0 ng/ml]), bei den 1-6-jährigen nach 3,43 Stunden (C_{max} : $101,4 \pm 109,6$ ng/ml, [11,90–242,0 ng/ml]), und bei den Kindern > 6 Jahren nach 3,31 Stunden (C_{max} : $122,7 \pm 200,9$ ng/ml, Range: 403,8 ng/ml). In der Gruppe unter 1 Jahr zeigte sich C_{max} für den aktiven Metaboliten N-Desmethyl Sildenafil nach 2,22 Stunden mit $131,9 \pm 95,89$ ng/ml [7,34–294,0 ng/ml, MR 1,13], während bei den 1-6-jährigen C_{max} bei $56,47 \pm 11,70$ ng/ml [15,5–112,0 ng/ml, MR 0,97] lag und bei Kindern über 6 Jahren bei $146,3 \pm 227,1$ ng/ml [14,9–486,0 ng/ml, MR 1,06].

Die mittlere relative Dosis für die kontinuierliche i.v.-Therapie lag bei den Kindern < 1 Jahr mit $5,03 \pm 1,50$ mg/kg pro Tag deutlich höher, als bei Kindern > 1 Jahr ($1,51 \pm 0,33$ mg/kg/24h, $p=0,0714$). Die i.v.-Gabe führte zu höheren C_{max} -Werten bei Kindern unter 1 Jahr ($309,9 \pm 146,8$ ng/ml) im Vergleich zu älteren Kindern ($190,5 \pm 28,99$ ng/ml). Zwei Patienten in der i.v.-Gruppe erhielten eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und erreichten eine durchschnittliche maximale Sildenafil-Plasmakonzentrationen von $367,0 \pm 108,9$ ng/ml, ohne signifikanten Unterschied zu den anderen Patienten.

Es wurden pharmakokinetische Wechselwirkungen mit dem CYP-Induktor Phenobarbital bei 61,5% der p.o.-Gruppe und 25% der i.v.-Gruppe festgestellt. Diese führten zu geringeren C_{max} -Werten, jedoch ohne statistische Signifikanz (p.o.: 49,3 ng/ml vs. 75,0 ng/ml, $p>0,7424$; i.v.: 250,20 vs. 288,2 ng/ml, $p>0,9999$). Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der maximalen Sildenafil-Plasmakonzentration und klinischen sowie hämodynamischen Parametern nachgewiesen werden. Auch Dosis, Alter, Gewicht sowie Leber- und Nierenfunktion hatten keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration.

Mit dem vorliegenden Studiendesign kann ein Datensatz generiert werden, mit dem eine aussagekräftige pharmakokinetische Analyse ermöglicht wird, die auf dem realen Einsatz im klinischen Alltag basiert und Ergebnisse liefert, die mit der aktuellen Literatur gut vergleichbar sind. Das Studienkollektiv umfasst eine recht kleine, aber homogene Gruppe, welche die Kohorte der PAH bei angeborenen Herzfehlern mit Kindern unter 1 Jahr präsentiert, die überwiegend mit Sildenafil-Monotherapie behandelt wurden. Sildenafil wird im klinischen realen Einsatz überwiegend im empfohlenen Dosierbereich angewendet. Neugeborene und Säuglinge erreichten schneller höhere Plasmaspiegel und ihre Metabolite mit größerer Variabilität als ältere Kinder (>1 Jahr), was auf eine schnellere Resorption oder langsamere Elimination hinweist und die altersabhängige Betrachtung der Pharmakokinetik von Sildenafil

bestärkt. Es konnte eine Nicht-Dosisproportionalität nachgewiesen werden, während das Körpergewicht einen guten Vorhersageparameter für die Arzneimittelexposition darstellt. Unsere Daten zeigen ebenfalls eine hohe interindividuelle Variabilität in der Sildenafil-Exposition bei Kindern mit PAH und hebt die Bedeutung einer individualisierten Dosierung hervor. Die intravenöse Applikation führte schneller zu therapeutischen Plasmaspiegeln mit einer geringeren interindividuellen Variabilität als bei enteraler Gabe und scheint eine gute Alternative zu sein, kritisch kranke Patienten vorrübergehend zu therapieren. Ein kurzer Einsatz mit dem CYP-Induktor Phenobarbital hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Sildenafil-Kinetik, was eine sichere gleichzeitige Anwendung ohne Dosisanpassung für eine kurze Dauer (<7 Tage) ermöglicht. Basierend auf der hohen interindividuellen Variabilität der Sildenafil-Exposition kann das Drug Monitoring eine gute Methode sein, die im klinischen Alltag für kritisch kranke Patienten eingesetzt werden sollte.