

5. Zusammenfassung

Tachykarde Herzrhythmusstörungen können für Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder eine lebensbedrohliche Erkrankung darstellen. Eine medikamentöse Therapie ist bei diesen Patienten meist die einzige Behandlungsmöglichkeit. Im ersten Teil dieser Arbeit wurde deshalb eine prospektive, nicht plazebokontrollierte Therapiestudie mit Sotalol zur Behandlung pädiatrischer Patienten mit tachykarden Herzrhythmusstörungen durchgeführt. Sotalol wurde gewählt, da es als einziger Beta-Rezeptorenblocker auch Klasse III-antiarrhythmische Eigenschaften besitzt und bei einem breiten Spektrum von Tachykardien effektiv ist. Aufbauend auf einer Studie, aus der bereits pharmakokinetischen Informationen gewonnen wurden, sollten Informationen über den Zusammenhang zwischen Konzentration, antiarrhythmischer Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie erhalten werden. 55 Patienten mit tachykarden Herzrhythmusstörungen im Alter von 11 Tagen bis 40 Jahren wurden mit Sotalol in steigenden Dosen behandelt. Bei effektiver Therapie wurde ein Sotalolplasmakonzentrations-Zeitprofil über 12 Stunden bestehend aus 8 Plasmaproben erstellt. Die Analyse der Plasmakonzentrationen erfolgte mit einer validen HPLC-Methode. Aus den pharmakokinetischen Untersuchungen ergaben sich altersabhängige Unterschiede bei Clearance, Halbwertszeit und Verteilungsvolumen, sowie eine erhöhte Arzneimittelexposition bei Neugeborenen. Bei einer Subgruppe von 32 Patienten wurde der Effekt der sotalolinduzierten QT-Intervallverlängerung beobachtet. Dafür wurde aus über 30 12-Kanal-EKG-Aufzeichnungen während des Profils in Ableitung II das QT-Intervall bestimmt. Diese QT-Intervalle wurden für die Herzfrequenz korrigiert und mit den Sotalolplasmakonzentrationen verknüpft, um die sotalolinduzierte QTc-Intervallverlängerung zu beurteilen. Es zeigte sich bei Neugeborenen und Säuglingen eine um 180 bis 290 % erhöhte QTc-Intervallverlängerung verglichen mit älteren Kindern. Neugeborene reagieren demnach deutlich empfindlicher auf Sotalol. Eine weitere Subgruppe von 15 Patienten wurde nach einem engeren Dosierungsschema unter permanenter EKG-Kontrolle behandelt, um einen therapeutischen Bereich zu erhalten. Bei einem Sotaloltalspiegel von 0,4 µg/ml wurde eine therapeutische Erfolgswahrscheinlichkeit von 50 % und bei 0,6 µg/ml von 90 % gefunden. Aus diesen Talspiegeln ergaben sich mithilfe eines pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modellings für jeden Patienten Start- und Zieldosen, nach denen ein Dosierungsschema entwickelt wurde: Neugeborene und Patienten über 6 Jahre werden mit einer Startdosis von 2 mg/kg und einer Zieldosis von 4 mg/kg therapiert, Säuglinge (1-6 Monate) und Kinder zwischen 2 und 6 Jahren mit einer Startdosis von 3 mg/kg und einer Zieldosis von 5 mg/kg, Kleinkinder (7 Monate bis 2 Jahre) mit 3 bis 6 mg/kg. Damit steht erstmals

ein wissenschaftlich fundiertes Dosierungsschema für eine schnelle, sichere und effektive Therapie tachykarder Herzrhythmusstörungen mit Sotalol bei Kindern zur Verfügung.

Bei Neugeborenen und Säuglingen ist die Menge an verfügbarem Blut der limitierende Faktor für pharmakokinetisch-pharmakodynamische Untersuchungen. Eine intravenöse Mikrodialysemethode würde keine Blutentnahmen für die Bestimmung von Arzneistoffkonzentrationen benötigen. Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden deshalb *in vitro*-Bedingungen für eine solche Methode ermittelt, für die zunächst eine geeignete *in vitro*-Testapparatur entwickelt wurde. Als Pilotsubstanz wurde Sotalol verwendet. Es geht keine Bindung mit Proteinen ein, diffundiert gut durch die Mikrodialysemembran und wird auch in der Zielgruppe der Neugeborenen und Säuglinge eingesetzt. Als geeignetes Perfusionsmittel zeigte sich Ringerlösung mit einem Zusatz von 4 % Dextran. Das Dextran war essentiell zum Ausgleich des onkotischen Drucks und wurde dem Dialysat vor der Analyse zum Schutz der HPLC-Anlage enzymatisch entzogen. Die Perfusionsgeschwindigkeit war bei 1,0 µl/min optimal. Bei dieser Geschwindigkeit betrug die *in vitro*-Wiederfindung $94 \pm 7,9$ % (MW \pm SD). Zum Ausgleich möglicher Veränderungen der Wiederfindung *in vivo* wurde Atenolol als Kalibrator für eine permanente Kontrolle der Wiederfindung von Sotalol nach dem Prinzip der Retrodialyse evaluiert.

Im dritten Teil wurde die *in vitro* evaluierte Mikrodialysemethode intravenös bei sechs Probanden nach Applikation von 160 mg Sotalol angewendet. Gleichzeitig wurde die Pharmakokinetik konventionell über Blutentnahmen bestimmt und die dabei gewonnenen pharmakokinetischen Parameter mit den per Mikrodialyse erhaltenen verglichen. Dies ergab eine Übereinstimmung der bestimmten Mikrodialysat- und Plasmakonzentrationen von $103 \pm 3,3$ % (MW \pm 90 % CI). Die daraus berechneten pharmakokinetischen Parameter waren zwischen den beiden Methoden vergleichbar. Auch die gleichzeitig durchgeführte pharmakodynamische Untersuchung erbrachte für beide Methoden nahezu identische Ergebnisse mit $100 \pm 0,5$ % (MW \pm SD) für den Basiseffekt (QT-Intervall) und $100 \pm 6,5$ % für die Empfindlichkeit (mikrodialysebasierte Analyse bezogen auf die konventionelle Analyse). Die Mikrodialysemethode zeigte somit gleichwertige Ergebnisse zur konventionellen Methode. Vorteile der Mikrodialyse sind das Ausbleiben von Blutentnahmen sowie die damit verbundene höhere zeitliche Auflösung durch das kontinuierliche Sammeln von Mikrodialysat. Da durch Mikrodialyse ausschließlich die proteinungebundene und damit wirkbestimmende Arzneistofffraktion bestimmt wird, ist dieses Verfahren auch besonders gut für ein PK-PD Modelling geeignet.

Summary

Supraventricular tachycardia can be life-threatening for newborns and infants. An antiarrhythmic pharmacotherapy often is the only therapeutic option in this population. Therefore, in the first part of this work a prospective clinical trial was carried out for the treatment of tachycardia in newborns, infants, and children using sotalol. Sotalol was selected as it combines class II- and class III-antiarrhythmic properties, and it is effective in the treatment of different types of tachycardia. Based on a study that gave some information about the pharmacokinetics of sotalol in children, the relation between plasma concentration and antiarrhythmic effect should be investigated in this population. 55 patients aged between 11 days and 40 years were treated with rising doses of sotalol to answer these questions. Eight plasma concentrations were sampled over 12 hours if the therapy was effective. The plasma samples were analyzed using a validated HPLC assay. The pharmacokinetic investigations showed age-related differences in clearance, volume of distribution, and half life, and a larger drug exposure in the newborns. The sotalol-induced QT-interval prolongation was investigated in a subgroup of 32 patients. Therefore, more than 30 12-lead-electrocardiograms were recorded during the pharmacokinetic investigations. The QT-interval was measured in lead II and corrected for heart rate. Afterwards the QT-intervals were connected with the plasma concentrations to get the sotalol-induced QT-interval prolongation. The data showed a 180 to 290 % higher QT-interval prolongation for newborns compared to older children at the same sotalol plasma levels. Accordingly, newborns react more sensitive to the sotalol-induced QT-interval prolongation than older patients. A second subgroup of 15 patients was treated with smaller incremental dosages under permanent electrocardiographic control in order to find a therapeutic range for the treatment of tachycardia with sotalol in children. Half of the children converted to sinus rhythm at trough levels of 0.4 µg/ml, and 90 % of the patients converted to sinus rhythm at trough levels of 0.6 µg/ml. These trough levels were used in a pharmacokinetic-pharmacodynamic model to calculate the individual necessary dose for each patient to reach 50 or 90 % probability for an effective therapy. An age-related dosing schedule was established from the gathered individual doses: newborns and children over 6 years of age start with sotalol doses of 2 mg/kg/day. The target dose is 4 mg/kg. Infants (1–6 months) and patients between 2 and 6 years of age have a starting dose of 3 mg/kg and a target dose of 5 mg/kg. Toddlers (7 months to 2 years) start with 3 mg/kg and the target dose is 6 mg/kg. This is the first age-related dosing schedule based on pharmacokinetic and pharmacodynamic data enabling a safe and effective treatment of tachycardia in this population.

In newborns and infants, the low available blood volume limits pharmacokinetic-pharmacodynamic investigations. The use of intravenous microdialysis would avoid blood samples for plasma concentrations of drugs. Therefore, in the second part of this work an *in vitro* test devices was developed to evaluate an *in vitro* microdialysis method for *in vivo* intravenous application. The beta receptor blocker sotalol served as a test drug. It shows no protein binding, and therefore it is expected to diffuse excellently through the microdialysis membrane. Furthermore, sotalol often is used in the target group of this method, newborns and infants. As perfusion fluid, ringer's solution with addition of 4 % dextran was selected. The addition of dextran is necessary to cope with the oncotic pressure of the proteins in blood. Before analysis, the dextran was removed enzymatically to prevent the HPLC system from clotting. A microdialysis flow rate of 1.0 $\mu\text{l}/\text{min}$ was optimal. Using this flow rate, the *in vitro* recovery of sotalol was $94 \pm 7.9 \%$ (mean \pm SD). For the reason of possible changes in the *in vivo* recovery due to the variability in blood flow, atenolol was added to the perfusion fluid as a calibrator following the principle of retrodialysis.

In the third part of this work the microdialysis method was applied intravenously to six healthy male volunteers over 24 hours after ingestion of 160 mg sotalol. Simultaneously conventional plasma samples were collected. The pharmacokinetic data gathered from both methods were compared afterwards. Microdialysis method and conventional method led to comparable pharmacokinetic parameters. Microdialysate sotalol concentrations were also comparable to the conventional plasma concentrations with $103 \pm 3.3 \%$ (percent of plasma concentration; mean \pm 90 % CI). The simultaneously performed pharmacodynamic analysis led to almost identical results with $100 \pm 0.5 \%$ (mean \pm SD) for the baseline effect (QT-interval) and $100 \pm 6.5 \%$ for the sensitivity (microdialysis based parameters in percent of conventional parameters). Therefore, the presented microdialysis method showed equally good results compared to the conventional plasma sampling. The great advantage of this new method is the blood free sampling of drug concentrations in plasma and the higher temporal resolution that can be reached sampling continuously. As only the unbound fraction of the drug is sampled, this method will be even more suitable for pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling than conventional plasma sampling, as it is only the unbound fraction of the drug that is responsible for the effect.