Portopulmonale Hypertonie: Macitentan sicher und wirksam?

Sitbon O et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. Lancet Respir Med 2019; doi:10.1016/S2213-2600(19)30091-8

Bis heute fehlen randomisierte, klinische Studien zur differenzierten Therapie von Patienten mit portopulmonaler Hypertonie. Da der Endothelin-Rezeptor-Antagonist Macitentan bei pulmonaler arterieller Hypertonie zu langfristigen Erfolgen geführt hat, könnte er auch bei der portopulmonalen Form wirksam sein. Sitbon und Team haben daher eine Phase-4-Studie initiiert und Macitentan als Ergänzung der Standardtherapie mit Placebo verglichen.

Eine portopulmonale Hypertonie umfasst eine pulmonal-arterielle Hypertonie in Verbindung mit einer portalen Hypertonie, die wiederum oftmals mit einer Leberzirrhose zusammenhängt. Schätzungen gehen davon aus, dass 5 bis 16 % aller Patienten mit pulmonal-arterielle Hypertonie von dieser Komplikation betroffen sind, die Punktprävalenz in Deutschland lag im Jahre 2014 unter Erwachsenen bei 1,2 pro 1 Millionen Einwohner. Obgleich der Handlungsbedarf bei diesen Zahlen deutlich auf der Hand liegt, gibt es bis heute keine differenzierte und gezielte Therapie für diese Patientengruppe. Zudem zählt eine portopulmonale Hypertonie in vielen klinischen Studien insbesondere zur Vermeidung von weiterer Leberschädigung zu den gängigen Ausschlusskriterien.

Da der Endothelin-Rezeptor-Antagonist Macitentan allerdings in einigen Untersuchungen zu vielversprechenden langfristigen Ergebnissen führte und zudem ein gutes Sicherheitsprofil zu haben scheint, sehen Sitbon und seine Kollegen in diesem Wirkstoff großes Therapiepotenzial. Sie haben daher eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase-4-Studie durchgeführt und dabei Wirkungs- und Sicherheitsprofil von Macitentan bei Patienten mit portopulmonaler Hypertension genauer unter die Lupe genommen.

Die sogenannte PORTICO-Studie fand zwischen Juni 2015 und Juli 2017 an 36 Zentren in 7 Ländern statt. Geeignete Patienten erfüllten folgende Einschlusskriterien:

- Alter ab 18 Jahren,
- Diagnose einer symptomatischen portopulmonale Hypertonie,
- 6-Minuten-Gehtest Distanz > 50 m,
- pulmonaler Gefäßwiderstand > 4 Wood-Einheiten.

Die Diagnose wurde jeweils mittels Rechtsherzkatheter 4 Wochen vor der Randomisierung gestellt.
Die Patienten erhielten über 12 Wochen entweder 10 mg Macitentan oder ein Placebo einmal täglich per os. Eine begleitende Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie war dabei gestattet.

Als primären klinischen Endpunkt bestimmten die Forscher die relative Veränderung des pulmonalen Gefäßwiderstandes über die 12 Wochen Studiendauer. Sekundäre Endpunkte waren u. a. Veränderungen des rechtsarteriellen Druckes, des Herzindex, der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung sowie der 6-Minuten-Gehstrecke. Die Forscher registrierten sämtliche Sicherheitsendpunkte einschließlich Nebenwirkungen und Laborwertveränderungen mit Fokus auf die Leber der Patienten.

Verringerter Gefäßwiderstand

119 Patienten wurden gescreent, 85 nahmen schließlich an der Studie teil, 43 erhielten Macitentan und 42 ein Placebo. 39 bzw. 41 Patienten konnten 12 Wochen lang behandelt werden, 36 bzw. 35 nahmen sogar über 24 Wochen die zugeteilte Studienmedikation ein. Sie waren im Durchschnitt 58,5 Jahre alt mit einer Standardabweichung von 9,1 Jahren, 48 % von ihnen weiblich. Zu Studienbeginn erhielten 64 % alle Patienten eine Hintergrundtherapie, die meisten Patienten waren WHO-Funktionsklasse II (59 %) oder Klasse III (39 %) mit einer durchschnittlichen Gehstrecke von 384,5 m (103,9 m) in 6 Minuten.

Im Vergleich zum Placebo zeigten Patienten unter Macitentan eine Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstandes nach 12 Wochen um 35 % im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Auch für sekundäre Endpunkte zeigten sich positive Effekte des Studienmedikamentes. So nahm der Herzindex zu und der pulmonal-arterielle Druck sowie der pulmonale Gesamtwiderstand verringerten sich.

Während der doppelblinden Periode traten bei 84 % der Macitentan-Patienten aber nur bei 79 % aller Patienten mit Placebo unerwünschte Ereignisse auf. Diese mussten bei 9 Patienten mit Macitentan und bei 6 Patienten mit Placebo als schwerwiegend eingeschätzt werden. In Hinblick auf die Leber konnten die Forscher allerdings ein zufriedenstellendes Sicherheitsprofil feststellen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren periphere Ödeme, Kopfschmerzen und Bronchitis.

FAZIT

In dieser randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-4-Studie war der Endothelin-Rezeptor-Antagonist Macitentan bei Patienten mit portopulmonaler Hypertonie sicher und wirksam. So verbesserte sich im Vergleich zum Placebo der Lungengefäßwiderstand deutlich. Da sich zudem – insbesondere in Hinblick auf die Leber – ein akzeptables Sicherheitsprofil zeigte, halten die Autorinnen/Autoren Macitentan für eine gute Ergänzung der Standardtherapie.

Dipl.-Psych. Annika Simon, Hannover

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