.

SOTATERCEPT ve Activin Sinyal Yolağı: Uzun Dönem Verileri ve Güncel Kılavuzlar Işığında Kanıta Dayalı Değerlendirme

Dr. Hacer Ceren Tokgöz

SOTATERCEPT ve Activin Sinyal Yolağı: Uzun Dönem Verileri ve Güncel Kılavuzlar Işığında Kanıta Dayalı Değerlendirme

Hazırlayan: Dr. Hacer Ceren Tokgöz

Sotatercept, activin sinyal yolunu ve pulmoner vasküler yeniden şekillenmeyi hedefleyen bir füzyon proteinidir.Klinik çalışmalar; kalıcı fayda, morbidite/mortalite riskinde azalma, SV-PA eşleşmesinde iyileşme sağladığını ve erken dönemde başlandığında uzun vadeli hastalık progresyonunu yavaşlattığını göstermektedir.

Orta-yüksek riskli DSÖ FS II–III, Grup 1 PAH hastalarında sotaterceptin değerlendirildiği HYPERION çalışmasında, yakın dönemde tedavi başlanmış hastalarda sotaterceptin klinik kötüleşme riskini plaseboya kıyasla %76 oranında azalttığı gösterilmiştir(HR 0.24; %95 CI 0.14–0.41; p<0.0001)1.BDH bulunanlar, ikili tedavi alan ve orta-düşük risk grubundaki hastalar dâhil olmak üzere tüm alt gruplarda tutarlı klinik yarar gözlenmiştir1. Ayrıca DSÖ FS, 6DYM ve NT-proBNP düzeylerinde anlamlı iyileşmeler saptanmış; bu bulgular, sotaterceptin erken dönemde geniş kapsamlı klinik fayda sağlayabileceğini desteklemiştir[1].

KAH, HT, KEFKY, aritmiler, kapak hastalıkları, IAH, KOAH, OUAS ve tip-2 DM gibi önemli kardiyopulmoner komorbiditelere sahip PAH hastalarını içeren retrospektif bir çalışmada, sotaterceptin egzersiz kapasitesini artırdığı, REVEAL Lite 2.0 risk skorlarında iyileşme sağladığı, ekokardiyografik parametreleri olumlu yönde etkilediği ve hem istirahat hem de egzersiz sırasında oksijen gereksinimini azalttığı gösterilmiştir2.Bu bulgular, sotaterceptin yalnızca seçilmiş hasta gruplarında değil, aynı zamanda klinik açıdan daha karmaşık özellikler taşıyan PAH popülasyonlarında da etkinliğini koruduğunu ve tedaviye anlamlı katkı sağladığını desteklemektedir[2].

SOTERIA çalışması, sotatercept tedavisinin uzun dönem etkinliğini ortaya koymuştur3. Yaklaşık 450 günlük medyan takip süresinde 6MWD, WHO FS, NT-proBNP düzeyleri ve düşük riskli klinik durum açısından kalıcı iyileşmeler gözlenmiş; önceki randomize çalışmalarda elde edilen klinik kazanımların yaklaşık bir yıl boyunca sürdürüldüğü gösterilmiştir[3].

Japon PAH hastalarında gerçekleştirilen faz 3 açık etiketli çok merkezli bir çalışmada, standart tedaviye eklenen sotaterceptin PVD'yi azalttığı, NT-proBNP düzeylerini ve 6DYM'ni iyileştirdiği, ayrıca kabul edilebilir bir güvenlilik profili sergilediği gösterilmiştir4.STELLAR çalışmasına kıyasla daha sınırlı PVD azalması, Japon kohortunda başlangıç hastalık derecesinin daha hafif olması ve daha yaygın üçlü tedavi kullanımı ile ilişkili olabilir[4].

KMR çalışmaları, sotaterceptin orta-yüksek riskli PAH hastalarında SV yapısı ve fonksiyonunu iyileştirdiğini; SV hacimlerini azalttığını ve ejeksiyon fraksiyonunu artırdığını göstermiştir5. Ancak bazı hastalarda yeni gelişen veya kötüleşen perikardiyal efüzyonlar bildirilmiştir[5].

HYPERION çalışmasında ayrıca, sotatercept ile SA ve SV boyutlarında azalma, SPAB ve TY velositesinde düşüş, SV fonksiyonu ve SV-PA eşleşmesinde iyileşme ile birlikte ve triküspit yetmezliği şiddetinde anlamlı düzelmeler gözlenmiştir6.Bulgular, plaseboya kıyasla perikardiyal efüzyonda belirgin bir artış olmaksızın olumlu SV ters yeniden şekillenmesini desteklemekteydi[6].

Faz 2 CADENCE çalışmasında, sotaterceptin KpkPH hastalarında PVD, OPAB, PAUB ve TPG'yi azaltırken NT-proBNP düzeylerini düşürdüğü, fonksiyonel kapasiteyi ve NYHA FS'nı iyileştirdiği gösterilmiştir7.Bu bulgular, sotaterceptin PAH dışındaki PH alt gruplarında da potansiyel klinik fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir[7].
ZENITH çalışmasında, maksimum arka plan tedavisi alan yüksek riskli DSÖ FS III–IV PAH hastalarında sotatercept, mortalite/morbidite riskini %76 azaltmış ve REVEAL Lite 2, PVD, DSÖ FS, 6DYM ve NT-proBNP dahil olmak üzere klinik sonuçlarda anlamlı iyileşmeler sağlamıştır8.Bu bulgular, sotaterceptin ileri evre PAH hastalarında da belirgin klinik fayda sağladığını göstermektedir[8].

Modelleme çalışmaları, sotatercept tedavisine erken başlanmasının uzun dönem sağkalımı artırabileceğini, hastaneye yatış, prostasiklin gereksinimi ve akciğer transplantasyon oranlarını azaltabileceğini öngörmektedir.Buna karşılık, tedavide gecikme daha olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili görünmektedir[9,10].

Klinik çalışmalar ve gerçek yaşam verileri, sotaterceptin genel olarak yönetilebilir bir güvenlilik profiline sahip olduğunu göstermiştir.En sık bildirilen yan etkiler telenjiektazi, epistaksis, hemoglobin yüksekliği, baş ağrısı ve döküntü olup, izlem gerektiren kanama ve perikardiyal efüzyon risklerine rağmen fayda-risk dengesi olumlu bulunmuştur.

Sonuç
Sotatercept, pulmoner vasküler yeniden şekillenmeyi hedefleyen çığır açıcı bir PAH tedavisidir ve devam eden gerçek yaşam verileri, tedavideki rolünü daha da netleştirecektir.

PH Gündem

*Görselin hazırlanmasında yapay zeka destekli görselleştirme araçlarından yararlanılmış; bilimsel içerik, kavramsal tasarım ve nihai doğrulama yazar tarafından gerçekleştirilmiştir.

Kısaltmalar

BDH: Bağ dokusu hastalığı
DM: diyabetes mellitus
DSÖ: dünya sağlık örgütü
IAH: interstisyel akciğer hastalığı
KAH: koroner arter hastalığı
KEFKY: korunmuş EF'li kalp yetmezliği
KMR: kardiyak manyetik rezonans
KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KpkPH: kombşne pre-postkapiller pulmoner hipertansiyon
NT-proBNP: N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid
NYHA: New York Heart Association
OPAB: ortalama pulmoner arter basıncı
OUAS: obstrüktif uyku apnesi sendromu
PA: pulmoner arter
PAH: pulmoner arteryel hipertansiyon
PAUB: pulmoner arter uç basıncı
PH: pulmoner hipertansiyon
PVD: pulmoner vasküler direnç
6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi
SA: sağ atrium
SV: sağ ventrikül
TPG: transpulmoner gradiyent
TY: triküspit yetersizliği
SPAB: saitolik pulmoner arter basıncı

Kaynaklar

1. McLaughlin VV, Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M,et al. Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the First Year after Diagnosis. N Engl J Med. 2025 Oct 23;393(16):1599-1611.
2. Gomez Rojas O, Mitchell S, Peterson JA, Kalra S, Bryant A, Ataya A. Real-world performance of sotatercept in PAH patients with cardiopulmonary comorbidities: A retrospective single center experience. Pulm Circ. 2025 Dec 15;15(4):e70226.
3. Preston IR, Badesch D, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM,et al. A long-term follow-up study of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension: interim results of SOTERIA. Eur Respir J. 2025 Jul 24;66(1):2401435.
4. Matsubara H, Tanabe N, Ogo T, Abe K, Inami T, Maeda Y, et al. Phase 3, Open-Label Multicenter Study of Sotatercept in Japanese Participants With Pulmonary Arterial Hypertension. JACC Asia.2026 Mar;6(3):297-309.
5. Virsinskaite R, Beattie CJ, Karia N, Kotecha T, Schreiber BE, Suntharalingam J, et al. Sotatercept improves right ventricular function but is associated with new or worsening pericardial effusions: a cardiovascular magnetic resonance study in intermediate–high risk pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2026;28(1):102714.
6. McLaughlin VV, et al. Parameters of Right Ventricular Function: Results from the Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 3 HYPERION Study of Adults Within 1 Year of Pulmonary Arterial Hypertension Diagnosis and at Intermediate-to-High Risk of Mortality. Presented at Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI) Conference 2026. January 28–February 1, 2026. Dublin, Ireland.
7. Gomberg-Maitland M, Tedford RJ, Langleben D, Rosenkranz S, Miller B, Jones AD, et al. Sotatercept for combined post- and precapillary pulmonary hypertension associated with heart failure: results from the phase 2, randomized, placebo-controlled CADENCE study. *Circulation.* 2026;153(19):1446-1459.
8. Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, et al. Sotatercept in patients with pulmonary arterial hypertension at high risk for death. N Engl J Med. 2025;392(20):1987-2000.
9. McLaughlin V, Alsumali A, Liu R, Klok R, Martinez EC, Nourhussein I, et al. Population health model predicting the long-term impact of sotatercept on morbidity and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). Advances in Therapy. 2024;41(1):130-151.
10. Alsumali A, McLaughlin V, Chevure J, Klok R, Zhang W, Martinez EC, et al. Long-term mortality and morbidity impact on patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) if access to sotatercept is delayed: a simulation model. Advances in Therapy. 2025;42(8):3902-3921.