Thieme

Macitentan senkt Lungengefäßwiderstand bei CTEPH

Ghofrani HA et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Respir Med 2017; 5: 785 – 794

Bei einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) handelt es sich um eine progredient verlaufende Erkrankung, wenn es nach Lungenembolien nur zu einer unvollständigen Wiedereröffnung der Lungenstrombahn kommt. Die makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen der Lungengefäße ähneln dabei denen einer primären pulmonalen Hypertonie und führen zu ähnlichen Symptomen und Komplikationen.

Als Therapie der Wahl gilt die chirurgische Endarteriektomie und Revaskularisation, das kann sich jedoch gelegentlich schwierig gestalten: In manchen Fällen liegen die thromboembolischen Läsionen zu weit in der Gefäßperipherie, in anderen Fällen weisen Patienten ein massiv erhöhtes Operationsrisiko auf. Alternativ kommt eine pharmakologische Behandlung infrage, mit bislang aber nicht überzeugenden Ergebnissen. Nun stellt eine internationale Arbeitsgruppe Daten zu einem neuen medikamentösen Ansatz vor.

Ghofrani et al. haben mit Unterstützung des Herstellers zwischen April 2014 und März 2016 den dual angreifenden Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Macitentan in einer randomisierten Phase-II-Doppelblindstudie getestet. Einschlusskriterien umfassten

- eine in der Ventilations-Perfusions-Szintigrafie und in der Angiografie gesicherte CTEPH,
- eine Behandlung mit Antikoagulanzien seit ≥ 3 Monaten,
- eine symptomatische pulmonale Hypertonie Klasse II – IV nach der Einteilung der WHO,
- eine Rechtsherzkatheterisierung innerhalb von 8 Wochen vor Aufnahme in die Studie mit
  - einem pulmonalarteriellen Mitteldruck (PAP) ≥ 25 mmHg,
  - einem pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP) ≤ 15 mmHg und
  - einem pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) in Ruhe ≥ 400 dyn · s/cm^5.

Patienten mit vorangegangener Ballonangioplastie der Pulmonalarterie und/oder Endarteriektomie waren ausgeschlossen. Die zusätzliche Gabe von Kalziumkanalblockern und Diuretika in stabiler Dosierung war zulässig, und bei Patienten mit CTEPH-Klasse III oder IV nach WHO außerdem die Gabe von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und Prostanoiden.

Insgesamt 80 Patienten aus 16 Ländern wurden im Verhältnis 1 : 1 nach dem Zufallsprinzip 1 von 2 Behandlungen zugewiesen:

- Macitentan 10 mg 1-mal pro Tag per os über 24 Wochen (n = 40; Gruppe 1) oder
- Placebo über den gleichen Zeitraum (n = 40; Gruppe 2).

Als primären Endpunkt beurteilten die Wissenschaftler die Abnahme des pulmonalen Gefäßwiderstands in Ruhe in Woche 16 relativ zum Ausgangswert, sekundäre Endpunkte umfassten u. a. die Veränderung der körperlichen Belastbarkeit anhand des 6-min-Gehtests in Woche 24, Veränderungen der sonstigen hämodynamischen Variablen und die Veränderung der Konzentration des N-terminalen proBNP (Pro Brain Natriuretic Peptide) in Woche 24.

Die Auswertung ergab

- eine Verminderung des geometrischen Mittelwerts des PVR auf 73 % des Ausgangswerts in der Macitentan-Gruppe gegenüber
- einer Abnahme auf 87,2 % des Ausgangswerts in der Placebogruppe (p = 0,041).

Diese Verbesserung zeigte sich in allen vorab definierten Subgruppen nach Geschlecht, geografischer Region, WHO-Klasse und medikamentöser Behandlung zu Studienbeginn.

Weiterhin hatte die Gehstrecke bis Woche 24 in der Verumgruppe um 35 m zugenommen, in der Placebogruppe war es nur 1 m. Ebenso hatte sich die Herzleistung in der Macitentan-Gruppe verbessert, um 0,76 l/min gegenüber einer Abnahme um 0,02 l/min in der Placebogruppe. Alle anderen hämodynamischen Variablen zeigten keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Konzentration von NT-proBNP hatte in Gruppe 1 auf 72,6 % des Ausgangswerts abgenommen, in Gruppe 2 auf 90,9 %.

Schwere unerwünschte Wirkungen unter Macitentan umfassten akutes Rechtsherzversagen, periphere Ödeme und Gewichtszunahme bei jeweils 1 Patienten. Im Studienverlauf starben 2 Patienten, beide in der Placebogruppe. Todesursachen waren Rechtsherzversagen und hämorrhagischer Schlaganfall (jeweils n = 1).

FAZIT

Macitentan kann demnach bei Patienten mit CTEPH kardiopulmonale und klinische Variablen signifikant verbessern, fassen die Autoren zusammen, und das galt für alle untersuchten Subgruppen. Die Studie läuft derzeit in einer Extensionsphase weiter und soll zusätzliche Ergebnisse für eine Langzeittherapie mit der Substanz erbringen, auch im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit.

Dr. Elke Ruchalla, Bad Dürrheim

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.