

Dasatinib ve Diğer Tirozin Kinaz İnhibitörleri ile Pulmoner Hipertansiyon

Dr. Dilara Yüksel

Pulmonary Hypertension with Dasatinib and Other Tyrosine Kinase Inhibitors

Dasatinib ve Diğer Tirozin Kinaz İnhibitörleri ile Pulmoner Hipertansiyon

Pulm Circ. Published online July 5, 2019. doi:10.1177/2045894019865704

Dr. Dilara Yüksel

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dasatinib ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri KML tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Pulmoner Hipertansiyon (HT) dasatinib ile ilişkili önemli bir advers olaydır. Pulmoner HT mekanizmaları arasında pulmoner endotel hasarı, apoptoz ve pulmoner HT'yi tetikleyen diğer tetikleyicilere karşı artan duyarlılık yer alır. Ekokardiyografik bulgular ve semptomlara dayanarak şüphelenilir ve sağ kalp kataterizasyonu ile doğrulanır. Dasatinibin kesilmesi ve pulmoner vazodilatörlerin başlatılması önerilir, dasatinib kesildikten sonra hastaların üçte birinde pulmoner HT kalıcı olur. Bosutinib, lapatinib ve ponatinib dahil olmak üzere diğer tirozin kinaz inhibitörleri küçük serili çalışmalarda pulmoner HT ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek şüphe ve uzun süreli kullanımda pulmoner HT'ye karşı dikkatli olunması ve erken tedavi bu popülasyonda sonuçların optimize edilmesinde önemlidir.

Pulmoner HT beş ayrı alt gruba ayrılır. Grup 1 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) distal pulmoner arteriyel damar sisteminde pulmoner vasküler dirençte artışa yol açan morfolojik değişikliklerle karakterizedir. Grup 1; idiopatik, kalıtsal, ilaca bağlı, toksine bağlı, pulmoner HT yanı sıra bağ dokusu hastalığı, HIV enfeksiyonu, Portal HT, konjenital kalp hastalığı ve şistozomiyaz ile ilişkili pulmoner HT'yi içerir. Grup 2-5 PHT sol kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, tromboembolik hastalık ve diğer pulmoner arter tıkanıkları gibi ve diğer belirsiz ve/ya çok faktörlü mekanizmalara bağlıdır. Pulmoner HT'de terapötik ajanlarla yapılan klinik çalışmaların çoğunda Grup 1 hastalar incelenmiştir. Pulmoner HT'den hastada nefes darlığı, efor intoleransı, sağ kalp yetersizliği belirtileri ve senkop yanı sıra EKO'da sağ ventrikül sistolik basıncında artma veya pulmoner arter sistolik basıncının >40 mm Hg olması durumunda şüphelenilir. Kesin tanı SKK ile konulur.

Dasatinib ikinci nesil bir tirozin kinaz inhibitördür. Ph+ KML ve Ph+ imatinib ve daha önceki tedaviye yanıtızlık / intolerans olan KML ve akut lenfoblastik lösemide kullanılır. Dasatinib çözünür ICAM-1, çözünür VCAM-1 ve çözünür E selektin dahil olmak üzere endotel fonksiyon bozukluğu belirteçlerini arttırmıştır. İnsan pulmoner endotelial hücre kültürlerinde dasatinib doza bağlı apoptozu indükledi, mekanizma muhtemelen mitokondriyal reaktif oksijen türleri ile ilişkiliydi. Dasatinib ile tedavi edilen KML hastalarında imatinib ile tedavi edilenlere göre daha yüksek sICAM-1, sVCAM-1, sE-selektin seviyeleri izlendi. Bu da endotelial toksisiteyi düşündürmektedir. Plevral effüzyonlar ve pulmoner HT ayrı ayrı, eş zamanlı olarak ve ardışık olarak ortaya çıkabilir. Plevral effüzyonu olan hastaların çoğunda pulmoner HT yoktur. Bununla birlikte; özellikle ilaç dozunun azaltılması veya torasentezle düzelmeyen hastalarda PHT şüphesi yüksek düzeydedir. Dasatinib başlandıktan sonra PAH gelişmesinin zamanlaması öngörülebilir değildir. Hastalar dasatinib tedavi başlangıcından sonra ortalama 31,5 ay süreyle PAH ile başvurdu. Uygun semptomlar bağlamında EKO ilk tarama testidir. Yüksek pulmoner basınç genellikle Doppler ve trisküspit yetersizliği velositesi kullanılarak tespit edilir.

Dasatinib'e bağlı PAH tanısı konulduktan sonra kılavuzlara göre dasatinib kalıcı olarak kesilmediler. Yayımlanan çalışmaların çoğu ilacın kesilmesinden sonra PAH'ın en azından kısmen geri döndürebileceğini bildirdiğinden bu zorunludur. PAH düzelmeyebileceğinden hatta dasatinib dozu azaltılmasına rağmen ilerleyebileceğinden tek başına doz azaltımı yetersizdir. Ayrıca dasatinibe devam edilen hastalar pulmoner vazodilatörlere yanıt vermeyebilir. Eğer dasatinib sonrasında pulmoner basınçlar normale dönerse, yeniden dasatinib tedavisi uygulanmamalıdır. Başlangıçta büyük ölçüde geri dönüşümlü olarak düşünülen bu durumun son patofizyolojik kanıtlar ve takip çalışmaları vakaların önemli bir azınlığında kalıcı olduğunu göstermiştir; bu nedenle semptomatik hastalarda, şiddetli PAH ve/veya RV yetmezliği olan hastalarda dasatinib kesilmesiyle eş zamanlı olarak pulmoner vazodilatörler başlanmalıdır. Pulmoner basınçlar / RV fonksiyonları daha sonra normale dönerse; pulmoner vazodilatörlerin kesilmesine ilişkin kararlar yakın takip altında PHT tedavisinde deneyimi olan bir merkezde verilmelidir. Mevcut verilere dayanarak spesifik bir pulmoner vazodilatör tedavide öneride bulunulmadı. Miyeloproliferatif hastalığın kendisi de pulmoner HT'ye yol açabileceğinden hastalığın da tedavi edildiğinden emin olmak gerekir.

PHT tedavi edilebilir ancak iyileştirilemeyen bir hastalıktır ve sıklıkla tıbbi tedaviye rağmen ilerlemektedir. PAH'ın diğer birçok nedeninin aksine, dasatinib kaynaklı PAH'ın döndürülebilirliği ilgi çekicidir. Dasatinib nedenli PAH'ın geri döndürülebilir/ döndürülebilir olmayışının ardındaki mekanizma açık değildir. Bununla birlikte bu yolların daha fazla araştırılması diğer PAH popülasyonlarının patofizyolojisi hakkında önemli bilgiler ve bu ciddi durumla mücadelede potansiyel olarak yeni hedefler sağlayabilir.