

Pulmoner arter hipertansiyonunda yeni çalışma tasarımları ve potansiyel tedaviler

New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension

**Dr. Mardi Gomberg-Maitland,* Dr. Todd M. Bull,† Dr. Rajeev Saggat,‡ Dr. Robyn J. Barst,§
Dr. Amany Elgazayerly,|| Dr. Thomas R. Fleming,¶ Dr. Friedrich Grimminger,#
Dr. Maurizio Rainisio,** Dr. Duncan J. Stewart,†† Dr. Norman Stockbridge,‡‡
Dr. Carlo Ventura,§§ Dr. Ardeschir H. Ghofrani,§§§ Dr. Lewis J. Rubin||||**

*Chicago Üniversitesi, Tıp Departmanı, Kardiyoloji Bölümü, Chicago, Illinois, ABD;

†Colorado Üniversitesi, Pulmoner ve Yoğun Bakım Bölümü, Tıp Departmanı, Aurora, Colorado, ABD;

‡Kalp ve Akciğer Enstitüsü, Phoenix, Arizona, ABD;

§Columbia Üniversitesi, New York, New York, ABD;

||Avrupa Tıp Ajansı, Londra, İngiltere;

¶Washington Üniversitesi, Biyoistatistik Departmanı, Seattle, Washington, ABD;

#Giessen Üniversitesi Hastanesi, Pulmoner Bölümü, Tıp Departmanı, Tıbbi Onkoloji Departmanı, Giessen, Almanya;

**AbaNovus, SanRemo, İtalya;

††Ottawa Hastanesi Araştırma Enstitüsü, Kardiyoloji Bölümü, Tıp Departmanı, Ottawa, Ontario, Kanada;

‡‡Gıda ve İlaç Dairesi, White Oak, Maryland, ABD;

§§Bologna Üniversitesi, Kardiyoloji Bölümü, Tıp Departmanı, Bologna, İtalya;

||||Kaliforniya Üniversitesi San Diego, Pulmoner ve Yoğun Bakım Bölümü, Tıp Departmanı, San Diego, Kaliforniya, ABD

Özet– Pulmoner arter hipertansiyonunun epidemiyolojisi, patogenezi ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına rağmen hastalık hala ölümcül kalmaya devam etmektedir. Tedavi seçeneklerinin ne evrensel olarak kullanılabilir, ne de daima etkili olması yeni tedavi ve tedavi stratejilerine olan ihtiyacı vurgulamaktadır. Bugüne kadar olan klinik çalışmalar tedavilerin etkinliğiyle ilgili kanıt sağlamasına rağmen, tedavilerin etkilerinin kapsam ve süresini değerlendirmede sınırlıydı. Bilinen tedavilerin yeni kullanımlarına ek olarak, ilaç geliştirmenin çeşitli aşamalarındaki çok sayıda potansiyel hedefler vardır. Gen ve hücre esaslı tedavinin takibi devam etmekte ve akut bozulmaya ve hastalığın kronik tedavisine yardımcı olmak için cihaz kullanımı ortaya çıkmaktadır. Bu ilaç geliştirmedeki hızlı artışlar çok merkezli önemli klinik çalışmalar yapılmasını sağlamıştır ve yeni etik ve küresel klinik çalışma kaygılarına yol açmıştır. Bu yazı PAH için yeni tedavilerin geliştirilmesini bekleyen fırsatlar ve zorluklara genel bir bakış sağlayacaktır. (J Am CollCardiol 2013;62:D82–91) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Summary– A greater understanding of the epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology of pulmonary artery hypertension (PAH) has led to significant advances, but the disease remains fatal. Treatment options are neither universally available nor always effective, underscoring the need for development of novel therapies and therapeutic strategies. Clinical trials to date have provided evidence of efficacy, but were limited in evaluating the scope and duration of treatment effects. Numerous potential targets in varied stages of drug development exist, in addition to novel uses of familiar therapies. The pursuit of gene and cell-based therapy continues, and device use to help acute deterioration and chronic management is emerging. This rapid surge of drug development has led to multicenter pivotal clinical trials and has resulted in novel ethical and global clinical trial concerns. This paper will provide an overview of the opportunities and challenges that await the development of novel treatments for PAH. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D82–91) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 13.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Mardi Gomberg-Maitland, University of Chicago, Pulmonary Hypertension Program, Department of Medicine, Section of Cardiology, 5841 South Maryland Avenue, MC5403, Chicago, Illinois 60611. e-posta: mgomberg@bsd.uchicago.edu.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Pulmoner arter hipertansiyonunun epidemiyolojisi, patogenezi ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması bu hastalığın tedavisinde son iki dekada önemli gelişmelere yol açtı. Ancak, bu tedavi ne evrensel olarak kullanılabilir, ne de daima etkili olan bu tedavi seçeneklerinin yeni tedaviler ve tedavi stratejilerine olan ihtiyacı vurgulamaktadır. PAH kural olarak ilerleyici ve ölümcül olan yetim (orphan) bir hastalık olarak kabul edildiği için yeni tedavileri değerlendiren klinik çalışmalar göreceli olarak kısa süreli ve etkilenen hastaların küçük popülasyonundan oluşmaktadır. Bu çalışmalar tedavilerin etkinliğiyle ilgili kanıt sağlamasına rağmen, tedavilerin etkilerinin kapsam ve süresini değerlendirmede sınırlıydı. Bundan dolayı, gelecekteki yeni PAH tedavilerindeki klinik gelişmeler, daha geniş ve belki de daha çeşitli, daha uzun süreli çalışılan hasta kohortlu ve güçlü ve anlamlı etkinlik sonlanım noktaları olan çalışmalar gerektirecektir. Bu gereksinimlerin yarattığı sorunlar önemlidir ve hastalara, deneyimli araştırmacılara, nadir görülen hastalıklara yönelik ilaç geliştirilmesi için istekli ve yatırım yapabilen endüstri ortaklarına erişimi içerdiği ve çalışmaların yeterli güvenlik ve etkinliğine dair kanıt sağlayabileceğinden emin olmak ve yasal onay için düzenleyicilerle işbirliği kadar aynı zamanda çeşitli klinik ortamlarda gerçekleştirilebilir. Bu yazı PAH için yeni tedavilerin geliştirilmesini bekleyen fırsatlar ve zorluklara bir genel bakış sağlayacaktır.

PAH ile ilgili çalışmaların tasarımları ve sonlanım noktaları

Klinik çalışma tasarımları. Klinik çalışmaların amacı, seçilmiş bir hasta popülasyonunda, tedavinin güvenli ve etkili olup olmadığını ve çalışmalarda ki bulguların etkilenen bireylerden oluşan geniş popülasyona uygulanıp, uygulanamayacağını belirlemektir. “Kavramsal kanıt” (proof of concept) ya da klinik geliştirme aşamasının 2. fazı doz belirleme ve güvenlikle ilgili önemli bilgi üretebilir ve geniş çaplı faz 3 çalışmanın başarılı olmasının muhtemel olup olmadığını hakkında fikir verebilir.^[1] Neredeyse şu anda onaylanmış tüm PAH tedavileri faz 3 öncesinde faz 2 çalışmalardan geçtiği halde, önemli çalışmalara doğrudan giren ilaçların hiçbiri yasal düzenleyici onay kriterlerini karşılamıyordu.

Bununla birlikte, faz 2 çalışmaların kısıtlamaları şunlardır: küçük örneklem büyüklüğü, çalışma popülasyonunun türdeş unsurlardan oluşmaması, uygun

bir sonlanım noktası seçme, ve çoklu çalışmalar arasında hastalar için rekabet. Başarılı ilaç çalışması için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) stratejilerinde yakın zamanda vurgulandığı gibi, bu konuların bazıları güçlendirme stratejileri kullanılarak ele alınabilir.

[2] PAH için tedavilerin geliştirilmesinde bizim göreceli başarıımızdan kaynaklanan zorluklardan biri gelecekteki tedavilerin, artık plasebo ile tedavi edilen karşılaştırma gruplarındaki yeni tedaviler gibi çalışılmayacak olmasıdır. Bu ikilem için çözüm, yaratıcı ve uyarlanabilir tasarımları hayata geçirmektir. Örneğin, bir faktöryel tasarım tek bir çalışma içinde 1’den fazla yeni öge testi için izin verir.^[3]

Kısa dönemde etkili olduğu bilinen, fakat uzun dönemde potansiyel yararı olmayan PAH tedavileri için kullanılabilecek ikinci bir yaratıcı yaklaşım randomize sonlandırma çalışmasıdır. Hemodinamik olarak kırılabilir bir popülasyonda PAH klinisyenleri bu yaklaşımın uygulanması ile ilgili endişelerini dile getirmelerine rağmen, öncesindeki tedavinin standart kullanımını, bilgilerin kalitesinden ödün vermeden riski en aza indirmelidir. Bu çalışma tasarımı, önceki tedaviye yanıtlarına göre, fayda görme şansı en yüksek olan kişileri seçerek öngördürücü güçlendirme yöntemlerini kullanır.^[4] Doğal olarak, tedavinin geri çekilmesiyle akut klinik kötüleşme olma endişesi devam etmektedir.^[5] Ayrıca, bu tip çalışma tasarımında çalışılan popülasyon daha geniş etkilenen popülasyonu yansıtmayabilmesi de bir sorundur.^[4]

“Daha geride olmama” (noninferiority) ve çaprazgeçiş tasarımların yetim hastalıklarda uygulanması zordur. Güncel sonlanım noktalarını kullanan “daha geride olmama” çalışması büyük örneklem boyutu gerektirebilir.^[6] Bu tip çalışmalar için kabul edilebilir sınırlar seçilen sonlanım noktası, aktif kontrol rejimi, uygunluk kriterleri ve destekleyici bakım rejimleri gibi pek çok faktöre bağlı olabilir ve bu faktörlerin

Kısaltmalar:

6DYM	6 dakika yürüme mesafesi
EKMO	Ekstrakorporiyel membran oksijenasyonu
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz
EPH	Endotelial projenitör hücre
HTBS	Hasta tarafından bildirilen sonuç
MKH	Mezenseşimal kök hücre
NO	Nitrik oksit
PAH	Pulmoner arter hipertansiyonu
PH	Pulmoner hipertansiyon
PVD	Pulmoner vasküler direnç
RAAS	Renin-angiotensin-aldosteron sistemi
Sav	Sağ ventrikül/ventriküler
Sov	Sol ventrikül/ventriküler
TKBF	Trombosit kökenli büyüme faktörü
KKGZ	Klinik kötüleşme zamanı
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
YAO	Yağ asiti oksijenasyonu

hızlı değiştiği PAH gibi durumlarda bunları doğrulamak zor olabilir.^[6-8] Çapraz tasarım iki farklı tedavi yaklaşımında kısa dönemdeki farkları test edebilir; bununla birlikte, bu tür tasarımlar tedavi etkisinden kurtulmak için kısa bir zamanın yeterli olduğunu ve “geçiş” (carry-over) tedavi etkilerinin olmadığını varsaymaktadır.^[3] Çapraz geçiş PAH çalışmalarıyla ilgili tedavinin etkisinde kurtulmanın geri tepki olarak klinik kötüleşmeye neden olabileceği konusunda endişe vardır.

Klinik çalışma sonlanım noktaları: Kayıt çalışmalarındaki sonlanım noktalarının özellikleri. Birincil sonlanım noktasının seçimi bir kayıt çalışmasında çalışma tasarımının herhangi bir aşamasındaki en önemli adımlardan biridir. Birincil sonlanım noktasını seçerken dikkate alınması gereken sonlanımla ilişkili ölçütlerin pek çok özellikleri söz konusudur. Bu sonlanım noktası tutarlı ve güvenli bir şekilde ölçülebilir olmalıdır, çünkü eksik veri, sonuçların yorumlanabilirliğini anlamlı olarak etkiler ve sonuç değerlendirmeleri rutin klinik uygulamanın bir parçası olarak yürütülmeyen invazif işlemlere dayandırıldığında etik sorunlar ortaya çıkabilir. Bu etik konular pediyatrik koşullarda özellikle önemlidir. Bu konular nedeniyle, sağ kalp kateterizasyonu ya da invazif biyopsi işlemleriyle yapılan histolojik ölçümler gerektiren sonlanım noktaları sorunlu olabilir. Bu sonuç ölçütü düzgün bir şekilde oluşturulmuş içerik geçerliliğiyle birlikte farklı ve güvenilir olmalıdır. İçerik geçerliliği; bir unsurun hastanın durumu ve tedavisiyle ilişkili ve en anlamlı kavramların önemli cephelerini değerlendirebilme düzeyidir.^[9,10]

Bir kayıt çalışmasında birincil sonuç ölçütünün en önemli özelliği, hastanın nasıl hissettiği, nasıl işlevsel olduğu ve nasıl hayatta kaldığının değerlendirilmesi için, Temple tarafından tanımlanan klinik olarak anlamlı bir sonlanım noktası olmasıdır. İşlev hastanın günlük aktivitelerini gerçekleştirebilme yeteneğidir. PAH’te klinik olarak anlamlı sonlanım noktaları örnekleri ölüm, akciğer transplantasyonu, parenteral prostanoid terapisi başlama, PAH’te kötüleşme nedeniyle hastaneye yatış ya da öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ya da senkop gibi PAH semptomlarıdır. Uygun “hasta tarafından bildirilen sonuç” ölçütleri kullanılarak bu sonuçlar üzerindeki etkiler değerlendirilirse kayıt çalışmalarında PAH semptomları birincil sonlanım noktaları olarak kullanılabilir.

Aralık 2009’taki Ameriken Gıda ve İlaç Dairesi-

nin Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlar için Sana-yiye Kılavuzu bu tip ölçütlerin doğru geliştirilmesi için, güvenilirliğin teyidi, duyarlılık, içerik ve yapısal geçerlilik, yorumlanabilirlik ve klinik önemi içeren değerli görüşler sağlamaktadır.^[12] PAH semptomları üzerine bir müdahalenin etkisini bir bütün olarak değerlendirilmesini güvenceye almak için, eksik verilerin ortaya çıkmasını en aza indirecek çabaların yanısıra randomize kör klinik çalışmaların yapılması önemlidir. Pediyatrik durumlarda, PAH semptomları üzerine tedavi etkilerini Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlara göre değerlendirme yapılacağına çalışmaların yedi yaş ve üzeri çocuklarla sınırlandırılması gerekli olabilir.

Temsili sonlanım noktaları: Tanımı ve doğrulama. Klinik kayıt çalışmalarının süre ve boyutunu azaltmak için biyolojik süreçleri ölçen biyobelirteçler, yer değiştirme veya temsili (surrogate) sonlanım noktaları gibi dolaylı sonuç ölçütleri kullanmaya yönelik bir genel ilgi vardır. Temsili sonlanım noktası “klinik açıdan anlamlı bir sonlanım noktası yerine” kullanılan bir sonuç ölçütüdür.^[11] Klinik olarak anlamlı bir sonlanım noktası için uygun bir şekilde doğrulanmış yedek bir sonlanım noktası varsa dolaylı bir sonuç ölçütü olarak kullanılması kabul edilebilir. Dolaylı bir ölçütün geçerli bir temsili sonlanım noktası olabildiğini sağlama, “temsili sonlanım noktalarındaki düzeltilmelerin klinik olarak anlamlı sonlanım noktalarındaki klinik olarak önemli düzeltilmeleri güvenilirlikle öngörebildiğini, genellikle randomize kontrollü klinik çalışmalardan, kanıta dayalı olarak doğrulamayı gerektirir”.^[13] Laboratuvar değerlendirmelerine dayanan (Beyin natriüretik peptid ya da N-Terminal pro-beyin natriüretik peptid gibi) ya da hemodinamik ölçümlere dayanan biyobelirteçler (pulmoner vasküler direnç [PVD], PVD indeksi, ortalama pulmoner arter basıncı, ya da kalp debisi gibi) hastalığın ilerlemesiyle ilgili olduğu düşünüldüğünden ve klinik açıdan anlamlı sonlanım noktalarıyla ilişkili olduğu bilindiğinden potansiyel temsili sonlanım noktaları olarak ilgi çekmektedir. Korele olduğu için, teşhis için ya da prognoz değerlendirmesinde, faz 2 çalışmalarında sonlanım noktaları ya da birincil sonlanım noktasında değişikliklerin anlamlılığını destekleyen parametreler olarak, çok kullanışlı olabilirler. Ek olarak, biyobelirteçlerin ölçümü yeni tedavilerin etki mekanizmalarına yönelik bakış açıları sağlayabilir.

Bununla birlikte, bir biyobelirteç değerinin klinik

olarak anlamlı sonlanım noktalarına ulaşma riskiyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermekle, biyobelirteç değerlerindeki değişimlerin klinik olarak anlamlı sonuçlardaki kıyaslanabilir doğrusal değişimleri güvenilir olarak öngörebilmesini ortaya koymak arasındaki ayrımı yapabilmek önemlidir, diğer bir deyişle, “bir ilişkili unsur bir temsilci olamaz”.[14] Bu aşık paradoksun bir çok nedeni vardır.[13-15] İlk olarak, bir biyobelirteç bir hastalığa neden-sonuç ilişkisine katkı sağlamasa bile, yine de, hem sonlanım noktası hem de biyobelirteç hastalığın gerçek sebebinden etkileniyse, klinik olarak anlamlı sonlanım noktasıyla ilişki gösterebilir. İkinci olarak, klinik olarak anlamlı sonlanım noktalarını yansıtan biyobelirteç üzerindeki değişimin miktarı ve etki süresi bilinmiyor olabilir, ya da biyobelirteç tarafından gösterilemeyen başka yollar söz konusu olabilir. Üçüncü olarak, biyobelirteçler müdahalenin hastalık sürecinin tüm önemli yollarına etkisini yakalasa bile, müdahalelerin genellikle biyobelirteç tarafından tespit edilemeyen ama, yine de, net tedavi etkisi üzerinde anlamlı bir katkıya sahip olabilen, hedef-dışı etkileri vardır.[14] Tıp Enstitüsü, “analitik doğrulama”, “yeterlilik” ve “kullanım” başlıkları altında, bir biyobelirteçin herhangi bir klinik çalışmada yedek sonlanım noktası olarak kullanılmasından önce gerekli olan titiz adımların ayrıntılı değerlendirmesini sağlamıştır.[15]

Maalesef, düzgün bir şekilde doğrulanmış temsili sonlanım noktalarına sahip olmak çok nadirdir ve şu an için PAH ortamında bunların hiçbirinin olmadığı açıktır.

Dolaylı sonuç ölçümleri. Hastanın motivasyonu ya da klinik karara bağımlı bazı dolaylı ölçümler kayıt çalışmalarında birincil sonlanım noktası olarak kullanılmaktadır. Bunlar altı dakika yürüme mesafesi (6DYM), üç dakika basamak çıkma, el kavrama gücü veya koşu bandı testini içerir. Bu testler yapay ortamda yapılmaktadır ve bu yüzden, müdahalenin hastanın nasıl hissettiği, nasıl işlevsel olduğu ve yaşadığı üzerine etkisinin sadece dolaylı olarak değerlendirmesine olanak sağlarlar.[13] Tedavinin altı dakika yürüme mesafesi üzerine klinik açıdan en az etkisi, yani, hastanın günlük aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğine dönüşen tedaviye bağlı değişiklik nedir? Gelecekteki çalışmalar birincil olarak yeni eklenen tedavinin ve önceden almakta olduğu tedavinin etkilerini değerlendireceğinden, altı dakika yürüme mesafesindeki artan değişikliklerin büyüklüğü tedavi görmemiş hastalar-

daki çalışmalarda elde edilenlere kıyasla daha sınırlı kalacak olması yorumu güçleştirecektir. Pediatrik koşullarda, genç bireyler yeterince işbirliği yapamayabileceği için, bu dolaylı ölçümler yapılırken yaş sınırlaması gerektirebilir.

Birleşik sonlanım noktalarının rolü ve yorumlanabilirliği. Birleşik sonlanım noktaları klinik açıdan anlamlı tedavi etkilerini daha kapsamlı yansıtabilir. Bu yaklaşım daha çok PAH gibi nadir hastalar ve özellikle çocuklarda PAH gibi nadir hastalıklarının alt grupları için uygundur. Birleşik sonlanım noktalarının tüm bileşenlerinin, tedavi etkisinin anlamlılığını güçlendirmek için benzer klinik önemi olmalıdır. Örneğin, majör kardiyovasküler sonlanım noktası, kardiyovasküler ölüm, inme ve kullanılan miyokart enfarktüsünden oluşan ve akut koroner sendrom tedavisi için kayıt çalışmalarında birincil sonlanım noktası olarak kullanılan bir birleşik sonlanım noktasıdır. Her bir bileşen dönüşümsüz morbidite ve mortalitenin bağımsız bir ölçütü olduğu için, bu sonlanım noktasındaki değişikliklerin anlamlılığını arttırmıştır.

PAH'ta klinik kötüleşmeye dek geçen süre (KKGZ) birleşik sonlanım noktası önceki kayıt çalışmalarında güçlendirici ve ikincil bir sonlanım noktası olarak kullanılmıştır. Kaliforniya, Dana Point'te Dördüncü PH Dünya Sempozyumunda tanımlandığı gibi, bu birleşik sonlanım noktası ölüm, akciğer transplantasyonu, kötüleşen PAH nedeniyle hastaneye yatış (atriyal septostomiye içeren), intravenöz tedaviye başlama, işlevlerde kötüleşmeyi içerir (yani Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfta kötüleşme ve altı dakika yürüyüş mesafesinde azalma). PAH'la ilgili yakın zamanda tanımlanan çalışmalar “klinik kötüleşme”nin, özellikle yeni çalışmalar öncesinden tedavi alan hastaları ve daha uzun gözlem süreleriyle çalışacağından, 6DYM'den daha uygun ve anlamlı birincil sonlanım noktası olabileceğini öne sürmektedir.

Yetişkin ve pediyatrik pah çalışmaları için alternatif sonlanım noktaları. Potansiyel faz 3 çalışma birincil sonlanım noktaları olan bireysel ölçümler şunlardır:

1. Toplam sağkalım (tüm nedenlere bağlı ölüm);
2. Klinik olarak kötüleşen PAH nedeniyle hastaneye yatış ve PAH nedeniyle ölüm;
3. Egzersiz kapasitesi ölçümleri;
4. Fonksiyonel sınıf ve

5. Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlar (HTBS)
 - Yaşlıları ile başarılı sosyal etkileşim düzeyi
 - 36 maddelik Kısa Sağlık Araştırması Formu
 - Borg Dispne Skoru
 - Sağlıkla ilgili nedenlerle başarısız çalışma günleri (ya da pediatrik durumlar için “okul” günleri)

Birleşik ölçümler hem yetişkin hem de pediatrik vakalar için ilgi konusudur. Örneğin, sonlanım noktası olabilen 4 semptom kategorisindeki değişiklikler şunlar olabilir; dispne, göğüs ağrısı, baş dönmesi/bayılma ve yorgunluk/aktivite düzeyi. Semptomların değerlendirilmesi için düzgün olarak geliştirilmiş unsurlara gereksinim duyulmaktadır ve sonlanım noktasını değerlendirmek için randomizasyon sonrası uygun zamanlamanın tanımlanması da gereklidir. Dana Point KBDGS birleşik sonlanım noktası, ilk olaya dek geçen süre, önceki metinde anılan 4PAH semptomuna dayanan unsuru da içerecek biçimde geliştirilmelidir nadir olarak ilk klinik olay olduğu için, bu semptom değişkenleri PAH için özellikle önemlidir. Örneğin, bu KBDGS birleşimi şöyle tanımlanabilir:

1. Ölüm,
2. Akciğer transplantasyonu,
3. Kötüleşen PAH nedeniyle hastaneye yatış (atriyal septostomiyi içeren),

4. Kötüleşen PAH nedeniyle intravenöz tedavi başlanması,
5. İşlevsellikte kötüleşme olması (yani, fonksiyonel sınıf ve egzersiz kapasitesinin kötüleşmesi),
6. PAH semptomlarının kötüleşmesi (yani, dört semptomdan en az ikisinin kötüleşmesi: dispne, göğüs ağrısı, baş dönmesi/senkop, yorgunluk/aktivite düzeyi).

Gelecekteki tedavi hedefleri

PAH’la ilgili klinik araştırmaların geleceği muhtemelen üç ana yaklaşımda oluşacaktır. İlk olarak, patogeneze yeni çıkarılacak hedeflerin tanımlanması ve test edilmesi. Bunlardan, vazokonstriksiyon, inflamasyon, anormal büyüme ve anjiyogenez şuanda en yaygın olarak çalışılanlardır. İkinci olarak, PAH’ta hedef tedavi yollarının optimizasyonunun önemli olduğu bilinmektedir, örneğin, endotelin, nitrik oksit, prostasiklin yollarını hedefleyen ve daha güçlü, daha az toksik ilaçların geliştirilmesi ya da kombinasyon tedavisinin monoterapiden daha etkili olup olmadığını belirlemesi ve öyleyse ajanların seçim ve zamanlamalarının belirlenmesi. Üçüncü olarak, sağ ventrikül fonksiyonlarını desteklemeyi veya iyileştirilmesini amaçlayan cihazların geliştirilmesi. Bir sonraki bölümde bunlar daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır (Tablo 1).

Vazodilatatörler. Nitrik oksit. Nitrik oksit güçlü bir vazodilatatör, platelet aktivasyonu ve vasküler düz

Tablo 1. Gelecekteki tedaviler

Yol/Hedefler	Tedavi
Vazodilatasyon	Nitrik oksit, nitrit
Sempatik sinir sistemi	Selektif>selektif olmayan beta-adrenerjik blokaç
Renin-anjiyotensin aldosteron sistemi	Aldosteron antagonisti, vazopresin reseptör antagonisti, kateter-klavuzluğunda ablasyon
Vasküler yeniden şekillenme-metabolik değişiklikler	Dikloroasetat, renolazin
Anti-inflamasyon	Rho-kinaz inhibitörleri, rituksimab, vazoaktif intestinal peptid
Selektif ve multikinaz inhibisyonu	Tirozin kinaz inhibitörleri
Kök hücreler	
Gen tedavisi	
Hücre tedavisi	Endotelial, mezenşimal ve gen artıran hücreler
Cihazlar	Kardiyak resenkronizasyon, ekstrakorporiyel yaşam desteği; venoarteriyel, venovenöz ve pompasız arterovenöz ekstrakorporiyel akciğer desteği

kas proliferasyonu inhibitörüdür. NO sinyallenmesinin sağlam olması uygun pulmoner vasküler tonusun devam etmesi için hem doğumdan önce hem de doğumdan sonra çok önemlidir.^[16] NO sentaz enzim ailesinin üç izoformu vardır: endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), induklenebilir NO sentaz ve nöronal NO sentaz; hepsi akciğerde eksprese edilir.^[17] Hem e NOS hem de induklenebilir NOS sentaz eksikliği hayvan modellerinde artmış pulmoner vasküler tonusla ilişkilidir.^[18,19]

İnhale NO etkili pulmoner vazodilatör olduğu bilinen bir ajandır. İnhale NO pulmoner vazokonstriksiyon nedeniyle artan pulmoner tonus durumunda iyi çalışır ve sağlıklı bireyler üzerinde minimal etkisi vardır.^[20] İnhale NO, pulmoner vasküler yeniden şekillenmeyi azaltmak için sağ ventrikül hipertrofini sınırlandırarak, çözülebilir guanilat siklaz ve siklik guanozin monofosfat gibi downstream (aşağı yönde) sinyal hedeflerini artırarak PAH için potansiyel olarak kullanışlıdır.^[21-23] Nitrit intravasküler endokrin NO taşınımı, hipoksik vazodilatasyon, sinyalleme ve iskemi reperfüzyon sonrası sitoproteksiyonda rolleri olan fizyolojik bir sinyal molekülüdür. PAH için inhale nitrit değerlendirmesi devam etmekte olup (NCT01431313), inhale nitrit ve NO kesildikten sonra geri tepmenin anlaşılması önemli bir husustur.

Beta-blokerler. Sol taraflı kalp yetersizliğinin aksine, beta-blokerlerin PAH'a bağlı sağ kalp yetersizliği üzerine etkisi iyice araştırılmamıştır.^[24] Pulmoner hipertansiyonda beta-bloker kullanımı endişesi birincil olarak onların negatif inotropik etki üretmelerine dayanmaktadır. Ayrıca, PAH hastalarının kardiyak debiyi devam ettirmeleri kalp hızına bağlıdır ve bu ajanların bu kompensatuvar mekanizmayı etkilemesi muhtemeldir.^[25,26] Bununla birlikte, orijinal çalışmaların birçoğu mevcut daha selektif ajanlardan daha çok bronşiyal ve miyokardiyal baskılayıcı etkisi olan birinci nesil, selektif olmayan beta-blokerleri kullanmıştır.^[26,27] Betablokerlerin PAH'ta kullanımıyla ilgili ilerideki çalışmaların desteklenmesi için dayanak PAH'ta oluşan kronik adrenerjik aşırı yüklenmenin miyokardiyal depresyon ve kardiyak baskılanmayla sonuçlanabileceğinin gösterilmesidir.^[28]

Hayvan modellerinde, selektif beta-bloker miyokardiyal yeniden şekillenmesi ve sağ ventrikül fonksiyonunu iyileştirdiği görünmektedir.^[29,30] Örneğin, Su-5416 (sugen)/hipoksiye bağlı PAH-sıçan modelinde^[30] karvedilol (α 1/ β 1/ β 2-adrenerjik reseptör antagonisti)

sağ ventrikül kontraktilesini ve hemodinamiğini iyileştirmiştir. Monokrotalin sıçan modelinde ise bisoprolol (kardiyoselektif β 1 reseptör antagonisti) sağ ventrikül inflamasyonunu önleyerek ve sağ ventrikül fibrozisinin azalmasıyla sağ kalp yetersizliğine gidişi geciktirmiştir.^[31] PAH hastalarında bisoprololün etkinliğini ve güvenliğini araştırmak için faz iki klinik çalışması başlatılmıştır.

Sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi. Sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) her ikisi de PAH'ta aktive olur, fakat bu sistemlerin tedavi hedefleri olarak değeri belirsizdir.^[32,33] Hiponatremi RAAS aktivasyonunun dolaylı bir belirteçidir ve hastalığın şiddetiyle alakalı temsili bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.^[33] Su-5416/hipoksi ve monokrotalin hayvan modellerinde aldosteron inhibisyonu sistemik hipotansiyon yapmadan pulmoner basınç ve pulmoner vasküler direnç azaltmıştır.^[34] Bu çalışmalar PAH tedavisinde aldosteron terapisinin değerlendirmesi için destek sağlamaktadır (NCT01712620).

Arjinin-vazopresin salınımı PAH'ta yaygın olan sodyum ve su tutulumuna katkı sağlayan ek bir faktördür. Kalp yetersizliği olan hastalarda plazma arginin vazopresin düzeyleri serum ozmolaritesine oranlı bir şekilde yükselir ve sodyum ve su tutulumu gelişir.^[35,36] Bir vazopresin reseptör antagonisti olan conivaptan sol kalp yetersizliği bulgularını iyileştirir ve PAH'a bağlı oluşan sağ kalp yetersizliği tedavisinde çalışılmaktadır (NCT00811486). RAAS yolunu değiştirmek için kateter rehberliğinde ablasyonu PAH için incelenmektedir. Pulmoner ven ablasyonu dirençli atriyal fibrilasyonu tedavisi için kullanılmaktadır ve son zamanlarda renal sempatik sinir ablasyonu refrakter sistemik hipertansiyon tedavisinde umut vaat etmektedir.^[37] Çin'de yapılan yeni bir pilot çalışma pulmoner arterin kateter yoluyla denervasyonundan sonra 13 PAH hastasında vasküler direnç ve pulmoner arter basıncında belirgin azalma göstermiş,^[38] ancak bu henüz diğer araştırmacılar tarafından teyit edilmiştir.

Vasküler yeniden şekillenme. Metabolik değişiklikler. Dikloroasetat. PAH'taki yeniden şekillenme kısmen apoptozis direnci ile karakterizedir. Kanserde olduğu gibi, antiapoptotik glikolitik metabolizmadan pro-apoptotik oksidatif fosforilasyon metabolizmasına kayma birkaç PH hayvan modellerinde vasküler yeniden şekillenmede gerilemeye neden

olmuştur.^[39-41] Akciğerler ve sağ ventrikülde aerobik glikolizi artıran pirüvat dehidrojenaz kinaz aracılı pirüvat dehidrojenaz inhibisyonunda bozulmayı içeren mitokondriyal- metabolik bozukluklar PAH'ta öne sürülmektedir.^[42] Mitokondriyal pirüvat dehidrojenaz kinaz ve pirüvat dehidrojenaz engellediğinde, dikloroasetat mitokondriye pirüvat girişini artırır, glikoliz üzerinden glukoz oksidasyonunu düzenler^[39] ve Kv kanal fonksiyonunu ve pulmoner arter düz kas hücrelerinde ekspresyonunu düzenler ve böylece voltaj-kapılı kalsiyum kanalları inhibe olur, intraselüler kalsiyum azalır, vasokonstriksiyon inhibe olur ve pulmoner arter düz kas hücre proliferasyonu azalır.^[43-45] Hayvan modellerinde gösterilen PH'taki gerilemeye dayanılarak^[43,44] faz 1, güvenilir ve tolere edilebilen, iki merkezli çalışma fonksiyonel sınıfı III ve IV olan PAH hastalarında dikloroasetat background terapisiyle ilgili Kanada ve İngiltere'de devam etmektedir (NCT01083524).

Metabolik değişiklikler. Ranolazin. Glikoz oksidasyonu geliştirmek için pirüvat dehidrojenaz kinaz yeniden aktivasyonu Randle hücrelerini aktive ederek ve yağ asidi oksidasyonu (YAO) inhibisyonu kullanılarak başarılabilir.^[42] YAO hayvanlarda akciğer arter bantlama ile üretilen RV hipertrofisinde artar. Bu duruma göre, PAH'ta YAO'yu inhibe eden ajanların sağ ventrikül hemodinamiğini iyileştirebileceği öne sürülmektedir. YAO inhibitörü ve refraktör angina tedavisinde onaylanmış olan ranozalin pirüvat dehidrojenaz aktivasyonu ve glukoz oksidasyonunu uyarısıyla YAO inhibisyonu yaparak kardiyak iş yükünü iyileştirir.^[47,48] PAH için ranolazinle yapılan akut randomize, plasebo kontrollü, tek merkezli, güvenlik ve etkinlik çalışmasına şu anda ABD'de devam etmektedir (NCT01757808).

Anti-enflamatuvar ajanlar. PAH'taki inflamasyon hastalığın subtipine göre farklı düzeylerde ortaya çıkmaktadır. T, B ve makrofajları içeren mononükleer hücreler, patolojik örneklerde plexiform lezyonları çevreler. Klinik olarak, PAH hastalarında artmış interlökin 1-B,-6 ve 8 ve kemokin CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES CX3CCL-1 ve CXC3CL1/fraktalin seviyeleri mevcuttur.^[49-54]

Rho-kinaz inhibitörleri. Proliferasyon, apoptozis, motilite, göç, inflamasyon ve vazokonstriksiyonu içeren birçok hücresel işlem Rho/Rho kinaz sinyali yolu tarafından etkilenir ve düzenlenir.^[55,56] Bu yolun PH patogeneğinde önemli bir rol oynadığı görün-

mektedir.^[57] Fasudil ve Y-27632 gibi Rho/Rho kinaz inhibitörleri PH indüklenmeden önce hayvanlara uygulandığında PH gelişmesini etkili bir şekilde önler. PH tanısı konulmuş hastalara uygulandığında, bu ajanlar endotel hücre fonksiyonunu iyileştirir, arteriyel neomuskularizasyonu azaltır ve sağ ventrikül fonksiyonunu iyileştirir.^[58-60] PAH'ta fasudili değerlendiren küçük çalışmalar bugüne kadar pulmoner ve sistemik vasküler direncin her ikisinde de azalma göstermişlerdir.^[58,61,62] Sistemik kan basıncındaki bu potansiyel azalma dikkate değer ve ilaç geliştirme esnasında dikkatli bir değerlendirme gerektirir.

Rituksimab. Rituksimab B hücre yüzey proteininin CD20'ye bağlanan kimerik monoklonal bir antikordur. Lenfomaları, lösemiler ve otoimmün bozuklukları içeren ve B hücre sayısında artış ya da fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir dizi hastalıkta etkili olduğu kanıtlanmıştır.^[63,64] PAH'ta otoimmün ve inflamatuvar mekanizmaların rolü bu hastalıkta ve özellikle sklerodermayla ilişkili PAH tedavisinde rituksimab kullanımına olan ilgiyi artırmıştır. Rituksimab infüzyonu hipotansiyon yapabileceğinden, bu halen devam eden bir çalışmada yakında izlenen bir yan etki olacaktır (NCT01086540).

Vazoaktif intestinal peptit. Vazoaktif intestinal peptit (VIP), glukagon büyüme hormonu salgılatıcı faktör süper ailesine ait ve anti-inflamatuvar, immün-modulatör ve pulmoner vasküler yatakta vazodilatasyon ve pulmoner arter düz kas proliferasyonunu içeren geniş etkileri olan bir nöropeptiddir.^[65-67] İnhalasyon yoluyla PAH hastalarına VIP uygulaması, küçük, üç ay süreli kontrolsüz bir çalışmada hemodinami ve egzersiz toleransını iyileştirmiştir.^[68] Bununla birlikte, randomize, plasebo kontrollü, çift kör, faz 2 çalışma, çalışılan dozlarda VIP'in hiçbir etkisini göstermemiştir.^[69,70]

Tirozin kinaz inhibitörleri. Tirozin kinaz inhibitörleri, tirozin kinazları inhibe etmek için üretilmiş farmasötik ajanlardır ve bu ajanların birçoğunun antitümör ve antilösemik tedavide belirgin bir şekilde etkili olduğu kanıtlanmıştır.^[71] PAH ve kanserin ortak patofizyolojik bileşenleri vardır. Pulmoner vaküler yeniden şekillenmenin bir parçası olarak, monoklonal büyüyen endotel hücreleri, anjiyojenik vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve VEGF reseptörleri eksprese eden pleksiform lezyonlar oluştururlar. Hücreler apoptozise dirençli hale gelir ve mikrovasküler obstrüksiyona katkı sağlarlar. Bu yüzden, PAH için

çapraz-amaçlı kullanılan antikanser terapileri yeni tedaviler için bir fırsattır.

İmatinib bu tip ajanlara bir örnektir ve ileri PAH için faz 3 gelişme aşamasını tamamlamıştır. İyi tanımlanmış bir BCR-ABL kinaz, c-KIT kök hücre reseptörü ve trombosit kökenli büyüme faktörü (TKBF) reseptör inhibitörüdür^[72] ve kronik myeloid lösemi ve gastointestinal stromal tümör tedavileri için onaylanmıştır.^[73,74] TKBF'nün PAH gelişimindeki kabul edilen rolü nedeniyle, bu ajan PH için olası bir tedavi ajanı olarak araştırılmaktadır.^[75,76]

PAH tedavisinde imatinib için yapılan çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü IMPRES çalışmasında (Imatinib in Pulmonary Arterial Hypertension, a Randomized Efficacy Study),^[77] hastalar 6DYM testinde ılımlı bir iyileşme ve PVR'de azalma göstermişlerdir. KBDGS'de ve gruplar arasında sağkalım açısından fark izlenmemiştir. Fakat özellikle dikkat çekici olarak, tedavi kolunda 8 hastada subdural hematoma (2 tanesi ana çalışmada, 6 tanesi de uzatılan çalışmada) ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak, PAH için imatinib geliştirilmesi durdurulmuştur.

Multikinaz inhibisyon, tanım olarak, öngörülemez ve yıkıcı olabilen, hedef dışı etkilere eklenebilir.^[70] Raf-1, VEGF-R2 ve PDGF reseptör-b inhibitörü olan sorafenib faz 1 doz belirleme çalışmasında değerlendirilmiş ve egzersiz kapasitesinde bir miktar iyileşme göstermiş, fakat kardiyak debide iyileşme saptanmamış^[79] ve onkoloji çalışmalarında ilaca bağlı kardiyotoksisite gözlemlendikten sonra PAH için sunitinib geliştirilmesi durdurulmuştur.

TKİ ile oluşan kardiyotoksisite ciddi bir husustur ve kardiyak iskemi, sol ventrikül disfonksiyon ve VEGF inhibisyonu ile hedef dışı sonuç olarak ortaya çıkan hipertansiyon raporlanmıştır.^[80-87] PAH hastalarının sol ventrikül disfonksiyonu potansiyel olarak ölümcüldür ve semptomlar başlamadan önce teşhis etmek zordur. Onkoloji verilerinin araştırması Sunitinib, Sorafenib ve imatinible sıklıkla kardiyak fonksiyonda idiosinkratik, doza bağlı olmayan azalma göstermiştir.^[81,83-87] Bu endişeye eklenen, multi-TKİ dasatinibin potansiyel PAH indükleyicisi olduğunu telkin eder vaka raporları vardır.^[88]

Kök hücreler. İleri PAH hastalarında pulmoner hemodinamiyi yeniden sağlamak için akciğer mikrovasküler yapının yeniden oluşturulması yeni bir tedavi stratejisidir. Akciğer vasküler hastalığın deneysel

modellerindeki kanıtlar, sistemik arteriyel yatakta olduğu gibi, kök hücrelerin pulmoner mikro damarların yeniden oluşumunu indükleyebileceğini göstermiştir. Mezenşimal kök hücre uygulaması PAH için terapötik bir seçenek olabilir. Kök hücre biyolojisindeki ilerlemeye rağmen, hala *ex vivo* yayılımındaki zorluk, düşük uygulama verimi (nakledilen hücrelerin %5'inden azı transplantasyonundan sonra muhafaza edilir) ve hücrelerin *in vivo* ortamdaki belirsiz kaderi gibi bir dizi engelin aşılması gerekmektedir.

Gen tedavisi. Pulmoner endotele, akciğer ve bronş dolaşımı yoluyla erişilebilirken, alveol epiteline hava yoluyla erişilebilir. PH patolojisi birkaç farklı genetik hedefler göstermektedir; solunum yolu veya damar sistemi aracılığıyla gen tedavisi uygulamak uygun olabilir.

Hücre tedavisi. Hem endotel progenitor hücreler (EPH'ler) hem de mezenşimal kök hücreler (MKH), zarar görmüş pulmoner damar yapısını onarma ve yeniden oluşturma yeteneklerine dayanılarak pre-klinik çalışmalarda PAH tedavisi amacıyla değerlendirilmiştir. Ototolog EPH'ler kullanan küçük bir çalışma hem klinik performans (6DYM) hem de hemodinamide iyileşme göstermiştir.^[89] İmmün dokunulmaz olarak kabul edildikleri için mezenşimal kök hücreleri allojenik hücre tedavisine izin verirler. Bununla birlikte, EPH'lere zıt olarak, PAH tanısı konulmuş hastalarda MKH transplantasyonunu değerlendiren hiçbir insan çalışması yoktur.

Gen aracı hücre terapisi. Kültür ortamında büyüyebildikleri ve allojenik transplantasyon potansiyelleri olduğu için hücre temelli gen tedavisi için MKH'ler daha uygun bir zemin oluşturabilir.

Sinjenik, erken büyüme evresindeki kemik iliği kökenli aşırı eNOS sunumu için tasarlanmış EPH'lerin kullanımı pulmoner endotel fonksiyonunu geliştirmek için yenilikçi bir yaklaşımı temsil edebilir. Aşırı eNOS sunan erken büyüme evresindeki EPH'ler, MCT sıçan modelinde, MCT yaralanmasından üç hafta sonra bile sadece PAH ilerleyişini engellemekle kalmayıp aynı zamanda hastalığı da tersine döndürmüştür.^[90] Bu çalışmalar, otolog EPH tabanlı eNOS gen terapisini kullanan faz 1 klinik çalışması olan PHACET'i (Pulmonary Hypertension and eNOS Cell Therapy Trial; NCT00469027) destekleyen kanıtlar sağlamıştır.

Cihazlar. Kardiyak resenkronizasyon terapisi. Ventriküler dissenkroni, PAH nedeniyle oluşmuş sağ

kalp yetersizliğinin ilerleyen aşamalarında görülür. Ciddi hastalığı olan PAH hastalarında gecikmiş pik kısılma ve sol ventrikül serbest duvara göre sağ ventrikül serbest duvarında kısılma süresinde uzama ile kanıtlanmış ventriküller arası mekanik dissenkroni vardır.^[91] PAH'teki ventriküller arası bu paterni bozulmuş sağ ventrikül sistolik fonksiyonu (sağ ventrikül aşırı yük) ve sol ventrikül dolusunda azalma ile ilişkilidir. PAH ile ilgili deneysel modellerde yapılan son çalışmalar sağ ventrikül serbest duvar pasinginin sağ kalp fonksiyonunu (maksimal RV basınç artış hızında artma) iyileştirdiğini ve olumsuz interventriküller diyastolik etkileşimi azalttığını (LV veya koroner perfüzyon üzerinde zararlı etkiler olmadan), böylece RV yetersizliğinin gelişmesini geciktirdiğini düşündürmektedir.^[92] Bu akut değişiklikler, kronik tromboembolik PH nedeniyle ventriküler dissenkroni ve sağ kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan bir pilot çalışmada doğrulanmıştır.^[93]

Ekstrakorporal yaşam desteği. PAH hastalarında izlenen kardiyojenik şok altta yatan kronik sağ kalp yetersizliğinin akut dekompanasyonudur. İyileşme ve/veya akciğer transplantasyonuna köprü olarak ekstrakorporal yaşam desteği kullanımından şuan klinik olarak yararlanılmaktadır.^[94] En çok yaygın 3 ekstrakorporal yaşam desteği yaklaşımı şunlardır: 1) hipoksi ya da hemodinamik yetersizlik için venoarteryel ekstrakorporal (vücut dışı) membran oksijenasyonu (ECMO); 2) hiperkapni ya da hipoksemi için venovenöz ECMO; ve 3) pompasız arteriyovenöz ekstrakorporal akciğer yardımı (Novalung, Hechingen, Almanya). ECMO ağırlıklı olarak entübe edilmiş hastalarda kullanılır, fakat uyanık, entübe edilmemiş hastalarda transplantasyona köprü olarak kullanılabilir.^[95-97] Erken akut RV yetersizliğinde bir venovenöz ECMO kullanımı yararlı olabilir ve tek bir kanülasyon yerine izin veren Avalon Elite bikaval Çift Lümen kateter (Avalon Laboratories, Los Angeles, California) kullanımı ile çoklu giriş yeri önlenebilir ve ECMO gereksinimi azaltılabilir.^[98,99] Novalung yardımcı cihazı, hastanın kardiyak debisi ile pulsatil kan çekimi için tasarlanmış pompasız, düşük dirençli oksijenatörlü bir cihazdır.^[100] Novalung cihazı pulmoner arter ve sol atriyum arasına bağlanır ve sağdan sola oksijenli şant oluşturur ve sağ ventrikül art-yükünü azaltır.^[94,95] İşlemden sonra, hastalar akciğer transplantasyonunu beklerken ambulatuvar olabilirler. Santral kanülasyon için sternotomi yapılması, sıklıkla baypass stabilizasyonu ihtiyacı olması, kanama riski, tromboembolizm

ve enfeksiyon başlıca dezavantajlarıdır.^[94,95]

Yetim (Orphan) bir hastalık için ilaç geliştirmede etik/küresel konular

PAH'la ilgili çoklu merkezli klinik çalışmalar artık dünya çapında yürütülmektedir. Az gelişmiş ülkelerdeki klinik uygulama standartları üzerine merkezlerin eğitimi, sadece dil engellerinden değil, aynı zamanda siyasi iklim ve düzenleyici uygulamalardaki farklılıklardan dolayı da bir sorundur. Ayrıca, bakım standardı tesisler ve bakım kalitesi oldukça farklıdır. Klinik çalışmaların yapıldığı yerlerin, hasta hakları ve güvenliğinin çalışma tarafında tehlikeye atılmadığından emin olmak için yeterli insan gücü ve eğitimi olmalıdır.^[101,102] Birçok ülkenin öksüz hastalığı olan hastaları tedavi etmek için sınırlı kaynağı vardır, bu yüzden tüm tedavileri onaylayamazlar.

Özet

PAH'ta yeni tedavi stratejileri geliştirmek için süregiden bir ihtiyaç vardır. Moleküler biyolojideki ve terapötiklerdeki gelişmeler yeni hedefler belirledi, fakat bunların hepsi gerçekçi bir şekilde değerlendirilemez ve dünya çapında az sayıda hastaya verilmiştir. Yeni çalışma tasarımları güvenliğinin ve etkinliğinin yeterli değerlendirilmesinden ödün vermeden yeni tedavilerin gelişimini artırabilir. PAH için potansiyel hedeflerin çoğu hayvan modelleri kullanılarak belirlenmiştir, fakat bu modellerin şimdiye kadar insan hastalıklarında güvenilir modeller olduğu kanıtlanmamıştır. Etkilenen hastalardan elde edilen dokulardaki hücresel ve moleküler olaylar *ex vivo* çalışmaları gibi diğer çalışma yaklaşımları, yeni ilaçlarla hedeflenecek yeni hastalık yollarını üretmede verimli olabilir.

Teşekkürler

Yazarlar, görev birimindeki yardımları için Nice 5. Dünya Sempozyumu tüm katılımcılarına teşekkür eder.

Dr. Saggat, United Therapeutics'in çalışmanı olduğu 1 Eylül 2013'e kadar makaleye katkıda bulunmuştur. Dr. Barst vefat etmiştir. Burada ifade edilen düşünceler İlaç ve Besin Dairesinin (Food and Drug Administration) veya Avrupa Tıp Kurumlarının (European Medical Agencies) resmi düşüncelerini yansıtmayabilir. Dr. Gomberg-Maitland, Şikago Üniversitesinde baş araştırmacı olarak Actelion, Gilead, Medtronic ve Novartis'den kurumsal destek fonu almış, Actelion, Gilead, Medtronic, Merck ve Ikaria için yürütme

kurulları, bilimsel danışmanlık kurulları veya veri güvenliği izlem komitesinde bilfiil ve/veya danışman olarak görev almıştır. Dr. Bull United Therapeutics'den araştırmacı destek fonu almış ve Actelion danışma kurulunda görev üstlenmiştir. Dr. Sagggar'ın EvoLung LLC ile bağlantısı vardır. Gilead danışma kurulunda görev üstlenmiş olup 1 Eylül 2013 itibariyle United Therapeutics çalışandır. Dr. Fleming Actelion ve Pfizer'e danışmanlık yapmıştır. Dr. Grimminger Bayer Schering, Pfizer, Ergonex ve Encysive'den araştırma fonları, Bayer Schering, Pfizer, Actelion, Encysive ve Novartis Pharmaceuticals'den ödenek almıştır. Ayrıca, Nycomed (Altana Pharma) firmasında danışman ve/veya danışma kurulu üyesidir. Dr. Stewart'ın Northern Therapeutics ve United Therapeutics ile bağlantıları vardır. Dr. Ghofrani'nin Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis ve Pfizer ile bağlantıları vardır. Dr. Rubin'in United Therapeutics, Bayer, GeNO, Ulusal Kalp ve Kan Enstitüsü (the National Heart, and Blood Institute), ABD Besin ve İlaç Dairesi (the U.S. Food and Drug Administration), Actelion, Lung LLC, Gilead, Reata Pharmaceuticals, Arena Pharmaceuticals ve Aires Pharmaceuticals ile bağlantıları vardır. Aires Pharmaceuticals ve GeNO'ya danışmanlık yapmıştır. Diğer yazarların tümü bu makalenin içeriğiyle ilişkili olarak açıklayacakları herhangi bir bağlantıları olmadığını bildirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sheiner LB. Learning versus confirming in clinical drug development. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:275–91.
2. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. FDA's Bob Temple discusses strategies for successful drug trial. Available at: <http://www.aspet.org/advocacy/fda-botanical-research/strategies-for-successful-drug-trials/>. Accessed September 5, 2013.
3. Lubsen J, Pocock SJ. Factorial trials in cardiology: pros and cons. *Eur Heart J* 1994;15:585–8.
4. Kopec JA, Abrahamowicz M, Esdaile JM. Randomized discontinuation trials: utility and efficiency. *J Clin Epidemiol* 1993;46:959–71.
5. Gomberg-Maitland M. Traditional and alternative designs for pulmonary arterial hypertension trials. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:610–6.
6. Gomberg-Maitland M, Frison L, Halperin JL. Active-control clinical trials to establish equivalence or noninferiority: methodological and statistical concepts linked to quality. *Am Heart J* 2003;146:398–403.
7. Fleming TR, Odem-Davis K, Rothmann MD, Li Shen Y. Some essential considerations in the design and conduct of non-inferiority trials. *Clin Trials* 2011;8:432–9.
8. Fleming TR. Current issues in non-inferiority trials. *Stat Med* 2008; 27:317–32.
9. Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, et al. Content validity—establishing and reporting the evidence in newly developed patient reported outcomes (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO Good Research Practices Task Force Report: part 2—assessing respondent understanding. *Value Health* 2011;14:978–88.
10. Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, et al. Content validity—establishing and reporting the evidence in newly developed patient reported outcomes (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO Good Research Practices Task Force Report: part 1—eliciting concepts for a new PRO instrument. *Value Health* 2011; 14:967–77.
11. Temple RJ. A regulatory authority's opinion about surrogate endpoints. In: Nimmo WS, Tucker GT, editors. *Clinical Measurement in Drug Evaluation*. New York, NY: J. Wiley, 1995:3–22.
12. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for industry patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. 2009. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>. Accessed September 6, 2013.
13. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Stat Med* 2012;31:2973–84.
14. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996;125:605–13.
15. National Academies Press. Evaluation of biomarkers and surrogate endpoints in chronic disease. 2010. Available at: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Evaluation-of-Biomarkers-and-Surrogate-Endpointsin-Chronic-Disease.aspx>. Accessed September 5, 2013.
16. Abman SH, Chatfield BA, Hall SL, McMurtry IF. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. *Am J Physiol* 1990;259:H1921–7.
17. Zhao YY, Zhao YD, Mirza MK, et al. Persistent eNOS activation secondary to caveolin-1 deficiency induces pulmonary hypertension in mice and humans through PKG nitration. *J Clin Invest* 2009;119:2009–18.
18. Fagan KA, Tyler RC, Sato K, et al. Relative contributions of endothelial, inducible, and neuronal NOS to tone in the murine pulmonary circulation. *Am J Physiol* 1999;277:L472–8.
19. Champion HC, Bivalacqua TJ, Greenberg SS, Giles TD, Hyman AL, Kadowitz PJ. Adenoviral gene transfer of endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) partially restores normal pulmonary arterial pressure in eNOS-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13248–53.

20. Cooper CJ, Landzberg MJ, Anderson TJ, et al. Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation* 1996;93:266–71.
21. Rossaint R, Pison U, Gerlach H, Falke KJ. Inhaled nitric oxide: its effects on pulmonary circulation and airway smooth muscle cells. *Eur Heart J* 1993;14 Suppl I:133–40.
22. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399–405.
23. Roberts JD Jr., Roberts CT, Jones RC, Zapol WM, Bloch KD. Continuous nitric oxide inhalation reduces pulmonary arterial structural changes, right ventricular hypertrophy, and growth retardation in the hypoxic newborn rat. *Circ Res* 1995;76:215–22.
24. So PP, Davies RA, Chandy G, et al. Usefulness of beta-blocker therapy and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012;109:1504–9.
25. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493–537.
26. Provencher S, Herve P, Jais X, et al. Deleterious effects of betablockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130:120–6.
27. Brimiouille S, Wauthy P, Ewalenko P, et al. Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H1625–30.
28. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: e1–90.
29. Usui S, Yao A, Hatano M, et al. Upregulated neurohumoral factors are associated with left ventricular remodeling and poor prognosis in rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2006;70:1208–15.
30. Bogaard HJ, Natarajan R, Mizuno S, et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182: 652–60.
31. de Man FS, Tu L, Handoko ML, et al. Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:780–9.
32. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachieri JL, Naeije R, van de Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation* 2004;110:1308–12.
33. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1364–9.
34. Maron BA, Zhang YY, White K, et al. Aldosterone inactivates the endothelin-B receptor via a cysteinyl thiol redox switch to decrease pulmonary endothelial nitric oxide levels and modulate pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;126:963–74.
35. Goldsmith SR. Vasopressin receptor antagonists: mechanisms of action and potential effects in heart failure. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2006;73 Suppl 2:S20–3, discussion S30–3.
36. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82: 1724–9.
37. Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, Lenski M, Bohm M, Hoppe UC. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1956–65.
38. Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: a single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1092–100.
39. Stacpoole PW. The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism: clinical and experimental* 1989;38:1124–44.
40. Geraci MW, Moore M, Gesell T, et al. Gene expression patterns in the lungs of patients with primary pulmonary hypertension: a gene microarray analysis. *Circ Res* 2001;88:555–62.
41. Michelakis ED, McMurtry MS, Wu XC, et al. Dichloroacetate, a metabolic modulator, prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats: role of increased expression and activity of voltage-gated potassium channels. *Circulation* 2002;105: 244–50.
42. Archer SL, Fang YH, Ryan JJ, Piao L. Metabolism and bioenergetics in the right ventricle and pulmonary vasculature in pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2013;3:144–52.
43. Barron JT, Gu L, Parrillo JE. Cytoplasmic redox potential affects energetics and contractile reactivity of vascular smooth muscle. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1997;29:2225–32.
44. McMurtry MS, Bonnet S, Wu X, et al. Dichloroacetate prevents and reverses pulmonary hypertension by inducing pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis. *Circ Res* 2004;95:830–40.
45. Guignabert C, Tu L, Izikki M, et al. Dichloroacetate treatment partially regresses established pulmonary hypertension in mice with SM22alpha-targeted overexpression of the serotonin transporter. *FASEB J* 2009;23:4135–47.
46. Fang YH, Piao L, Hong Z, et al. Therapeutic inhibition of fatty acid oxidation in right ventricular hypertrophy: exploiting

- Randle's cycle. *J Mol Med (Berl)* 2012;90:31–43.
47. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation* 1996;93:135–42.
 48. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510–6.
 49. Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselini I, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:534–9.
 50. Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, et al. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1419–25.
 51. Price LC, Wort SJ, Perros F, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:210–21.
 52. Voelkel NF, Tuder RM, Bridges J, Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist treatment reduces pulmonary hypertension generated in rats by monocrotaline. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;11:664–75.
 53. Perros F, Dorfmueller P, Souza R, et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:937–43.
 54. Tuder R, Groves B, Badesch D, Voelkel N. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994;144:275–85.
 55. Loirand G, Guerin P, Pacaud P. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Circ Res* 2006;98:322–34.
 56. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: S20–31.
 57. Fagan KA, Oka M, Bauer NR, et al. Attenuation of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction and hypoxic pulmonary hypertension in mice by inhibition of Rho-kinase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:L656–64.
 58. Abe K, Shimokawa H, Morikawa K, et al. Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. *Circ Res* 2004;94:385–93.
 59. Wang Z, Jin N, Ganguli S, Swartz DR, Li L, Rhoades RA. Rho-kinase activation is involved in hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:628–35.
 60. Nagaoka T, Fagan KA, Gebb SA, et al. Inhaled Rho kinase inhibitors are potent and selective vasodilators in rat pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:494–9.
 61. Nishimura T, Vaszar LT, Faul JL, et al. Simvastatin rescues rats from fatal pulmonary hypertension by inducing apoptosis of neointimal smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1640–5.
 62. McNamara PJ, Murthy P, Kantores C, et al. Acute vasodilator effects of Rho-kinase inhibitors in neonatal rats with pulmonary hypertension unresponsive to nitric oxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;294:L205–13.
 63. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435–45.
 64. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90: 2188–95.
 65. Maruno K, Absood A, Said SI. VIP inhibits basal and histaminestimulated proliferation of human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1995;268:L1047–51.
 66. Gunaydin S, Imai Y, Takanashi Y, et al. The effects of vasoactive intestinal peptide on monocrotaline induced pulmonary hypertensive rabbits following cardiopulmonary bypass: a comparative study with isoproterenol and nitroglycerine. *Cardiovasc Surg* 2002;10:138–45.
 67. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003;111:1339–46.
 68. Leuchte HH, Baezner C, Baumgartner RA, et al. Inhalation of vasoactive intestinal peptide in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:1289–94.
 69. Galie N, Boonstra A, Ewert R, et al. Effects of inhaled avipratil (vasoactive intestinal peptide) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med* 2010:A2516.
 70. Said SI. Vasoactive intestinal peptide in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:786, author reply.
 71. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353:172–87.
 72. Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:493–502.
 73. Dagher R, Cohen M, Williams G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002;8:3034–8.
 74. Cohen MH, Williams G, Johnson JR, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2002;8:935–42.
 75. Grimminger F, Schermuly RT, Ghofrani HA. Targeting non-malignant disorders with tyrosine kinase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:956–70.
 76. Grimminger F, Schermuly RT. PDGF receptor and its antagonists: role in treatment of PAH. *Adv Exp Med Biol* 2010;661:435–46.
 77. Hoepfer 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.

78. Maitland ML, Ratain MJ. Terminal ballistics of kinase inhibitors: there are no magic bullets. *Ann Intern Med* 2006;145:702–3.
79. Gomberg-Maitland M, Maitland ML, Barst RJ, et al. A dosing/ cross-development study of the multikinase inhibitor sorafenib in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:303–10.
80. Hasinoff BB. The cardiotoxicity and myocyte damage caused by small molecule anticancer tyrosine kinase inhibitors is correlated with lack of target specificity. *Toxicology and applied pharmacology* 2010;244:190–5.
81. Chintalgattu V, Ai D, Langley RR, et al. Cardiomyocyte PDGFRbeta signaling is an essential component of the mouse cardiac response to load-induced stress. *J Clin Invest* 2010;120:472–84.
82. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008;112:2500–8.
83. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204–12.
84. Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann Oncol* 2008;19:1613–8.
85. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7: 332–44.
86. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011–9.
87. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12:908–16.
88. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125: 2128–37.
89. Wang XX, Zhang FR, Shang YP, et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1566–71.
90. Zhao YD, Courtman DW, Deng Y, Kugathasan L, Zhang Q, Stewart DJ. Rescue of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension using bone marrow-derived endothelial-like progenitor cells: efficacy of combined cell and eNOS gene therapy in established disease. *Circ Res* 2005;96:442–50.
91. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 750–7.
92. Lumens J, Arts T, Broers B, et al. Right ventricular free wall pacing improves cardiac pump function in severe pulmonary arterial hypertension: a computer simulation analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H2196–205.
93. Hardziyenka M, Surie S, de Groot JR, et al. Right ventricular pacing improves haemodynamics in right ventricular failure from pressure overload: an open observational proof-of-principle study in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Europace* 2011;13:1753–9.
94. Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal life support registry report 2004. *ASAIO J* 2005;51:4–10.
95. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:763–8.
96. de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:997–1002.
97. Olsson KM, Simon A, Strueber M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2173–8.
98. Javidfar J, Brodie D, Wang D, et al. Use of bicaval dual-lumen catheter for adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1763–8, discussion 1769.
99. Javidfar J, Brodie D, Sonett J, Bacchetta M. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation using a single cannula in patients with pulmonary hypertension and atrial septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:982–4.
100. Strueber M, Hoepfer MM, Fischer S, et al. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am J Transplant* 2009;9:853–7.
101. Farber HW, Walkey AJ, O'Donnell MR. Ethical issues associated with globalization of placebo-controlled in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:825–6.
102. Park MH, Rubin LJ. Editor's response to "ethical issues associated with globalization of placebo-controlled trials in pulmonary arterial hypertension." *J Heart Lung Transplant* 2010;29:827–8.

Anahtar sözcükler: Etik; pulmoner arter hipertansiyonu; terapötikler; çalışma tasarımları.

Key words: Ethics; pulmonary arterial hypertension; therapeutics; trial designs.