

Davetli Derleme

Pulmoner Hipertansiyonda Yenilikler

Doç.Dr. Omaç TÜFEKÇİOĞLU*, Uzm.Dr. Barış ŞENSOY*, Doç.Dr. Yeşim AKIN*, Doç.Dr. Hatice ŞAŞMAZ*

Öz

Pulmoner arteriyel hipertansiyon kötü prognozlu bir hastalıktır. Ancak yeni geliştirilen moleküller ve akılcı ilaç kombinasyonları hastalığın mortalite ve morbiditesinde önemli düzelme sağlamıştır. Bu makalede yeni moleküller ve akılcı ilaç kombinasyon tedavileri hakkında yapılmış güncel çalışmalar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, ilaç tedavisi

Innovations of Pulmonary Artery Hypertension

Abstract

Pulmonary artery hypertension is a disorder with poor prognosis. However, newly molecules and rational combination therapies has improved the morbidity and mortality of the disease. In this paper, latest studies on new molecules and rational combination therapies have been summarised.

Keywords: Pulmonary artery hypertension, Drug therapy

* Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Yazışma Adresi: Omaç Tüfekçioğlu, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. e-posta:omactufekcioglu@gmail.com

Geliş Tarihi: 29.05.2015, Kabul Tarihi: 20.06.2015

Giriş

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) pulmoner vazokonstriksiyon ve olumsuz vasküler yeniden şekillenme sonucu pulmoner vasküler direncin artması ve ciddi ölümcül sağ kalp yetmezliği ile seyretmektedir.¹ Bilinen tedaviler üç vasküler sinyal yolağı üzerinden etki göstermektedir; prostosiklin, endotelin ve nitrik oksit (NO). Epoprostenol, treprostinil, iloprost, beraprost ve seleksipag; vazodilatör, antiproliferatif ve immünmodülatör özellikleri olan prostosiklin (IP) agonistidirler. Bosentan, ambrisentan ve masitentan; endotelin reseptör blokerleridir (ERA). Sildenafil ve tadalafil fosfodiestera-5 inhibitörü (PDE-5) iken riociguat ise aynı NO yolağına etkin olan çözünür guanil siklaz aktivatördür (sGC). Bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib ise PAH tedavisinde diğer moleküllerden farklı bir etkiyle antiproliferatif özelliğe sahiptir. Ancak imatinib ile yapılan çalışmalar klinik yararlanım konusunda olumsuz sonuçlar göstermiştir.

Son yıllarda PAH tedavisinde değişikliklere neden

olacak önemli çalışmalar sonuçlanmıştır. Yeni PAH spesifik moleküllerden seleksipag,² riociguat^{3,4} ve masitentanın⁵ çalışmaları ile eski moleküllerin farklı kombinasyon çalışmaları (bosentan + sildenafil ve ambrisentan + tadalafil) son zamanlarda önem kazanmıştır.^{6,7}

Seleksipag

Oral kullanılan yüksek selektif IP agonistidir. Yüksek selektif özelliği olması nedeniyle diğer prostonoid reseptörlerine etkisi yoktur bu nedenle yan etkileri oldukça azdır. Faz 2 çalışmasında PAH'da etkinliği gösterilmiş⁸ ve ardından faz 3'de GRIPHON çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada birincil sonlanım noktası ilk morbidite/mortalite olayının olmasına kadar geçen süredir. Tüm nedenlerden ölüm veya kötüleşen PAH nedeniyle hospitalizasyon veya atriyal septestomi/akciğer nakli gerektirecek PAH kötüleşmesi, parenteral prostonoid kullanımı/kronik oksijen tedavisi gereksinimi veya hastalığın progresyonu mortalite/morbidite olayı olarak kabul edilmiştir. Son 3 ayda ERA ve/veya PDE-5 inhibitörü kullanan (%80) ve hiç tedavi almamış (%20) WHO Grup 1

toplam 1156 stabil hasta, 4.3 yıl takip edilmiştir. Yaş, cins, etyoloji, başlangıç fizik kapasite ve daha önce aldığı tedaviden bağımsız olarak seleksipag plaseboya göre morbidite/mortalitede %40 (HR 0,60; %99 CI 0,46-0,78; p<0,0001) azalma sağlamıştır.²

Riociguat

Riociguat sGC aktivatörüdür; bunu siklik guanizin monofosfat (cGMP) üretimini endojen NO ile sinerjik etkiyle ve doğrudan NO varlığından bağımsız olarak sGC'yi uyararak sağlar. Bu şekilde hastalık sürecinde bozulan NO-sGC-cGMP yolağını yeniden düzenler. PATENT-1 çalışması riociguatın çift-kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışmasıdır.³ Daha önce ilaç kullanmayan veya kullanan (ERA veya inhale prostanoit) toplam 443 PAH hastada birincil sonlanım noktası olarak 6-dakika yürüme mesafesi değerlendirilmiştir. Başlangıca göre 12 haftada riociguat maksimum dozu olan günde 3 kez 2,5 mg kullanan hastalar 30 metre fazla yürürken, plasebo grubunun 6 metre daha az yürüdüğü gözlenmiştir (least-squares mean difference, 36 metre; %95 CI 20-52; p<0,001). Bu çalışmada birinci yıl uzatılmış open-label sonuçlarının (PATENT-2) benzerlik gösterdiği ve 6-dakika yürüme mesafesinin başlangıca göre 51±7 metre fazla olduğu gözlenmiştir.⁴ Yine PATENT-2'nin ikinci yıl uzatılmış sonuçlarında ise hastaların PATENT-1'deki bazal 6-dakika yürüme mesafelerine göre 47±85 metre daha fazla yürüdükleri ve iyilik hallerini korudukları izlenmiştir.⁹

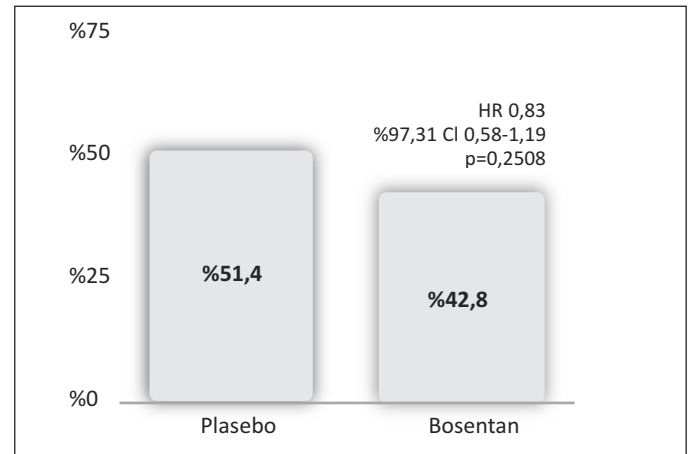
Masitentan

SERAPHIN çalışması masitentanın hem mortalite/morbidite, hem ardışık kombinasyon tedavisinde etkinlik, hem de optimal terapötik doz çalışmasıdır.⁵ Ölüm, atriyal septostomi, akciğer transplantasyonu, intravenöz veya subkütan prostanoit başlanması veya PAH'nın kötüleşmesinden birinin olması birincil sonlanım noktası olarak kabul edilmiştir. Masitentanın mono veya kombine kullanımında 10 mg günlük tek dozun maksimal klinik yarar sağladığı gösterilmiştir (tümünde HR, 0,55; %97,5 CI, 0,39-0,76; p<0,001, daha önce tedavi almamışlarda HR, 0,45; %95 CI, 0,28-0,72; p<0,001 ve tedavi almışlarda HR, 0,62; %95 CI 0,43-0,89; p=0,009). Kombine tedavi kullananların yaklaşık %61'i PDE-5 inhibitörü kullanmış ve bunların büyük bir çoğunluğunu ise sildenafil oluşturmuştur.⁵

COMPASS-2 Kombinasyonu

COMPASS-2 çalışmasında daha önce en az 3 ay sildenafil kullanan ve kliniği stabil olan WHO grup 1 has-

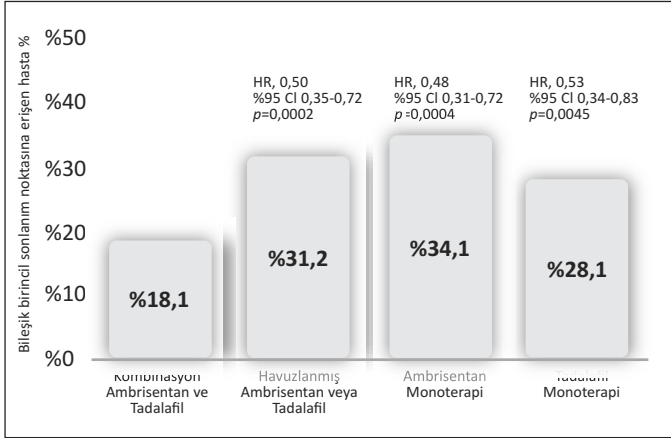
talara bir grupta bosentan eklenmiş (ardışık kombinasyon) diğer grupta sadece sildenafille (plasebo grubu) çalışmaya devam edilmiştir.⁶ Birincil son nokta ilk mortalite/morbidite (tüm nedenlerden ölüm, PAH kötüleşmesine bağlı hospitalizasyon veya intravenöz prostanoit başlanması, atriyal septostomi, akciğer transplantasyonu, PAH'nın kötüleşmesi) olayının gerçekleşmesi olarak kabul edilmiştir. Plasebo grubunda takip 39,7±22,6 ay iken bosentan grubunda 38,0±21,9 ay olmuştur. Çalışmanın sonunda plasebo kolunda %51,4'ünde ve bosentan kolunda da %42,8'inde birincil sonlanım noktasına erişilmiştir (HR, 0,83; %97,31 CI 0,58-1,19; p=0,2508) (Şekil 1).



Şekil 1: COMPASS-2 çalışması sonunda birincil sonlanım noktasına erişenlerin yüzdesi, plasebo kolunda %51,4'ünde ve bosentan kolunda da %42,8'inde birincil sonlanım noktasına erişilmiştir (HR, 0,83; %97,31 CI 0,58-1,19; p=0,2508).

AMBITION Kombinasyonu

AMBITION çalışması daha önce tedavi almamış WHO grup 1 hastalara ambrisentan ve tadalafil ile eş zamanlı kombinasyon tedavisinin monoterapi ambrisentan ve monoterapi tadalafil ile karşılaştırılması çalışmasıdır.⁷ Bileşik birincil sonlanım noktası olan klinik başarısızlığa kadar geçen süre (herhangi birine ulaşmak; tüm nedenlere bağlı ölüm, PAH kötüleşmesine bağlı hospitalizasyon, hastalık progresyonu veya yetersiz uzun dönem yanıt) gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Eş zamanlı ambrisentan ve tadalafil kombinasyon tedavisi grubunda havuzlanmış monoterapi (HR, 0,50; %95 CI 0,35-0,72; p=0,0002), ambrisentan monoterapi (HR, 0,48; %95 CI 0,31-0,72; p=0,0004) ve tadalafil monoterapisine (HR, 0,53; %95 CI 0,34-0,83; p=0,0045) göre mortalite/morbiditede anlamlı düzelme gözlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 2: AMBITION çalışmasında izlem süresi sonunda bileşik birincil sonlanım noktasına erişen hasta yüzdeleri. Ambrisentan+Tadalafil kombinasyonu kolunda; havuzlanmış ambrisentan veya tadalafil koluna göre %50, ambrisentan monoterapi koluna göre %52 ve tadalafil monoterapi koluna göre %47 oranında bileşik klinik başarısızlık riski azalmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar PAH tedavisine daha rasyonel yaklaşımı sağlamıştır. Yeni tanı ve tedavi kılavuzunun 2015 yılının üçüncü çeyreğinde yayınlanması beklenirken, bu yeni mortalite/morbidite çalışmalarının da yeni kılavuza katkısı olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;16;43:13-24.

2. McLaughlin VV, Channick R, Chin K, Frey A, Gaine S, Ghofrani HA, et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. J Am Coll Cardiol 2015;65 (Issue 10S):A1538.
3. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 25;369:330-40.
4. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). Eur Respir J 2015;45:1303-13.
5. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369:809-18.
6. McLaughlin V, N Channick R, Ghofrani HA, Lemarié JC, Naeije R, Packer M, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2015. doi: 10.1183/13993003.02044-2014.
7. A Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (AMBITION). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01178073?term=ambition&rank=1>
8. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galiè N, et al Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012;40:874-80.
9. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Late-breaking abstract: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): 2-year results from the PATENT-2 long-term extension. Eur Respir J 2014;44:Suppl 58, P1803.