



## Pulmonal-arterielle Hypertonie rezente Studien kommentiert (1/2)

### PNEUMOLOGIE

- ▶ **Macitentan** und **Riociguat** sind neue Medikamente zur Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie, die den Patienten eine effektive Behandlung mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil versprechen.
- ▶ Riociguat ist das erste Medikament, welches auch zur Therapie der **nichtoperablen chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH)** zugelassen wurde.



## Pulmonal-arterielle Hypertonie – rezente Studien kommentiert

Im Jahr 2013 wurden zwei neue Medikamente von der EMA und der FDA zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie zugelassen. Im Folgenden werden die Studien, die zur Zulassung dieser Medikamente geführt haben, kurz dargestellt.

### SERAPHIN

Die SERAPHIN-Studie war bis heute die größte Studie im Bereich der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH)<sup>1</sup>. Im Rahmen der Studie wurden 742 Patienten für fast 2 Jahre mit Macitentan oder Placebo behandelt. Macitentan ist ein neuer dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist. Das Medikament hat eine relativ lang dauernde Bindung an den Endothelin-A- und -B-Rezeptor, und es genügt eine Tablette pro Tag. In der Studie wurden vor allem Patienten mit einer idiopathischen pulmonal-arteriellen Hypertonie und Patienten mit einer kollagenoseassoziierten pulmonal-arteriellen Hypertonie eingeschlossen. Die meisten Patienten befanden sich in der WHO-Funktionsklasse 2 oder 3 und fast zwei Drittel der Patienten hatten bereits eine Therapie mit einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor oder einem inhalativen oder oralen Prostanoid.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Tod oder zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der PAH. Entsprechend war ein kombinierter klinischer Endpunkt als primärer Endpunkt der Studie definiert worden. Dieser entsprach den Empfehlungen des 4. PAH-Weltkongresses<sup>2</sup>. Damit war die SERAPHIN-Studie die erste große erfolgreiche PAH-Zulassungsstudie, die sich vom klassischen Endpunkt 6-Minuten-Gehtest (6MGT) distanziert hat. Der 6MGT wurde in dieser Studie als sekundärer End-

punkt bzw. als Teil des primären Endpunktes analysiert.

Der primäre Endpunkt wurde in der Studie hoch signifikant erreicht; in beiden untersuchten Dosierungen (3 und 10 mg) führte Macitentan zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung. Die relative Risikoreduktion lag bei 30 bzw. 45 % ( $p = 0,01$  und  $p < 0,001$ ). Der 6MGT nach 6 Monaten verbesserte sich ebenfalls (+16,8 m bzw. +22,0 m gegenüber Placebo,  $p < 0,01$  und  $p = 0,008$ ). Die Subgruppenanalysen der Studie zeigten eine klinische Besserung, die unabhängig davon war, ob die Patienten mit anderen PAH-Medikamenten vortherapiert waren oder nicht.

Das Medikament zeigte ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil. Die häufigste Nebenwirkung war Anämie mit 13,2 % in der höheren Dosierung. Anämie scheint eine Nebenwirkung verschiedener PAH-Medikamente zu sein. Die Ursache dafür ist unklar. Leberwerterhöhungen waren bei Patienten unter Macitentan auf Placeboniveau. Entsprechend den positiven Studienergebnissen wurde das Medikament 2013 in Europa zugelassen und 2014 in Österreich vermarktet.

### PATENT-1

In der PATENT-1-Studie wurde Riociguat, ein löslicher Guanylatzyklase-Stimulator geprüft<sup>3</sup>. Riociguat ist das erste Medikament aus dieser neuen Substanzklasse. Die Studie wurde in einem klassischen Design durchgeführt: Als primärer Endpunkt wurde die Änderung des 6MGT nach 12 Wochen gewählt. Als sekundärer Endpunkt wurde u. a. auch die Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung definiert. In die Studie wurden überwiegend Pati-

enten mit idiopathischer pulmonal-arterieller Hypertonie sowie mit Kollagenosen assoziierter PAH in den WHO-Funktionsklassen 2 und 3 eingeschlossen, die Hälfte dieser Patienten war bereits zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder inhalativen bzw. oralen Prostanoiden vortherapiert. Das Medikament wurde in den ersten Studienwochen hochtitriert. Die Therapie wurde mit 3-mal 1 mg begonnen, die Zieldosis lag bei 2,5 mg 3-mal täglich; eine kleinere Subgruppe von Patienten wurde mit 3-mal 1,5 mg Riociguat behandelt.

Insgesamt wurden 443 Patienten eingeschlossen. In der 2,5-mg-Gruppe erreichten 75 % der Patienten die maximale Dosierung. Der primäre Endpunkt wurde hoch signifikant erreicht, die Änderung des 6MGT in der Riociguat-Gruppe lag bei +36 m ( $p < 0,001$ ) gegenüber der Placebogruppe. Auch die meisten sekundären Endpunkte inklusive der Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung ( $p < 0,005$ ) wurden erreicht.

Das Medikament wurde von den Patienten gut toleriert. Eine relativ häufige Nebenwirkung war die arterielle Hypotonie (insgesamt bei 10 % der Patienten unter 3-mal 2,5 mg Riociguat). Dies war allerdings nicht mit den klassischen Symptomen der Hypotonie assoziiert. Synkopen waren in der Riociguat-Gruppe nicht häufiger als in der Placebogruppe. Wegen der potenziellen Gefahr einer Hypotonie ist die Gabe von Riociguat allerdings bei Patienten unter einer Therapie mit Nitraten oder PDE-5-Inhibitoren kontraindiziert. Solche Medikamente durften auch in der Studie nicht verwendet werden. Riociguat wurde 2013 von der FDA und 2014 in Europa zur Behandlung der PAH zugelassen und wird seit 2014 in Österreich vermarktet.



## Pulmonal-arterielle Hypertonierezente Studien kommentiert (2/2)



DR. GABOR KOVACS      UNIV.-PROF. DR.  
HORST OLSCHIEWSKI

Klinische Abteilung für Pulmologie,  
Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz,  
Ludwig-Boltzmann-Institut für Lungengefäßforschung, Graz

### CHEST-1

Riociguat wurde nicht nur bei Patienten mit einer PAH geprüft, sondern auch bei Patienten mit einer nichtoperablen chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH)<sup>4</sup>. Das Design der Studie war sehr ähnlich wie PATENT-1: Auch in der CHEST-1-Studie war die Änderung des 6-Minuten-Gehtests der primäre Endpunkt (diesmal nach 16 Wochen Therapie), und auch hier wurde das Medikament von 3-mal 1 mg auf eine Maximaldosis von 3-mal 2,5 mg hochtitriert. Über die Operabilität der Patienten entschied ein Komitee unter Beteiligung eines erfahrenen Chirurgen. Es durften nur Patienten eingeschlossen werden, die von diesem Komitee als nicht-operabel eingestuft wurden. Zusätzlich konnten auch Patienten eingeschlossen werden, bei denen nach der pulmonalen Endarteriektomie eine residuale pulmonale Hypertonie vorhanden war.

Auch in der CHEST-1-Studie wurde der primäre Endpunkt hoch signifikant erreicht. Der 6MGT in der Riociguat-Gruppe verbesserte sich gegenüber Placebo hochsignifikant (+46 m,  $p < 0,001$ ). Die Nebenwirkungen der Therapie waren denen der PATENT-1-Studie sehr ähnlich, das Medikament wurde bei der überwiegenden Zahl von Patienten sehr gut vertragen.

Aufgrund der positiven Ergebnisse wurde Riociguat als erstes Medikament zur Behandlung von Patienten mit einer nichtoperablen CTEPH oder mit einer residualen PH nach pulmonaler Thrombendarteriektomie von der EMA und der FDA zugelassen, 2014 erfolgte die Marktzulassung in Österreich. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die optimale Therapie einer CTEPH nach wie vor die pulmonale Endarteriektomie ist und eine medikamentöse Therapie erst dann in Frage kommt, wenn eine Operation nicht möglich oder nach der Operation eine residuale pulmonale Hypertonie vorhanden ist.

**RESÜMEE:** Zwei vielversprechende neue Medikamente wurden im Jahr 2014 in Österreich auf dem Markt eingeführt. Macitentan ist ein neuer dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist, der in der bis jetzt weltweit größten PAH-Studie eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung gezeigt hat. Im Unterschied zu seinem Vorgänger Bosentan kommt es unter Macitentan nicht zu Transaminaseerhöhungen. Riociguat ist der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse, der Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase. Das Medikament wurde für die PAH und für die nicht-operable CTEPH zugelassen und wird in beiden Indikationen in Österreich vermarktet. ■

<sup>1</sup> Pulido T et al., SERAPHIN Investigators, Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369:809-18

<sup>2</sup> McLaughlin VV et al., End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54:S97-107

<sup>3</sup> Ghofrani HA et al., PATENT-1 Study Group, Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369:330-40

<sup>4</sup> Ghofrani HA et al., CHEST-1 Study Group, Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013; 369:319-29