

## Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH): Ein Jahr Macitentan bei PAH – weniger Hospitalisierung, langsamere Progression

Bei der Therapie von Patienten mit PAH bewährt sich in Deutschland seit einem Jahr der orale, duale Endothelin-Rezeptor-Antagonist (ERA) Macitentan (Opsumit®). Macitentan konnte seinen Langzeit-Nutzen nicht nur in der Monotherapie, sondern auch in Kombination mit anderen spezifischen PAH-Medikamenten unter Beweis stellen. Es verzögert langfristig die Progression der lebensbedrohlichen PAH und reduziert PAH-bedingte Hospitalisierungen.

Die PAH ist eine seltene Erkrankung, die rasch progredient verläuft und mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Aufgrund der Schwere der Erkrankung sei es dringend notwendig die PAH frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln, unterstrich Prof. Dr. Marius M. Hoeper, Medizinische Hochschule Hannover.

In den letzten zehn Jahren wurden bedeutende Fortschritte beim Verständnis der Pathophysiologie der PAH und ihrer Behandlung gemacht.

Die Entwicklung neuer medikamentöser Therapien habe dazu beigetragen, das Leben der PAH-Patienten entscheidend zu verbessern, berichtete Prof. Dr. Ardeshir Ghofrani, Gießen. In drei der Stoffwechselwege, die an der komplexen PAH-Pathogenese beteiligt sind, kann heute mithilfe verschiedener Wirkstoffklassen medikamentös eingegriffen werden. Die Kombination zweier oder mehrerer dieser Medikamentenklassen stellt eine wichtige Option für die Therapie der Erkrankung dar. Die sequentielle Kombinationstherapie sei, gemäß der aktuellen Studienlage, in den Empfehlungen der 5. PH-Weltkonferenz<sup>1</sup> in Nizza deutlich aufgewertet worden, so Ghofrani. In der Praxis etabliert sich zunehmend ein Vorgehen nach dem Hit-hard-and-early-Prinzip. Nach den

neuesten Studiendaten solle ein PAH-Patient möglichst frühzeitig mit einem ERA im Sinne einer Basistherapie behandelt werden, wie Hoeper betonte. Körperliches Training, Rehabilitation und Unterstützung im Alltag tragen laut Prof. Dr. Ekkehard Grünig, Heidelberg maßgeblich zum Therapieerfolg bei.

### Die zulassungsrelevante SERAPHIN\*-Studie

In der ersten Langzeit-Studie in der Indikation PAH wurden erstmals die Empfehlungen des 4. PH-Weltsymposiums für Phase III-Studien bei PAH umgesetzt. Das Risiko eines Morbiditäts- und Mortalitätsereignisses wurde als kombinierter primärer Endpunkt definiert. Dabei handle es sich um einen neuartigen und robusten Endpunkt, der eigens zur Erfassung des Langzeit-

nutzens von Macitentan konzipiert wurde, kommentierte Prof. Dr. Stephan Rosenkranz, Köln.

An der placebokontrollierten und doppelblinden Multicenterstudie nahmen 742 Patienten teil. Diese wurden in drei Gruppen randomisiert (1:1:1): Placebo, Macitentan 3 mg und Macitentan 10 mg. Als Begleittherapie waren PAH-spezifische Medikamente zugelassen.

Als Morbiditätsereignis definiert wurden eine atriale Septostomie, eine Lungentransplantation, der Einsatz von i.v./s.c-Prostanoiden sowie andere Hinweise auf eine Verschlechterung der PAH. Sekundäre Endpunkte der Studie waren die Veränderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke sowie die WHO-Funktionsklasse nach sechs Monaten, die Zeit bis zur Hospitalisierung oder zum Tod des Patienten als PAH-Folge und die Gesamtmortalität.

„Sowohl beim primären wie auch den sekundären Endpunkten ergab sich eine signifikante Überlegenheit von Macitentan gegenüber Placebo“, sagte Hoeper.

Die Behandlung mit Macitentan 10 mg reduzierte bei gemeinsamer Betrachtung der beiden primären Endpunktkriterien das relative Risiko eines PAH-assoziierten Morbiditäts- oder Mortalitäts-

Ereignisses signifikant um 45 % ( $p < 0,001$ ). Sowohl bei therapienaiven Patienten als auch bei denen, die bereits stabil auf einen PDE-5-Inhibitor eingestellt waren, war dies der Fall. Eine signifikante Senkung der Gesamt-Mortalität wurde nicht beobachtet, allerdings war die Studie auch nicht darauf ausgerichtet. Die bekannten Nebenwirkungen aus der Substanzklasse der ERAs, wie Ödeme und Erhöhung der Leberwerte, waren unter Macitentan nicht häufiger als unter Placebo.

### Weniger Hospitalisierungen

Für Patienten sind Krankenhausaufenthalte sehr belastend und können die Lebensqualität der Betroffenen einschränken.

Macitentan 10 mg reduzierte das im Rahmen des zusammengesetzten sekundären Endpunktes untersuchte Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund der PAH oder einen PAH assoziierten Todesfall. Dadurch wurde auch das Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache verringert. Die Rate PAH-unabhängiger Hospitalisierungen war vergleichbar mit Placebo, was die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Macitentan hervorhebt.

Autorin: Martina Eimer

\*Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome-Studie

<sup>1</sup> Galie N et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D60–72.

Quelle: Meet the Expert-Gespräch „P(A)H – eine Erkrankung mit vielen Facetten“, im Rahmen des 11. Deutschen P(A)H-Forums 2015 am 20/21. Februar in Berlin, Veranstalter: Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Mit freundlicher Unterstützung der Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH

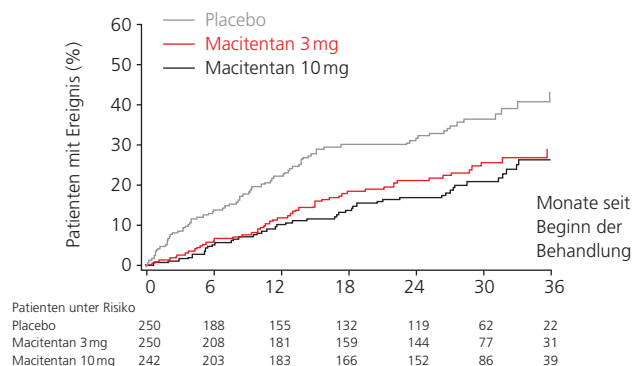


Abb.: Effekt von Macitentan auf die Zeit bis zur ersten PAH-abhängigen Hospitalisierung (Kaplan-Meier-Kurve). Nach Chanick et al. JACC Heart Fail 2015 Jan;3(1):1-8.doi: 10.1016/j.jchf.2014.07.013.)