

CADENCE Çalışması: Kombine Post- ve Pre-kapiller Pulmoner Hipertansiyonla Birlikte Seyreden HFpEF'te Sotatercept

Doç. Dr. İnci Tuğçe Çöllüoğlu

CADENCE Çalışması: Kombine Post- ve Pre-kapiller Pulmoner Hipertansiyonla Birlikte Seyreden HFpEF'te Sotatercept

Gomberg-Maitland M, Tedford RJ, Langleben D, Rosenkranz S ve ark. | *Circulation* 2026

Doç. Dr. İnci Tuğçe Çöllüoğlu

Arka Plan

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HFpEF) zemininde gelişen kombine post- ve pre-kapiller pulmoner hipertansiyon (CpcPH-HFpEF), hem kardiyak remodelling hem de pulmoner vasküler remodelling ile karakterize edilir ve ciddi mortalite yüküne sahiptir. WHO Grup 2 PH olarak sınıflandırılan bu tabloda mPAP >20 mmHg, PAWP >15 mmHg ve PVR >2 Wood ünitesi (WU) olarak tanımlanmıştır.

PAH için onaylı vazodilatatör tedaviler bu popülasyonda etkisiz kalmış; hatta bazı çalışmalarda ödem ve sıvı retansiyonu gibi zararlı etkiler gözlemlenmiştir (Tadalafil, Macitentan, Sildenafil çalışmaları). Bu nedenle onaylı farmakolojik bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır.

Sotatercept, aktivin sinyal yolunu inhibe eden ve PAH'ta ilk onaylı non-vasodilatatör ajan olma özelliğini taşıyan bir füzyon proteindir. CADENCE çalışması; bu mekanizmanın CpcPH-HFpEF popülasyonunda ilk kez değerlendirildiği bir faz 2 çalışmadır.

Çalışma Tasarımı ve Hasta Popülasyonu

CADENCE, çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir faz 2 çalışmadır. Subkutan sotatercept 0,3 mg/kg veya 0,7 mg/kg (başlangıçta 3 doz 0,3 mg/kg ardından titre edilen hedef doz) ya da plasebo her 3 haftada bir uygulandı. 1:1:1 oranında randomize edilen 164 hasta (54, 55 ve 55) 24 haftalık plasebo kontrollü dönemi tamamladı. Dahil edilme kriterleri incelendiğinde; NYHA sınıf II-III, sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmış mPAP >20 mmHg, PAWP >15 ile <30 mmHg ve PVR \geq 4 WU ile LVEF \geq 50 olmasıdır. Tüm hastalar stabil ve kılavuz doğrultusunda tıbbi tedavi altındaydı.

Bulgular

Bazal karakteristik özellikler her üç grupta da benzerdi. Medyan yaş 75 yıl, hastaların %69,5'i kadın ve %65,9'u NYHA sınıf III idi. Medyan PVR 5,2 WU (IQR 4,0-6,9), medyan mPAP 43 mmHg (IQR 38-50) ve medyan PAWP 21 mmHg (IQR 18-25) idi.

Çalışmanın primer sonlanım noktası olan 24. haftada PVR'de her iki sotatercept dozu plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalma sağladı. Plasebo grubunda PVR ortancası 0,26 WU artarken; sotatercept 0,3 mg/kg grubunda 0,67 WU ve 0,7 mg/kg grubunda 0,33 WU azaldı. Hodges-Lehmann plasebo düzeltmeli fark 0,3 mg/kg için -1,02 WU (%95 GA -1,81 ile -0,23; p=0,004) ve 0,7 mg/kg için -0,75 WU (%95 GA -1,52 ile 0,03; p=0,024) olarak saptandı.

mPAP'ta her iki dozda yaklaşık 9,2 mmHg azalma gözlemlendi (0,3 mg/kg: %95 GA -13,00 ile -5,38; 0,7 mg/kg: %95 GA -12,97 ile -5,46). PAWP'ta da her iki dozda da anlamlı bir düşüş izlendi (0,3 mg/kg: -3,04 mmHg, %95 GA -5,77 ile -0,32; 0,7 mg/kg: -2,53 mmHg, %95 GA -5,33 ile 0,28).

Altı dakika yürüme mesafesindeki değişim, 0,3 mg/kg grubunda plaseboya kıyasla +20,3 m (%95 GA 1,5 ile 39,1) oldu; 0,7 mg/kg grubunda ise +5,8 m (%95 GA -17,3 ile 28,9) ile istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmedi. Her iki sotatercept grubunda NT-proBNP düzeyleri plaseboya kıyasla belirgin şekilde azaldı. En sık görülen advers olaylar ise; hemogloblin artışı ve diyareydi.

Sonuç

CADENCE, CpcPH-HFpEF'te sotatercept (aktivin sinyal inhibisyonunun) in hem pulmoner vasküler hemodinami hem de kardiyak hemodinami üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koyan kanıtlayıcı bir çalışma olmuştur. Pulmoner vasküler yatak ve kalp boşlukları üzerindeki olumlu hemodinamik etkileri Sotatercept'i daha önce denenen vazodilatatör tedavi yaklaşımlarından ayırmaktadır. Sonuç olarak; CpcPH-HFpEF'de Sotatercept, hemodinamik açıdan karşılanmamış ihtiyacı giderebileceğine dair olumlu sinyaller vermekte ve Faz 3 onay çalışmasının planlanmasını desteklemektedir.