

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Fallbericht: Patientin mit
idiopathischer pulmonal-arterieller
Hypertension (iPAH) unter Selexipag
(Uptravi®)**

Skoro-Sajer N, Lang IM

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2017; 24

(1-2), 24-25

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

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Fallbericht:

Patientin mit idiopathischer pulmonal-arterieller Hypertension (iPAH) unter Selexipag (Uptravi®)

N. Skoro-Sajer, I. M. Lang

Aus der Abteilung für Kardiologie, Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

■ Einleitung

Wir berichten von einer 59-jährigen Patientin, bei der im Juli 2008 im Rahmen der NS-304-Studie eine Therapie mit dem oralen Prostazyklin-(IP)-Rezeptor Agonisten Selexipag begonnen wurde.

■ Anamnese

Bei der Patientin bestanden als frühere und/oder begleitende Erkrankungen ein Zustand nach Appendektomie, Tonsillektomie, Hysterektomie, Pulmonalembolie, ein Diabetes mellitus Typ II, eine arterielle Hypertonie und eine Hyperlipidämie. Im Jahr 1999 wurde bei der Patientin eine idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie (iPAH) festgestellt. Im Juni 1999 ergab sich aus der invasiven Katheteruntersuchung eine schwere Lungenhochdruckerkrankung mit pulmonal-arteriellen Drücken (PAP) von 92/36/58 mmHg, einem mittleren kapillären Verschlussdruck (mPAWP) von 7 mmHg, einem Herzminutenvolumen (CO) von 4,5 l/min und einem Lungengefäßwiderstand (PVR) von 906,7 dynes.s.cm-5.

Die Koronarien waren bland. Nach NO-Inhalation von 20 ppm kam es erstaunlicherweise zu einem signifikanten Abfall der Pulmonalisdrukke von 92/36/58 auf 64/23/36 mmHg. Die Patientin wurde als Responderin klassifiziert und es wurde eine Auftitration von Diltiazem versucht, allerdings bei einer Dosis von 4 × 60 mg wegen schwerer arterieller Hypotonie abgebrochen. Auch ein Versuch mit Amlodipin scheiterte. Die Pulmonalisdrukke blieben unter Diltiazem weiter erhöht, weshalb eine Therapie mit subkutanem Treprostinil versucht wurde. Wegen starker Nebenwirkungen wurde die Patientin auf eine orale Therapie mit Bosentan umgestellt. Unter Bosentan 2 × 125 mg und Diltiazem 4 × 60 mg war die Patientin auf einem reduzierten Niveau stabil.

Am 25. Juli 2008 zeigte sich ein PAP von 94/26/52 mmHg, mPAWP von 9 mmHg, ein CO von 7 l/min, und ein PVR von 560 dynes.s.cm-5. Der 6-Minuten-Gehtest betrug 448 m bei BDS von 2. ProBNP war mit 62,7 pg/ml im Normbereich.

Im Status zeigte sich eine 159 cm große und 64 kg schwere Patientin im normalen Allgemein- und Ernährungszustand. Die Lunge war sowohl auskultatorisch als auch perkutorisch unauffällig. Die Herztöne waren rhythmisch, der 2. Herzton war betont. Es bestanden keine Beinödeme. Der Blutdruck war 120/75 mmHg, Herzfrequenz 94/min. SO₂ war mit 92 % erniedrigt.

Die Patientin war unter Therapie mit Phenprocoumon (INR 2–2,5), Metformin, Atorvastatin und Diltiazem.

■ Diskussion

Die NS-304-Studie („Study of NS-304 in Pulmonary Arterial Hypertension [PAH]“) war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-II-Studie, in welcher 43 Patienten über 17 Wochen mit dem Prostazyklin-(IP)-Rezeptor Agonist (NS-304, Selexipag) behandelt wurden. Selexipag, ursprünglich von Nippon Shinyaku entwickelt, ist ein hoch wirksamer, selektiver Prostazyklin-(IP)-Rezeptor Agonist in Tablettenform. In präklinischen Modellen zeigte sich eine positive Wirkung der selektiven Bindung an den IP-Rezeptor auf die Wirksamkeit sowie auf die Verminderung von Nebenwirkungen, die durch die Aktivierung anderer Prostanoid-Rezeptoren wie EP1 und EP3 hervorgerufen werden.

Die Teilnehmer der Studie mussten eine der folgenden Formen von PAH aufweisen: idiopathische oder hereditäre PAH, PAH auf Basis einer Bindegewebs-

erkrankung, aufgrund eines operierten Links-Rechts-Shunts oder aufgrund von Medikamentenexposition, die durch einen Rechtsherzkatheter (RHK) bestätigt war. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:1 zusätzlich zu einem PDE-5-Inhibitor und/oder Endothelin-Rezeptor-Antagonisten entweder zu Selexipag oder Placebothherapie randomisiert. Nach 17 Wochen der Behandlung kam es bei mit Selexipag behandelten Patienten zu einem signifikanten Abfall des PVRs (Behandlungseffekt: –30,3 %, p = 0,0045) verglichen mit Placebo-behandelten Patienten.

Unsere Patientin wurde im Juli 2008 in die NS-304-Studie eingeschlossen und während der ersten 16 Wochen wurde beginnend mit 200 µg 2x tgl. Selexipag bis auf 600 µg 2x tgl. auftitriert. Die RHK-Kontrolle 17 Wochen nach dem Beginn mit Selexipag ergab keine wesentliche Verbesserung der Hämodynamik (PAP 91/34/55 mmHg; CO 7 l/min, PVR 482 dynes.s.cm-5). Die Entblindung ergab, dass unsere Patientin in der Selexipag-Gruppe war.

Seit 2008 steht die Patientin unter Kombinationstherapie mit Bosentan 1 × 125 mg und Selexipag 600 µg BID ohne Zeichen der Rechtsherzdekompensation oder PAH-Verschlechterung, wobei sie auch die Diltiazemtherapie beibehalten hat.

Die letzte RHK-Kontrolle vom 21. April 2016 (8 Jahre nach der Einstellung auf Selexipag) ergab eine Verbesserung der Hämodynamik: PAP 80/26/45 mmHg; CO 9,3 l/min, PVR 325 dynes.s.cm-5. Die letzte ambulante Kontrolle der Patientin im Juli 2016 ergab einen stabilen Zustand, der 6MWT betrug 463 m, proBNP war im Normbereich (72,2 pg/ml). Das Beispiel dieser Patientin spiegelt einen besonderen Subtyp von PAH wider, nämlich den eines hämodynamischen Responderstatus, der

mit Kalziumantagonisten nicht optimal einstellbar war (Abb. 1).

Zusammenfassend kann über diese Patientin gesagt werden, dass sich keine Hinweise auf die Progression der Erkrankung unter dieser Therapie gezeigt haben. Innerhalb des 8-jährigen Behandlungszeitraums kam es zu einer Verbesserung verschiedener hämodynamischer Parameter und des 6MGT.

In der Zwischenzeit wurden die Ergebnisse der für Selexipag zulassungsrelevanten Phase-III-Studie GRIPHON bekannt, in deren Rahmen Selexipag an 1156 Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) in einer Langzeitstudie getestet wurde. Selexipag verminderte das Risiko eines Morbiditäts-/Mortalitätsereignis gegenüber Placebo um 40 % ($p < 0,0001$). Patienten wurden bis zu 4,3 Jahre behandelt.

Das Verträglichkeitsprofil von Selexipag in der GRIPHON-Studie entsprach dem anderer Prostazyklin-Therapien. Selexipag wurde an Patienten getestet, die zu 80 % mit PAH-spezifischer Grundmedikation vorbehandelt waren. Die Hochtitrierung von Selexipag ermöglicht eine individuelle Einstellung der Dosis für jeden einzelnen Patienten auf der Grundlage der individuellen Verträglichkeit. Im Rahmen der GRIPHON-Studie lag die anfängliche Dosis bei 200 µg 2× tägl. und wurde in Schritten von 200 µg 2× tägl. auf ein Maximum von 1600 µg 2× tägl. gesteigert.

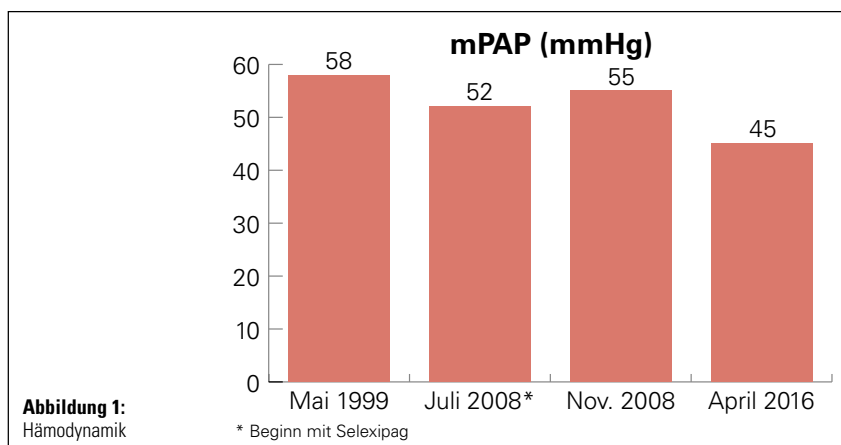


Abbildung 1:
Hämodynamik

Selexipag ist eine orale Substanz, die über den Prostazyklin-Signalweg wirkt und für die eine signifikante Verringerung des Risikos im Hinblick auf einen klinisch hochrelevanten Endpunkt belegt ist.

Die häufigsten Nebenwirkungen in der GRIPHON-Studie, die bei der Verabreichung von Selexipag häufiger als bei Placebo auftraten, stimmten mit denen anderer Prostazyklin-Therapien überein: Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Kieferschmerzen, Erbrechen, Gliederschmerzen, Muskelschmerzen, Nasopharyngitis und Hautrötungen.

Am 21. Dezember 2015 hat die US-amerikanische Gesundheitsbehörde (Food and Drug Administration) und am 12. Mai 2016 die Europäische Kommission die Zulassung für den oral zu verabreichenden, selektiven IP-Pro-

stazyklin-Rezeptor Agonisten Uptravi® (Selexipag) zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) erteilt. Uptravi® ist für die Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH; Gruppe I nach WHO-Klassifikation) zur Verzögerung der Krankheitsprogression und Reduzierung des Risikos der Hospitalisierung aufgrund von PAH indiziert.

Fachkurzinformation untenstehend

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Nika Skoro-Sajer
Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
nika.skoro-sajer@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

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 Bindegewebskrankungen und PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern nachgewiesen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere koronare Herzkrankung 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 CRT-D 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