

Pulmonale Hypertonie

Neuer Weg zur Therapie der pulmonalen Hypertonie?

Für die Therapie der pulmonalen Hypertonie (PH) steht mit den löslichen Guanylatcyclase-Stimulatoren eine neue Gruppe von Substanzen zur Verfügung. Riociguat hat sich in klinischen Studien bereits als wirksam zur Therapie der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) und der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) gezeigt. Nun haben H. A. Ghofrani et al. hierzu 2 randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Studien durchgeführt.

N Engl J Med 2013; 369: 319–329 und 330–340

Standardtherapie der CTEPH und einzige potenziell kurative Behandlungsmethode ist die pulmonale Endarterektomie. Manche Patienten sind jedoch nicht für eine Operation geeignet oder es entwickeln sich trotz des Eingriffs rezidivierende Thromboembolien. Für diese chronischen Verläufe gibt es bisher keine zugelassenen Medikamente.

Um diesem Problem zu begegnen, untersuchten die Autoren in der CHEST-1-Studie an 261 Patienten mit inoperabler CTEPH oder rezidivierender PH nach Endarterektomie den Wirkstoff Riociguat. Die Patienten waren 18–80 Jahre alt und konnten im 6-Minuten-Gehtest zwischen 150 und 450 m zurücklegen. Riociguat wurde bei 173 Patienten langsam aufdosiert, bis zu einer Dosis von maximal 3-mal 2,5 mg täglich. Die restlichen 88 Patienten erhielten Placebo.

Nach 16 Wochen hatte sich – dem primären Endpunkt entsprechend – die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest in der Therapiegruppe um durchschnittlich 39 m verlängert. Unter Placebo hatte sich diese um 6 m verschlechtert; die Differenz von 46 m war signifikant (95%-Konfidenzintervall [KI] 25–67; $p < 0,001$). Auch die sekundären Endpunkte fielen unter Riociguat deutlich günstiger aus als unter Placebo. Beispielsweise verringerte sich der Lungengefäßwiderstand, während er sich unter Placebo erhöhte.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Ähnlich gute Effekte zeigte der Wirkstoff auch in der PATENT-1-Studie bei PAH. Diese durch progressive Gefäßwandveränderungen bedingte Erkrankung geht trotz möglicher medikamentöser Therapie mit einer hohen Mortalität einher. H. A. Ghofrani et al. prüften Riociguat in einer Dosis von maximal 1,5 mg (63 Patienten) und maximal 2,5 mg je 3-mal täglich (254 Patienten). 126 Patienten erhielten Placebo. Alle Patienten konnten in 6 min zwischen 150 und 450 m weit gehen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die PDE-5-Inhibitoren erhielten; die Therapie mit Endothelinrezeptor-Antagonisten und Prostanoiden war erlaubt.

Nach 12 Wochen konnten die Patienten mit der höchsten Riociguat-Dosis durchschnittlich 30 m weiter gehen als zu Beginn, während sich die Gehstrecke in 6 min unter Placebo um 6 m verkürzt hat-

te (mittlere Differenz 36 m; 95%-KI 20–52; $p < 0,001$). Der pulmonale Gefäßwiderstand sank unter der Höchstdosis um 223 $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$, unter Placebo um 9 $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ ($p < 0,001$). Dabei war Riociguat unabhängig von einer bestehenden vorherigen Therapie effektiv. Auch weitere Lungenfunktionswerte und andere klinische Befunde fielen unter Riociguat günstiger aus.

Unerwünschte Wirkungen waren in beiden Studien Synkopen, die mit wenigen Prozent in der Behandlungs- und Placebogruppe gleich häufig auftraten. In der CHEST-1-Studie kam es zudem bei jeweils 3% der Patienten beider Gruppen zu einem Rechtsherzversagen.

Fazit

Sowohl bei Patienten mit PAH als auch mit CTEPH verbesserten sich unter Riociguat im Vergleich zu Placebo die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest und die Lungenfunktionswerte. Die Aussagekraft des 6-Minuten-Gehtests als primärer Endpunkt wird z.T. angezweifelt, dieser Parameter sei jedoch der in randomisierten Studien am häufigsten verwendete Test und korreliere mit der Überlebensrate. Zudem liege die unter Riociguat erreichte Verbesserung der Wegstrecke von 30 m oder mehr im Bereich klinisch relevanter Verbesserungen. Grundsätzlich sei auch überlegenwert, Riociguat zur Senkung des Lungengefäßwiderstandes präoperativ vor geplanter Endarterektomie bei CTEPH einzusetzen, um den Outcome der Operation zu optimieren, so die Autoren. Dies könnten zukünftige Studien klären.

Dr. Susanne Meinrenken, Bremen

Hintergrund

Guanylatcyclase-Stimulatoren aktivieren zum einen die Guanylatcyclase direkt und erhöhen zum anderen die Empfindlichkeit des Enzyms gegenüber Stickstoffmonoxid (NO). Dadurch erhöht sich die Konzentration von Guanosinmonophosphat, was zur Gefäßrelaxation führt und antiproliferative und antifibrotische Effekte hat. Durch diesen Wirkmechanismus eignen sich die Wirkstoffe zur Therapie der CTEPH und der PAH.



Bild: © Richard Thomas/Fotolia.com

PAH und CTEPH sind 2 unterschiedliche Formen des Lungenhochdrucks, bei denen ein NO-Mangel besteht.