

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**SERAPHIN: PAH-Landmark-Studie nun
publiziert**

Hasenöhl N

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2013; 20
(11-12), 374-375

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

SERAPHIN: PAH-Landmark-Studie nun publiziert

N. Hasenöhl

■ Einleitung

Auf dem Gebiet der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) sind in den vergangenen zwei Jahrzehnten große Leistungen vollbracht worden. Die Einführung einer Reihe neuer Medikamente machte es möglich, Lebenszeit und Lebensqualität der Betroffenen erheblich zu verbessern.

Die drei Substanzgruppen für die spezifische PAH-Therapie sind Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA), PDE5-Hemmer und Prostanoiden.

Allerdings wurden bisher all diese Substanzen auf der Basis von kurz dauernden Phase-III-Studien zugelassen – die typische Studiendauer lag bei 12–16 Wochen. In diesen bisherigen Studien wurden zumeist Surrogatendpunkte wie z. B. die 6-Minuten-Gehstrecke („Six Minute Walking Distance“ – 6MWD) verwendet.

Inzwischen hat jedoch in der PAH-Community ein Umdenken eingesetzt. Neuere Leitlinien – und auch Zulassungsbehörden wie die EMA – fordern seit einigen Jahren Phase-III-Studien mit harten Endpunkten, d. h. Morbidität und Mortalität. Daraus ergibt sich zwingend auch eine längere Studiendauer.

■ Die erste ihrer Art

Die erste Phase-III-Studie, die diese Forderungen erfüllt, ist die SERAPHIN-Studie mit dem neuen ERA Macitentan, deren Publikation bereits mit Spannung erwartet wurde und die im August 2013 im „*New England Journal of Medicine*“ erschienen ist [1]. Erstmals liegt damit eine Phase-III-Studie zur PAH mit einer Dauer von bis zu 3,5 Jahren und einem Morbiditäts-/Mortalitätseckpunkt vor. Der primäre Endpunkt war definiert als Zeit bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Tod, atriale Septostomie, Lungentransplantation, Beginn der Behandlung mit intravenösen oder subkutanen Prostanoiden oder Verschlechterung der PAH.

■ Was ist Macitentan?

Macitentan ist ein dualer ERA, wirkt also auf beide Typen von Endothelinrezeptoren. Tatsächlich stellt Macitentan eine chemische Weiterentwicklung von Bosentan dar, die sich durch eine verbesserte Wirksamkeit und Sicherheit auszeichnet. Im Vergleich zu Bosentan besitzt Macitentan eine deutlich längere Verweilzeit am Endothelinrezeptor und eine bessere Gewebepenetration.

■ Patientenauswahl und Studiendesign

SERAPHIN („Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome“) war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, ereignisgetriebene Phase-III-Stu-

die, die vom Hersteller Actelion designt wurde. Actelion führte auch die statistischen Analysen durch. Das Studiendesign wurde jedoch von unabhängigen Statistikern begutachtet und von unabhängigen Ethikkommissionen befürwortet. Alle Studienereignisse wurden von einem verblindeten „Clinical-Event-Committee“ auf ihre Zurechenbarkeit zum primären Endpunkt beurteilt. Alle Sicherheitsdaten wurden unverblindet von einem unabhängigen Monitoring-Board begutachtet. Alle Autoren hatten Zugang zu den Daten und nahmen am Verfassen des Manuskripts teil.

Die Teilnehmer mussten mindestens 12 Jahre alt sein und eine der folgenden Formen von PAH aufweisen: idiopathische oder hereditäre PAH, PAH auf Basis einer Bindegewebs-erkrankung, aufgrund eines operierten Links-Rechts-Shunts, aufgrund einer HIV-Infektion oder aufgrund von Medikamenten- oder Drogenexposition. Die PAH musste durch einen Rechtsherzkatheter (RHK) bestätigt sein. Die 6MWD musste ≥ 50 m betragen, die Patienten mussten sich in der WHO-Funktionsklasse II, III oder IV befinden. Eine Hintergrundtherapie mit PDE5-Hemmern, oralen oder inhalativen Prostanoiden, Kalziumantagonisten oder L-Arginin war erlaubt, vorausgesetzt, dass der Patient in den vergangenen 3 Monaten vor Randomisierung stabil eingestellt war. Subkutan oder intravenös verabreichte Prostanoiden waren ein Ausschlussgrund (da der Beginn mit dieser Therapie Teil des primären Endpunkts war).

Innerhalb von 28 Tagen nach Screening wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 in 3 Gruppen randomisiert, die Placebo ($n = 250$), bzw. 3 mg Macitentan ($n = 250$) oder 10 mg Macitentan ($n = 242$) *per os*, jeweils 1x tägl., erhielten. Wenn sich ein Patient klinisch verschlechterte, war es im Protokoll vorgesehen, dass er auf Macitentan 10 mg umsteigen oder auch andere Medikamente erhalten konnte.

Klinische Untersuchungen einschließlich 6MWD und Labortests wurden zu Studienbeginn, zu Monat 3 und 6 und danach alle 6 Monate bis zum Therapieende durchgeführt. Lebertransaminasen (ALT, AST) und Hämoglobin wurden monatlich bis 28 Tage nach Behandlungsende gemessen. Bei einer Subgruppe von Patienten ($n = 145$) wurde im Rahmen einer hämodynamischen Substudie 6 Monate nach Therapiebeginn ein neuerlicher RHK durchgeführt.

Der primäre Endpunkt wurde oben bereits beschrieben. Die darin enthaltene Verschlechterung der PAH war definiert durch 3 Kriterien, die alle erfüllt sein mussten:

1. Verkürzung der 6MWD um mindestens 15 %, bestätigt durch 2 Tests innerhalb von 2 Wochen
2. Verschlechterung der PAH-Symptomatik
3. Notwendigkeit zusätzlicher PAH-Therapien.

Die Symptomverschlechterung war definiert als: Übergang in eine schlechtere WHO-Funktionsklasse (oder keine Veränderung bei Patienten in FC IV) sowie Auftreten oder Verschlech-

terung von Symptomen des Rechtsherzversagens, die nicht auf orale Diuretika ansprachen.

Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der 6MWD zwischen Studienbeginn und Monat 6, der Prozentsatz der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse zu Monat 6, Tod durch PAH oder Hospitalisierung wegen PAH während der gesamten Studiendauer und Tod jeglicher Ursache während der gesamten Studiendauer.

Sicherheitsendpunkte waren sowohl klinische unerwünschte Ereignisse („Adverse Events“ – AE) als auch veränderte Laborwerte.

76,5 % der Studienteilnehmer waren Frauen, das mittlere Alter lag bei 45,6 Jahren. Der Großteil litt an einer idiopathischen PAH (55 %) oder einer PAH in Assoziation mit Bindegeweberkrankung (30,5 %). Die meisten Patienten befanden sich in der WHO-Funktionsklasse II (52,4 %) oder III (45,6 %). Knapp 2/3 erhielten eine spezifische Hintergrundtherapie, davon der größte Teil mit einem PDE5-Hemmer.

■ Ergebnisse

94 Patienten (12,7 %) schieden aus der Studie aus, ohne den primären Endpunkt zu erreichen. 287 Patienten erreichten den primären Endpunkt, 116 (46,4 %) in der Placebogruppe, 95 (38,0 %) in der Macitentan-3-mg-Gruppe und 76 (31,4 %) in der Macitentan-10-mg-Gruppe.

Verschlechterung der PAH war der am häufigsten erreichte primäre Endpunkt. Im Vergleich zur Placebogruppe betrug die Hazard-Ratio (HR) für einen primären Endpunkt unter Macitentan 3 mg 0,70 ($p = 0,01$) und unter Macitentan 10 mg 0,55 ($p < 0,001$).

Den zusammengesetzten Endpunkt aus Hospitalisierung wegen PAH und Tod durch PAH erreichten 84 Patienten (33,6 %) in der Placebogruppe, 65 Patienten (26,0 %) in der Macitentan-3-mg-Gruppe und 50 Patienten (20,7 %) in der Macitentan-10-mg-Gruppe. Hier lag die HR für Macitentan 3 mg bei 0,67 ($p = 0,01$) und für Macitentan 10 mg bei 0,50 ($p < 0,001$).

Die 6MWD hatte nach 6 Monaten in der Placebogruppe um durchschnittlich 9,4 m abgenommen, während sie unter 3 mg Macitentan um 7,4 m (Therapieeffekt: 16,8 m; $p = 0,01$), unter 10 mg Macitentan um 12,5 m (Therapieeffekt: 21,9 m; $p = 0,008$) zugenommen hatte.

Die WHO-Funktionsklasse hatte sich nach 6 Monaten in der Placebogruppe bei 13 %, unter 3 mg Macitentan bei 20 % ($p = 0,04$) und unter 10 mg Macitentan bei 22 % der Patienten ($p = 0,006$) verbessert.

In der hämodynamischen Substudie zeigten sich im RHK nach 6 Monaten in beiden Macitentan-Gruppen gegenüber Placebo signifikante Abnahmen des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) und signifikante Zunahmen des Cardiac Index (CI).

Die Rate der Patienten, die wegen AE die Studie beendeten, lag unter Placebo bei 12,4 %, unter 3 mg Macitentan bei 13,6 %

und unter 10 mg Macitentan bei 10,7 %. An AE, die unter 10 mg Macitentan häufiger auftraten als unter Placebo, sind Anämie, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Bronchitis zu nennen. Periphere Ödeme traten unter Macitentan nicht öfter auf als unter Placebo. Erhöhungen der Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwerts sowie von Bilirubin auf mehr als das Doppelte des oberen Normalwerts waren unter Macitentan nicht häufiger als unter Placebo.

■ Diskussion

Der Behandlungseffekt von Macitentan war vor allem durch Veränderungen in der Verschlechterung der PAH getrieben. Weiters war auch im zusammengesetzten sekundären Endpunkt Hospitalisierung wegen PAH/Tod durch PAH ein signifikanter Effekt des ERA Macitentan zu sehen. Dieser wiederum war vor allem durch niedrige Hospitalisierungsraten zu erklären. Da es sich hier um eine ereignisgetriebene Studie handelt und dem Tod durch PAH üblicherweise eine klinische Verschlechterung vorausgeht, ist es nicht überraschend, dass Tod durch PAH zumeist nicht das aufgezeichnete Erstereignis war und sich folglich bei der Mortalität selbst kein signifikanter Unterschied zeigte, obwohl es numerische Trends in Richtung einer Mortalitätsreduktion durch Macitentan gab. Die Studie war dafür auch nicht gepowert.

Die Ergebnisse für die 6MWD entsprachen etwa den Ergebnissen, die aufgrund anderer Studien zu erwarten gewesen waren. Allerdings gibt es seit einiger Zeit Zweifel an der Validität des 6MWD als Surrogatparameter für den klinischen Zustand des Patienten.

Erfreulich und bemerkenswert ist die niedrige Rate von hepatischen Laborabnormalitäten unter Macitentan – nämlich auf Placeboniveau, weil dies ein Problem mit anderen ERA darstellt. Klinisch auffällig sind die Fälle von Anämie unter Macitentan – die alle restlos aufgeklärt wurden, was jedoch nicht neu, sondern von anderen ERA bereits bekannt ist.

Die Autoren geben 2 Limitationen ihrer Studie an: 1.) dass jene Patienten, die ohne Endpunkt aus der Studie ausschieden, nicht bis zum Studienende weiterverfolgt wurden, und 2.) dass es keinen Head-to-head-Vergleich mit anderen PAH-Medikamenten gab.

■ Fazit

Macitentan reduzierte signifikant einen Endpunkt aus Morbidität und Mortalität bei PAH. Gleichzeitig erfüllte die SERAPHIN-Studie als erste PAH-Studie die Anforderungen eines modernen Studiendesigns hinsichtlich Dauer und Endpunkten.

Literatur:

1. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–18.

Korrespondenzadresse:

Dr. Norbert Hasenöhl

E-Mail: info@medizinjournalist.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung