

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Für Sie gelesen: Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

Leitner H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2016; 23

(9-10), 249

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

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

Sitbon O, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522–33.

Einleitung

Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist eine schwere Erkrankung, die trotz verfügbarer Therapieoptionen eine ungünstige Prognose aufweist. In aktuellen Guidelines wird die Kombination von Therapiestrategien, die auf Endothelin, Stickoxid (NO) und den Prostazyklin-Signalweg ausgerichtet sind, empfohlen. Obwohl der Nutzen der parenteralen Prostazyklin-Therapie nachgewiesen ist, versterben viele PAH-Patienten, ohne diese Behandlung erhalten zu haben. Ein Grund dafür scheinen die mit der i.v./s.c. Prostazyklin-Therapie assoziierten Belastungen und Risiken zu sein.

Bei Selexipag handelt es sich um den ersten oralen selektiven IP-Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten, der sich strukturell von Prostazyklin und seinen Agonisten unterscheidet. Der IP-Rezeptor ist einer von 5 verschiedenen Prostanoid-Rezeptoren. Prostazyklin aktiviert den IP-Rezeptor, bewirkt dadurch eine Erweiterung der Gefäße und verhindert die Proliferation glatter Muskelzellen in den Gefäßen. Die selektive Bindung von Selexipag an den IP-Rezeptor zeigte in präklinischen Modellen positive Wirkungen hinsichtlich Effektivität sowie eine Verminderung der Nebenwirkungen, die durch die Aktivierung anderer Prostanoid-Rezeptoren hervorgerufen werden.

Methode

Bei der GRIPHON-Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie, in die

insgesamt 1156 Patienten mit PAH inkludiert wurden. Die Patienten konnten entweder unbehandelt sein oder eine Hintergrundtherapie mit einem Endothelinrezeptor-Antagonisten (ERA) in stabiler Dosierung, einem Phosphodiesterase- (PDE-) 5-Inhibitor oder beidem erhalten. Sie wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten zweimal täglich entweder Selexipag oder Placebo.

Die Initialdosis von Selexipag betrug 200 µg zweimal täglich und wurde wöchentlich in 200-µg-Schritten (BID) auftitriert, bis die maximale tolerierbare Dosis erreicht wurde. Die erlaubte Höchstdosis von Selexipag lag bei 1600 µg zweimal täglich. Auf die 12-wöchige Titrationsphase folgte eine 26-wöchige Erhaltungsphase.

Der primäre Endpunkt setzte sich aus Tod und PAH-assoziierten Komplikationen zusammen. PAH-Komplikationen waren Fortschreiten oder Verschlechterung der PAH, die eine Hospitalisierung, Einleitung einer parenteralen Prostanoid-Therapie, einer Langzeit-Sauerstoff-Behandlung, Lungentransplantation oder eine atriale Ballon-Septostomie erforderten. Die PAH-Progression wurde als Verschlechterung im 6-Minuten-Gehtest um zumindest 15 % und Verschlechterung in der WHO-Funktionsklasse definiert.

Ergebnisse

Insgesamt erreichten 397 Patienten – 41,6 % in der Placebogruppe und 27,0 % im Selexipag-Arm – den primären Endpunkt (Hazard Ratio [HR] 0,60; 99%-CI, 0,46–0,78; $p < 0,001$). Dabei machten Krankheitsprogression und Hospitalisierung 81,9 % der Ereignisse im Hinblick auf den primären Endpunkt aus.

23,2 % der Studienteilnehmer fanden mit niedrigen Selexipag-Erhaltungsdosen (200–400 µg) das Auslangen,

31,2 % erhielten mittlere (600–1000 µg) und 42,9 % hohe (1200–1600 µg) Erhaltungsdosen. Es zeigte sich, dass die Wirkung von Selexipag hinsichtlich des primären Endpunktes in allen Dosisgruppen konsistent war.

Bezüglich des sekundären Endpunktes konnte in der Selexipag-Gruppe gegenüber dem Placebo-Arm eine signifikante Steigerung der 6-Minuten-Gehstrecke beobachtet werden (+4 m vs. –9 m; $p = 0,003$). Nach 26 Wochen zeigte sich in keiner der Studiengruppen eine Verschlechterung der WHO-Funktionsklasse. Zum Ende der Behandlungsphase waren im Selexipag-Arm 17,8 % und in der Placebogruppe 23,5 % der Patienten entweder an der PAH verstorben oder mussten aufgrund der PAH-Progression hospitalisiert werden ($p = 0,003$). Bezüglich der Gesamtmortalität zeigte sich bei Studienende kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die im Selexipag-Arm zu Studienabbrüchen führten, waren Kopfschmerzen (3,3 %), Diarrhö (2,3 %) und Übelkeit (1,7 %). Diese unerwünschten Ereignisse traten vorwiegend während der Phase der Dosis-Titration auf.

Fazit

Selexipag reduzierte bei Patienten mit PAH im Vergleich zu Placebo das Risiko um 40 %, den kombinierten primären Endpunkt zu erreichen. Ein klinisch relevanter sekundärer Endpunkt war Tod oder Hospitalisierung aufgrund der PAH. Hier konnte eine signifikante Reduktion um 30 % gezeigt werden.

Fachkurzinformation siehe Seite 260.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner
hl@teamword.at

Entgeltliche Einschaltung
080 / 08 2016

Uptravi® 200µg / 400µg / 600µg / 800µg / 1000µg / 1200µg / 1400µg / 1600µg Filmtabletten.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der veröffentlichten Fachinformation.

Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält entweder 200µg, 400µg, 600µg, 800µg, 1000µg, 1200µg, 1400µg oder 1600µg Selexipag; Sonstige Bestandteile: **Tablettenkern:** Mannitol (E421), Maisstärke, niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Hypromellose, Propylenglycol, Titandioxid (E171), Carnaubawachs und Eisenoxide (Uptravi 200µg Filmtablette enthält Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Uptravi 400µg Filmtablette enthält Eisen(III)-oxid (E172), Uptravi 600µg Filmtablette enthält Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172), Uptravi 800µg Filmtablette enthält Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172), Uptravi 1000µg Filmtablette enthält Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Uptravi 1200µg Filmtablette enthält Eisen(II,III)-oxid (E172) und Eisen(III)-oxid (E172), Uptravi 1400µg Filmtablette enthält Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Uptravi 1600µg Filmtablette enthält Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin. **ATC-Code:** B01AC27. **Anwendungsgebiet:** Uptravi ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen. Die Wirksamkeit wurde bei PAH, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegeweberkrankungen und PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern nachgewiesen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere koronare Herzerkrankung oder instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, dekompensierte Herzinsuffizienz, sofern nicht engmaschig überwacht, schwere Arrhythmien, zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. transiente ischämische Attacke, Schlaganfall) innerhalb der letzten 3 Monate, angeborene oder erworbene Klappendefekte mit klinisch relevanten myokardialen Funktionsstörungen, die nicht mit einer pulmonalen Hypertonie in Verbindung stehen. **Zulassungsinhaber:** Actelion Registration Ltd, Chiswick Tower 13th Floor, 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb in Österreich:** Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH, Leonard-Bernstein-Straße 10, 1220 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:** Mai 2016.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)