

SERAPHIN-Studie

Erste Morbiditäts- und Mortalitätsstudie bei pulmonaler Hypertonie

Macitentan, ein „dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist“ in Weiterentwicklung des bewährten Bosentans, reduziert bei pulmonaler arterieller Hypertonie das Risiko der Krankheitsprogression.

Die Wirksamkeit von Therapeutika gegen pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) wurde bisher in klinischen Studien v.a. anhand der Verlängerung der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest beurteilt. Dies korreliert relativ gut mit der Prognose, so die Begründung.

Die Autoren der SERAPHIN-Studie gingen erstmals neue Wege. In der Phase-3-Studie, welche Wirksamkeit und Sicherheit des Bosentan-Nachfolgers Macitentan (Hersteller: Actelion Pharmaceuticals) untersuchte, wählten einen prognostischen primären Endpunkt, nämlich die Kombination von Tod, atriale Septostomy, Lungentransplantation, Beginn einer Behandlung mit i.v.-Prostanoïden, oder klinische Verschlechterung der PAH.

Knapp 750 Patienten wurden rekrutiert und je zu einem Drittel mit Placebo, 3 mg/d oder 10 mg/d Macitentan behandelt. Nach im Median 115-wöchiger Behandlung waren unter Placebo bei 46,4% der Patienten primäre Endpunkte eingetreten, und in den Verumgruppen bei 38% bzw. 31,4%, ein signifikanter Unterschied zugunsten von Macitentan.

Das neue PAH-Medikament verhinderte vor allem, dass sich die Erkrankung verschlechterte. Bei den anderen Komponenten des primären Endpunktes zeigten sich wenige Unterschiede. Kopfschmerzen, Nasopharyngitis und Anämie wurden als Nebenwirkung registriert.

Im 6-Minuten-Gehtest hatten sich die Patienten der Placebogruppe im Schnitt um 9,4 Meter verschlechtert und diejenigen der 10 mg/d-Macitentangruppe im Schnitt um 12,5 Meter verbessert.

▼ WFR

Quelle: T. Pulido, I. Adzerikho, et al.; Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 809-18

CHEST-1-Studie

Riociguat hilfreich bei chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie

Erstmals wurde mit Riociguat ein Medikament erfolgreich bei chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie getestet, einem Krankheitsbild, das eine besonders ernste Prognose hat.

Die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie ist eine Subform der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH). Sie ist charakterisiert durch Obstruktion des Pulmonalarterienbaums durch organisierte Thromben. Diese oft langstreckigen Thromben erhöhen die vaskuläre Resistenz sowie den Blutdruck in der Pulmonalarterie. Auf die Dauer entwickelt sich eine Rechtsherzinsuffizienz. Ohne Frühtherapie ist die Prognose bescheiden.

Die Therapie der Wahl ist die operative Entfernung der Thromben (Pulmonale Endarterektomie) in dafür spezialisierten Zentren. Doch nicht alle Patienten sind operabel, und mitunter bleibt der pulmonalarterielle Druck auch nach der Operation erhöht. Bisher ist keines der einschlägigen PAH-Medikamente in dieser Indikation zugelassen.

Nun existiert eine doppelblinde Phase-3-Studie mit Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylat-Cyclase. Behandelt wurden 261 Patienten mit inoperabler, chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie oder persistierender bzw. re-

kurruenter Pulmonalarterienhypertonie nach einer operativen Endarteriektomie, entweder mit Riociguat oder mit Placebo.

Primärer Endpunkt war die 6-Minuten-Gehstrecke nach 16 Wochen. Diese verbesserte sich um 39 Meter in der Riociguat-Gruppe, während sie in der Placebo-Gruppe um 6 Meter abnahm. Dieser Unterschied wird als klinisch signifikant eingestuft.

Auch sekundäre Endpunkte verbesserten sich: Die pulmonale vaskuläre Resistenz nahm im Vergleich zu Placebo signifikant ab. Auch die NT-proBNP-Werte verbesserten sich unter Riociguat deutlich. Schliesslich zeigte sich auch ein signifikanter Behandlungseffekt auf die funktionelle WHO-Klasse. In beiden Gruppen erlitten je 2–3% der Patienten ein Rechtsherzversagen bzw. eine Synkope. Beim Jahreskongress der European Respiratory Society ERS begrüßten Experten, dass sich die Behandlungsoptionen bei pulmonaler arterieller Hypertonie immer mehr erweitern und dass demnächst auch bei dieser Subform eine medikamentöse Therapieoption in absehbarer Zeit zur Verfügung stehen wird.

▼ WFR

Quelle: H.-A. Ghofrani, A.M. D'Armini, et al.; Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 319-29

Bypass-Operation

Wiederholte Ischämiereize an den Armen vor der OP schützen das Myokard

Durch eine ischämische Präkonditionierung an den Extremitäten kann der Herzmuskelschaden im Rahmen einer Herzoperation reduziert werden. Möglicherweise wird sogar die Prognose verbessert, wie eine Studie andeutet.

Eine Arbeitsgruppe um M. Thielmann und G. Heusch von der Universitätsklinik in Essen hatte in einer Studie die Wirksamkeit einer ischämischen Fernpräkonditionierung vor einer koronaren Bypass-Operation untersucht. In der „single-center“-Studie wurden dazu bei der Hälfte von 329 CABG-Patienten nach Einleitung der Anästhesie, aber vor dem Schnitt, Blutdruckmanschetten an den Extremitäten angelegt und dreimal für fünf Minuten bis zu einem Wert von 200 mm Hg aufgepumpt.

Auf diese Weise wurde künstlich ein Ischämieereiz gesetzt. Die Forscher erhofften sich, dass dadurch Mechanismen in Gang gesetzt werden, welche das Myokard vor Ischämie-Schäden schützen. Experimente hatten nämlich gezeigt, dass eine lokale ischämische Präkonditionierung durch temporäre Okklusion der Koronararterien, gefolgt von einer Reperfusion, tatsächlich dazu führt, dass das

Infarktareal begrenzt wird. Die Frage war nun, ob dies nicht auch viel einfacher geht, in dem man den Ischämieereiz an den Extremitäten setzt, weil es sich um eine systemisch wirksame Antwort auf den Ischämieereiz handeln könnte.

Primärer Studienendpunkt waren die Troponin I-Spiegel in den drei Tagen nach dem chirurgischen Eingriff. Der Anstieg dieser Troponin-Spiegel wurde durch das Procedere signifikant um 17,3% reduziert.

Viel spannender sind die klinischen Ergebnisse: Die Herzinfarktrate sank durch die Präkonditionierung von 7% auf 1%, das Schlaganfallrisiko von 1,2% auf 0%, die Gesamtsterblichkeit von 6,9% auf 1,9%.

Es handelte sich freilich um eine relativ kleine Studie mit einer geringen Anzahl klinischer Ereignisse. Mit Spannung werden nun die Ergebnisse der ERICCA-Studie erwartet, die diese Therapiemassnahme bei 1600 Patienten untersucht.

▼ WFR

Quelle: M. Thielmann, et al.; Cardioprotective and prognostic effects of remote ischemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-center randomized, double-blind, controlled trial. Lancet 2013; 382: 597-580

Asymptomatische Mitralsuffizienz

Die Frühoperation halbiert langfristig das Sterberisiko

Wenn Patienten mit asymptomatischer Mitralsuffizienz frühzeitig operiert werden, dann haben sie eine bessere Prognose als bei abwartendem Vorgehen. Dies zeigt eine kürzlich in JAMA publizierte Registerstudie.

Die degenerative Mitralkappeninsuffizienz wird mit modernen Methoden immer früher und häufiger diagnostiziert. Die operative Reparatur gelingt bei den meisten Patienten und verbessert Symptomatik und Prognose. Die Frage ist: Wann ist der richtige Zeitpunkt für den Eingriff? Wie soll man vorgehen bei Patienten ohne Beschwerden und ohne ventrikuläre Dysfunktion? Die europäischen Leitlinien sind hier zurückhaltend und geben der Operation nur eine Klasse IIb-Empfehlung. Die US-Leitlinien betrachten die nicht korrigierte Mitralsuffizienz eher als Vorboten erhöhter Morbidität und Mortalität. Sie geben der Operation eine IIa-Empfehlung.

Ob die konservative medikamentöse Therapie oder die frühzeitige Operation langfristig die besseren Ergebnisse bringt, wurde jetzt anhand von Registerdaten (Mitral Regurgitation International Database Registry) von sechs tertiären Zentren in vier

Ländern untersucht. Die Studie umfasst die Daten von 1021 Patienten, von denen 557 Patienten zunächst medikamentös behandelt und 446 innerhalb von drei Monaten nach Diagnosestellung operiert wurden. Alle Patienten waren asymptomatisch und wiesen keine LV-Dysfunktion auf. Die Nachbeobachtungszeit lag im Mittel bei knapp zehn Jahren.

Kurzfristig waren die Ergebnisse in beiden Gruppen gleich: Die Mortalität nach drei Monaten lag bei 1,1% vs. 0,5%, numerisch also niedriger in der konservativen Gruppe, doch dies war statistisch unerheblich. In jeder Gruppe wurden 0,9% der Patienten herzinsuffizient.

Langfristig hatten aber die operierten Patienten die bessere Prognose. In dieser Gruppe überlebten mehr Patienten fünf Jahre (95% vs. 84%), zehn Jahre (86% vs. 69%) und 20 Jahre (63% vs. 41%). Nach Korrektur um andere Einflussfaktoren halbierte die Frühoperation in etwa die Risiken für Mortalität und Herzinsuffizienz.

▼ WFR

Quelle: R.M. Suri, et al.; Association Between Early Surgical Intervention vs Watchful Waiting and Outcomes for Mitral Regurgitation Due to Flail Mitral Valve Leaflets. JAMA 2013; 310(6): 609-616