

Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH): Riociguat bessert unzureichende Leistungsfähigkeit unter PDE5-Hemmer

Die mangelnde Bildung von zyklischem GMP (cGMP) durch das Enzym lösliche Guanylatzyklase (sGC) in den glatten Muskelzellen der Pulmonalgefäße ist ein entscheidender Pathomechanismus bei pulmonal-arterieller Hypertonie. Wenn eine initiale Therapie mit PDE5-Hemmern (PDE5i) wie Sildenafil oder Tadalafil oder Endothelinrezeptor-Antagonisten (ERA) nicht ausreicht, besteht Bedarf für eine Therapieeskalation. Hierzu eignet sich nach aktuellen Daten Riociguat, ein Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, besonders gut. Er kann für PAH-Patienten mit intermediärem Risiko unter PDE5i eine sinnvolle Option sein.

Bei fortgeschrittener PAH ist die Bildung von NO als wesentlicher Stimulus für die sGC oder auch das Enzym selbst in seiner Aktivität oft deutlich eingeschränkt. Dann kommt es unter einer PDE5i-Therapie zu einem signifikanten Wirkverlust. Eine NO-unabhängige direkte Beeinflussung der sGC durch den sGC-Stimulator Riociguat kann jedoch die gestörte Signalkaskade reaktivieren und die gestörte Gefäßfunktion verbessern, wie der Pneumologe Prof. Dr. Marius Hoeper von der MHH Hannover erläuterte. Dass dieses Prinzip auch klinisch funktioniert, wurde erstmals in der offenen Pilotstudie RESPITE nachgewiesen. Die Umstellung von PAH-Patienten mit unzureichendem Ansprechen unter PDE5i auf Riociguat führte in der Nachbeobachtung nach 6 Monaten zu deutlichen Verbesserungen bei der WHO-Funktionsklasse, der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD), und zu einem deutlichen Abfall des NT-proBNP: Auch relevante hämodynamische Parameter wie pulmonaler Widerstand (PVR), Herzindex (CI) und pulmonal-arterieller Druck (mPAP) hatten sich verbessert, ohne dass relevante Sicherheitssignale aufgetreten wären.

Primärer und sekundäre Endpunkte

In der soeben publizierten REPLACE-Studie der Phase IV wurde die Validität dieses Konzepts nun eindrucksvoll bestätigt. In dieser offenen, randomisierten multizentrischen und kontrollierten Studie waren überwiegend jüngere (<65 J.) Patienten mit gesicherter PAH eingeschlossen, die trotz einer mindestens 6-

wöchigen PDE5i- oder ERA-Therapie nach wie vor die WHO-Funktionsklasse III und eine 6MWD zwischen 165 und 440 Meter – entsprechend einem mittleren Risiko – aufwiesen. Sie wurden nach 1:1 Randomisierung über 24 Wochen entweder mit Riociguat (Adempas[®], Titrierung auf 3x2,5 mg/Tag, n=111) bzw. mit der bisherigen PDE5i-Therapie (n=113) behandelt. Primärer kombinierter Endpunkt war eine klinische Verbesserung bei mindestens 2 von 3 Kriterien (6MWD-Verbesserung > 10%, Erreichen der WHO-FC I/II, NT-proBNP-Abfall > 30%) ohne klinische Verschlechterung. Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen der einzelnen Kriterien sowie eine klinische Verschlechterung.

Den primären Endpunkt erreichten 41% der Patienten unter Riociguat und nur bei einem Patienten (1%) kam es zur klinischen Verschlechterung, aber nur 20% unter der PDE5i-Behandlung bei 10 Patienten (9%) mit Verschlechterung; diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($p=0,0007$). Das Ergebnis war zudem über die präspezifizierten Subgruppen Alter, Geschlecht, PAH-Subtyp, 6MWD und Vorbehandlung „relativ konsistent“, so Hoeser. Erwartungsgemäß sprachen allerdings Ältere, Patienten mit Bindegewebserkrankung (CTD-PAH) oder mit sehr niedriger initialer 6MWD schlechter an. Unabhängig war der Vorteil von Riociguat jedoch sowohl von der Art der Ausgangsbehandlung sowie von der Höhe einer Sildenafil-Dosierung zu Studienbeginn, betonte der Pneumologe.

Hochsignifikante Verbesserung der WHO-FC

Bei den sekundären Endpunkten dominierte eine hochsignifikante Verbesserung der WHO-FC (im Mittel - 0,26, $p=0,0007$) sowie eine signifikant längere Zeit bis zur klinischen Verschlechterung unter Riociguat. Das sei aus seiner Sicht „eine der wichtigsten Beobachtungen der Studie überhaupt“, wie Hoeser betonte. Trendmäßig, aber nicht signifikant verbessert hatten sich zudem auch die mittlere 6MWD (+ 23 m) und die NT-proBNP-Werte. Eine Beurteilung des Therapieeffekts mit dem französischen COMPERA-Modell deute außerdem auf eine signifikante Verbesserung des Risikoprofils durch den sGC-Stimulator. Die Umstellung auf Riociguat wurde von den meisten Patienten gut toleriert, wobei sich die Daten aus früheren Studien bestätigten und keine neuen Sicherheitssignale auftraten. Trotz fehlender Langzeitdaten und dem offenen Studiendesign als limitierende Faktoren sieht Hoeser daher in Riociguat eine vielversprechende neue, ausreichend evidenzbasierte Option zur Therapieeskalation bei PAH-Patienten mit mittelgradigem Risiko unter PDE5-Hemmern.

Signifikante Verbesserung von rechtsventrikulärer Funktion und ventrikulärer sowie atrialer Größe

In der klinischen Praxis ist eine Therapieoptimierung bei PAH nach Daten des COMPERA-Registers relativ

häufig indiziert, so Prof. Dr. Ekkehard Grünig, Thoraxklinik Heidelberg. Danach verbesserte sich der mit 12,3% sehr niedrige Anteil von Niedrigrisikopatienten auch durch eine Therapie nur auf 23,9%. Unter Riociguat konnte in einer retrospektiven Analyse mehrerer Studien, über 12 Monate bei Patienten mit PAH oder chronisch-thromboembolischer PH (CTEPH) eine [signifikante Verbesserung von rechtsventrikulärer Funktion](#) und ventrikulärer sowie atrialer Größe nachgewiesen werden. Auch die Wanddicke des rechten Ventrikels sowie der funktionale Parameter 6MWD waren hierunter signifikant verbessert, wie inzwischen sowohl echokardiografisch als auch im MRT bestätigt wurde. Gleichsinnige Verbesserungen konnten mittlerweile auch durch ein zusätzliches Ausdauertraining mit dem Fahrrad-Ergometer erzielt werden, wie Grünig ergänzte.

Therapieumstellung in spezialisierten Zentren

Er empfahl abschließend, aufgrund der Komplexität der Fälle und oft notwendiger interdisziplinärer Kooperation eine Therapieumstellung auf Riociguat nicht in der niedergelassenen Praxis sondern in spezialisierten Zentren vorzunehmen.

Andreas Häckel

Quelle: Symposium „Herz und Lunge im Spannungsfeld“, im Rahmen der virtuellen 87. Jahrestagung der DGK, 08.04.2021; Veranstalter:

MSD