.

Yeni Tanı Pulmoner Arteriyal Hipertansiyonlu Hastalarda İkili Tedaviye Karşı Üçlü Tedavi

Dr. Ebru Şahin

Yeni Tanı Pulmoner Arteriyal Hipertansiyonlu Hastalarda İkili Tedaviye Karşı Üçlü Tedavi

Yorumlayan: Dr. Ebru Şahin

Link: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109721058460?via%3Dihub

Giriş

Pulmoner arteriyal hipertansiyon (PAH) ilerlemesine birçok patofizyolojik mekanizmanın katkıda bulunduğu progresif bir hastalıktır. Prostosiklin, endotelin ve nitrik oksit yolakları medikal tedavi tarafından hedeflenen patofizyolojik yolaklardır. Kombinasyon tedavisi PAH yönetiminin önemli bir parçasıdır. Başlangıç tedavisi olarak endotelin reseptör antagonisti (ERA) ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitöründen (PDE5i) oluşan ikili kombinasyon tedavisi monoterapiyle kıyaslandığında PAH progresyonunu geciktirmekte ve yeni tanı almış bir yıllık mortalitesi düşük orta riskli olan PAH hastalarına önerilmektedir. İkili oral tedavi alan hastalarda dahil PAH daha yoğun tedavi gerektirecek şekilde progresyon göstermektedir. Retrospektif analizlerde, bir prostosiklin analoğu içeren üçlü başlangıç tedavisinin yeni tanı şiddetli PAH hastalarında mükemmel sağkalım oranlarıyla başlangıca göre hemodinamik durumu ve fonksiyonel kapasiteyi iyileştirdiği gösterilmiştir. GRIPHON çalışmasında oral selektif prostosiklin reseptör agonisti (IP reseptör) olan seleksipagın başlangıç tedavisi olarak ikili kombinasyon alan hastaların tedavisine eklenmesi birleşik mortalite ve morbidite riskinde azalma yaratmıştır. Bununla birlikte PAH tanılı hastalarda başlangıç tedavisi olarak üçlü ve ikili kombinasyon tedavisini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır.

TRITON çalışmasında yeni tanı PAH hastalarında başlangıç tedavisi olarak masitentan, tadalafil ve seleksipagdan oluşan üçlü kombinasyonun etkinliği ve güvenliği masitentan içeren ikili oral başlangıç tedavisi ile kıyaslanarak değerlendirildi.

Metot

Çalışma çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışmasıdır. Hastalar 18-75 yaş arası idiopatik, kalıtsal veya ilaç, toksin kaynaklı grup 1 PAH veya bağ doku hastalığı, HIV enfeksiyonu kaynaklı PAH veya düzeltilmiş konjenital kalp hastalığı (onarımdan 1 yıl sonra basit sistemik- pulmoner şantlar) ilişkili PAH tanısı alan ve randomizasyondan 6 ay önce sağ kalp kateterizasyonu ile teyit edilen hastalar arasından seçildi. Hastaların 6 dakika yürüme mesafesi 50 metre ve pulmoner vasküler rezistansları 6 WU üzerindeydi. Daha önce PAH tedavisi almış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastalar 28 gün içinde başlangıç tedavisi olarak üçlü oral tedavi (masitentan, tadalafil ve seleksipag) ve ikili oral tedavi (masitentan, tadalafil ve plasebo) grubuna 1:1 oranında randomize edildi.

Birinci gün masitentan 10 mg günde bir kez ve tadalafil 20 mg günde bir kez olarak başlandı. 8 ±3. günde tolerasyona göre tadalafil dozu günde 1 kez 40 mg'a çıkıldı. 15±3. günde çift kör olarak tedaviye günde iki kez 200 mg seleksipag ve plasebo eklendi. 12. Haftaya kadar bireyselleştirilmiş idame dozuna ulaşma planıyla haftalık aralıklarla günde iki kez 200 mg'lık artışlarla (hedef aralık günde iki kez 200-1.600 mg) doz titrasyonu yapıldı. Hastalar 26 hafta boyunca tedavinin devamı veya kesilmesinden bağımsız olarak kör olarak takip edildi.

İlk taramada ve 26. haftada sağ kalp kateterizasyonu yapıldı. Fonksiyonel kapasite (FK), 6 dakika yürüme mesafesi ve NT-proBNP düzeyleri taramada, 12. ve 26. haftada, sonraki her 6 ayda bir, gözlem süresinin sonunda ve tüm çalışma tedavi protokollerinin sonunda değerlendirildi.

Çalışmanın primer sonlanım noktası 26. haftada başlangıca göre PVR'daki değişiklik olarak belirlendi. Sekonder sonlanım noktası ise 26. haftada 6 dakika yürüme mesafesi, NT-proBNP ve diğer sağ kalp kateterizasyon parametrelerinde (ortalama pulmoner arter basıncı, kardiyak indeks, ortalama sağ atriyal basınç, mikst venöz oksijen satürasyonu, toplam pulmoner reziztans) başlangıca göre olan değişiklik ve fonksiyonel kapasitede bazale göre kötüleşme olmaması olarak belirlendi. Hastalığın progresyonu tüm nedenlere bağlı ölüm, hastane yatışı, prostosiklin, prostosiklin analoğu ya da prostosiklin reseptör agonisti başlanması gerektiren kötüleşme olarak tanımladı. Klinik progresyon ise taramada veya sonrasında izlenen en yüksek 6 dakika yürüme mesafesinden > %15 azalma ve fonksiyonel kapsitenin III veya IV olması olarak tanımlandı.

İstatistik Analiz

PVR'daki başlangıç ve 26. hafta arasındaki değişim, tedavi grubu, bölge, başlangıç fonksiyonel kapasitesi ve kovaryantlar olarak kovaryans analizi kullanılarak analiz edildi. Sekonder sonlanım noktası olan 6 dakika yürüme mesafesindeki değişiklik, tedavi grupları arasındaki değişiklik primer sonlanım noktası analizi ile aynı ortak değişkenleri içeren kovaryans

analizi kullanılarak analiz edildi. NT-proBNP PVR gibi analiz edildi. Randomizasyondan ilk hastalık progresyon olayına kadar geçen süre Kaplan-Meier yöntemi, tabakalı log-rank testi ve tedavi grubu, bölge ve bazal fonksiyonel kapasite için Cox regresyon modeli kullanılarak analiz edildi. Fonksiyonel kapasitede kötüleşmenin olmaması, başlangıçta fonksiyonel kapasitesi IV olan hastalar hariç tutularak tedavi grubu, bölge ve başlangıç fonksiyonel kapasitesi için lojistik regresyon analizi kullanılarak analiz edildi. Diğer sağ kalp kateterizasyon değişkenlerindeki değişiklikler ve tedavi grupları arasındaki farklılıklar, log transformasyon olmadan birincil primer sonlanım noktası analiziyle aynı ortak değişkenler dahil olmak üzere kovaryans analizi kullanılarak analiz edildi.

Sonuçlar

7 Mart 2016 ve 28 Aralık 2018 arasında 67 bölgeden toplam 291 hasta tarandı. 44 hasta çalışma dışı bırakıldı. 247 hastanın 123'ü başlangıç tedavisi olarak üçlü oral tedavi, 124'ü ikili oral tedavi grubuna randomize edildi. Üçlü tedavi grubundan 9 hasta (2 hasta ölüm, 2 hasta takipten çıkma, 2 hasta kendi isteği, 3 hasta doktorun kararı sebebiyle), ikili tedavi grubundan 7 hasta (3 hasta ölüm, 1 hasta takipten çıkma, 2 hasta kendi isteği, 1 hasta doktorun kararı sebebiyle), 26. haftadan önce çalışmadan ayrıldı. Sağ kalp kateterizasyonu ve diğer değerlendirmeler 26. haftada yapıldı. Sonrasında üçlü tedavi grubunda ortalama takip süresi 77.6 hafta, ikili tedavi grububda 75.8 hafta idi.

Hastaların 187 (%75.7) tanesi kadın olup PAH alt grubu olarak çoğunluğu idiopatik (%46.6) ve konnektif doku hastalığı ilişkli (%34.4) PAH'tır. Diğer özellikler tedavi grupları arasında dengeli şekilde dağılmıştır. (Tablo 1)

Primer ve Sekonder Sonlanım

Primer sonlanım noktası olan PVR'daki değişim 26. haftada üçlü tedavi grubunda %54 (geometrik ortalama: 0,46; 95% CI: 0.42-0.50), ikili tedavi grubunda %52 (geometrik ortalama: 0.48; 95% CI: 0.44-0.53) azalma olarak izlendi. Bu değişim 0.96'lık bir tedavi etkinliğine karşılık gelmektedir (95% CI: 0.86-1.07; P= 0.42). (Tablo 2)

Sekonder sonlanım noktasına bakıldığında 26. Haftada 6 dakika yürüme mesafesinde üçlü tedavi grubunda +55.0 m , ikili tedavi grubunda +56.4 m (tedavi etkisi – 1.4 m; 95% CI: - 19.4 - 16.5) artış izlendi. Başlangıç ve 26. haftadaki NT-proBNP oranın geometrik ortalaması üçlü tedavi grubunda 0.26 (95% CI: 0.21–0.33; 74% azalma), ikili tedavi grubunda 0.25 (95% CI: 0.20–0.32; 75% azalma) idi (tedavi etkisi:1.03; 95% CI: 0.77–1.37). (Tablo 2) Üçlü tedavi grubunda 16 hastada (%13.0), ikili tedavi grubunda 27 hastada (%21.8) hastalık seyrinde progresyon izlendi. (Tablo3) 26. haftada, fonksiyonel kapasitede kötüleşme olmayan hastalar açısından üçlü tedavi ve ikili tedavi grubu arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla %99.2 ve %97.5; odds ratio:3.2; %95 CI:0.3-31.8). Diğer hemodinamik parametreler, başlangıç ve 26. hafta arasında gruplar arasında anlamlı fark olmaksızın belirgin şekilde düzeldi.

Hastalığın ilerleme riski ikili tedaviye karşı üçlü tedavi ile azaldı (hazard ratio: 0.59; %95 CI: 0.32-1.09). Üçlü tedavi grubundaki hastaların %42.9'un ve ikili tedavi grubundaki hastaların %31.5'inde en az bir ciddi yan etki görüldü. Üçlü tedavi grubunda en yaygın yan etkiler baş ağrısı, diyare ve mide bulantısı olarak izlendi. 19 hasta (%16.0) seleksipagı ve 17 hasta (%14.2) yan etki nedeniyle plaseboyu bıraktı. Ana gözlem süresinin sonunda üçlü tedavi grubunda 2 hasta ve ikili tedavi grubunda 9 hasta öldü. Tüm nedenlere bağlı ölüm için risk oranı 0.23 idi (%95 CI: 0.05- 1.04).

Tartışma

TRITON, yeni tanı koyulmuş PAH'da başlangıç tedavisi olarak üçlü ve ikili oral kombinasyon tedavisini karşılaştıran ilk randomize kontrollü çalışma olup primer sonlanım noktası olan 26. haftadaki PVR değişimi karşılanmamıştır. Hemodinamik durum, NT- proBNP ve fonksiyonel parametreler her iki tedavi grubunda da başlangıçtan 26. haftaya kadar belirgin şekilde düzelmiş olsa da gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu.
Bu çalışma tasarlanırken AMBITION (A Study of First- Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension) ve OPTIMA (Clinical Study Evaluating the Effects of First-Line Oral Combination Therapy of Macitentan and Tadalafil in Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension) çalışmalarındaki başlangıç tedavisi olarak ERA ve PDE5i kombinasyon tedavisinin hemodinamik ve fonksiyonel parametreler üzerindeki yararlı etkisi göz önünde bulundurulmuştur. Çalışma başlangıç tedavisi olarak üçlü kombinasyon hakkında ilk veriyi sağlasa da seleksipagın ERA ve/veya PDE5i tedavisi altındaki hastalarda PVR'ı iyileştirdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Şiddetli PAH hastalarında başlangıç tedavisi olarak parenteral prostosiklin analoğu içeren üçlü kombinasyon tedavisi ile PVR'da %67 ila 69 oranında düşüş sağlandığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda gözlemlenen başlangıç değerleri ve başlangıca göre düşüş TRITON'dan daha büyüktü, fakat ulaşılan mutlak değerler karşılaştırılabilirdi (PVR yaklaşık 5,5 ila 6,2 WU'ya düşürüldü). Bu bulgular prostosiklin, endotelin ve nitrik oksit yollarını aynı anda hedeflemenin PVR'yi önemli ölçüde iyileştirdiğini ve bazı hastalarda hemodinamik durumu normalleştirebileceğini düşündürmektedir.

Uzun dönem post hoc analizler başlangıçtaki ikili oral tedaviye kıyasla üçlü tedavi ile hastalık progresyon riskinin azaldığına işaret etmektedir. Bu bulgular ERA ve PDE5i ile tedavi altında olan hastalarda seleksipag ve plasebonun karşılaştırıldığı uzun dönem GRIPHON randomize kontrollü çalışmasının sonuçlarındaki progresyon riskindeki %40 oranında (hazard ratio: 0.60; 99% CI: 0.46-0.78) azalmaya dayandırılmaktadır.

Çalışma sonuçları 26. Haftada sonunda hemodinamik durum ve fonksiyonel kapasitede gruplar arasında herhangi bir tedavi etkisi farkı olmamasına rağmen, ana gözlem süresinin sonunda hastalık progresyonu üzerinde tedavinin etkili olduğunu işaret etmektedir. Fonksiyonel parametreler üzerinde tutarlı bir etki olmaksızın sonuç üzerinde bir fayda gözlemlemek, diğer hastalık gruplarında olağan dışı değildir. Buna kalp yetmezliğinde beta bloker tedavisi örnek verilebilir; ancak bu durum PAH için yakın zamanda yapılmış bir gözlemdir.

Çalışma ilaçlarının güvenlik profilleri iyi tanımlandığından veriler tedaviye başlama zamanlaması ile ilgili yenilikler getirmiştir. Bu çalışma yeni tanı koyulmuş hastalarda üçlü oral tedaviye başlamanın 2 hafta içinde tolere edilebildiğini doğrulayan ilk randomize kontrollü çalışmadır. Bu süre başlangıç tedavisi olarak ikili kombinasyonun başlanması için daha önce kullanılandan daha kısa bir süredir.

Sonuç

Çalışmada 26. haftada PVR'daki değişimin primer sonlanım noktası karşılanmamıştır. Başlangıç tedavisi olarak üçlü ve ikili oral tedavinin ardından 26. haftada hemodinamik parametrelerde ve diğer klinik değişkenlerde başlangıca göre belirgin iyileşme gözlemlenmesine rağmen, gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Yeni tanı PAH'lı hastalarda başlangıçta üçlü ve ikili oral tedavinin iyi tolere edildiği gösterildi. Keşfedici analizler başlangıçta ikili oral tedaviye kıyasla üçlü oral tedavi ile hastalık progresyonu için azalmış riski işaret etmektedir. Bu durum ikili yerine üçlü oral tedavi ile uzun dönemde daha çok fayda elde edilebileceğini öne sürmektedir.

Tablo 1 Temel Özellikler

	Üçlü Tedavi (n=123)	**İkili Tedavi (n=124)**	**Toplam (n=247)**
Kadın	93 (75.6)	94 (75.8)	187 (75.7)
Yaş	52.2±13.5	51.6 ±13.9	51.9 ± 13.7
Irk a Beyaz Asyalı Siyah veya Afrikalı Amerikalı Diğer Amerikan veya Alaska yerlisi	102 (82.9) 7 (5.7) 5 (4.1) 3 (2.4) 1 (0.8)	108 (87.1) 3 (2.4) 5 (4) 3 (2.4) 0	210 (85.0) 10 (4.0) 10 (4.0) 6 (2.4) 1 (0.4)
Coğrafi Bölge Kuzey Amerika Batı	69 (56.1) 54 (43.9)	70 (56.5) 54 (43.5)	139 (56.3) 108 (43.7)
PAH tanı zamanı	23.9 ± 32.5	19.8 ± 26.7	21.9 ± 29.8
PAH sınıflaması İdiopatik Konnektif doku hastalığı ile ilişkili İlaç veya toksin kaynaklı Kalıtsal HIV enfeksiyonu ilişkili Konjenital kalp hastalığı ilişkili	53 (43.1) 43 (35.0) 14 (11.5) 9 (7.3) 3 (2.4) 1 (0.8)	62 (50.0) 42 (33.9) 6 (4.8) 7 (5.6) 5 (4.0) 2 (1.6)	115 (46.6) 85 (34.4) 20 (8.1) 16 (6.5) 8 (3.2) 3 (1.2)
6 dakika yürüme mesafesi, m a	345 ± 121.0	347 ± 116.9	346 ± 118.7
Fonksiyonel kapasite b I veya II III veya IV c	25 (20.3) 98 (79.7)	25 (20.2) 99 (79.8)	50 (20.2) 197 (79.8)
Hemodinamik parametreler PVR, WU mPAP, mm Hg Kardiyak index, L/min/m² TPR, WU mRAP, mm Hg SvO2, % a PAWP, mm Hg	11.8 ± 5.0 51.8 ± 9.8 2.2 ± 0.66 14.0 ± 5.6 8.0 ± 4.3 62.0 ± 7.5 8.4 ± 2.9	12.3 ± 4.4 52.4 ± 11.4 2.1 ± 0.56 14.6 ± 4.9 8.2 ± 4.1 62.3 ± 7.7 8.5 ± 3.3	12.0 ± 4.7 52.1 ± 10.6 2.2 ± 0.61 14.3 ± 5.3 8.1 ± 4.2 62.2 ± 7.6 8.4 ± 3.1

Değişkenler n (%) veya ortalama ± SD, a Kayıp veri – 5 ikili, 5 üçlü (ırk); 3 ikili (6 DYM) ve 3 üçlü 6 ikili (SvO2) b Randomizasyon tabakalama faktörü, c Fonkisyonel kapasite klas IV olan hasta 1 üçlü , 5 ikili
HIV= human immün yetmezlik virüsü , mPAP= mean pulmoner arteryal basınç , mRAP=mean sağ atriyal basınç, PVR= pulomer vasküler rezistans, SvO2= miks venöz oksijen saturasyonu, TPR= total pulmoner rezistans, WU= wood unite

Tablo 2 Primer ve Sekonder Sonlanım Noktası

	Üçlü Tedavi (n= 123)				**İkili Tedavi (n=124)**				**Tedavi Etkisi**
	Başlangıç	**26. hafta**	**Oranın Geometrik ortalaması (95% CI) (26. hafta/ başlangıç)**	**Değişiklik (%)**	**Başlangıç**	**26. hafta**	**Oranın Geometrik ortalaması (95% CI) (26. hafta/ başlangıç)**	**Değişiklik (%)**	**Oran (%95 cl)**
PVR, WU	11.8 ± 5.0	5.9 ± 4.4	0.46 (0.42 – 0.50)	- 54	12.3 ± 4.4	6.1 ± 2.9	0.48 (0.44-0.53)	- 52	0.96 (0.86-1.07) P=0.42
NT- proBNP, ng/ml	2.073 ± 2.387	675 ± 1.277	0.26 (0.21 – 0.33)	-74	1.932 ± 2.104	697 ±1.351	0.25 (0.20- 0.32)	- 75	1.03 (0.77-1.37)
	Başlangıç	**26. hafta**	**Başlangıçtan 26. Haftaya ortalama Değişiklik (%95 CI)**		**Başlangıç**	**26. hafta**	**Başlangıçtan 26. Haftaya ortalama Değişiklik (%95 CI)**		**Fark (%95 cl)**
6 DYM, m	345.3 ±121.0	403 ± 124.5	+55.0 (40.4 – 69.5)		347 ±116.9	407.2 ± 116.8	+56.4 (41.4 -71.3)		- 1.4 (-19.4 – 16.5)
mPAP, mm Hg	51.8 ± 9.8	39.4 ± 10.9	-12.9 (-14.6 -- - 11.2)		52.4 ± 11.4	40.4 ± 10.1	-12.2 (-13.9 -- -10.5)		- 0.72 (-2.8 -- 1.4)
Kardiyak index, L/min/m²	2.2 ± 0.7	3.2 ± 1.0	+ 0.97 (0.81 -1.13)		2.1 ± 0.6	3.0 ± 0.8	+0.84 (0.68 – 1.00)		0.13 (- 0.07 – 0.33)
TPR, WU	14.0 ± 5.6	7.8 ± 4.9	- 6.4 (-7.1 -- -5.7)		14.6 ± 4.9	0.8 ± 3.2	1. 6.4 (- 7.1 -- - 5.7)		0.03 (- 0.87 – 0.93)
mRAP, mm Hg	8.0 ± 4.3	6.5 ± 4.4	- 1.78 (-2.51 -- - 1.05)		8.2 ± 4.1	6.6 ±3.4	1. 1.69 (- 2.43 -- -0.96)		- 0.09 (- 1.00 – 0.83)

SvO2 , %	62.0 ± 7.5	68.0 ± 7.3	+ 5.6 (4.4 – 6.8)	62.3 ±7.7	69.4 ±6.8	+6.8 (5.6 – 8.0)	- 1.2 (- 2.7 – 0.3)
	Başlangıçtan 26. haftaya kadar Fonksiyonel kapasitede kötüleşme olmayan hastalar			**Başlangıçtan 26. haftaya kadar Fonksiyonel kapasitede kötüleşme olmayan hastalar**			**Odds ratio (%95 CI)**
Fonksiyonel kapasitenin kötüleşmemesi	121 (99.2%)			116 (97.5%)			3.2 (0.3-31.8)

Tablo 3 İlk Hastalık Progresyon Olayları

	Üçlü Tedavi (n=123)	**İkili Tedavi (n=124)**
İlk hastalık progresyon olayı	16 (13.0)	27 (21.8)
Hastane yatışı	10 (8.1)	19 (15.3)
Klinik kötüleşme	5 (4.1)	2 (1.6)
Kötüleşme sebebi ile prostosiklin eklenmesi	1 (0.8)	2 (1.6)
Ölüm	0	4 (3.2)