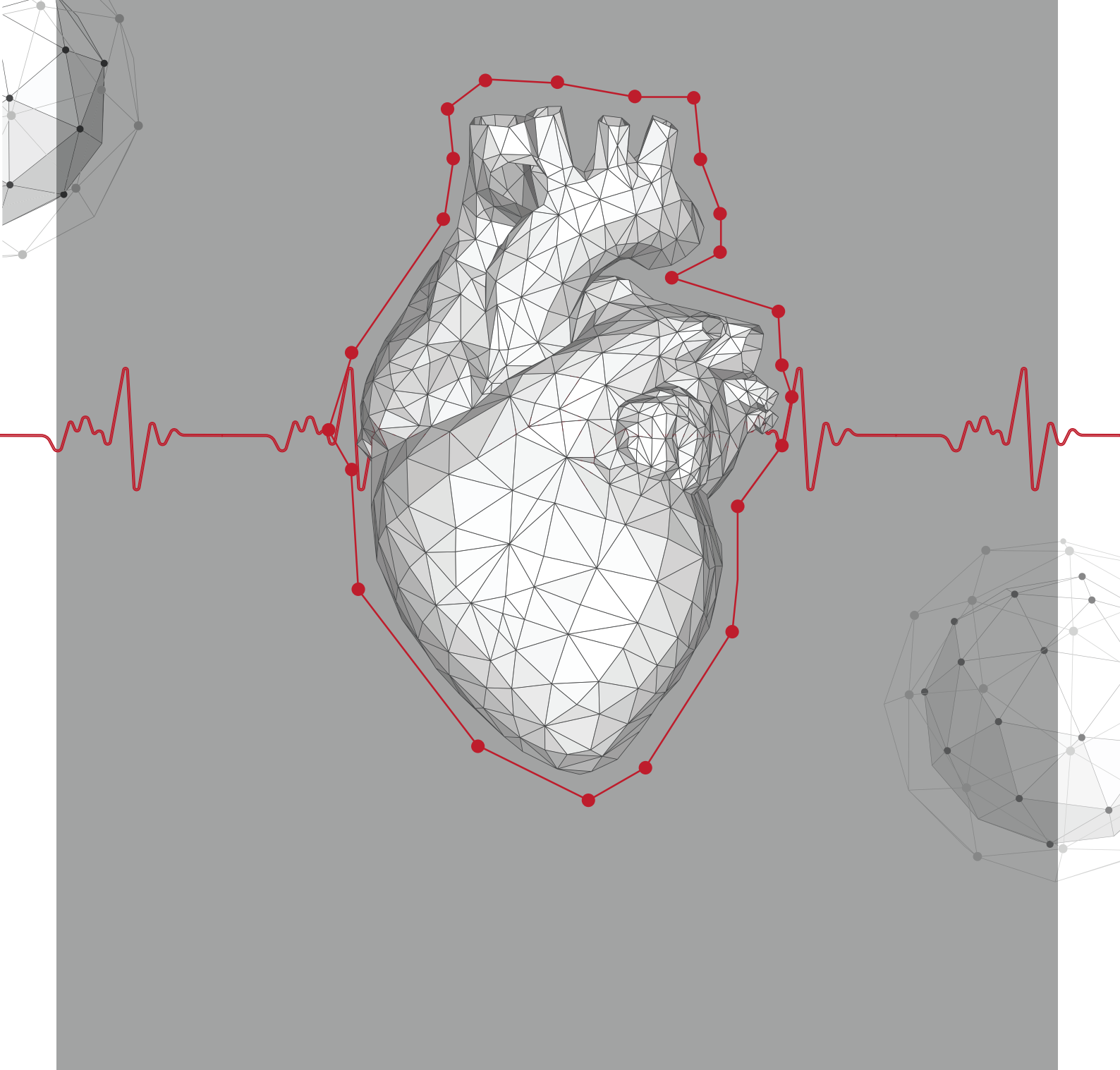




# KV BÜLTEN

AKADEMİ

2020 | SAYI: 8



## EDİTÖRLER

Prof. Dr. Ömer Kozan  
Doç. Dr. Özlem Arıcan Özlük

Editör Yardımcısı:  
Doç. Dr. Tarık Kıvrak

## YAZARLAR

Dr. Aycan Fahri Erkan

Dr. Berkay Ekici

Dr. Dursun Akaslan

Dr. Hakkı Kaya

Dr. Hilal Erken Pamukçu

Dr. Mehmet Kaplan

Dr. Muhammet Süleymanoğlu

Dr. Mustafa Oğuz

Dr. Nihan Turhan Çağlar

Dr. Oktay Gülcü

Dr. Recep Kurt



Sayın meslekdaşlarımız,

2020 yılının ilk bültenini, Kardiyovasküler Akademi Derneđi'nin 'Pulmoner Vasküler ve Erişkin Doğumsal Kalp Hastalıkları Çalışma Grubu' tarafından şekillendirildi. Pulmoner Hipertansiyon ile ilgili güncel ve önemli makalelerin kısa çeviri ve yorumlarına, bu bülten ile ulaşmış olacaksınız. Pulmoner hipertansiyona özel bu bültenimizin konu ile ilgilenen meslektaşlarımıza çok faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Editörler: Prof. Dr. Ömer Kozan, Doç. Dr. Özlem Arıcan Özlük

Editör yardımcısı: Doç. Dr. Tarık Kıvrak

# 1. Evolution of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Starting Macitentan After the Discontinuation of Other Endothelin-Receptor Antagonists: Results of a Retrospective Study.

**Diğer Endotelin Reseptör Antagonistlerinin Sonlandırılmasından Sonra Macitentan Başlayan Pulmoner Arter Hipertansiyonlu Hastaların Değerlendirilmesi: Retrospektif bir çalışmanın Sonuçları.**

**Cadenas-Menéndez S et al.**

**Çeviren ve yorumlayan:** Doç. Dr. Berkay Ekici, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

**Giriş:** Macitentan, pulmoner arteriyel hipertansiyonun (PAH) tedavisi için onaylanmış ve önceki endotelin reseptör antagonistlerine göre gelişmiş özellikler sunan en son endotelin reseptör antagonistidir.

**Amaç:** Bu çalışmada, bosentan / ambrisentan kesildikten sonra macitentan başlayan PAH hastalarının klinik ve ekokardiyografik değerlendirmeleri sunulmuştur.

**Yöntemler:** İspanya' da farklı 5 hastanede rutin klinik uygulama altında farklı etiyojileri olan ve diğer ERA' ların kesilmesinden sonra macitentan başlanan hastaların retrospektif incelendiği bu çalışmada; Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı (DSÖ-FK), 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM), NT-proBNP ve kardiyak görüntüleme verileri başlangıçta (macitentan başlamadan önce) ve mümkün olduğunda 3, 6 ve 12 ay sonra toplanmıştır.

**Sonuçlar:** Toplam 12 hasta (on kadın; ort. yaş  $65.63 \pm 13.27$  yıl) bu çalışmada incelenmiştir. Başlangıçta, çoğu hasta eşlik eden PAH ilaçları alıyordu ve beş hasta WHO-FC III olarak sınıflandırılmıştı. 3 aylık macitentan tedavisinden sonra, 4 hastada DSÖ-FK iyileşmiş, 8 hastada 6DYM artmış, 7 hastada NT-proBNP düzeyleri ve 8 hastada ise sağ atriyal alan azalmıştır. Benzer sonuçlar 6 ve 12. aylarda da gözlemlenmiştir. Macitentan iyi tolere edilmiş ve hiçbir hastada, PAH hastaneye yatışı, septostomi, nakil ya da ölüm bildirilmemiştir.

**Tartışma:** Sonuçlar, bosentan/ambrisentan tedavisini bırakan PAH hastalarında macitentanın geçmenin iyi tolere edildiğini ve etkili olduğunu göstermektedir.

**Yorum:** Macitentan' ın diğer ERA' lar üzerine fonksiyonel kapasite, 6DYM, natriüretik peptid düzeyi ve EKO parametreleri üzerinde gösterdiği olumlu sonuçlar, Ambrisentan ve Bosentan ile karşılaştırıldığında, Macitentan' ın daha uzun bir etki süresine sahip olması ile ilgili olabilir. Bu da aktif metaboliti ACT - 132577' ye atfedilen daha uzun yarı ömürle açıklanabilir. 12 hasta gibi az sayıda katılımcı ile genel yargıya varılamaması sebebi ile geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 2. ANTIARİTMİK DOFETİLİDE PAH TEDAVİSİNDE YENİ BİR UMUT OLABİLİR Mİ?

**Çeviren ve yorumlayan:** Doç. Dr. Aycan Fahri Erkan, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

FDA tarafından onaylı ve klinik pratikte yer edinmiş bir antiaritmik ajan olan Kv11.1 kanal blokeri Dofetilide, geride bıraktığımız yılın son ayında yeni ve beklenmedik bir alanda umut vaad ederek bizleri şaşırttı: Pulmoner hipertansiyon tedavisi!

Bilindiği üzere Kv11.1 potasyum kanalları (EAG gen ilişkili kanallar olarak da bilinirler) kardiyak aksiyon potansiyelinin repolarizasyon aşamasıyla ilgilidir (1). Bu kanalla ilgili mutasyonların uzun QT sendromuna ve fatal aritmilere yol açtığı uzun süredir bilinmektedir (2). Kv11.1 kanalları aynı zamanda kanser ile de ilişkili olup, bu kanalların inhibisyonu, kanser hücrelerinin proliferasyonunu baskılayabilmektedir (3).

Yakınlarda The American Journal of Pathology’de yayınlanan ilgi çekici bir çalışmada (4), Kv11.1 kanallarının sağlıklı insanların ve ratların büyük pulmoner arterlerinde (çapı >100 mikron) eksprese olduğu, ancak küçük pulmoner arterlerde (çapı < 100 mikron) eksprese olmadıkları gösterilmiştir. Öte yandan KOAH ile ilişkili pulmoner hipertansiyonu (PH) olan insanlarda ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonu (PAH) olan ratlarda, Kv11.1 potasyum kanal ekspresyonunun arttığı, sağlıklı bireylerin aksine, sadece büyük pulmoner arterlerde değil, küçük pulmoner arterlerde de eksprese oldukları görülmüştür. PAH rat modelinde, Kv11.1 ekspresyon seviyesinin, pulmoner vasküler remodeling evresi ile yakın bir korelasyon gösterdiği izlenmiştir.

Oldukça ilginç bir bulgu olarak, spesifik Kv11.1 potasyum kanal blokeri olan Dofetilide’in, PAH olan ratlarda pulmoner vasküler remodelingi azalttığı gösterilmiştir. Özellikle pulmoner arter lümen açıklığındaki artış ve arter duvar kalınlığındaki azalma, Dofetilide’in PAH ile ilişkili vasküler remodeling üzerindeki olumlu etkileri olarak öne çıkmıştır.

Bu çalışmanın sonuçları, Kv11.1 potasyum kanallarının pulmoner hipertansiyon etyopatogenezinde önemli bir rol oynuyor olabileceğini ve böylelikle önemli bir terapötik hedef teşkil edebileceklerini düşündürmektedir. Klinik pratikte oldukça potent bir antiaritmik olarak yer edinmiş olan Dofetilide’in PAH tedavisinde de kendine bir yer edinebileceği öne sürülmektedir.

### **Yorum:**

Kv11.1 potasyum kanalları kardiyak aksiyon potansiyelinin repolarizasyon evresinde önemli rol oynamakta, bu kanalla ilgili gen mutasyonları uzun QT sendromuna yol açmaktadır. Diğer bazı potasyum kanallarının pulmoner vasküler yataktaki ekspresyon ve fonksiyonları daha önce araştırılmış olmakla birlikte, yakın zamanda yayınlanan bu çalışma bizlere Kv11.1 kanallarının sağlıklı insan ve ratlarda sadece büyük pulmoner arterlerde eksprese olduğunu, KOAH ile ilişkili PH olan insanlarda ve PAH olan ratlarda ise bu kanalların hem büyük, hem küçük pulmoner arterlerde ve daha yoğun bir şekilde eksprese olduğunu göstermiştir. Çok ilginç olarak, antiaritmik Dofetilide ile tedavi, PAH olan ratlarda PAH ile ilişkili vas-

küler remodelingi azaltmakta, pulmoner arter lümen açıklığında artışa ve arter duvar kalınlığında azalmaya yol açmaktadır.

Bu bulgular, Kv11.1 potasyum kanallarının PAH etyopatogenezinde rol oynuyor olabileceği ve bu kanalların PAH tedavisi açısından bir potansiyel terapötik hedef olabileceği yönünde yorumlanmıştır. Aynı bağlamda, Kv11.1 kanal blokeri olan antiaritmik dofetilide'in PAH tedavisinde potansiyel bir rolü olabileceği öne sürülmüştür. Tüm bu bulgular ve düşünceler ümit vaat edici ve heyecan verici olmakla beraber Dofetilide'in ya da diğer Kv11.1 kanal blokerlerinin PAH tedavisinde yeri olabileceğini söylemek için henüz erken olduğu açıktır. Bu konuda daha kapsamlı çalışmaların, özellikle de hayvan çalışmalarında bu ilk bulgular doğrulanabildiği takdirde, erken faz klinik çalışmaların sonuçlarını merak ve heyecanla beklemekteyiz.

### **Kaynaklar**

1. Schonherr R, Heinemann SH: Molecular determinants for activation and inactivation of HERG, a human inward rectifier potassium channel. *J Physiol* 1996, 493:635-642.
2. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT: A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995, 80:795-803.
3. Bianchi L, Wible B, Arcangeli A, Taglialatela M, Morra F, Castaldo P, Crociani O, Rosati B, Faravelli L, Olivotto M, Wanke E: hERG encodes a K<sub>s</sub> current highly conserved in tumors of different histogenesis: a selective advantage for cancer cells? *Cancer Res* 1998, 58:815-822.
4. Shults NV, Rybka V, Suzuki YJ, Brelidze TI. Increased Smooth Muscle Kv11.1 Channel Expression in Pulmonary Hypertension and Protective Role of Kv11.1 Channel Blocker Dofetilide. *Am J Pathol.* 2020 Jan;190(1):48-56. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.09.010. Epub 2019 Dec 12.

### 3. Fibrinolysis for Patients with Intermediate Risk Pulmonary Embolism

#### Orta Riskli Pulmoner Emboli Hastalarında Fibrinolitik Tedavinin Rolü Guy Meyer et al.

**Çeviren ve yorumlayan:** Uzm. Dr. Dursun Akaslan, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Orta riskli pulmoner emboli hastalarında fibrinolitik tedavinin mortalite ve kanama üzerine etkisini değerlendirilmek.

**Yöntemler:** Normotansif ve orta riskli pulmoner emboli olan hastalarda tenekteplaz+heparin ile plasebo+heparin alan grup karşılaştırıldı. Uygun hastalarda ekokardiyografide ve tomografide sağ ventrikül disfonksiyonunun olmasının yanısıra; miyokard hasarı da Troponin T ve Troponin I testleri ile gösterildi. Primer sonlanım noktası olarak randomizasyon sonrası 7 gün içinde ölüm veya hemodinamik dekompanseasyon gelişmesi değerlendirildi. Güvenlik sonlanım noktası olarak da randomizasyon sonrası 7 gün içinde ekstrakranial kanama ve iskemik veya hemorajik inme değerlendirildi.

**Sonuçlar:** .Randomize edilen 1006 hastanın 1005 intention-to-treat analizine dahil edildi. Ölüm ve hemodinamik dekompanseasyon tenekteplaz grubunda 306 hastanın 13'ünde (%2.6) görülürken, plasebo grubunda 499 hastanın 28'inde (%5.6) görüldü. (OR 0,44 95 %CI 0,23-0,57 p: 0,02). Randomizasyon ile 7 gün arasında tenekteplaz grubunda 6 hasta (%1,2) ve plasebo grubunda 9 hasta (%1,8) öldü. (p: 0,42) Ektrakranial kanama tenekteplaz grubunda 32 hastada (%6,3) plasebo grubunda 6 hastada (%1,2) meydana geldi. (p<0,001) İnme tenekteplaz grubunda 12 hastada (%2,4) meydana geldi ve 10 hastada hemorajik grupta saptandı, plasebo grubunda ise 1 hastada (%0,2) hemorajik inme gelişti. 30 güne kadar tenekteplaz grubunda 12 hasta (%2,6) ve plasebo grubunda 16 hasta (%3,2) öldü. (p:0,42)

Sonuç olarak orta riskli pulmoner emboli hastalarında fibrinolitik tedavi hemodinamik dekompanseasyona karşı koruyucudur, fakat major kanama ve inme riskini artırmaktadır.

**Yorum :** Hemodinamik instabilite olmayan akut pulmoner emboli hastalarının çoğunda reperfüzyon tedavisi olmaksızın parenteral veya oral antikogulan tedavi yeterli olabilir. PEITHO çalışmasında orta-yüksek riskli pulmoner emboli hastalarında trombolitik tedavi hemodinamik bozulma açısından yararlı olsada ölüm oranında azalma görülmemektedir, buna karşın hem ekstrakranial kanama hem de intrakranial kanamada artışa neden olmaktadır. Bu sonuçların ardından çalışma hastalarının %70'ini randomize eden 28 merkezde 2 yıllık takip ile uzun dönem sağ kalım değerlendirildi. 2 grup arasında mortalite, dispne ve fonksiyonel kısıtlılık açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. 2 grup arasında pulmoner hipertansiyon gelişimi ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu açısından da fark yoktu. KTEPH (Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon) trombolitik kolunda %2,1, plasebo kolunda %3,2 gelişti. Sonuç olarak orta-yüksek riskli pulmoner emboli geçiren hastaların üçte birinde fonksiyonel kısıtlama vardır ancak KTEPH nadir olarak gelişmektedir. Trombolitik tedavinin uzun dönem prognoz ve fonksiyonel kısıtlılık üzerine yararı yoktur.

Bunun yanısıra ekokardiyografide veya tomografide sağ ventrikül disfonkiyon bulgusu olan ve pozitif troponin testi olan hastalarda (orta-yüksek riskli grup) ,erken dönem hemodinamik dekompanseasyon ve dolaşım kollapsı riski nedeniyle, ilk birkaç gün yakın monitörize takip edilmesi önerilmektedir. Bu hastalarda , hayati tehdit eden kanama riski nedeniyle, tam doz trombolitik tedavisi önerilmemektedir. Hemodinamik instabilite gelişen olgularda kurtarıcı trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi veya perkutan katater ilişkili tedaviler düşünülebilir. PEITHO çalışmasının plasebo kolunda ölüm veya hemodinamik kötüleşme ortalama  $1.79 \pm 1.60$  günde gelişmiştir; bu nedenle orta-yüksek riskli hastalarda ilk 2-3 gün ,hastanın stabil kaldığına emin olana kadar, oral antikoagulan tedaviye geçmek yerine LMWH tedavisi önerilmektedir. Oral antikoagulan tedavi için de uygun hastalarda öncelikli olarak warfarin yerine DOAK'lar ( apiksaban, rivaroksaban, dabigatran veya edoksaban) düşünülmelidir.



## 4. BOSENTAN THERAPY FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

### Pulmoner Arterial Hipertansiyon Tedavisinde Bosentan

LEWIS J. RUBIN et al

**Çeviren ve Yorumlayan:** Doç. Dr. Hakkı Kaya, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

**Giriş:** Endotelin-1 güçlü bir vazokonstrüktör ve düz kas mitojenidir. Öncesinde yapılan bir ön çalışmada oral uygulanan dual endotelin reseptör antagonisti bosentanın; pulmoner arteriyal hipertansiyon hastalarında egzersiz kapasitesini ve kardiyopulmoner hemodinamiyi düzelttiği gösterilmiştir. Bu çalışmada ise daha geniş bir hasta grubunda bosentanın egzersiz kapasitesi üzerindeki etkisi incelenmiş ve farklı iki dozu karşılaştırılmıştır.

**Yöntemler:** Çift kör ve plasebo kontrollü olan bu çalışmada primer ya da konnektif doku hastalığı ile ilişkili pulmoner arteriyal hipertansiyonu olan 213 hasta plasebo ya da bosentan alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Bosentan alan hasta grubu 4 hafta boyunca günde 2 kez bosentan aldıktan sonra en az 12 hafta boyunca günde 2 kez 125mg ya da günde 2 kez 250mg bosentan alarak takip edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası hastaların egzersiz kapasitesindeki değişim derecesidir. Sekonder sonlanım noktaları ise Borg dispne ölçeği ve Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfındaki değişim ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** 16.Haftada Bosentan grubunda 6 dk yürüyüş mesafesinde düzelme olmuştur. Plasebo grubu ile tüm bosentan grupları arasında 6 dk yürüyüş mesafesindeki ortalama fark 44 m saptanmıştır ( %95 CI 21-67, P<0.001). Ayrıca Bosentan; hastaların Borg Dispne Ölçekleri ve DSÖ fonksiyonel sınıflarında iyileşme sağlamış, klinik kötüleşmeye kadar geçen zamanı uzatmıştır.

**Sonuç:** Endotelin reseptör antagonisti bosentanın pulmoner arteriyal hipertansiyon hastalarında faydalı ve günde 2 kez 125mg dozunun tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir. Bosentan ile endotelin reseptör antagonizması pulmoner arteriyal hipertansiyon tedavisinde etkili bir yaklaşımdır.

BREATHE çalışma grubu; çalışma serilerinin ilki olan bu çalışmaya idiopatik ya da skleroderma ve sistemik lupus eritamatozus a bağlı pulmoner arteriyal hipertansiyonu olan çoğunluğu DSÖ fonksiyonel sınıf III , düşük bir oranı da sınıf IV olan hastaları dahil etmişlerdir. Çalışma; bosentanın hem plaseboya karşı tedavi etkinliğini göstermesi açısından hem de tedavide bosentan hedef dozun belirlenmesi açısından önemli bir kanıt elde etmemizi sağlamıştır. Zira Bosentan 125 mg 2x1 ve 250 mg 2x1 kullanan hastalar arasında 6 dk yürüyüş mesafelerindeki düzelme açısından anlamlı fark bulunmamıştır . Ayrıca 125mg 2x1 bosentan alan hastaların karaciğer fonksiyon testlerindeki artış plasebo grubundan farksızken (p=1.00) bosentan 250 mg 2x1 alan hastaların karaciğer fonksiyon testlerinde plaseboya göre anlamlı olarak bozulma olmuştur (p= 0.03).

Sonuç olarak bu çalışma; pulmoner arteriyal hipertansiyon tedavisinde endotelin reseptör antagonisti bosentanın etkin bir tedavi yöntemi olduğuna kanıt olarak gösterilebilecek ilk

çok merkezli , randomize , çift kör çalışma olması açısından pulmoner arteriyel hipertansiyon temel çalışmaları arasında önemli bir yere sahiptir. Ayrıca bosentanın gerek etkinlik gerekse güvenilirlik açısından kullanılabilir maksimal dozun 125mg 2x1 olarak belirlenmesine önemli bir katkı sağlamıştır. Çalışmaya sadece idiopatik ve konnektif doku hastalığına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının dahil edilmiş olması çalışmanın en önemli kısıtlılıkları arasındadır.

## 5. Longterm survival and safety with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension: results from the GRIPHON study and its openlabel extension

**Pulmoner arteriyel hipertansiyonda selexipag ile uzun süreli sağkalım ve güvenlik: GRIPHON çalışmasının ve açık etiketli uzatılmış çalışmasının sonuçları**

**N.Galie et al**

**Çeviren ve Yorumlayan:** Uzm. Dr. Hilal Erken Pamukçu, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Giriş:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) kötü prognozlu ilerleyici bir hastalıktır.

Olay güdümlü GRIPHON çalışmasında, selexipag, plaseboyla karşılaştırıldığında kompozit birincil son nokta olan morbidite / mortaliteyi anlamlı olarak azaltmıştır.

**Amaç:** Griphon çift kör çalışması ve onun açık etiketli uzantısında Seleksipag tedavisi alan hastalarda Seleksipagin uzun dönem güvenliliği, tolerebilitesi ve sağkalım üzerine etkisi sunulmaktadır.

**Metot:** Griphon çift kör ve açık etiketli uzantısındaki tüm selexipag alan hastaların verileri analiz edilmiştir. Hastalar tedaviyle ilişkili acil advers olaylar ve sağkalım açısından GRIPHON çift kör ve açık etiketli uzantısının sonuna kadar (surveyi için selexipag kesildikten 30 gün sonrasına kadar) ya da çalışma bitiş tarihine kadar (20 aralık) takip edilmiştir.

**Sonuçlar:** Çalışma bitiş tarihinde çift kör ve/veya açık etiketli uzatılmış çalışma grubunda olan toplam 954 hasta selexipag tedavisi almıştır. Çift kör selexipag çalışma grubundaki 574 hastanın 330'u açık etiketli uzatılmış çalışma grubuna randomize edilmiştir. (Bu 330 hastanın 67'si gelişen morbidite olayı nedeniyle açık etiketli uzatılmış çalışma grubuna alınmıştır) 379 hasta ise plasebo kolundan açık etiketli uzatılmış selexipag koluna geçmiştir (160 tanesi morbidite olayı nedeniyle geçiş yapmıştır). Selexipag başlangıcında, hastaların çoğunluğu <65 yaşında (% 83,4), ağırlıklı olarak kadın (% 80,8) ve DSÖ fonksiyonel sınıf II (% 43,7) veya III (% 50,2) idi. Selexipag'a ortanca (Q1, Q3) maruz kalma 135.57 hafta (48.57, 228.14) idi (2561 hasta/yılı eşdeğer). Kaplan Meier sağkalım tahminleri 1, 2, 3 ve 5 yıl olarak sırasıyla % 92.1, % 86.4, % 80.8 ve % 72.9 idi. 180 hasta en az 5 yıldır selexipag kullanmakta idi. Gözlem süresi boyunca, en az bir advers olay veya ciddi advers olay bulunan hastaların oranı % 99.4 ve 56.7 idi. En sık bildirilen yan etkiler (baş ağrısı % 67.4, hastalık progresyonu % 44.5 ve ishal % 44.3) olup, bu yan etkiler altta yatan hastalık ve / veya bilinen prostasiklinle ilişkili yan etkilerdi; maruziyet süresi ayarlandıktan sonra bu advers olaylar için hasta yılı başına insidans sırasıyla 0.42, 0.28 ve 0.25 olarak saptandı. %31.8 hastada tedaviyi durdurmayı gerektiren yan etki oluştu.

Özetle, bu analizler PAH hastalarının geniş ve kapsamlı bir kohortuna dayanmaktadır ve 5 yıllık sağkalım verileri sağlamaktadır (5 yıllık sağkalım 72.9%). Bu analizler ayrıca selexipag'in bilinen güvenlik ve tolere edilebilirlik profilini de desteklemektedir.

**Yorum:** Pulmoner arteriyel hipertansiyonda selexipagla en uzun takip süresine sahip olan, GRIPHON açık etiketli uzatılmış çalışmasında, selexipagin bilinen güvenilirlik profili desteklenmektedir. Çalışmanın sağkalım verileri uzun vadede PAH'lı hastalarda selexipag kullanımını destekleyebilir.

## 6. Treatment Selection in Pulmonary Arterial Hypertension: Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors versus Soluble Guanylate Cyclase Stimulator

### Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda tedavi seçimleri; Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ve soluble Guanilat Siklaz Stimulatörleri

#### Hiroshi Watanebe

**Çeviren ve Yorumlayan:** Dr.Öğretim Üyesi Mehmet Kaplan, Gaziantep Üniversitesi, Kardiyoloji Bilim Dalı

Pulmoner arteriyel hipertansiyon(PAH) tedavi seçiminde Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri(P-DE-5 İn) ve soluble Guanilat Siklaz(SGC) Stimulatörlerinin birbirinden farkları, tedavideki önceliklerine bu çalışmada değinilecektir.

PDE-5 inhibitörleri olan sildenafil ve tadalafil PAH tedavisinde sık kullanılmaktadır. Farmakolojik etkisi nitrik oksit üzerinden guanilat siklaz aktivasyonu üzerinedir. Dolayısıyla esas etkinin nitrik oksit üzerinden olduğu düşünülür, akciğer dokusunda ve korpus kavernoza da bu etki belirgindir. Ancak çok belirgin ve sık olan yan etkisine pek değinilmemiştir. Yakın dönemde inme veya myokard enfarktüs öyküsü, oral hücreli anemi tanısı, ailesel dejeneratif retinal hastalıklar ve non-arterit iskemik optik nöropati ise bu tedavinin kontrendikasyonlarıdır. Kontrollü, çift-kör, randomize olan bir çalışmada(SUPER) sildenafil tedavinin egzersiz kapasitesini artırdığına değinilmiş, bunun yanında literatürde birçok çalışma da sildenafil tedavisinin PAH tedavisindeki yerini pekiştirmiştir. Tadalafil ise sildenafil göre daha uzun yarı ömrü olup; hastalara kullanım kolaylığı fırsatı vermektedir.

Soluble Guanilat Siklaz(SGC) stimulatörlerinden olan riosigat tedavisi de son zamanlarda bilhassa kombinasyon tedavisinde yerini almıştır. Farmakolojik etkisi direk soluble guanilat siklaz üzerindedir, dolayısıyla endojen nitrik oksitten bağımsız etki gösterir. Sistemik arteriyel ve pulmoner dolaşımda soluble guanilat siklaz etkisi belirgindir, hipotansiyon en sık bilinen yan etkisidir. Ciddi hemoptizi öyküsü, bronşiyal arter embolizasyon öyküsü, idiyopatik interstisyel akciğer hastalığına sekonder pulmoner hipertansiyon tanısı ve pulmoner vazookluzif hastalık riosigat tedavisinin kontrendikasyonlarıdır.

Hem PDE-5 inhibitörleri hem SGC stimulatörleri cGMP üzerinden etki gösterirler. PATENT PLUS çalışmasında; bu her iki ajanın kombine kullanımı klinik, hemodinamik ve laboratuvar verileri olarak fayda sağlamamıştır. Hatta çalışmada derin hipotansiyonun yanısıra mortalite de anlamlı derecede artmış, bu yüzden PDE-5 inh-SGC stimulatörleri kombine kullanımı kontrendike kabul edilmiştir.

**Yorum:** Evre 2-3 PAH tanılı hastalarda sildenafil tadalafile tercih edilebilir. Ancak kullanım kolaylığı nedeniyle tadalafile hasta uyumu daha iyidir. PDE-5 inhibitörlerinin bulunduğu kombinasyon tedavisinden fayda görmeyen hastalarda SGC stimulatörleri mantıklı bir seçim olabilir. Ancak bu iki ajanın birbirine tercih edilebilirliği hakkında geniş randomize çalışmalar olmayıp; hastaların tolerabilitesi ve uyumu bu tercihte etkili olacaktır.

## 7. SERAPHINE study: Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome. (Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension)

**Tomás Pulido et al**

**Çeviren ve Yorumlayan:** Dr. Öğretim Üyesi Muhammed Süleymanoğlu, Kafkas Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

**Giriş:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) için güncel tedaviler, birincil sonlanım noktası olarak egzersiz kapasitesinin belirlendiği kısa süreli çalışmalar temelinde kabul edilmiştir. Bu çalışmada yeni bir çift endotelin-reseptör antagonisti olan macitentanın etkinliği, uzun takip süreli bir çalışmada birincil sonlanım noktası olarak morbidite ve mortalite kullanılarak değerlendirildi.

**Metot:** Semptomatik pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalar, günde bir kez plasebo, günde bir kez 3 mg macitentan veya günde bir kez 10 mg macitentan almak üzere randomize edildi. Endotelin-reseptör antagonistleri dışındaki pulmoner arteriyel hipertansiyon için oral veya inhale tedavi alan hastalarda çalışmaya dahil edildi. Diğer dahil edilme kriterleri; idiyopatik veya kalıtsal PAH, bağ dokusu hastalığı (CTD), onarılmış konjenital sistemik-pulmoner şantlar, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, ilaç kullanımı veya toksin maruziyeti ile ilişkili PAH hastaları. 6 dakikalık yürüme mesafesi 50 m ve üzeri olması, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıf II, III veya IV olan hastalar dahil edildi. İntravenöz veya subkutan prostanoid kullanımı hariç tutma kriteri sayıldı. Birincil son nokta, tedavinin başlangıcından kompozit ölümün ilk ortaya çıkmasına, atriyal septostomiye, akciğer transplantasyonuna, intravenöz veya subkutan prostanoidlerle tedavinin başlatılmasına veya pulmoner arteriyel hipertansiyonun kötüleşmesine kadar geçen zamandı.

**Bulgular:** Toplamda plasebo grubuna 250 hasta, 3 mg masitentan grubuna 250 hasta ve 10 mg masitentan grubuna 242 hasta randomize edildi. Birincil sonlanım noktası bu gruplardaki hastaların sırasıyla % 46.4, % 38.0 ve % 31.4'ünde meydana gelmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında 3 mg masitentan dozu için hazard ratio (HR) 0.70 (% 97.5 CI, 0.52 - 0.96; P = 0.01) ve plasebo ile karşılaştırıldığında 10 mg macitentan dozu için hazard ratio 0.55 (% 97.5 CI, 0.39 - 0.76; P <0.001). Pulmoner arteriyel hipertansiyonun kötüleşmesi en sık görülen primer son nokta olayıydı. Masitentanın bu son nokta üzerindeki etkisi, hastanın başlangıçta pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi alıp almadığına bakılmaksızın gözlenmiştir. Masitentan ile plaseboya göre daha sık görülen advers olaylar baş ağrısı, nazofarenjit ve anemidir.

**Sonuç:** Sonuç olarak, masitentan pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır. Hem daha önce tedavi almayan hastalar hem de çalışmaya girişte pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi alan hastalar için faydalar gösterilmiştir.

**Yorum:** SERAPHIN çalışması, PAH'taki klinik araştırmalar tarihinde önemli bir dönüm noktası olarak kabul edilebilir. İlk olarak, PAH hastaları ile yapılmış en büyük randomize,

kontrollü çalışmadır; ikinci olarak, birincil sonlanım noktası olarak morbidite ve mortalite olaylarını içerecek şekilde randomize edilmiş ilk PAH çalışmasıdır; üçüncü olarak, medyan takibi süresi en uzun olan, yaklaşık 2 yıl, çalışmalardan biridir.

PAH ile ilgili yapılan çalışmalarda sonlanım noktası olarak çoğunlukla 6 dakika yürüme mesafesinin (6MWD) kullanıldığı görüyoruz. Bununla birlikte 6MWD uzun dönem sonuçlar açısından PAH da prognostik önemi tartışmalıdır. Güncel kılavuzlarda PAH için yeni tedavilerin faz 3 çalışmalarında primer sonlanım noktası olarak morbidite ve mortalitenin kullanılması gerektiği vurgulanmıştır. SERAPHIN çalışmasının bu başarısı, bu tür çalışmaların PAH alanında uygulanabilir olduğunu göstermektedir.

SERAPHINE çalışması PAH hastalarında yapılan, hasta sayısı en çok olan çalışmadır. 39 ülkeden 151 merkezin katılımıyla gerçekleşmiş ve toplamda 742 hastanın dahil edildiği bir çalışmadır. Diğer PAH çalışmalarında ortalama 12 ile 16 hafta takip süresi varken bu çalışmada ortalama 2 yıl takip süresinin olması; tedavinin kronik ilerleyici bir hastalık üzerindeki etkisini değerlendirmedeki gücünü arttırmış ve diğer çalışmalardan farklılık kazanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların yaklaşık üçte ikisi bazalde PAH spesifik tedavi alan hastalardan oluşmuş. Çalışma boyunca mevcut tedavilerine devam edilmiş. Bu da plasebo grubunu PAH spesifik tedaviden yoksun bırakma gibi etik kaygıları gidermiştir ve ayrıca kombinasyon tedavisi olarak masitentan tedavisinin kullanılabileceğini göstermiştir.

PAH'lı hastalar arasında, masitentan PVR'yi düşürmüş ve CI yi arttırmış. 6 ayda 6MWD yi iyileştirdiği ve PAH'lı hastalar arasında morbiditeyi ve mortaliteyi azalttığı görülmüş; ancak tüm sebeplere bağlı mortalite değişmemiş. Daha yüksek dozun (10 mg) düşük doz masitentandan (3 mg) daha fazla fayda sağladığı görülmüştür.

Bu sonuçlar cesaret vericidir ve masitentan ile ilgili bilinen mevcut verilere katkıda bulunmuştur. Daha uzun vadeli veriler gereklidir, çünkü PAH genç hastaları etkileme eğiliminde olan yaşam boyu süren bir hastalıktır. Hem tedavi altında olan hem de ilaç almayan PAH hastaları çalışmaya dahil edilmiş olsa da, diğer mevcut tedavilerle karşılaştırıldığında masitentanın artan faydası / rolü bilinmemektedir. Bu nedenle ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 8. Effect of Riociguat and Sildenafil on Right Heart Remodeling and Function in Pressure Overload Induced Model of Pulmonary Arterial Banding

### Riociguat ve Sildenafilin Pulmoner Arteriyel Bantlama Modeli ile Basınç Yükü Oluşturulmuş Sağ Kalp Yeniden Şekillenmesi ve Fonksiyonu Üzerinde Etkisi

Nabham Rai et al

**Çeviren ve Yorumlayan:** Uzm. Dr. Mustafa Oğuz, Van Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü

**Giriş ve Amaç:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), basınç yükü nedeni ile pulmoner vasküler yatak ve sağ ventrikülün(RV) yeniden şekillenmesine yol açarak PAH hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olan sağ kalp yetmezliğine neden olmaktadır. Bu çalışmada, deney farelerinde pulmoner arter bantlama(PAB) modeli ile PAH indüklenerek RV hipertrofisi oluşturmak , sildenafil ve riociguatın terapötik ve antiremodeling etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Yetişkin deney fareleri dört gruba(n=5) ayrılıp( placebo, cerrahi plasebo, riociguat ve sildenafil) üç grubta pulmoner arter cerrahi olarak kliplendi. PAB yapılan iki gruba PAB operasyonundan 7 gün sonra Sildenafil ve Riociguat verildi ve tedavi 14 gün devam edildi. 21. günde önce RV'de morfolojik ve fonksiyonel değişimleri değerlendirmek amacı ile Kardiyak MRI çekildi. Daha sonra hemodinamik ölçümler yapıldıktan sonra kalp izole edilerek histolojik değerlendirme yapıldı. Histolojik fiksasyon yapıldıktan sonra fibrozis yaygınlığı ve kolajen ölçümü yapıldı. RV kardiyak fibroblastlar ayrıca izole edildi.

**Bulgular:** PAB modeli ile placebo, riociguat ve sildenafil grubunda RV sistolik basıncında aynı miktarda yükselme sağlamıştır (RVpsys:  $24.7 \pm 3.081$  mmHg cerrahi plasebo,  $58.7 \pm 6.534$  mmHg plasebo,  $58.23 \pm 9.42$  mmHg and  $60.03 \pm 7.42$  mmHg riociguat and sildenafil, resp.,  $p < 0.001$ ). Sildenafil ve riociguat gruplarında RV'de genişlemeyi azalttığı gibi stroke volüm ve EF'de artış görülmüştür. Her ne kadar her iki grupta RV kitlesinde azalma izlenmese de her iki grubun önemli miktarda kolajen üretimini ve kardiyak fibroblast gelişimini azalttığı görüldü. Riociguat grubunda önemli bir parametre olan RV fibrozisi önlenildiği görülmüş olup aynı etki sildenafil grubunda izlenmemiştir.

**Sonuç:** Bu çalışmada deneysel sabit basınç yükü ile oluşturulmuş RV hipertrofisinde riociguat ve sildenafilin terapötik ve antiremodeling etkileri değerlendirildi. Her iki molekülün sağ kalp yetmezliğine karşı koruyucu olduğu görüldü. Ayrıca sadece riociguatın RV'de fibrozisi azalttığı gösterildi.

Bu çalışmada PAB model ile her iki molekülün pulmoner yatak patolojilerinin eşlik etmediği izole RV disfonksiyonu etkisi değerlendirilmiş ve RV fonksiyonlarında düzelme ve antiremodelingte gerileme gösterilmiştir. Ayrıca riociguat grubunda fibrozisinin anlamlı düzeyde az olması sadece sağ kalp patolojilerinde değil NO-sGC-cGMP yolağı üzerinde vasküler-non vasküler sol kalp ve diğer vasküler patolojilerde de umut verici bir antifibrotik molekül olabileceği düşündürüyor.

7 gün RV basınca yükü sonrası 14 gün tedavi takip süresinin olması bu çalışmanın kısıtlılıklarındadır. Çünkü RV remodeling ve fonksiyon kaybı çok daha uzun sürede yerleşmektedir. Ayrıca bu çalışma ile sildenafil ve riociguatin hayvan modellerinde kısa süreli basınca yüküne karşı RV disfonksiyonu üzerindeki etki gösterilmiş olsa da uzun süreli pulmoner yatak patolojilerinin eşlik ettiği insan çalışmalarında aynı etkiyi gösterip gösteremeyeceği tartışmalıdır.



## 9. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome; Results From the Randomized, Controlled MAESTRO Study

### MAESTRO: Eisenmenger Sendromlu Hastalarda Masitentan Kullanımının Değerlendirilmesi; Randomize, Kontrollü MAESTRO Çalışmasının Sonuçları

Michael A. Gatzoulis et al

**Çeviren ve Yorumlayan:** Doç. Dr. Nihan Turhan Çağlar, Bakırköy Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji ABD

**Giriş:** Eisenmenger sendromu (ES) sağdan sola şantın izlendiği ciddi pulmoner hipertansiyonla seyreden konjenital kalp hastalıklarını tanımlamaktadır. ES pulmoner arteriyel hipertansiyonla (PAH) ilişkili düzeltilmemiş konjenital kalp hastalıklarının en ileri formudur. Bugüne kadar birçok PAH-spesifik ilaç klinikte kullanılmıştır, ancak sadece bir endotelin reseptör antagonisti olan bosentan randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çok merkezli çalışma olan BREATHE-5'de (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5) araştırılmıştır.

**Amaç:** Çok merkezli, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü, 16 hafta süreli, faz 3 çalışması olan MAESTRO (Macitentan in Eisenmenger Syndrome to Restore Exercise Capacity), Eisenmenger sendromlu hastalarda bir endotelin reseptör antagonisti olan masitentanın etkinliği ve güvenliğini araştırmıştır.

**Metod:** 12 yaşın üzerinde ES olan ve Dünya Sağlık Organizasyonu fonksiyonel sınıf 2-3 düzeyinde olan hastalar 16 hafta boyunca, 1:1 plasebo veya masitentan 10 mg/gün olacak şekilde randomize edildi. Kompleks kalp defektleri, Down sendromu ve zaten PAH tedavisi altında olan hastalar çalışmaya uygun kabul edildi. Primer son nokta bazalden 16. haftaya kadar 6 dakika yürüme testinde meydana gelecek değişiklik idi. Sekonder son noktalar arasında süreç boyunca Dünya Sağlık Organizasyonu fonksiyonel sınıf değişiklikleri yer almaktaydı. Diğer son noktalar arasında N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyinde bazalden tedavi sonuna kadar olan değişimin yüzdesel ifadesi yer aldı. Hemodinamik alt çalışmada ise bazalden 16. haftaya kadar pulmoner vasküler rezistans indeksinde (PVRi) meydana gelen yüzdesel değişim son noktalar arasına alındı.

**Sonuç:** 226 hasta (masitentan grubunda 114, plasebo grubunda 112 hasta) randomize edildi. Bazalde %60 hasta Dünya Sağlık Organizasyonu fonksiyonel sınıf düzeyi 2 ve %27'si fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri almaktaydı. 16. hafta sonunda 6 dakika yürüme testinde masitentan grubunda 18.3 metre ve plasebo grubunda 19.7 metre ortalama değişim izlendi (en küçük kareler yöntemi ile ortalama fark, -4.7 mt; 95% güvenilirlik aralığı (CL), -22.8, 13.5; P=0.612). Dünya Sağlık Organizasyonu fonksiyonel sınıfında masitentan grubunda %8.8 ve plasebo grubunda %14.3 izlendi (odds oranı, 0.53; 95% CL, 0.23, 1.24). NT-proBNP düzeyleri masitentanla plaseboya göre azaldı 0.80; 95% CL, 0.68, 0.94). Hemodinamik alt çalışmada (39 hasta), masitentan ile plaseboya göre PVRi'de daha fazla azalma izlendi (geometrik dağılım oranı, 0.87; 95% CL, 0.73, 1.03). Masitentanla plaseboya göre daha sık izlenen yan etkiler arasında en çok baş ağrısı (11.4 vs 4.5%) ve üst solunum yolu enfeksiyonu (9.6 vs 6.3%) idi.  $\geq 2$  g/dL'den fazla hemoglobin düşüşü masitentan grubunda %36 ve plase-

bu grubunda %8.9 saptandı. 5 hasta ( 3 masitentan, 2 plasebo) tedaviyi yarıda bıraktı, ve 1 hasta öldü ( masitentan grubu).

**Tartışma:** Masitentan ES hastalarında çalışmanın primer son noktası olan egzersiz kapasitesinde plaseboya üstünlük gösterememiştir.

**Yorum:** MAESTRO, literatürde yer alan ES hastalarında PAH-spesifik teadvi için yapılmış olan 2. randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, çok merkezli çalışmadır. Masitentan primer ve sekonder son noktalar açısından plaseboya belirgin üstünlük gösterememiştir. Güvenlikle ilgili masitentan aleyhine bulgu saptanmamıştır. BREATHE-5 çalışması ile karşılaştıracak olursak, MAESTRO daha heterojen bir popülasyonu çalışmaya dahil etmiştir. Basit ve kompleks kardiyak defektler, Dünya Sağlık Organizasyonu sınıf 2-3 semptomlar, daha önceden PAH-spesifik tedavi alanlar ve Down sendromu olanlar çalışma dışı bırakılmamıştır. Bu sebeplerle MAESTRO'nun daha çok gerçek dünya demografik özellikleri ile uyumlu olduğu söylenebilir. Çalışmanın Avrupa ayağını yürüten merkezlerin çalışmaya Avrupa dışından katılan merkezlerin yürüme testini optimal şekilde yapmadıkları ayrıca en fazla hasta alınan Çindeki merkezlerin daha çok Down sendromlu hasta aldıkları ve bu hastalara yürüme testinin optimal yapılamadığı eleştirisinde bulunmuşlardır.

## 10. Long-term safety and efficacy of imatinib in pulmonary arterial hypertension

### **Pulmoner arteriyel hipertansiyonda imatinibin uzun vadede güvenliği ve etkinliği** **Adaani E.Frost et al.**

**Çeviren ve Yorumlayan:** Uzm.Dr.Oktay Gülcü, Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Giriş:** İmatinib, pulmoner arteriyel hipertansiyonun (PAH) patofizyolojisinde rol oynayan birkaç protein kinazın oral bir inhibitörüdür. IMPRES (Imatinib [QT1571] in Pulmonary Arterial Hypertension, a Randomized Efficacy Study) çalışmasında en az 2 adet PAH spesifik tedavi kullanan ve tedaviye yanıtız hastalarda, imatinib kullanımının egzersiz kapasitesini ve hemodinamikleri iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu çalışmada imatinibin uzun vadede güvenlik ve etkinlik verileri rapor edilmektedir.

**Method:** Bu çalışmada 24 haftalık ana çalışmayı (IMPRES) tamamlayan hastalar açık etiketli uzatma çalışmasına katılmıştır. Çalışmanın temel amacı, imatinibin uzun vadede güvenliği ve tolere edilebilirliğini değerlendirmektir. İkincil hedefler ise, ilacın uzun dönemde etkinliğinin değerlendirilmesini, 6 dakika yürüme testindeki değişikliği, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) fonksiyonel sınıfı ve klinik kötüleşmeye kadar olan sürenin değerlendirilmesini içermektedir.

**Bulgular:** Ana çalışmada 103 hasta imatinibe ve 99 hasta plaseboya randomize edilmişti. Ana çalışma 69 imatinib alan kişi ve 81 plasebo alan kişi olarak tamamlandı. Uzatma çalışmasına sırasıyla 66 ve 78 hasta girdi ve alışılmadık derecede yüksek bir bırakma izlendi. Hastaların % 93,8' i (144 hastadan 135' i) uzatma çalışmasını bıraktığından çalışma erken sonlandırılmıştır. En sık bırakma nedeni (47 hasta, % 32,6) sponsor desteğinin çekilmesiydi. İkinci en sık bırakma nedeni ise yan etkilerin görülmesiydi (41 hasta, % 31,3). Ciddi ve beklenmedik yan etkiler sıklıkla, 6 subdural hematoma ve 17 ölüm izlendi. İmatinibe tolerans gösteren ve daha uzun süre kullanan hastalar fonksiyonel sınıf ve yürüme mesafesinde iyileşme yaşamış olsa da, çoğu hasta ilaç ve çalışmadan vazgeçmiştir.

**Sonuç:** Ciddi yan etkiler ve yüksek kesilme oranı, PAH tedavisinde imatinib kullanımını kısıtlamaktadır. Bu riskler, hemodinamik ve yürüme mesafesindeki olası iyileşmelere ağır basmaktadır. Bu nedenle imatinibin PAH' ta kullanımı riskler düşünüldüğünde göz korkutmaktadır.

İmatinib PAH tedavisinde büyük beklentilerin olduğu bununla birlikte hayal kırıklığı yaratan bir molekül olarak görülmektedir.

# 11. Balloon pulmonary angioplasty vs riociguat in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis

**Opere olamayan Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Hastalarında Pulmoner Balon Anjiyoplasti ile Riosiguatın Karşılaştırılması:Sistematik Derleme ve Metanaliz**

**Wuwan Wang et al.**

**Çeviren ve Yorumlayan:** Doç. Dr. Tarık Kıvrak, Fırat Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

**Arka Plan:** Opere olmayan KTEPH hastalarında BPA ile Riosiguatın karşılaştırıldığı meta-analiz bulunmamaktadır.

**Metod:** İlgili çalışmalar PubMed, Embase ve ClinicalTrial.gov databases dan araştırıldı.

**Sonuçlar:** 32 klinik çalışmadan 1454 hasta(631 BPA, 823 Riosiguat ) çalışmaya dahil edildi. BPA grubunda sağ atriyum basıncı mean difference (MD) = -3.53 mmHg, 95% CI: [-4.85, -2.21] vs MD = -1.05 mmHg, 95% CI: [-1.82, -0.29), ortalama pulmoner arter basıncı (MD = -15.02 mmHg, 95% CI: [-17.32, -12.71] vs MD = -4.19 mmHg, 95% CI: [-5.58, -2.80], pulmoner vasküler direnç (standard MD = -1.32 woods, 95% CI: [-1.57, -1.08] vs standard MD = -0.65 woods, 95% CI: [-0.79, -0.50]), Fonksiyonel kapasitedeki düzelme (RR = 6.78, 95% CI: [3.14, 14.64] vs RR = 1.49, 95% CI: [1.07, 2.07]) ve 6 dakika yürüme testindeki (MD = 71.66 m, 95% CI: [58.34, 84.99] vs MD = 45.25 m, 95% CI: [36.51, 53.99]) iyileşme riosiguata göre daha belirgindi.Bununla birlikte riosiguat grubundaki (MD = 0.78 L/min, 95% CI: [0.61, 0.96]) than with BPA (MD = 0.33 L/min, 95% CI: [0.06, 0.59]).kardiyak out puttaki artış BPA grubuna göre daha anlamlıydı.Kardiyak indeksteki düzelmede iki grup arasında anlamlı saptanmadı(MD = 0.78 L/min, 95% CI: [0.61, 0.96]) than with BPA (MD = 0.33 L/min, 95% CI: [0.06, 0.59]) ve riosiguat(MD = 0.40 L/min/m<sup>2</sup>, 95% CI: [0.26, 0.54])

**Karar:** BPA birçok açıdan riosiguata göre üstün görünmektedir.

**Yorum:** Medikal tedavinin invaziv bir işlem yerine geçemeyeceğini gösteren önemli ve değerli bir metanaliz.Mevcut hastalarımızı öncelikli olarak endarterektomiye uygun olmayan hastaları ise BPA ya yönlendirmek en akılcı karar olacaktır.Çeşitli nedenlerden medikal tedaviyi zorlamak hem hastaya hem de ülke ekonomisine zarar verebileceğini unutmamak gerekir.

## 12. Five-Year Outcomes of Patients Enrolled in the REVEAL Registry

**REVEAL kayıt çalışmasına dahil edilen hastaların 5 yıllık sonlanım noktası**  
**Harrison W. Farber et al.**

**Çeviren ve Yorumlayan:** Doç.Dr.Tarık Kıvrak, Fırat Üniversitesi Kardiyoloji ABD

**Giriş:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon nadir görülen, sağ kalp yetmezliği, fonksiyonel kapasitede azalma ve kötü prognozla karakterize hastalıktır. Mevcut çalışma Amerikada yeni veya daha önce tanısı konmuş fonksiyonel kapasitesine göre sınıflandırılmış hastalar dahil edilmiştir. REVEAL kayıt çalışması grup 1 pah hastalarının dahil edildiği hastaların demografik, hemodinamik verilerin kayıt altına alındığı çok merkezli gözlemsel çalışmadır.

**Metod:** Mart 2006 ile Aralık 2009 tarihleri arasında tanısı konmuş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik, hemodinamik verileri kayıt altına alındı.

**Sonuçlar:** Yeni tanı koyulanlardaki survey %86.3 iken önceden tanı konmuş hastalardaki survey 1.yılda %90.4.5 yıllık survey önceden tanı konmuş hastalarda %65.4 iken yeni tanı konan hastalarda %61.2 saptandı. Önceden tanı konmuş hastaların fonksiyonel kapasitelelerine göre 5 yıllık surveyleri I de %88.0, II de %75.6, III de %57.0 iken IV de %27.2 saptandı. Yeni tanı konan hastalarda ise I de %72.2, II de %71.1, III de %60 iken IV de %43.8 di.

**Karar:** Tedavilerdeki ilerlemeye rağmen fonksiyonel kapasitesi düşük olan hastalarda survey kötüdür. Fonksiyonel kapasite gelecekteki surveyi gösteren en önemli göstergedir. Bu gözlemsel çalışma kontroller sırasında fonksiyonel kapasite takibinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

**Yorum:** PAH takibinde hekimler tam anlamıyla kafa karışıklığı yaşamaktadır. En uygun takip yöntemleri ile ilgili çalışmalar artmaktadır. Fakat fonksiyonel kapasite takibi hastanın genel durumu ile ilgili ortalama bir değer verdiği için basit değerlendirilebilir bir tetkik olduğundan oldukça önemlidir.

# 13. Cost Effectiveness of Bosentan for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review

## Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Bosentanın Maliyet Açısından Etkiliği: Sistematik Derleme

Ruxu You et al

**Çeviren ve Yorumlayan:** Doç.Dr.Tarık Kıvrak, Fırat Üniversitesi Kardiyoloji ABD

**Amaç:** Bosentanın pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde maliyet etkinliğinin araştırıldığı birçok çalışma olmasına rağmen , bosentanın ekonomik etkinliğinin değerlendirildiği çalışma sayısı yeterli değildir. Yeni ilaçların hastalık tedavisinde kullanımına karar verirken güncel farmakoekonomik kanıtlar yardımcı olabilir.

**Metod:** PAH tedavisinde bosentanın maliyet etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar MEDLINE, EMBASE, EconLit databases, ve the Cochrane Library gibi İngiliz dili temelli ve China National Knowledge Infrastructure, WanFang Data, ve Chongqing VIP gibi Çin dili kaynaklı veri tabanları taranarak değerlendirme yapıldı

**Sonuçlar:** Toplamda 8 çalışma dahil edildi.2 çalışma bosentanın epoprostenol ve treprostinil ile karşılaştıran çalışmaydı.Her iki çalışmada bosentan epoprostenol den maliyet açısından daha uygun saptanmışken treprostinil ile anlamlı fark saptanmadı.4 çalışma bosentan ile diğer endotelin reseptör antagonistlerini karşılaştırılmışken bu çalışmada ambrisetan ekonomik ve güvenlik profili açısından tercih edilebilecek bir seçenek olarak karşımıza çıktı.2 çalışmada ise bosentan ile sildenafil karşılaştırılmıştı ve sildenafilin PAH hastalarında tercih edilebilecek bir ilaç olarak düşünülmektedir. 4 çalışmada ise bosentan ile konvansiyonel, destekleyici ve palyatif tedavi ile karşılaştırılmıştı bosentanın daha az maliyetli olup olmadığı anlaşılamadı.

**Tartışma:** Bosentan epoprostanol ile karşılaştırıldığında maliyet açısından daha avantajlı gibi görünmektedir.Bosentan may represent a more cost-effective option compared with epoprostenol and conventional or palliative therapy.Sildenafil ve ambrisetana göre daha maliyetli olduğu düşünülmektedir.Bununla birlikte kişisel çatışmaların olmadığı uzun dönem sonuçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Yorum:**Etkinlik açısından hiçbir PAH spesifik ajanın birbiri ile karşılaştırılmadığı(MAESTRO hariç) düşünülecek olursa ülkemizin ekonomik şartlarında göz önünde bulundurursak her hekimin ilk sıra tedavide sildenafil, ambrisetan ve bosentan moleküllerini tercih etmek daha akılcı olacaktır.

## 14. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension

### Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon'da başlangıçta Ambrisentan ve Tadalafil kombinasyonunun Kullanımı

N.Galie et al

**Yorumlayan:** Uzm.Dr.Recep Kurt, Sivas Numune hastanesi

Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda ambrisentan ve tadalafil ile ilk kombinasyon tedavisinin uzun dönem sonuçları üzerine etkisi hakkında veriler azdır.

**Yöntemler:** Olay güdümlü, çift kör yapılan bu çalışmada, daha önce tedavi görmemiş, WHO fonksiyonel sınıf II veya III pulmoner arteriyel hipertansiyon hastaları rastgele 2: 1 oranında randomize edilmiştir. 10 mg ambrisentan artı 40 mg tadalafil (kombinasyon terapisi grubu), 10 mg ambrisentan artı plasebo (ambrisentan-monoterapi grubu) veya 40 mg tadalafil artı plasebo (tadalafil-monoterapi grubu) ile günde bir kez uygulanır. Olay zamanı analizinde birincil son nokta, ölüm, pulmoner arteriyel hipertansiyonun kötüleşmesi için hastaneye yatış, hastalık ilerlemesi veya tatmin edici olmayan uzun süreli klinik yanıt olarak tanımlanan ilk klinik başarısızlık olayıydı.

**Analiz Sonuçları:** Birincil analiz 500 katılımcıyı; 253 kombinasyon-tedavi grubuna, 126'sı ambrisentan-monoterapi grubuna ve 121'i tadalafil-monoterapi grubuna ayrıldı. Bu gruplardaki katılımcıların sırasıyla % 18, %34 ve %28 'inde ve havuzlanmış monoterapi grubunun %31'inde (iki monoterapi grubu birleştirilmiş) birincil bir son nokta olayı meydana geldi. Kombine terapi grubunda primer son nokta için havuzlanmış monoterapi grubuna göre tehlike oranı 0.50 (% 95 güven aralığı [CI], 0.35 ile 0.72; P <0.001) idi. 24. haftada, kombinasyon terapisi grubu, NT-pro-BNP seviyelerinde havuzlanmış monoterapi grubuna (ortalama değişim, -% 0,7'ye karşı -% 0,4; P <0,001) daha fazla düşme görüldü. Aynı zamanda kombinasyon tedavisi grubunda tatmin edici klinik yanıt alan hastaların yüzdesi (% 39'a karşı % 29; oran oranı, 1.56 [% 95 CI, 1.05 ila 2.32]; P = 0.03) ve 6 dakikalık yürüme mesafesinde iyileşme (taban çizgisinden ortalama değişim, 48,98 m ve 23,80 m; P <0,001) monoterapi grubuna göre fazlaydı. Kombinasyon-tedavi grubunda, her iki monoterapi grubuna göre daha sık görülen advers olaylar arasında periferik ödem, baş ağrısı, nazal konjesyon ve anemi bulunmaktaydı.

**Sonuç:** Daha önce tedavi almayan pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda, ambrisentan ve tadalafil ile başlanan kombinasyon tedavisi ile, ambrisentan veya tadalafil monoterapisi tedavisine göre klinik başarısızlığın önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür.

**Yorum:** Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda hastanın risk sınıfına göre agresif ve kombinasyon tedavisi yeni trend olarak karşımıza çıkmaktadır. Başlangıç kombinasyon tedavisi ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen Ambition çalışması sonuçları oldukça çarpıcıdır. Başlangıç kombinasyon tedavisi teknik açıdan ülkemizde şu an için uygulanamamaktadır. Bununla birlikte maliyet açısından bu kombinasyon özellikle tercih sebebi sayılabilir.