

## Beşinci Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu

### The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension

Dr. Nazzareno Galiè, Dr. Gerald Simonneau†

Bologna Üniversitesi Hastanesi, Deneysel, Tanısal ve Özel Tıp Bölümü, Bologna, İtalya;

†Bicetre Üniversitesi Hastanesi, Paris Hastaneleri Halk Sağlığı Sistemi, Pnömoloji Bölümü, Paris, Fransa.

Bazen bir hastalığın tanı ya da tedavisinde farklı alanları işaret eden önemli olaylar hastalığın tarihinde tespit edilebilir. Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) tarihindeki bu önemli olaylardan bir tanesi 1996'da Barst ve ark.nın<sup>[1]</sup> primer pulmoner hipertansiyon (PH) için sürekli intravenöz epoprostenol üzerine yapılan yayınlarıdır. İlk defa, bir medikal tedavinin “ölümün yakın krallığı” olarak tanımlanan hastalıkta büyük ölçüde mortaliteyi azalttığı gösterildi.<sup>[2]</sup> Dr. Barst, seçkin kariyer hayatı süresince PAH tarihine, 1973'den beri düzenlenen Dünya PH Sempozyumu'nda (DPHS) tespit edilebilecek ek önemli katkılarda bulundu. Dr. Barst'ın etkisi pediatriyeden erişkine, genetikten randomize kontrollü çalışmalara (RKÇ) kadar hastalığın her alanını sardı. Tartışmalardaki müdahaleleri açık, enerji ve tutku doluydu ve bu tutku aynı zamanda enerjisinin tükenmeye başladığı son günlerini de karakterize etmekteydi.

Onu özlemekteyiz ve onu bize bırakmış olduğu son hediye ile anmak isteriz: hayatının sonuna kadar her faaliyetini tamamlamış bir hekim ve bir bilim adamı örneği. Her ne kadar toplantılara fiziksel katılımı mümkün olmasa da, 5. DPHS'yi onun hatırasına adıyoruz.

Farklı DPHS başarıları bu durum üzerinde ilerleme kaydedildiğine işaret etmektedir. İlk DPHS, aminorex ve anoreksijen ilaç kullanımına bağlı PAH vakaları epidemisi görülmesi üzerine Dünya Sağlık Örgütü tarafından organize edilerek 1973'de Cenevre, İsviçre'de düzenlenmiştir.<sup>[3]</sup> Bu toplantıda basit bir klinik sınıflama (primer, sekonder ve ilişkili PH)

ile birlikte hastalığın ortalama pulmoner arter basıncının  $\geq 25$  mm Hg olması şeklindeki hemodinamik tanımı önerilmiştir. İyi bilinen primer PH üzerine Sağlık Kayıtlarının Ulusal Enstitüleri (National Institutes of Health Registry on primary pulmonary hypertension) bu ilk toplantıdan sonra başlatılmıştır.<sup>[4]</sup>

İkinci DPHS, 25 yıl aradan sonra 1998'de Evian, Fransa'da gerçekleştirildi. DPHS modern serilerinin başlatılmasında akut vazoreaktivite testine cevap veren hastalarda epoprostenol<sup>[1]</sup> ve yüksek doz kalsiyum kanal blokörleri gibi 2 çok etkili tedaviye erişilmiş olmanın dahil olduğu birden çok neden vardı.<sup>[5]</sup> Daha kapsamlı, 5 grup içeren klinik sınıflama ilk kez sempozyumda önerildi ve bu hem klinik pratiği hem de klinik araştırmaları kolaylaştırdı.

Venedik, İtalya'da 2003'de gerçekleştirilen üçüncü DPHS'da PAH tedavisinde etkin 3 sınıf ilaç (prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesterez tip 5 inhibitörleri) bulunmaktaydı ve özelleştirilmiş tedavi algoritması önerildi.<sup>[6]</sup> Klinik sınıflandırma BMPR2 gen mutasyonu ile karakterize ailesel form dahil olmak üzere tekrar gözden geçirildi.<sup>[7]</sup>

Dördüncü DPHS, 2008'de Dana Point, Kaliforniya'da gerçekleştirildi. Hafif derecede semptomatik hastaların tedavisi ve kombinasyon ve hedef odaklı tedavi stratejileri gibi yeni hastalık yönetim

#### Kısaltmalar:

DPHS	Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu
RKÇ	Randomize kontrollü çalışmalar
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PH	Pulmoner hipertansiyon

Geliş tarihi: 18.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Nazzareno Galiè. University of Bologna, via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy. e-posta: nazzareno.galie@unibo.it

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

stratejileri tanıtıldı.<sup>[8]</sup> Aynı zamanda, faz III kayıt çalışmalarında primer son nokta olarak, klinik kötüleşme için zamanın kullanılması gerekliliği de dahil olmak üzere RKÇ tasarımı tartışıldı.<sup>[9]</sup>

Beşinci DPHS, 27 Şubat-1 Mart 2013 tarihlerinde Nice, Fransa’da gerçekleşti. Dünya genelindeki 12 görev grubu ayrılarak 12 ay boyunca çalışmış 129 uzmanın bulgu ve önerileri hekim, endüstri temsilcileri, hasta ilişkileri ve düzenleyici ajans temsilcilerinden oluşan yaklaşık 1000 kadar dinleyicinin önünde tartışıldı.<sup>[9]</sup>

Beşinci DPHS 27 Şubat-1 Mart 2013 tarihlerinde Nice, Fransa’da gerçekleşti; dünya genelindeki 12 görev grubu ayrılarak 12 ay boyunca çalışmış 129 uzmanın bulgu ve önerileri hekim, endüstri temsilcileri, hasta ilişkileri ve düzenleyici ajans temsilcilerinden oluşan ~1000 kadar dinleyicinin önünde tartışıldı.

Görev gruplarının ve toplantı tartışmalarının temel sonuçları “Journal of American College of Cardiology”nin bu ekinde yayınlanan 13 makalede raporlandı.

Patoloji ve Patobiyoloji Görev Grubu, bozuk metabolizma ve mitokondriyal yapı, inflamasyon ve apoptozise dirençli pulmoner vasküler hücreler oluşumuna yol açan büyüme faktörlerinin kötü regülasyonu kadar proliferatif, giderek artan PH’da venöz hastalığın önemini bildirmiştir.<sup>[10]</sup>

Genetik ve Genomik Görev Grubu, ailesel PAH hastalarında bilinen genlerde (BMP2, ALK1, Endoglin, SMAD-9, CAV1) %75’lik mutasyon tespit oranını doğrulamıştır.<sup>[11]</sup> Yeni nesil sekans teknikleri, şimdilerde yeni bildirilen KCNK3 potasyum kanalı kodlayıcısı genin tanımlanmasına olanak sağlamıştır.<sup>[12]</sup> Aynı zamanda, genetik test yapılması ve genetik danışmanlığın önemi tartışılmıştır.

PH hastalarında artmış ardyüke sağ ventrikülün uyum sağlamasının klinik ve prognostik önemi Patofizyoloji Görev Grubu’nca vurgulanmış: özellikle moleküler, yapısal ve hemodinamik özellikleri farklı olan “adaptif” ve “maladaptif” sağ ventrikül fenotipleri tanımlanmıştır.<sup>[13]</sup>

İlk defa hem erişkin hem de pediyatrik hastalar için aynı olan güncellenmiş bir klinik sınıflama özelleşmiş Görev Grubu tarafından önerilmiştir.<sup>[14]</sup> Değişiklikler, grup 2, 3 ve 5’teki doğumsal hastalıkların bireysel kategorize edilmesini; grup 2, 3 ve 5’e do-

ğumsal hastalıkların eklenmesini; ve kronik hemolitik anemi ilişkili PH’un grup 1’den grup 5’e alınmasını içermektedir. Olasılıkla PH’u tetikleyen yeni ilaçlar da listelenmiştir.

Tanımlar ve Teşhis için Görev Grubu PAH için pulmoner vasküler direnç ve sağ kalp kateterizasyonu sırasında transduser için daha doğru ve standardize edilmiş sıfırlama seviyesini içeren yeni hemodinamik tanımı sunmuştur.<sup>[15]</sup> “Borderline PH” teriminin cesareti kırılmış ve egzersizde PH tanımı halen mümkün görülmemiştir. Aynı zamanda, belirtileri olmayan hastalarda tarama stratejileri için endikasyonlar ve güncellenmiş tanısal algoritma sunulmuştur.

Epidemiyoloji ve Kayıt Görev Grubu PAH kayıtlarının birleştirildiği temel metodolojiyi tanımlamış ve kayıtlar sayesinde sağlanan anahtar noktaları özetlemiştir.<sup>[16]</sup> Aynı zamanda, sağkalımı öngördürücü verilerin yararı üzerine bir analiz de tartışılmıştır.

Standart Bakım Görev Grubu tarafından önerilen güncel tedavi algoritmaları yeni yayınlanan rehabilitasyon ve kombinasyon tedavisini, yeni bileşenler<sup>[17-19]</sup> ve akciğer transplantasyonunu içermektedir.<sup>[20,21]</sup> İlaçların hasta üzerindeki önemli etkisi de gösterilmiştir.<sup>[22]</sup>

Tedavi Hedefleri Görev Grubu PH için, belirtiler de dahil olmak üzere tedavi başarısını, egzersiz kapasitesini ve sağ ventrikül fonksiyonunu tanımlamak için birçok hedefi analiz etmek gerektiğini onaylar.<sup>[23]</sup> Belirli mutlak değerler için ilgili parametreler de Görev Grubu tarafından sağlanmaktadır.

Yeni Deneme Tasarımlar ve Potansiyel Terapiler Görev Grubu PAH için gelecekteki Faz 3 RKÇ’da bir primer mortalite ve morbidite sonlanım noktasını benimsemek gerektiğini onaylar.<sup>[24]</sup> PAH’ta birbirinin yerine geçen herhangi bir bitiş noktası tanımlanmamıştır ve belki Faz 2 çalışmaları ile ilişkilendirilebilir. Gelişiminin çok erken aşamalarında farklı yeni ilaçlar de rapor edilmiştir.

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Görev Grubu, bu durum için yeni tanı ve tedavi algoritmaları sağlar.<sup>[25]</sup> Pulmoner endarterektomi, etkilenen hastalar için tercih edilen tedavi olarak belirlendi ve medikal tedavi non-opere ve cerrahi sonrası kalıcı PH olanlarda kullanıldı.<sup>[26]</sup>

Pulmoner Hipertansiyon Görev Grubu, sol kalp yetersizliği ve akciğer hastalıkları nedeniyle “Orantısız”

PH teriminin her iki durumdan dışlanması gerektiğini önermektedir.<sup>[27,28]</sup> Sol kalp hastalığına bağlı PH için yeni bir adlandırma ve pre-kapiller PH komponenti olan hastaların tanımlanması için diyastolik basınç farkının (diyastolik pulmoner basınç- pulmoner arter uç basıncı) kullanılmasını bildirmektedir.<sup>[27]</sup> Benzer şekilde, akciğer hastalıkları nedeniyle PH için yeni tanımlamalar sağlanmıştır.<sup>[28]</sup> Hedeflenen tedaviler her iki durumda inandırıcı faydalar sağlayamamıştır.<sup>[27,28]</sup>

Pediyatrik PH Görev Grubu bu hasta grubu için uyarlanmış yeni tanı ve tedavi algoritmaları önermektedir.<sup>[29]</sup> Erişkinlerde kullanılan genel algoritma mekanizmaları benzerdir ancak belirli özellikleri ve çocuk hasta popülasyonunu dikkate alır.

Sonuç olarak, “Journal of the American College of Cardiology” dergisinin bu eki 5. DPHS’da tartışıldığı gibi PH hakkında farklı alanlarda ek bilgi sağlar.

*Dr. Galiè, Eli Lilly, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis’in danışma kurullarında görev üstlenmiş ve konferans ücreti almıştır. Ayrıca Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis tarafından kendisine kurumsal destek fonu tevdi edilmiştir. Dr. Simonneau, Eli Lilly, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis’in danışma kurullarında görev üstlenmiş Eli Lilly, Pfizer, Bayer-Schering ve GlaxoSmithKline’dan konferans ücreti almış, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis tarafından kendisine kurumsal destek fonu tevdi edilmiştir.*

## KAYNAKLAR

1. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension: the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
2. Robin ED. The kingdom of the near-dead: the shortened unnatural life history of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1987;92:330–4.
3. Luthy E. Proceedings: the epidemic of primary pulmonary hypertension in Europe. *Pathol Microbiol (Basel)* 1975;43:246–7.
4. DAlonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–9.
5. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273–7.
6. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 Suppl:S81–8.
7. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 Suppl:S5–12.
8. Barst R, Gibbs J, Ghofrani A, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54 Suppl:S78–84.
9. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54 Suppl:S97–107.
10. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D4–12.
11. Soubrier F, Chung WK, Machado R, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D13–21.
12. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351–61.
13. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D22–33.
14. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D34–41.
15. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D42–50.
16. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D51–9.
17. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013;127:1128–38.
18. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–40.
19. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809–18.
20. de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:910–8.
21. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report 2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1073–86.
22. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D60–72.

23. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl: D73–81.
24. Gomberg-Maitland M, Bull TM, Saggat R, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D82–91.
25. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D92–9.
26. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–29.
27. Vachiery J-L, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D100–8.
28. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D109–16.
29. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 Suppl:D117–26.