

Pulmonale Hypertonie

# Umstellung auf Stimulator der löslichen Guanylatzyklase bei PAH kann Sinn machen

## Originalie

Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30532-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30532-4)

und ihres 6-Minuten-Gehtests (165 bis 440 m) der Gruppe mit intermediärem Risiko gemäß der aktuellen ERS-Leitlinien angehörten [1]. Bei Studieneinschluss standen die Patienten unter PDE5i-Therapie, als Monotherapie oder in Kombination mit einem Endothelinrezeptor-Antagonisten. Die Patienten wurden 1:1

**Fragestellung:** Inwieweit ist Riociguat als Stimulator der löslichen Guanylatzyklase den Phosphodiesterase-5-Hemmern (PDE5i) Sildenafil und Tadalafil in der PAH-Therapie überlegen?

**Patienten und Methoden:** In der randomisiert-kontrollierten REPLACE-Studie wurden 224 PAH-Patienten untersucht, die aufgrund ihrer WHO-Funktionsklasse (III)

randomisiert: in Studienarm A wurde die Vortherapie beibehalten, in Arm B wurde der PDE5i durch Riociguat ersetzt. Primärer Endpunkt war das Ausbleiben einer klinischen Verschlechterung bzw. das Erreichen von mind. 2 der 3 Prognosekriterien nach 24-wöchiger Therapie: Verbesserung der WHO-Funktionsklasse oder der 6-Minuten-Gehstrecke, Abfall des NT-proBNPs.

**Ergebnisse:** Der primäre Endpunkt wurde von 45 der 111 Patienten (45 %) im Riociguat-Arm erreicht vs. 23 der 113 Patienten (20 %) im PDE5i-Arm (odds ratio 2,78 [95%-KI 1,56–5,06];  $p=0,0007$ ). Eine klinische Verschlechterung wurde bei einem Patienten (1 %) in der Riociguat- bzw. bei 10 Patienten (9 %) in der PDE5i-Gruppe beobachtet (odds ratio 0,10 [0,01–0,73];  $p=0,0047$ ). Hinsichtlich des Sicherheitsprofils war kein Signal erhöhter Nebenwirkungen im Riociguat-Arm zu verzeichnen.

**Schlussfolgerung:** Ein Wechsel auf Riociguat bei mit PDEi-therapierten PAH-Patienten der Intermediärrisikogruppe ging mit einer Verbesserung klinischer PAH-Prognoseparameter einher.

– **Kommentar** von PD Dr. med. Carmen Pizarro und Prof. Dr. med. Dirk Skowasch

## Switch von PDE5i ist eine gangbare Therapieeskalation

Die REPLACE-Studie mit 224 PAH-Patienten zeigt in einem direkten Head-to-Head-Vergleich, dass ein Wechsel auf Riociguat der Fortführung einer PDE5i-Therapie zum Erreichen der Therapieziele überlegen ist. Bereits in der einarmigen RESPITE-Studie wurde ein Vergleich der Wirksamkeit beider Substanzklassen unternommen [2]: 61 PAH-Patienten (ebenfalls WHO-Funktionsklasse III, 6-Minuten-Gehstrecke 165–440 m, sowie Herzindex  $< 3,0 \text{ l/min/m}^2$  und pulmonalvaskulärer Widerstand  $> 400 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ) wurden von PDE5i auf Riociguat umgestellt und wiesen nach 24wöchiger Behandlung eine Verbesserung von WHO-Funktionsklasse, 6-Minuten-Gehtest, NT-proBNP und hämodynamischen Parametern auf. Nachteil der RESPITE-Studie war das unkontrollierte Studiendesign und die kleine Patientenzahl. Die Ergebnisse fanden nun in der randomisiert-kontrollierten REPLACE-Studie Bestätigung. Limitierend ist anzumerken, dass REPLACE eine Open-Label-Studie war; das Patientenwissen um die jeweilige Therapie kann die Ergebnisse für WHO-Funktionsklasse und 6-Minuten-Gehtest beeinflusst haben. Hingegen kann das NT-proBNP als objektive Komponente des primären Endpunktes erachtet werden, die durch fehlende Verblindung unbeeinflusst bleiben dürfte.

Zusammenfassend deuten die Studiendaten auf eine Überlegenheit von Riociguat gegenüber PDE5i hin. Da das Ziel der PAH-Therapie das Erreichen bzw. der Erhalt eines geringen Risikoprofils ist, stellt der Switch von PDE5i auf Riociguat eine gangbare Therapieeskalation dar.

### Literatur

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. *Eur Respir J.* 2015;46:903-75
2. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA et al. *Eur Respir J.* 2017;50:1602425



PD Dr. med. Carmen Pizarro

Universitätsklinikum Bonn, Med. Klinik und Poliklinik II  
Venusberg-Campus 1  
53105 Bonn  
[carmen.pizarro@ukbonn.de](mailto:carmen.pizarro@ukbonn.de)



Prof. Dr. med. Dirk Skowasch

Universitätsklinikum Bonn, Med. Klinik und Poliklinik II  
Venusberg-Campus 1  
53105 Bonn  
[dirk.skowasch@ukbonn.de](mailto:dirk.skowasch@ukbonn.de)