

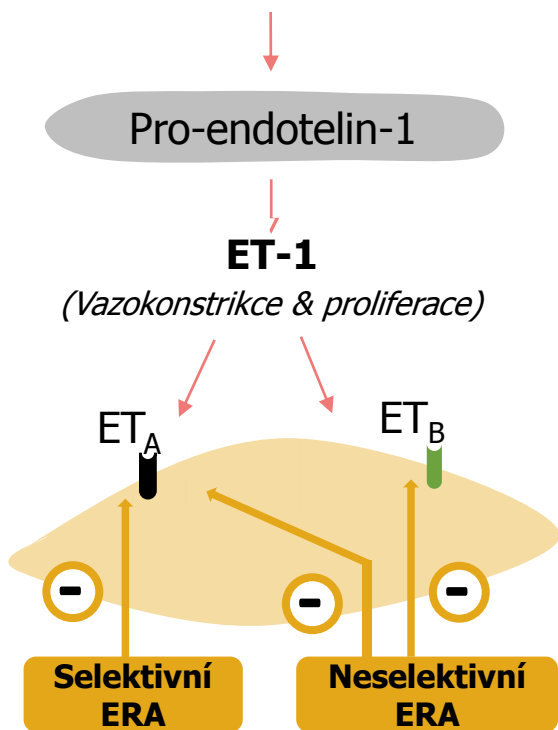
První zkušenosti se selexipagem ve FN Olomouc

Martin Hutýra

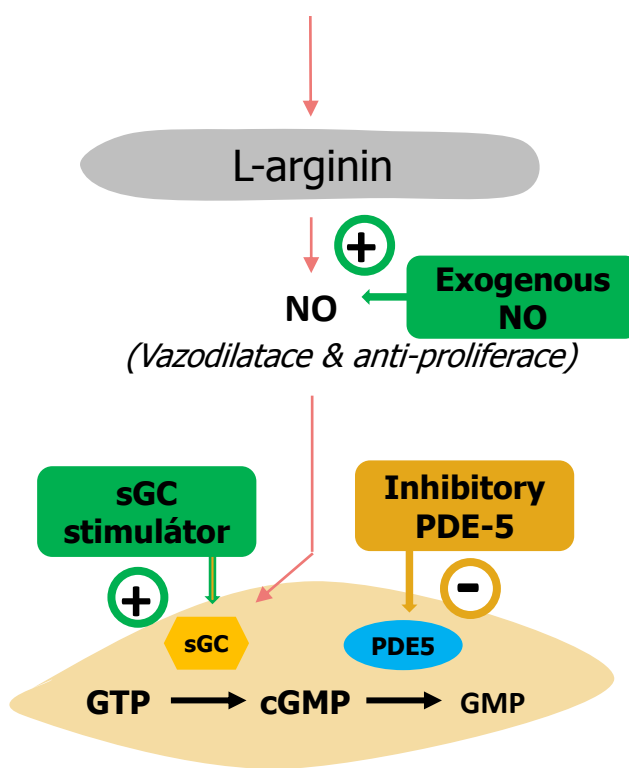
1. interní klinika - kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a FN Olomouc



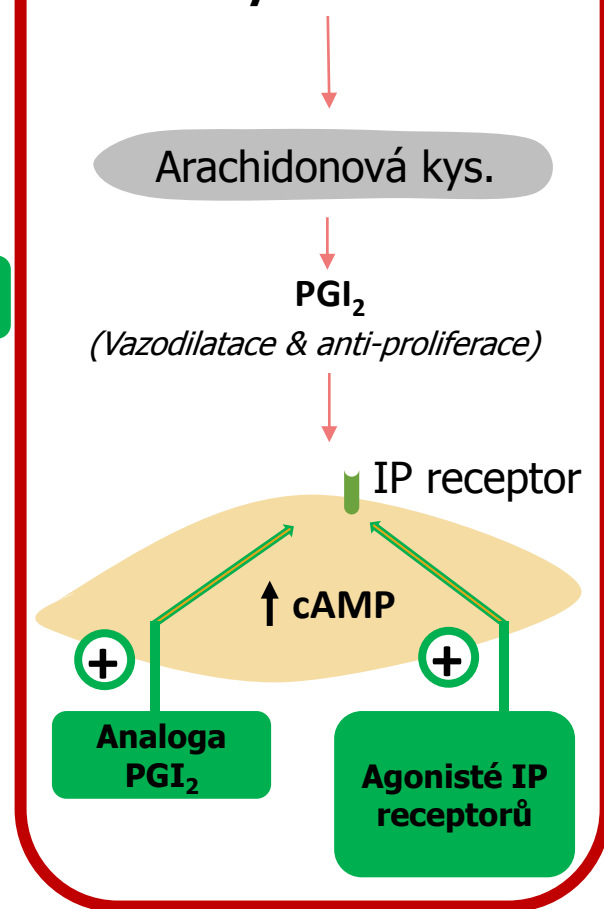
Endotelinová cesta



Cesta NO



Prostacyklinová cesta



Patient: _____ Date: _____

WHO Group I Subgroup	APAH-CTD +1	APAH-PoPH +2	FPAH +2	
Demographics & Comorbidities	Renal insufficiency +1	Male age >60 yrs +2		
NYHA/WHO Functional Class	I -2	III +1	IV +2	
Vital Signs	SBP <110 mm Hg +1	HR >92 BPM +1		
6-Minute Walk Test	>440 m -1	<165 m +1		
BNP	<50 pg/mL -2	>180 pg/mL +1		
Echocardiogram	Pericardial effusion +1			
Pulmonary Function Test	% pred. DLco ≥80 -1	% pred. DLco ≤32 +1		
Right-heart Catheterization	mRAP >20 mm Hg within 1 yr +1	PVR >32 Wood units +2		

APAH=associated PAH; BNP=brain natriuretic peptide; BPM=beats per minute; CTD=connective tissue disease; DLco=carbon monoxide diffusing capacity; FPAH=familial PAH; HR=heart rate; mRAP=mean right atrial pressure; NYHA=New York Heart Association; PAH=pulmonary arterial hypertension; PoPH=portopulmonary hypertension; PVR=pulmonary vascular resistance; SBP=systolic blood pressure; WHO=World Health Organization.

SUM OF ABOVE
(Starting Score) **+ 6**
= RISK SCORE

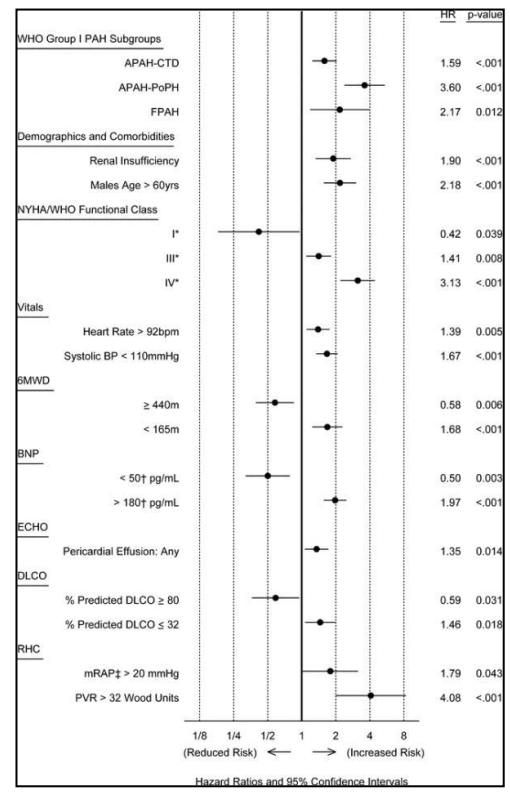
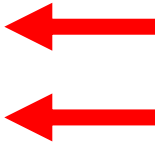
Risk scores range from 0 (lowest risk) to 22 (highest risk)

	LOW RISK	AVERAGE RISK	MODERATE HIGH RISK	HIGH RISK	VERY HIGH RISK
RISK SCORE	1-7	8	9	10-11	≥12
PREDICTED 1-YEAR SURVIVAL	95%-100%	90%-<95%	85%-<90%	70%-<85%	<70%



EU/REM/JUL12/248(1). Date of preparation: July 2013.

15 negativních prediktorů
4 protektivní faktory
Kalk. rizikové skóre 0-22
Průměrné REVEAL skóre 7.4



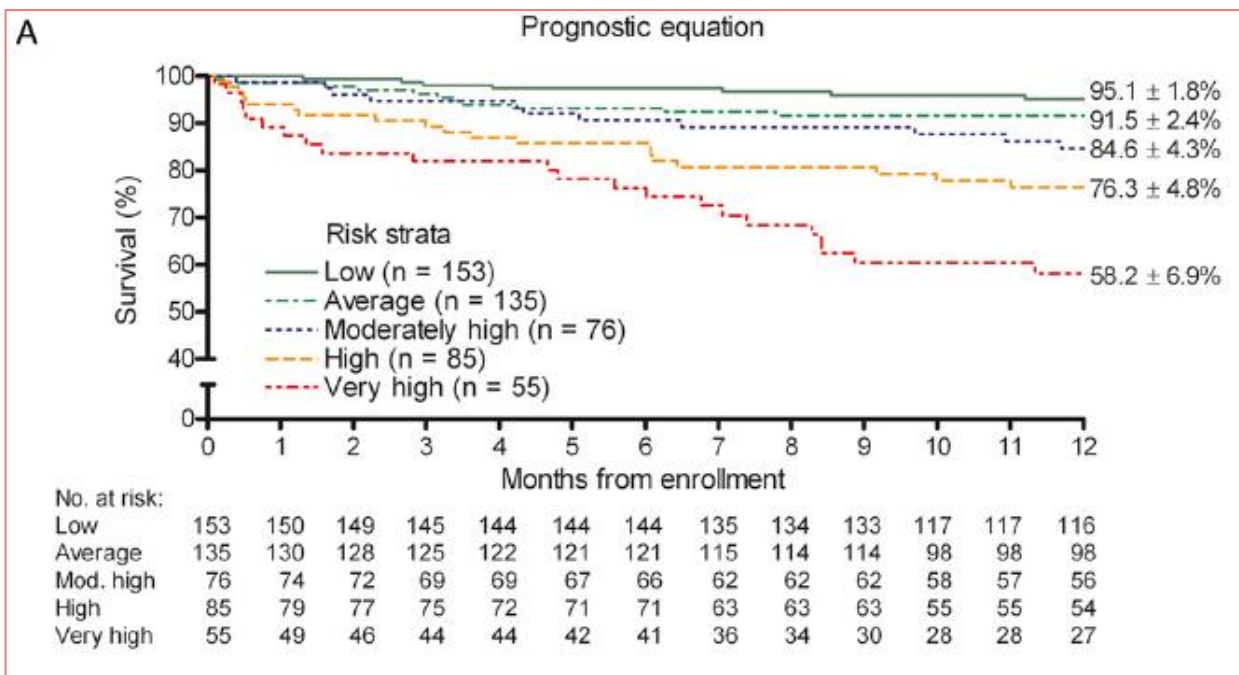
Benza RL; Miller DP; Gombert-Maitland M; Frantz RP; et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation. 122(2):164-72, 2010 Jul 13.



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



1-leté přežívání v rámci skupin rizikové stratifikace pacientů v registru REVEAL



Riziko	1-leté přežívání
Nízké	> 95%
Střední	90-95%
Vyšší	85-90%
Vysoké	70-85%
Velmi vysoké	<70%

Benza RL; Miller DP; Gomberg-Maitland M; Frantz RP; et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 122(2):164-72, 2010 Jul 13.

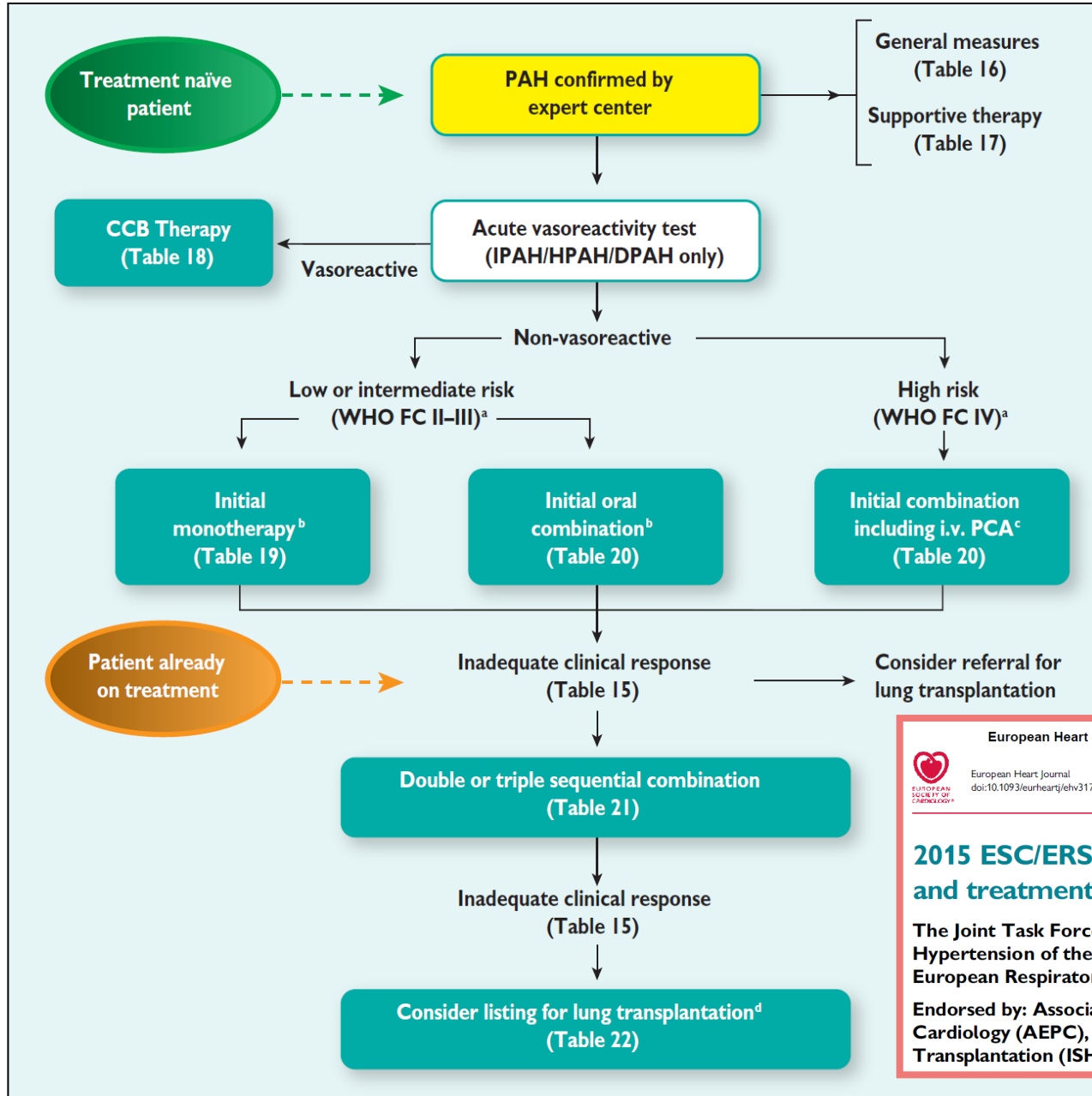
2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)

Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

V klinických studiích a registrech bylo identifikováno množství prognostických faktorů. Faktory predikující přežití u pacientů s PAH jsou důležité pro jejich klinický management. Jsou založeny na hodnocení demografických, funkčních, laboratorních a hemodynamických parametrů.

Determinants of prognosis ^a (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm ² Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%



European Heart Journal Advance Access published September 15, 2015

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehv317

ESC/ERS GUIDELINES

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)

Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

Důvody pro použití kombinované léčby

PAH zůstává nevléčitelným a progresivním onemocněním

PAH je onemocnění, které je možné ovlivnit 3 patogenetickými cestami

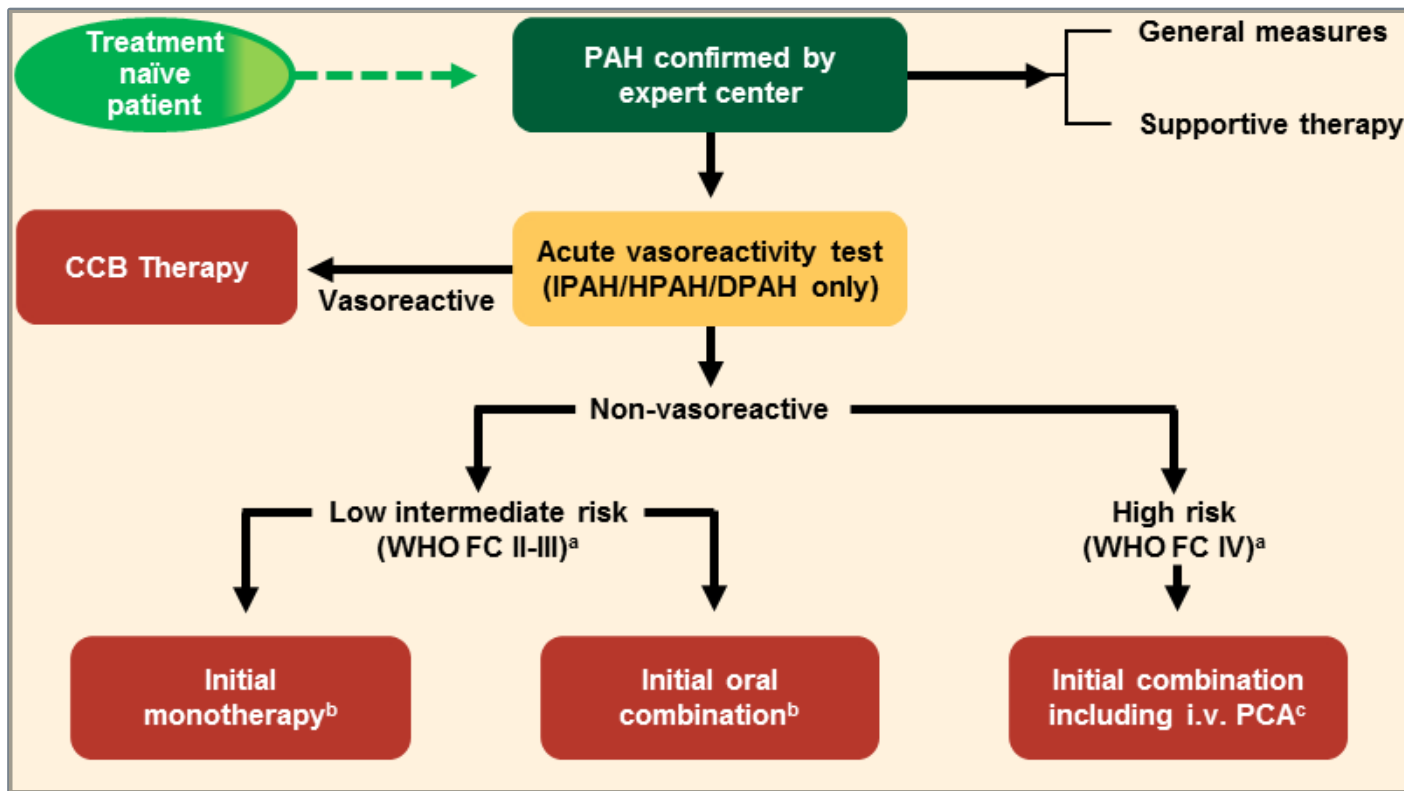
Kombinovaná léčba je běžně používána v léčbě jiných onemocnění

Doporučení pro kombinovanou léčbu PAH se nadále vyvíjejí...

2004 ESC ^{1,2}	2009 ESC/ERS ^{3,4}	2015 ESC/ERS ^{5,6}
<p>Sequential combination therapy</p> <p>MAY BE CONSIDERED in patients who fail to show improvement or who deteriorate on a single drug (monotherapy)</p> <p>EVIDENCE LEVEL: IIb-C</p>	<p>Combination therapy</p> <p>SHOULD BE CONSIDERED in patients on monotherapy with what was called 'inadequate clinical response' (i.e. patients not improving and remaining in WHO FC III)</p> <p>EVIDENCE LEVEL: IIa-B In WHO FC IV patients initial combination therapy should be considered Evidence level: IIa-C</p>	<p>Sequential drugs combination therapy</p> <p>IS RECOMMENDED in patients with inadequate treatment response to initial monotherapy or to initial double combination therapy</p> <p>EVIDENCE LEVEL: I-B In WHO FC IV patients initial combination therapy including i.v. prostacyclin should be considered Evidence level: IIa-C</p>

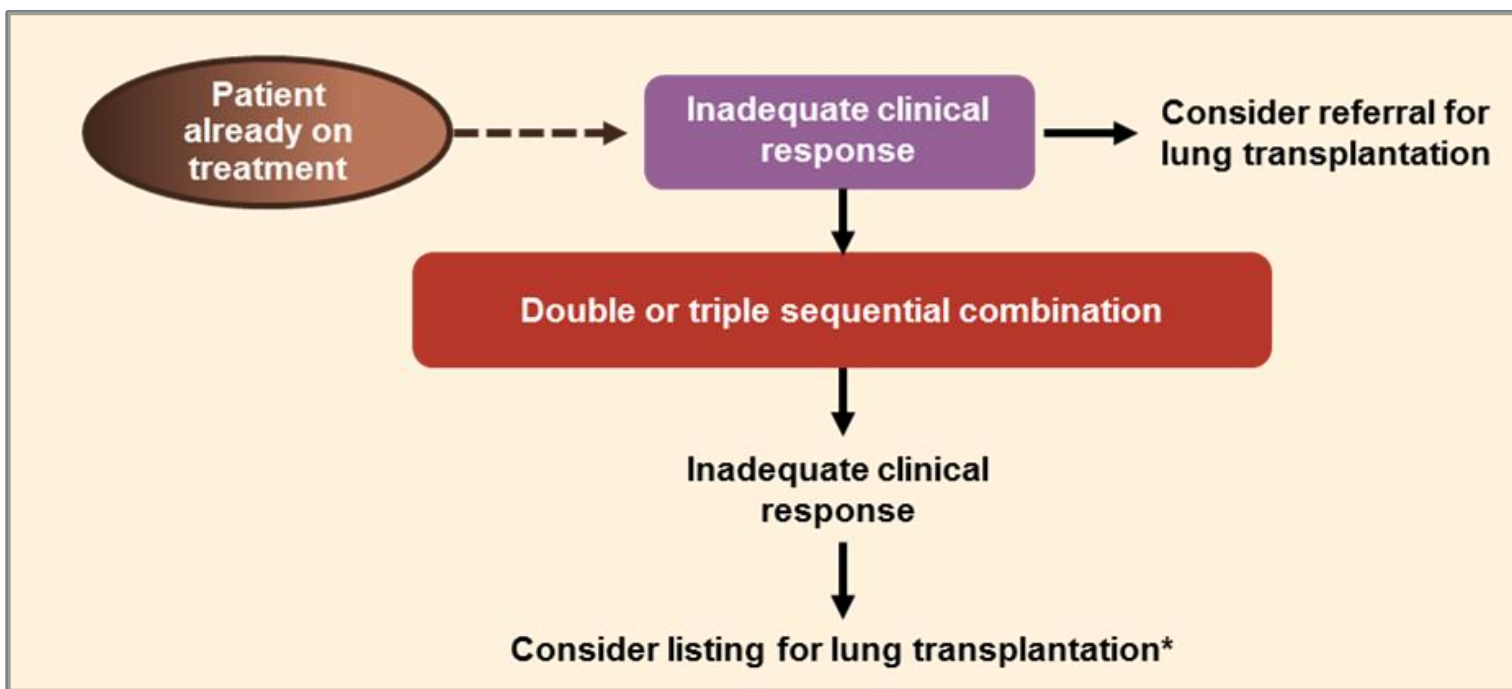
1. Galiè N, et al. J Am Coll Cardiol 2004; 43:815-885; 2. Galiè N, et al. Eur Heart J 2004; 25:2243-78; 3. Barst RJ, et al. J Am Coll Cardiol 2009; 54:578-84; 4. Galiè N, et al. Eur Heart J 2009; 30:2493-537; 5. Galiè N, et al. J Am Coll Cardiol 2013; 62:D60-72; 6. Galiè N, et al. Eur Heart J 2016; 37:67-119.

Kombinanční léčba PAH má své místo v guidelines



a. Some WHO-FC III patients may be considered high risk; b. Initial combination with ambrisentan plus tadalafil has proven to be superior to initial monotherapy with ambrisentan or tadalafil in delaying clinical failure; c. Intravenous epoprostenol should be prioritised as it has reduced the 3 months rate for mortality in high risk PAH patients also as monotherapy.

Sekvenční kombinovaná léčba je doporučena v případě neadekvátní klinické odezvy



Sequential combination therapy has been proven to be effective in several clinical trials including:

SERAPHIN: macitentan reduced the risk of a morbidity/mortality event in patients on background PAH therapy

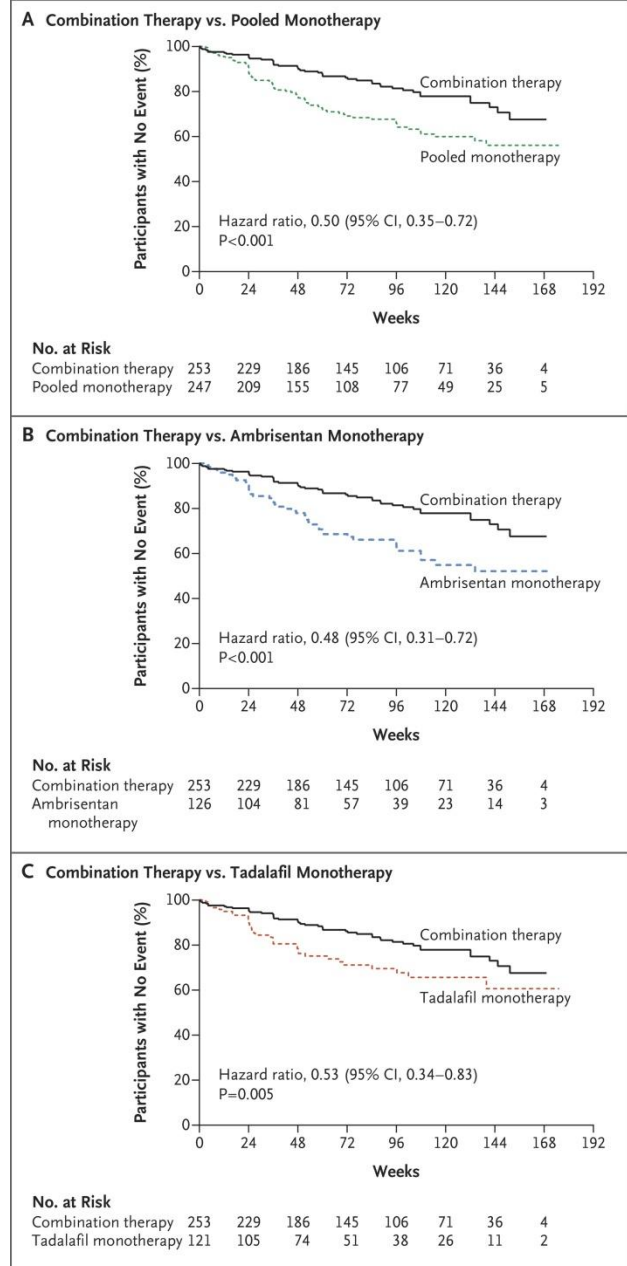
EARLY: bosentan reduced PVR in FC II patients receiving sildenafil at baseline

PACES: sildenafil improved 6MWD in patients receiving i.v. epoprostenol at baseline

ORIGINAL ARTICLE

Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension

N. Galiè, J.A. Barberà, A.E. Frost, H.-A. Ghofrani, M.M. Hoeper, V.V. McLaughlin, A.J. Peacock, G. Simonneau, J.-L. Vachiery, E. Grünig, R.J. Oudiz, A. Vonk-Noordegraaf, R.J. White, C. Blair, H. Gillies, K.L. Miller, J.H.N. Harris, J. Langley, and L.J. Rubin, for the AMBITION Investigators*



Významný efekt iniciační trojkombi léčby u pacientů s vysokým rizikem v otevřené observační studii

Design:

Perspektivní, observační, unicentrická studie
18 pacientů s idiopatickou nebo hereditární PAH

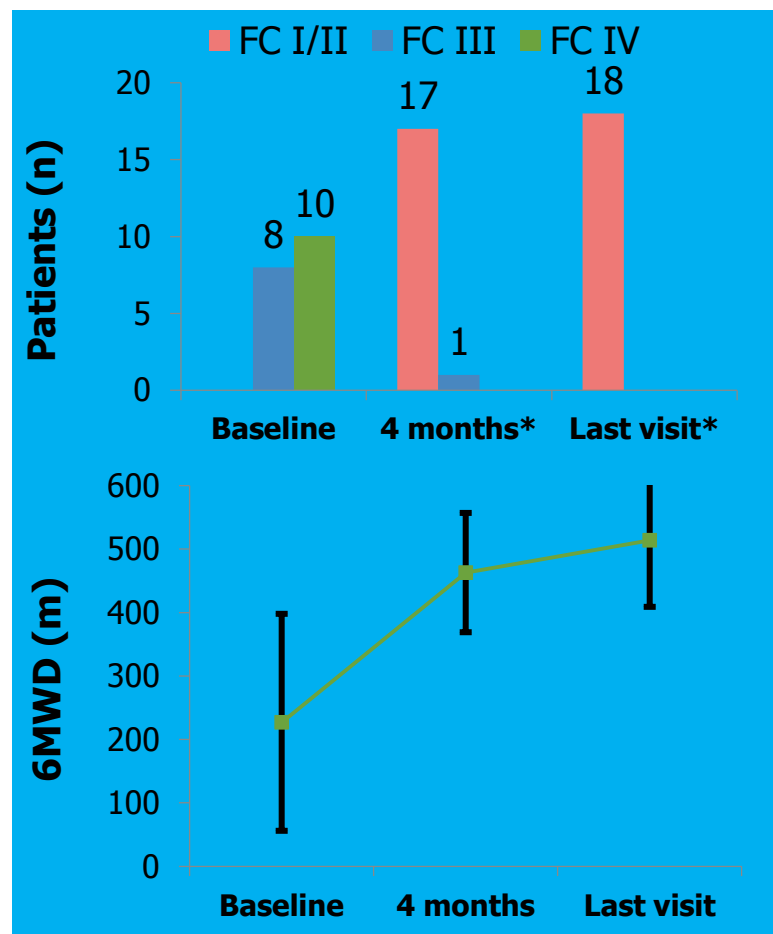
Triple terapie:

Epoprostenol i.v.
Bosentan
Sildenafil

	Baseline	4-month	Last visit (32 ± 19 months)
RAP (mmHg)	11.9 ± 5.2	4.9 ± 4.9*	5.2 ± 3.5*
mPAP (mmHg)	65.8 ± 13.7	45.7 ± 14.0*	44.4 ± 13.4*
CI (l/min/m ²)	1.66 ± 0.35	3.49 ± 0.69*	3.64 ± 0.65*
PVR (d.s.cm ⁻⁵)	1718 ± 627	564 ± 260*	492 ± 209*
SvO ₂ (%)	51.0 ± 8.5	69.7 ± 5.2*	72.2 ± 4.0*

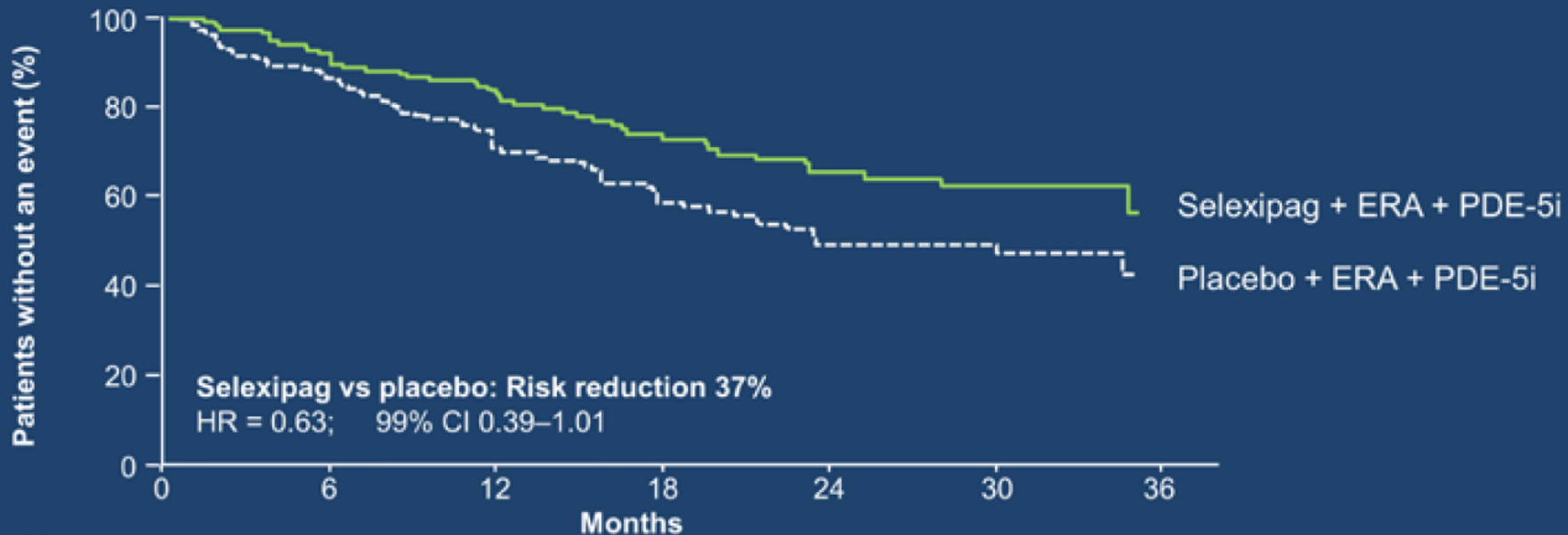
Klinické zlepšení:

Od FC III/IV po FC I/II u všech pacientů
Výrazné zlepšení 6MWD



#32 ± 19 months; * $p < 0.01$ versus baseline; † $p < 0.01$ versus 4 months.

Sitbon O, et al. *Eur Respir J* 2014; 43:1691-7.



No. at risk

Placebo	197	158	119	70	44	27	7
Selexipag	179	140	105	70	43	31	8

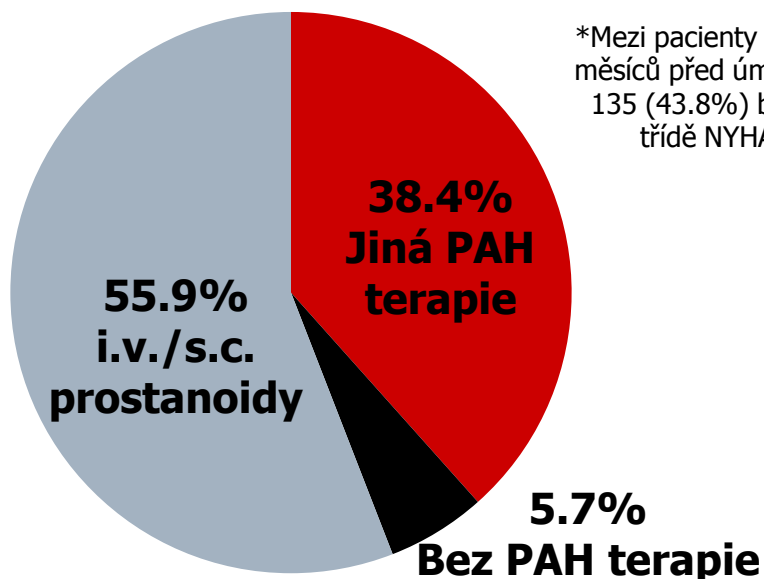
ITT population

Sitbon O and Gaine S. *Eur Respir Rev* 2016; 25:408–17.

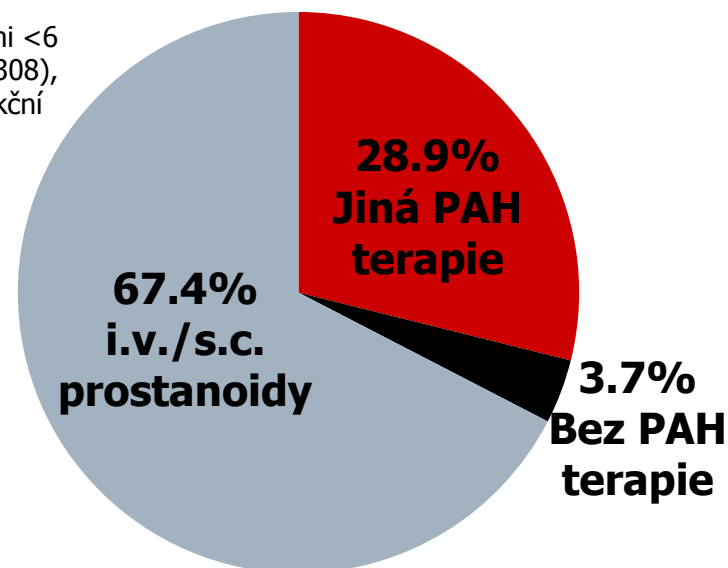
Specifická léčba PAH zasahující cestu PGI₂ je stále podužívána

Léčba v době úmrtí souvisejícího s PAH

Všichni pacienti ($n = 487$)



NYHA IV* pacienti ($n = 135$)



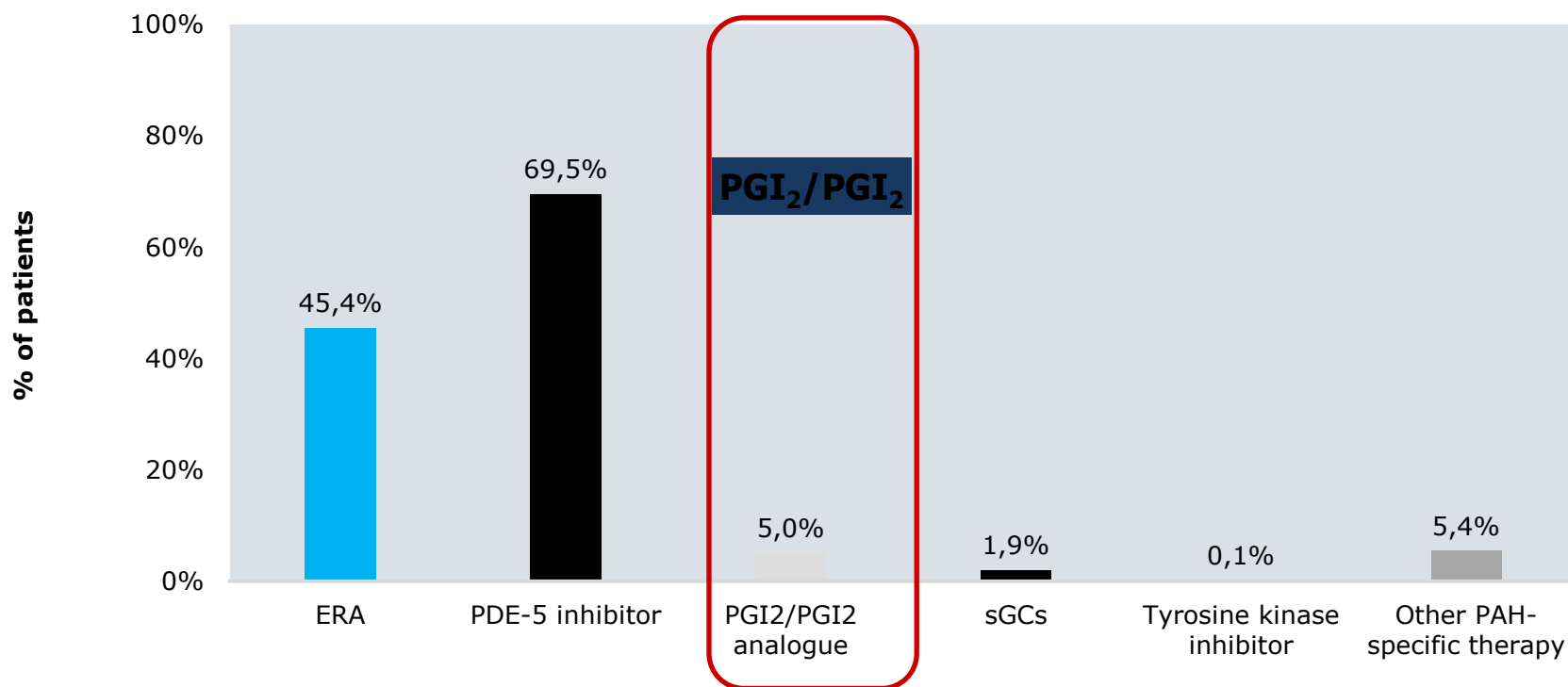
*Mezi pacienty vyšetřenými <6 měsíců před úmrtím ($n = 308$), 135 (43.8%) bylo ve funkční třídě NYHA/WHO IV.

V době úmrtí souvisejícího s PAH :

- U **všech pacientů**, téměř polovina (44.1%) nežívalo parenterální prostanooids
- U **NYHA/WHO IV pacientů**, téměř třetina (32.6%) nežívalo parenterální prostanooids

Pouze 5% pacientů zahrnutých v registru COMPERA bylo léčeno prostanoidy

Procento pacientů léčených jednotlivými třídami specifických léků PAH v době randomizace



COMPERA. Annual report: Prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension 2014.

Naše první zkušenost se selexipagem

U 69-leté fyzicky a mentálně velmi zdatné pacientky se od podzimu 2016 začala projevovat postupně progredující námahová dušnost, která graduje do stadia WHO/NYHA III.

Screeningová echokardiografie provedená ve spádovém zařízení prokázala vysokou pravděpodobnost plicní hypertenze.

Pacientka byla k další diagnostice odeslána k **hospitalizaci** na naše pracoviště v 09/2017.

Osobní anamnéza: arteriální hypertenze, DM, kompletní amauroza OD, stp. okluzi a. centralis retinae

Farmakologická anamnéza: Triplixam 10/2,5/10 mg, dieta
Vstupně normální fyzikální nález, normální hodnoty vitálních funkcí v klidu, **NT-proBNP** 5297 ng/L, **kyselina močová** 421 umol/L.

Echokardiografie (TTE/TEE) s nálezem pravděpodobné fenotypově prekapilární plicní hypertenze (dilatace, hypertrofie, dysfunkce PK, odhadovaný PASP 80 mmHg, PS 22 cm², bez perikardiálního výpotku.

Byla provedena **pravostranná katetrizace** s nálezem těžké prekapilární plicní hypertenze (**tlak v pravé síni 12 mmHg**, střední tlak v plicnici 61 mmHg, tlak v zaklínění plicních cév 14 mm Hg, plicní vaskulární rezistence 11 WU), minutový srdeční výdej [CO] 4,3 l/min; **srdeční index [CI] 2,1 l/min/m²**), **hodnota saturace smíšené žilní krve 65%**, nebyly přítomny známky intrakardiálního zkratu, test akutní plicní vasoreaktivity provedený epoprostenolem ve standardním eskalovaném schématu prokázal fixovanou plicní hypertenzi.

Test šestiminutovou chůzí (6MWT): dosažená vzdálenost 250 m, dušnost při ukončení testu hodnocena na Borgově škále stupněm 7.

Ventilačně-perfuzní scintigrafie plic vyloučila eventuální chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi.

V rámci screeningu OSA byl pro proveden **ApneaLink** s pozitivním nálezem a při odběru arteriální krve na **krevní plyny** byla nalezena hypoxémie < 8 kPa

Po ukončení hospitalizace bylo zvažováno **zahájení iniciální kombinované specifické terapie PAH**, která však nebyla nasazena...

SPC Revatio 20 mg

Poruchy oka

Časté

krvácení retiny, poškození zraku, rozmazané vidění, fotofobie, chromatopsie, cyanopsie, podráždění oka, oční hyperemie

Méně časté

snížení ostrosti zraku, dvojité vidění, nepříjemný pocit v oku
Neareritická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION), retinální cévní okluze*, poruchy zorného pole**

Není známo

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné užití s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý (jako je amylnitrit) nebo nitráty v jakékoli formě vzhledem k hypotenzivnímu účinku nitrátů (viz bod 5.1).

Současné podávání PDE5 inhibitorů, včetně sildenafilu, se stimulatory guanylátcyklázy, jako je riocigvát, je kontraindikováno, protože může potenciálně vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5).

Kombinace s nejsilnějšími inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) (viz bod 4.5).

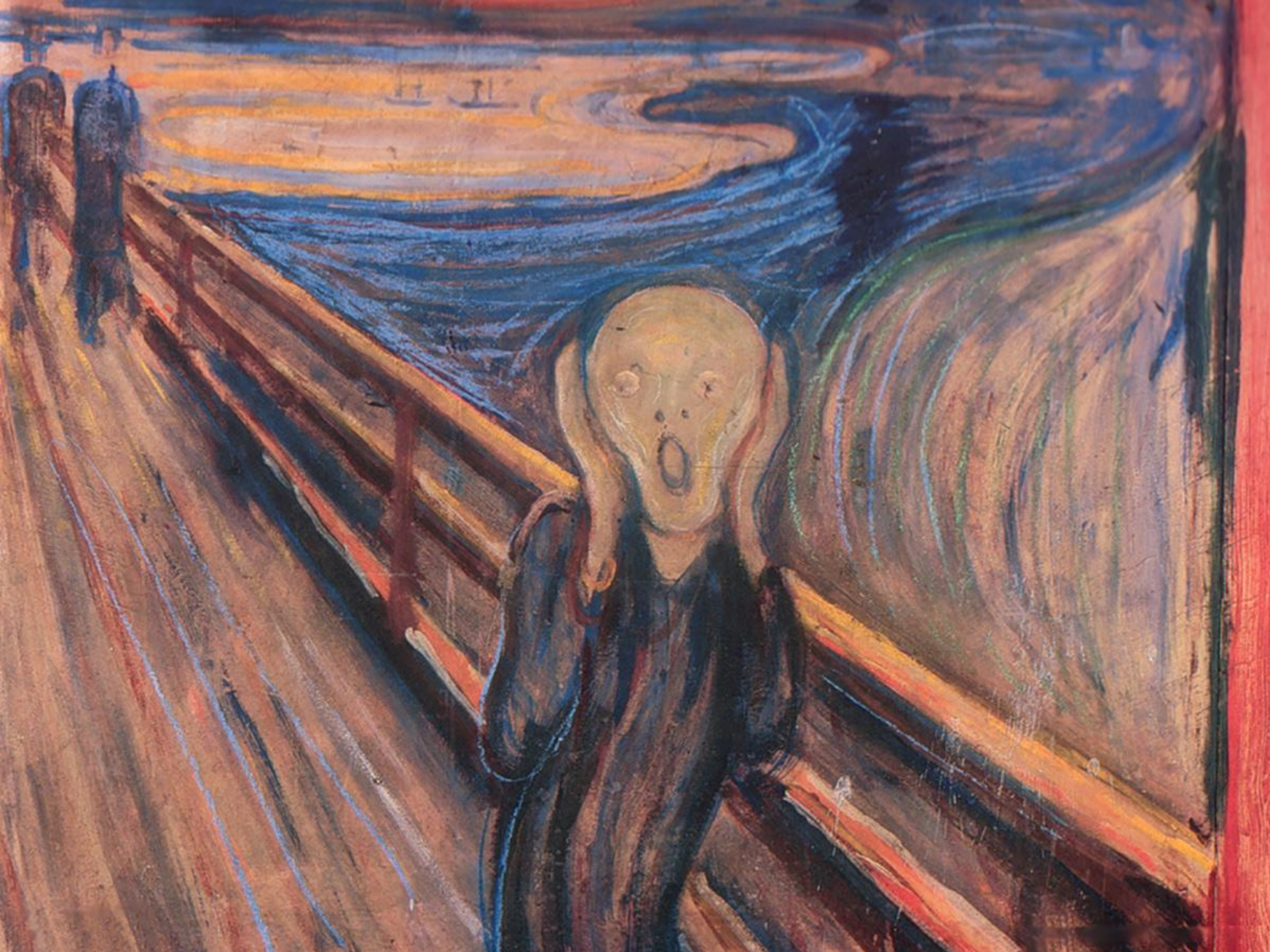
Pacienti, kteří v důsledku neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) ztratili zrak u jednoho oka, bez ohledu na to, zda tato příhoda souvisela s předchozím užitím PDE5 inhibitoru či nikoli (viz bod 4.4).

Bezpečnost sildenafilu nebyla studována v následujících podskupinách pacientů a jeho užití je proto kontraindikováno:

Závažné poškození jater,

Nedávná anamnéza cévní mozkové příhody nebo infarktu myokardu,

Závažná hypotenze (krevní tlak < 90/50 mmHg) na počátku léčby.



SPC Revatio 20 mg

Poruchy oka

Časté

krvácení retiny, poškození zraku, rozmazané vidění, fotofobie, chromatopsie, cyanopsie, podráždění oka, oční hyperemie

Méně časté

snížení ostrosti zraku, dvojitě vidění, nepříjemný pocit v oku

Není známo

Nearteritická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION), retinální cévní okluze*, poruchy zorného pole**

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné užití s látkami schopnými uvolňovat oxid dusnatý (jako je amylnitrit) nebo nitráty v jakékoli formě vzhledem k hypotenzivnímu účinku nitrátů (viz bod 5.1).

Současné podávání PDE5 inhibitorů, včetně sildenafilu, se stimulátory guanylátcyklázy, jako je riocigvát, je kontraindikováno, protože může potenciálně vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5).

Kombinace s nejsilnějšími inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) (viz bod 4.5).

Pacienti, kteří v důsledku nearteritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) ztratili zrak u jednoho oka, bez ohledu na to, zda tato příhoda souvisela s předchozím užitím PDE5 inhibitoru či nikoli (viz bod 4.4).

Bezpečnost sildenafilu nebyla studována v následujících podskupinách pacientů a jeho užití je proto kontraindikováno:

Závažné poškození jater,

Nedávná anamnéza cévní mozkové příhody nebo infarktu myokardu,

Závažná hypotenze (krevní tlak < 90/50 mmHg) na počátku léčby.

Rizikový profil pacientky

Determinanty prognózy ^a (odhadovaná jednorochní mortalita)	Nízké riziko < 5 %	Středně vysoké riziko 5–10 %	Vysoké riziko > 10 %
Klinické známky pravostranného srdečního selhání	Nepřítomny	Nepřítomny	Přítomny
Progrese symptomů	Ne	Pomalá	Rychlá
Synkopa	Ne	Občasná synkopa ^b	Opakovaná synkopa ^c
Funkční třída WHO	I, II	III	IV
6MWT	> 440 m	165–440 m	< 165 m
Kardiopulmonální zátěžový test	Max. VO ₂ > 15 ml/min/kg (> 65 % norm.) Sklon VE/VCO ₂ < 36	Max. VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65 % norm.) Sklon VE/VCO ₂ 36–44,9	Max. VO ₂ < 11 ml/min/kg (< 35 % norm.) Sklon VE/VCO ₂ ≥ 45
Koncentrace NT-proBNP v plazmě	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1 400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1 400 ng/l
Zobrazovací metody (echokardiografie, CMR)	Plocha PS < 18 cm ² Bez perikardiálního výpotku	Plocha PS 18–26 cm ² Žádný nebo minimální perikardiální výpotek	Plocha pravé síně > 26 cm ² Perikardiální výpotek
Hemodynamika	Tlak v PS < 8 mm Hg CI ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65 %	Tlak v PS 8–14 mm Hg CI 2,0–2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65 %	Tlak v PS > 14 mm Hg CI < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ < 60 %

Proto při ukončení hospitalizace 09/17 byla s ohledem na výše uvedené limitace zahájena **monoterapie specifické léčby PAH bosentanem** ve standardním dávkovacím schématu.

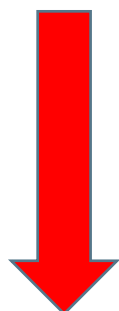
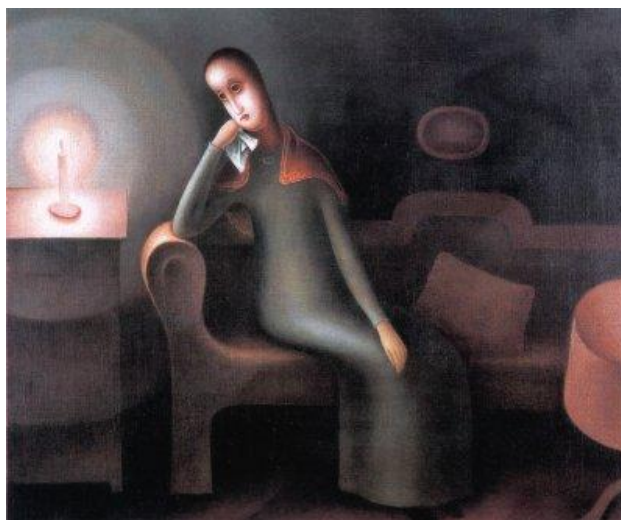
10/17 klinická a laboratorní kontrola s navýšením dávky bosentanu
Indikována DDOT (Homelox 1 l/min.), CPAP (AHI 26, ODI 38, T90 21%)

12/17 subjektivně mírné zlepšení stavu, 6MWT 270 m/Borg 7, bez kongesce a dobrá tolerance bosentanu.

03/18 setrvalý stav

05/18 setrvalý stav

07/18 setrvalý stav



Nadále bylo zvažováno zahájení kombinované specifické terapie PAH, proto v rámci **§16...**

...byla dne 13.9.2018 zahájena terapie selexipagem...

[Zákon o veřejném zdravotním pojištění](#)

[ČÁST PÁTÁ](#)

[§ 16](#)

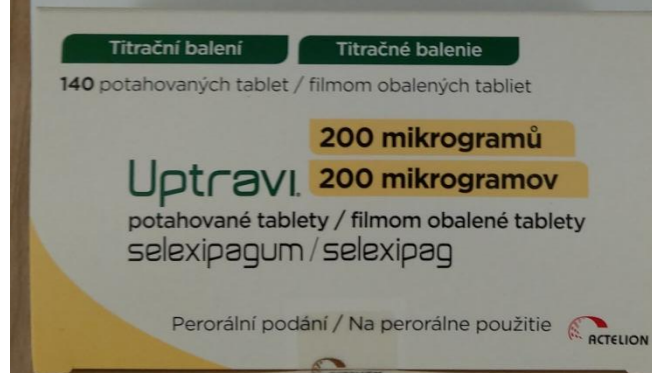
(1) Příslušná zdravotní pojišťovna hradí ve výjimečných případech zdravotní služby jinak zdravotní pojišťovnou nehrazené, je-li poskytnutí takových zdravotních služeb jedinou možností z hlediska zdravotního stavu pojištěnce.

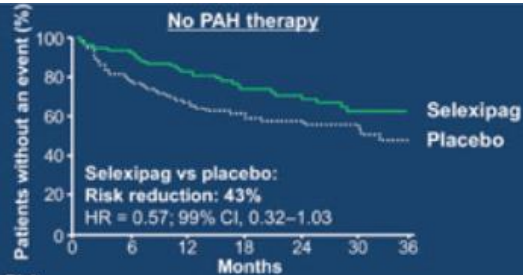
(2) S výjimkou případů, kdy hrozí nebezpečí z prodlení, je poskytnutí zdravotních služeb podle předchozího odstavce vázáno na předchozí souhlas revizního lékaře.

Titrace léčby Uptravi 200 µg tbl.

Dne 13. 9. 2018	0-0-1
14.9. - 21. 9. 2018	1-0-1
22. 9. 2018 při dobré toleranci	0-0-2
Od 23. 9. 2018	2-0-2
Dále dle domluvy...	3-0-3

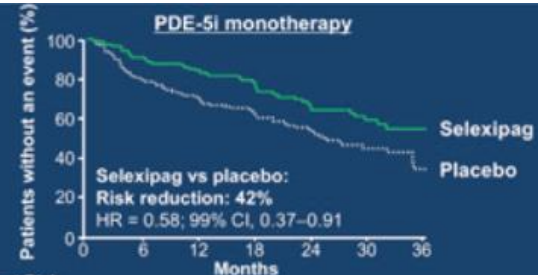
...navyšování po 1 týdnu.





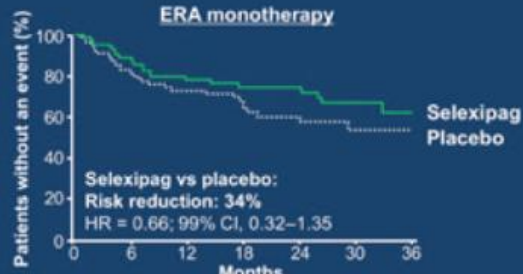
No. at Risk

Placebo	124	84	67	45	33	23	8
Selexipag	112	97	81	49	40	23	12



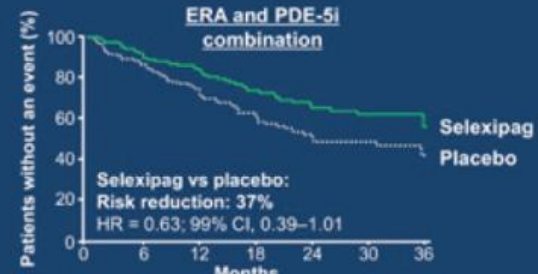
No. at Risk

Placebo	185	135	114	73	49	27	9
Selexipag	189	151	125	91	59	30	11



No. at Risk

Placebo	76	56	47	32	23	11	4
Selexipag	94	67	50	36	29	17	9



No. at Risk

Placebo	197	158	119	70	44	27	7
Selexipag	179	140	105	70	43	31	8

*As measured by a composite primary endpoint. The results were driven by a decrease in hospitalisation and other disease progression events (the results were not driven by mortality); ITT population

Sitbon O and Gaine S. *Eur Respir Rev* 2016; 25:408-17.

Závěry

- **Přežívání pacientů** s PAH se zásadním způsobem zlepšilo v souvislosti s dostupností specifické léčby PAH
- Faktory predikující přežití u PAH jsou důležité pro **klinický management** pacientů s PAH.
- Cílem léčby pacientů s PAH je co možná nejrychlejší **dosažení nízkého rizika** a tedy nízké mortality...
- ...i za cenu kombinované **kombinované léčby** s ovlivněním všech patogenetických cest PAH

