

Pulmoner arter hipertansiyonu: Epidemiyoloji ve kayıtlar

Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries

**Dr. Michael D. McGoon,* Dr. Raymond L. Benza,† Dr. Pilar Escribano-Subias,‡ Dr. Xin Jiang,§
Dr. Dave P. Miller,|| Dr. Andrew J. Peacock,¶ Dr. Joanna Pepke-Zaba,# Dr. Tomas Pulido,**
Dr. Stuart Rich,†† Dr. Stephan Rosenkranz,‡‡ Dr. Samy Suissa,§§ Dr. Marc Humbert|||**

*Mayo Clinic, Kardiyovasküler Hastalıklar Bölümü, Rochester, Minnesota, ABD;

† Allegheny Genel Hastanesi, Kardiyovasküler Hastalıklar Bölümü, Pittsburgh, ABD;

‡ Madrid Üniversite Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü ve İspanyol Kardiyovasküler Araştırma Ağı, İspanya;

§ Tromboz Tıp Merkezi, Devlet Kardiyovasküler Hastalık Anahtar Laboratuvarı, Fuwai Hastanesi,

Peking Union Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Çin Bilimler Akademisi Tıp Bilimi, Beijing, Çin;

|| ICON Klinik Araştırma, Tıbbi İşler İstatistiksel Analizi, San Francisco, Kaliforniya;

¶ İskoç Pulmoner Vasküler Birimi, Bölgesel Kalp ve Akciğer Merkezi, Glasgow, İngiltere;

Papworth Hastanesi, Pulmoner Vasküler Hastalık Birimi, Cambridge, İngiltere;

** Ulusal Kalp Enstitüsü, Kardiyopulmoner Bölümü, Mexico City, Mexico;

†† Chicago Üniversitesi, Kardiyoloji Bölümü, Chicago, Illinois;

‡‡ Cologne Üniversitesi, Dahiliye Kliniği III, Kardiyoloji Bölümü, Kalp Merkezi, Almanya;

§§ Klinik Epidemiyoloji Merkezi, Jewish Genel Hastanesi, Epidemiyoloji ve Biyoistatistik Anabilim Dalı,

McGill Üniversitesi, Montreal, Quebec, Kanada;

||| Paris-Sud Üniversitesi, Inserm U999, LabEx LERMIT, AP-HP, DHU Thorax Innovation,

Pnömoloji Servisi Bicêtre Hastanesi, Le Kremlin Bicêtre, Fransa

Özet- Pulmoner arter hipertansiyonuyla ilgili kayıtlar hastalığın prezentasyonu ve doğal seyrinin tanımlanması konusunda yardımcı olmaktadır ve prognozun belirlenmesi için bir dayanak oluşturur. 1980'lerde yürütülen verilerinin ilk birikiminden beri, sonraki kayıt veritabanları demografik faktörler, tedavi ve sağkalım hakkında bilgi vermiştir ve farklı alanlardaki ve çevrelerdeki popülasyonlar arasında karşılaştırma yapılmasına izin vermiştir. Tüm PAH alt tiplerinin dahil edilmesi, bu alt popülasyonların karşılaştırılmasını sağlamıştır. Biz burada, PAH kayıtlarının yürütüldüğü temel metodolojiyi tanımlıyoruz, kayıtlar tarafından sağlanan önemli bakış açılarını gözden geçiriyor, yorumu ile ilgili konuları ve sonuçların karşılaştırmasını özetliyor, sağkalım sonuçlarını öngörmede bilgilerin yararlılığını tartışıyoruz. Potansiyel "bias"-önyargı kaynakları, özellikle incident ve/veya prevalent hastaları ve eksik verilerin dahil edilmesiyle ilişkili, ele alınmaktadır. Güncel kayıtların temel gözlemi, çağdaş tedavi çağında sağkalımın, önceki gözlemlere kıyasla iyileşmiş olması ve PAH altpopülasyonları arasında önemli ölçüde değişebilir olmasıdır. PAH'ın devam eden sistematik klinik gözetimi tedavi geliştikçe ve mekanizmaların gelişimi anlaşıldıkça önemli olacaktır. Gecekteki kayıt çalışmalarının yönelimleri ile ilgili konular, pulmoner hipertansiyonun tüm klinik tipleri ve şiddetinde pulmoner hipertansiyonu olan hastaların daha geniş hasta popülasyonlarının ve sürekli küreselleşme ve kayıt veritabanlarının kaydını içerir. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D51-9) ©2013 American College of Cardiology Foundation tarafından.

Summary- Registries of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) have been instrumental in characterizing the presentation and natural history of the disease and provide a basis for prognostication. Since the initial accumulation of data conducted in the 1980s, subsequent registry databases have yielded information about the demographic factors, treatment, and survival of patients and have permitted comparisons between populations in different eras and environments. Inclusion of patients with all subtypes of PAH has also allowed comparisons of these subpopulations. We describe herein the basic methodology by which PAH registries have been conducted, review key insights provided by registries, summarize issues related to interpretation and comparison of the results, and discuss the utility of data to predict survival outcomes. Potential sources of bias, particularly related to the inclusion of incident and/or prevalent patients and missing data, are addressed. A fundamental observation of current registries is that survival in the modern treatment era has improved compared with that observed previously and that outcomes among PAH subpopulations vary substantially. Continuing systematic clinical surveillance of PAH will be important as treatment evolves and as understanding of mechanisms advance. Considerations for future directions of registry studies include enrollment of a broader population of patients with pulmonary hypertension of all clinical types and severity and continued globalization and collaboration of registry databases. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D51-9) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 10.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Michael D. McGoon. Mayo Tıp Fakültesi, Mayo Clinic, E168, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905. e-posta: mmcgoon@mayo.edu.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Kayıtlar benzer hastalık özellikleri olan hasta popülasyonu temsil etmesi amaçlanan tanımlanmış hasta kohortu hakkında bilgi sağlar. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalar ya da PH alt grubunun ve hastalığın etkisinin tanımlanması klinik gözlemsel PH kayıtlarının birincil hedefidir. Farklı risk faktörlerinin değişken seyri aydınlatılabilir. Kayıtlar, üzerine, klinik ilaç çalışmaları gibi diğer önemli klinik araştırma inşa edilebilecek bilginin temelini sağlar.

Kayıt yöntemleri

Tanımlar: Birleşik Devletlerde Sağlık Araştırma ve Kalite Ajansı “tek tip veri toplama, belirli bir hastalık, durum ya da maruziyet tarafından tanımlanan popülasyon için belirlenmiş sonuçları değerlendirmek için gözlemsel çalışma yöntemlerini kullanan ve bir veya daha fazla önceden belirlenmiş, bilimsel klinik, veya politik amaca hizmet eden organize bir sistem” olarak bir hasta kaydı tanımlıyor.^[1] Avrupa İlaç Ajansı “aynı özellikler ile başvuran hastaların listesi. Bu özellik hastalık ya da bir sonuç (hastalık kaydı) ya da spesifik bir maruziyet (maruz kalma ya da ilaç kaydı) olabilir” olarak bir kayıt tanımlıyor.^[2]

Avrupa İlaç Ajansı kohort çalışmalarını “olayın ortaya çıkması için zaman içerisinde takip edilen konuda olay riski olan popülasyon”u içeren olarak tanımlıyor. Kaydın kendisi bir kohortu temsil edebilir.^[2] Sağlık Araştırma ve Kalite Ajansı vaka-kontrol çalışmalarında farklı olarak kohort çalışmalarını spesifik bir kayıt kategorisi olarak tanımlıyor. Kohort terimi kayıt içerisinde bir alt popülasyonunu tanımlamak için de kullanılabilir. Örneğin, bir kayıt hem incident hem de prevalent hastaları içerirse, analizler, amaca bağlı olarak, bu kohortun biri ya her ikisi üzerinde yürütülebilir.

Prevalent terimi önceden tanı konulmuş hastalara ve takip vizitleri ya da tedavileri için bir çalışmaya geri dönen hastalara uygulanabilir. Incident terimi genel olarak, semptomların başlangıcını yeni deneyim etmiş hastaların aksine yeni tanı almış hastaları belirtmek için kullanılır. Bu hastalara tanı gününde incident olarak ve ertesi gün prevalent kabul edilir. Kılavuzlardan hiçbiri incident hastalar için kayıtlarda dahil etme kriterlerini sınırlandıracak öneride bulunmuyor. Hiçbiri açıkça, böyle bir kısıtlamanın sağlıksız olacağını da düşünmüyor. Kılavuzlar dahil etme/dışlama kriterleri hakkında çalışmaya özgü karar vermeye neden olması gereken üç önemli konuyu ele alıyor: 1) genel-

leştirilme ve dikkatlice tanımlanmış hedef popülasyon; 2) Veri toplamanın yapısı ve sürecini tanımlamak için açık amaçlara olan ihtiyaç; 3) GRACE’de (Good Research for Comparative Effectiveness) not edildiği gibi en olası “bias”-önyargı kaynaklarının belirlenmesi ve prensipleri.^[3]

Sağkalım, “bias”-önyargı ve eksik veri. Sağkalım kayıtlardaki en önemli sonuçlardan biridir. Sağkalım eğrisi zaman dilimi net olmalıdır. Prevalent kohortunda kayıt zamanından sağkalım yeni tanı konulmuş hastalara genellenirse taraflı sonuçlara neden olabilir. Zıt olarak, Teşhisten elde edilen sağkalım, tipik kliniği olan prevalent hastalara genellenirse taraflı tahminlere yol açabilir. Ek olarak, kohortlar arasında teşhis yöntemleri ya da semptomdan tanıya olan zaman fark ediyorsa bir incident kohortundaki sağkalım tahminleri diğer incident kohortuna genellenemeyebilir.

Hastanın çalışmada olmadığı zamanı içeren bir risk dönemi tanımlamak asla uygun değildir. Böyle yapmak, hastaların çalışma öncesi dönemde hayatta kaldığı garantilenmiş olduğu, için ölümsüz zaman “biasına”-önyargısına neden olur.^[4] Ölümsüz zaman “biasına”-önyargısı ve sağkalım “biası”-önyargısı arasındaki önemli bir fark ölümsüz zaman “biası”-önyargısı doğru bir şekilde genelleştirilmiş olabilen herhangi bir uygun popülasyonda ortaya çıkmayacak olmasıdır. Diğer yandan, sonuçlar dikkatsizce incident hastalara genellenmediğinden, sağkalım “biası”-önyargısı, seçim “biasının”-önyargısının, bir şekli, bu kadar uzun doğru genellemeyi engellemez.

Randomizasyon yokluğundan dolayı, seçim “biasından”-önyargısından, daha çok karıştırıcı “bias”-önyargı, genellikle kayıtların aşıl topuğudur, oysaki geniş kohortlara genelleştirme sıklıkla en büyük zorluklardan biridir. Sonuç olarak, kılavuzlar dahil etme/dışlama kriterleri için spesifik kurallar önermez, Bunun yerine hedef popülasyon, çalışma amaçları ve “biasın”-önyargısının, önlenmesinin çalışma tasarımı kararlarına rehberlik etmesi gerektiğini önerirler.

Spesifik klinik testler genellikle zorunlu olmadığı için eksik veri kayıtlarda yaygın bir metodolojik

Kısaltmalar:

6DYM	6 dakika yürüme mesafesi
CRF	Vaka bildirim formu
KTEPH	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
PAH	Pulmoner arter hipertansiyonu
PH	Pulmoner hipertansiyon
PPH	Primer pulmoner hipertansiyon

sorundur. Eksik verisi olan hastaların casewise silinmesi seçim “biasına”-önyargısına, neden olabilir. Gerçek uygulamada çoğu hastanın düzenli aralıklarda eksiksiz test kayıtları olsa, casewise silmeyi kullanan analizlerin sonuçları onlara genelleştirilemez. Birden fazla itham^[5] ya da ayrı bir kategori olarak eksikleri telafi etme alternatif yaklaşımlardır. Risk faktörlerinden daha çok, sonuç bilgileri eksik olduğunda, case-wise silme daha büyük “biaslara”-önyargılara neden olabilir, fakat sonuç ithamları genellikle arzu edilmez. Takip sırasında kaybedilen hastalar kayıp olduğu sürede sansürlenmelidir. Bir olayın raporlandığı zamanı içeren ve olayın raporlanmadığı zamanı dışlayan kayıp zamanını belirlemek için dikkat edilmelidir.

Güncel pulmoner arter hipertansiyon kayıtları. Pulmoner arter hipertansiyon (PAH) kayıtları, yeni ve önceden tanı konulmuş hastalarla ilgili farklı dahil etme ve dışlama kriterlerini kullandı. Lee ve arkadaşları^[6] Birleşik Krallık ve İrlanda kayıtlarında olduğu gibi, sağkalım analizlerini incident hastalarla sınırlandırma lehinde tartıştılar. Oysaki, Miller ve arkadaşları^[7] risk sınıflandırmasının ve sol kesilmeyi hesap eden gecikmiş giriş modelinin, PAH kayıtlarında prevalent hastalarını dışlamak için tercih edilebilir olduğunu savundu. Hastalar çalışma öncesi ortaya çıkan olaylar nedeniyle dışlanmışsa, popülasyonun sola kesilmiş olduğu söylenir. Çalışmanın başlangıcından önce ölen hastalar dışlanır, halbuki çalışmaya kadar yaşayan hastalar dahil edildiğindeki sağkalım noktasından dahil edilirler. Tanıdan sağkalım analize etme yaklaşımı, yeni ve önceden tanı konulmuş hastaları kullanarak, U.S REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) protokolünde, Fransız Kaydında olduğu gibi kullanıldı.^[8-10] Humbert ve arkadaşları ve Benza ve arkadaşları tarafından, hem incident^[9] hemde prevalent^[10] hastaları kullanarak tanıdan sağkalım tahmin edildi ve sağkalım tahminleri incident hastalara sınırlı sağkalımla karşılaştırılabilir.^[11] Not olarak, uyumsuz yüksek kama basınçlarının (pulmoner arter kama basıncı, 16-18 mmHg arasında değişen) dahil edilmesi tartışmalıdır, bununla birlikte, bu hastalar bireysel analizlerde dahil edilebilir ya da dışlanabilir ve farklılıklar değerlendirilebilir.^[12]

Analiz: Veri ile ne yapılabilir ve ne mümkün değildir? Tasarım ve kayıtların yapılmasıyla ilgili literatür klinik çalışmalarda kadar geniş olmasa da, gözlemsel araştırmacılar güncel kılavuzları gözden

geçirerek başlamalıdır.^[3,13,14] Uygulama kalıplarını tanımlama, popülasyonları tanımlama, hastalık yükünü değerlendirme ve risk sınıflandırma araçları geliştirme için kayıt verileri faydalıdır. Karşılaştırma etkinliği için kayıt veri kullanımı muhtemelen en tartışmalı çalışma amacıdır.^[15,16] Agresif tedavi genellikle en ağır durumdaki hastalar için ayrılacağı için, en kötü sonuçlar bu hastalar arasında çıkacaktır, böylece etkinlik değerlendirmesi karıştırılır. Sonuçların ve eğilim skorlarının çok değişkenli risk ayarlı modellerini eşleştirme, tüm karıştırıcı değişkenler belirlenmiş ve ölçülmüşse, etkili olabilir. PAH'ta, önemli potansiyel karıştırıcıların hepsinin değil fakat çoğunun, son 10 yılda risk faktörleri üzerine yayınlanmış geniş araştırmalar sayesinde başarılı bir şekilde tanımlanması mantığa uygundur. Yine de tüm önemli karıştırıcıların tedavi seçimi sırasında ölçümü olası değildir. Tedavi kararı ve tedaviye başlama arasındaki değişken zamanlı gecikme, karşılaştırmalı bir etkililik analizinin içine girmek için potansiyel ölümsüz zaman “biasını”-önyargısını artırır.

Finansman. Birçok sayıda faktör gözlemsel çalışmalarını, randomize çalışmalardan daha az pahalı yapabilir. Hasta genellikle, geniş dahil etme kriterleri ve az sayıdaki katılım engeli sayesinde daha hızlı yedeklenirler. Genellikle zorunlu tedavi ya da testler yoktur. Risk temelli yer izlem yaklaşımı tam kaynak belge doğrulanması ihtiyacını azaltır. Kayıtların bazı özellikleri onları daha pahalı yapar. Bunlar; uzun dönem takip ve çoklu çalışma amaçları ile ilişkili analiz gereksinimleridir. Yer koordinatörleri için fon, proje yönetimi, yüz yüze toplantılar, veri yönetimi ve istatistiksel analiz büyük maliyetlerdir. Çalışmalar sanayi sponsorluğu aldığında, sponsor ve danışmanlar arasındaki ilişki açıkça tarif edilmelidir ve sözleşmede belirtilecek veri sahipliği ve veri ulaşım kuralları içi benzer şekilde önemlidir. “Conflict of interest” açıklanması önemlidir. Fakat sanayi, hasta ve bilimsel topluluğun çıkarlarının tam olarak sıraya konulmasıyla birlikte bir çok önemli bilimsel amaç vardır.

Büyük kayıtların özellikleri

Bazal. 11 büyük kaydın özellikleri Tablo 1’de gösterilmektedir.^[17-39] Altı ülke sunuldu. Tüm kayıtlar idyopatik ve kalıtsal PAH olan hastaları dahil etti. 7 tanesi PAH ve 1 tanesi de KTEPH (PH Grup 4) dahil etti. Her bir kayıttaki hastaların sayısı 72-3515 arasında değişti ve katılan merkezi sayısı da 11a 55 arasındaydı. Tablo 2 hastaların bazal başvuru özelliklerini içeriyor.

Tablo 1. Farklı ülkeler ve zaman dönemlerinden PAH kayıtlarının genel bilgisi

Kayıt (Ref. #)	Çalışma Kohortu	Çalışma tasarımı ve zaman periyodu	Merkez sayısı	Hasta sayısı	İnsidans/Prevelans	Baskın PAH Etiyolojileri
U.S. NIH ^[17,18]	IPAH	Prospektif, 1981–1985	32	187	NA	NA
U.S. PHC ^[19]	Grup 1 PH, yaş >18 yıl	Retrospektif, 1982–2004; Prospektif, 2004–2006	3	578	NA	IPAH, 48%; CTD-PAH, 30%;
İskoç-SMR ^[20]	Grup 1 PH (IPAH, CHD-PAH, ve CTD-PAH), yaş 16–65 yıl	Retrospektif, 1986–2001	NA	374 PAH,	7.6/26 vaka/MAI IPAH, 2.6/9 cases/MAI	IPAH, 47%; CTD-PAH, 30%; CHD-PAH, 23%
French ^[8,21,22]	Grup 1 PH, yaş >18 yıl	Prospektif, 2002–2003	17	674	PAH, 2.4/15 vaka/MAI;	IPAH, 39%; CTD-PAH, 15% (SSc, 76%); IPAH, 1.0/5.9 vaka/MAI CHD-PAH, 11%
Çin ^[23]	IPAH ve HPAH	Prospektif 1999–2004	1	72	NA	NA
U.S. REVEAL ^[9,24-33]	Grup 1 PH	Prospektif 2006–2009	55	3,515 (yaş >3 ay)	PAH, 2.0/10.6 vaka/MAI IPAH, 0.9 vaka/MAI	IPAH, 46%; CTD-PAH, 25% (SSc 62%); CHD-PAH, 10%
Spanişli ^[34]	Grup 1 PH ve KTEPH, yaş >14 yıl	Retrospektif, 1998–2006; prospektif, 2007–2008	31	PAH, 866; KTEPH, 162	PAH, 3.2/16 vaka/MAI; IPAH, 1.2/4.6 cases/MAI	IPAH, 30%; CTD-PAH, 15% (SSc 61%); CHD-PAH, 16%
UK ^[6,35]	IPAH, HPAH, ve anoreksijenle ilişkili PAH	Prospektif, 2001–2009	8	482	1.1/6.6 vaka/MI	NA
Yeni Çin Kayıt ^[36,37]	Grup 1 PH, yaş >18 yıl	Prospektif 2008–2011	9	956	NA	CHD-PAH, 43%; IPAH, 35%; CTD-PAH, 19% (SLE, 51%; SSc, 9%)
Mayo ^[38]	Grup 1 PH	Prospektif, 1995–2004	1	484	NA	IPAH, HPAH 56%; CTD-PAH, 24%, other, 20%
Comperat ^[39]	IPAH, yaş >18 yıl	Prospektif, 2007–2011	28	587	NA	IPAH, 100%

KKH: Konjenital kalp hastalığı; CTD: Bağ dokusu hastalığı; KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon; HPAH: Kalıtsal pulmoner arter hipertansiyon; IPAH: İdiyopatik pulmoner arter hipertansiyon; MAI: Milyon erişkin nüfusu; MI: Milyon nüfus; NA: Mevcut değil; NIH: Ulusal Sağlık Enstitüleri; PAH: Pulmoner hipertansiyon; PHC: Pulmoner hipertansiyon; PHC: Pulmoner hipertansiyon; SMR: İskoç morbidite kaydı; SSc: Sistemik skleroz.

Tablo 2. Farklı ülkeler ve zaman dönemlerinden PAH kayıtlarının demografik, klinik ve hemodinamik karakteristikleri

Kayıt (Ref. #)	Yaş (yıl)		Kadın (%)		DSÖ III/IV (%)		6DYM (m)		RAP (mmHg)		mPAP (mm Hg)		PVRI (U.m ²)	
	PAH	IPAH	PAH	IPAH	PAH	IPAH	PAH	IPAH	PAH	IPAH	PAH	IPAH	PAH	IPAH
U.S. NIH ^[17,18]	NA	36±15	NA	63	NA	75	NA	NA	10±6	NA	60±18	NA	26±14	
U.S. PHC ^[9]	48±14	45±14	77	75	80	80	NA	11±7	11±7	52±14	56±13	NA	NA	
İskoç-SMR ^[20]	52±12	49±11	70	62	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
French ^[9,21,22]	50±15	52±15	65	62	75	81	329±109	328±112	8±5	9±5	55±15	56±14	21±10	
Chinese ^[23]	NA	36±12	NA	71	NA	61	NA	NA	13±6	NA	69±19	NA	NA	
U.S. REVEAL ^[8,24-33]	50±14	50±15	80	83	56	55	366±126	374±129	9±6	10±6	51±14	52±13	21±13	
Spanish ^[64]	45±17	46±18	71	73	69	70	363±120	382±117	9±5	8±5	54±16	55±15	NA	
UK ^[6,35]	NA	50±17	NA	70	NA	84	NA	292±123	NA	10±6	NA	54±14	NA	
Yeni Çin Kaydı ^[36,37]	36±13	38±13	70	70	54	66	378±125	353±127	8±5	8±6	63±20	63±15	25±14	
Mayo ^[38]	52±15	52±15	75	76	55	56	329±125	344±125	13±6	13±6	53±13	55±12	NA	
Compera ^[39]	NA	65±15	NA	60	NA	91	NA	293±126	NA	8±5	NA	44±12	NA	

Değerler frekans (kadın, DSÖ fonksiyonel sınıf) ve ortalama ±SD olarak verilmiştir (yaş, 6DYM, ve hemodinamik değişkenler). 6DYM: 6 dakika yürüme mesafesi; mPAP: Ortalama pulmoner arter basıncı; PVRI: Pulmoner vasküler direnç endeksi; RAP: Ortalama sağ atriyum basıncı; SMR: İskoç morbidite kaydı; DSÖ: Dünya Sağlık Organizasyonu; diğer kısaltmalar Tablo 1'deki gibidir.

Sonuç. Tablo 3 bildirilen süredeki sağkalımı gösteriyor. Genel olarak, tedavi seçenekleri arttıkça sağkalım düzelmektedir. U.S. REVEAL'den elde edilen bilgiler, geçerli ortalama sağkalımın U.S. NIH kayıtlarında primer pulmoner hipertansiyonda (PPH, şimdi idyopatik/kalıtsal PAH olarak adlandırılıyor) 2,8 yıl, PAH(10) hastalarında 7 yıl olduğunu gösteriyor.^[17]

Modern yönetim döneminde PAH'ın değişen fenotipi

Kayıtlar PAH hastalarında fenotip ve epidemiyoloji hakkındaki önemli bilgiler sağlıyor. Not olarak, son dekadlarda PAH fenotipinde dikkate değer değişiklikler gözlemlenmektedir. Bunlar yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar ve sağkalım ile ilgili önemli değişiklikleri içeriyor (Tablo 2 ve Tablo 4).^[6,9,19,27,34,37,40] 1981'de oluşturulan ilk kayıttaki idyopatik PAH hastalarının ortalama yaşı 36±15 idi.^[18] PAH şuanda sıklıkla daha yaşlı hastalarda teşhis ediliyor ve güncel kayıtlardaki tanı anındaki ortalama yaş 50±14 ve 65±15 arasındadır (Tablo 2). Bundan başka, kadın baskınlığı kayıtlar arasında oldukça değişkendir ve yaşlı hastalarda olmayabilir^[39] ve sağkalımın zamanla düzeldiği görünüyor (Tablo 3). Bu farklılıkların hastalığın kendisiyle ilgili değişikliği yansıtmadığı bilmek için, PH kayıtlarını etkileyen tüm “biasların”-önyargıların belirlenmesi ve PAH fenotipinin gerçekten değiştiği sonucuna varmadan önce kayıtlar arasında nasıl fark ettiğinin belirlenmesi gerekir.^[41] Herhangi bir kayda bakıldığında, hedef popülasyon, erişilebilir popülasyon, amaçlanan ve gerçekten çalışılan popülasyon arasında farklılıkların belirlenmesi gereklidir. Hedef popülasyonun gerçek popülasyonu nasıl temsil ettiği, kaydın nasıl genelleştirilebilir olduğudur.

Fenotip değişimi içi potansiyel bir açıklama, belki, etkili tedavilerin mevcut olduğu gibi, modern tedavi çağındaki artmış PAH farkındalığıdır. PPH, Başlangıç U.S. NIH kaydı zamanında, genç kadın hastaları etkileyen nadir bir hastalık olarak kabul edildiği için, daha yaşlı hastaların erkek ve o zamanda tanısı kabul edilmemesi olasıdır. Toplumdaki uzman olmayanlar arasında bu kayıt farkındalığının olmayışı ve Doppler ekokardiyografi gibi yaygın tarama araçlarının olmayışı “biaslı”-ön yargılı kayıt oluşturmaya neden olan diğer faktörlerdir. Şu günlerde, çoğu batı ülkeleri yaşlandığı

Tablo 3. Farklı ülkeler ve zaman dönemlerinden PAH kayıtlarının sağkalm verileri

Kayıt (Ref. #)	Çalışma kohortu	1 yıl (%)			2 yıl (%)			3 yıl (%)			4 yıl (%)		
		PAH	IPAH	IPAH	PAH	IPAH	IPAH	PAH	IPAH	PAH	IPAH	PAH	IPAH
U.S. NIH ^[17,18]	Inc	NA	68	NA	NA	NA	48	NA	NA	NA	NA	34	
U.S. PHC ^[19]	Prev ve Inc	84	NA	NA	NA	NA	NA	67	NA	58	NA	NA	
Fransız ^[9,21,22]	Prev ve Inc	Ent 87 Prev 88 Inc 88	Ent 83 Prev 89 Inc 89	Ent 67 Prev 77 Inc 68	Ent 76 Prev 79 Inc 65	Ent 67 Prev 71 Inc 51	Ent 58 Prev 69 Inc 55	Ent 67 Prev 71 Inc 51	Ent 58 Prev 69 Inc 55	NA	NA	NA	
Çin ^[23]	Inc	NA	68	57	NA	NA	39	NA	NA	NA	NA	21	
U.S. REVEAL ^{[9,24-33]†}	Prev ve Inc	85	91	NA	NA	68	74	68	74	57	65	65	
İspanyol ^[34]	Prev ve Inc	NA	89	NA	NA	NA	77	NA	77	NA	68	68	
UK ^[6,35]	Inc	79*	93	84	68*	57*	73	57*	73	NA	61	61	
Mayo ^[36]	Prev ve Inc	81	NA	NA	NA	61	NA	61	NA	48	NA	NA	
Compera ^[39]	Inc	NA	Ent 92	Ent 83	NA	NA	Ent 74	NA	Ent 74	NA	NA	NA	
		≤ 65 yıl, 96	≤ 65 yıl, 91	≤ 65 yıl, 83	≤ 65 yıl, 91	≤ 65 yıl, 83	≤ 65 yıl, 83	≤ 65 yıl, 83	≤ 65 yıl, 83	≤ 65 yıl, 83	≤ 65 yıl, 83	≤ 65 yıl, 83	
		>65 yıl, 90	>65 yıl, 79	>65 yıl, 68	>65 yıl, 79	>65 yıl, 68	>65 yıl, 68	>65 yıl, 68	>65 yıl, 68	>65 yıl, 68	>65 yıl, 68	>65 yıl, 68	

*Sağkalm verileri yalnızca IPAH ve CTD-PAH hastalarından hesaplanmıştır. ABD REVEAL için veriler diyagnostik sağ kalp kateterizasyonu zamanından alınmıştır. Ent: Tüm çalışma popülasyonu; Inc: Incident ya da yeni tanı konulan hastalar; Prev: Prevalent ya da önceden tanı konulan hastalar; diğer kısaltmalar Tablo 1'deki gibidir.

için, PAH aşlında, yaşlı hastalarda daha sık tespit edilebilir. Bununla birlikte, PAH ve PAH olmayan PH (özellikle korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği [HFpEF] nedeniyle oluşan postkapiler PH) arasında, özellikle yaşlı hastalarda güncel tanımlamaların belirsizliği ve pulmoner arter kama basıncı ölçümündeki zorlukların sonucu olarak, olası yanlış sınıflandırma konusunda dikkatli olunmalıdır.

Çin ve diğer gelişmekte olan ülkelerdeki kayıtlar U.S. NIH Kaydındaki çalışmalara benzer demografik ve karakteristik özellikler gösteriyor.^[23] Fenotipteki bazı farklılıklar hastalığın farklı şekillerde ortaya çıkışından daha çok sağlık hizmetleri ile ilişkilidir. Bununla beraber, PAH kayıtlarındaki sistematik yan tutmanın (bias) spesifik kaynakları şunlardır: 1) Modern kayıtlarda değişik bir hasta spektrumunun dahil edilmesine neden olan PH sınıflamasındaki değişiklikler; 2) bilginin daha geliştirilmesi ve yaygınlaştırılmasını sağlayan akademik hekimler tarafından PH'da değişen ilgi alanları; 3) ilaç temsilcilerinden eğitimle birlikte, kullanılabilirlik durumu ve etkili tedavinin pazarlaması sayesinde klinisyenler tarafından PH farkındalığının artması.^[42] 4) uzman merkeze başvurularının etkileyebilecek şekilde hastalar tarafından tıbbi bilgiye daha kolay ulaşım; ve öncesinde şüphe olmadan bile hastalığın tanınmasını sağlayan noninvazif tekniklerin (Doppler ekokardiyografi) yaygın kullanımı ve böylece artmış hastalık prevalansı algısına yol açar.^[43] Bu nedenle modern kayıtlarda PH hastalarının değişen fenotipinin potansiyel olarak hastalığın kendisinden bağımsız olduğu görülüyor.

İlgili kayıt verilerine dayanarak öngörü ve prognoz

U.S. NIH Kaydı prognostik eşitlik geliştiren ilk kayıttı. Bu eşitliğin güncel tedavi çağında kullanımının bazı kısıtlamaları vardır; grup 1 PAH'tan daha çok tedavi edilmiş PPH'ın doğal seyri için bilgi sağlar. Çalışmalar arasında, hastalığın etiolojisi, cinsiyet ve sağ kalp fonksiyonunu yansıtan faktörleri içeren şartıcı bir homoloji göster-

Tablo 4. Sağkalımın çok değişkenli prediktörleri

Kategori	Risk atışı	Riskin azalması
Demografikler	Cinsiyet (erkek) ve yaş etkileşimi (>65 yıl) [9,27,33,40] Yaş ^[6,19] Erkek ^[6,9,27,34] Etiyoloji: CTD, ^[6,19,27,34,37,40] PoPH, ^[6,34,40] ; HPAH, ^[27,40] ; PVOD ^[6,34]	
Fonksiyonel kapasite	Daha yüksek NYHA/DSÖ sınıfı ^[23,40,19,27,34,37] Daha düşük 6DYM ^[6,9,27,40]	Daha düşük NYHA/DSÖ sınıfı ^[19,27] Daha yüksek 6DYM ^[6,9,27]
Laboratuvar ve biyobelirteçler	Daha yüksek BNP ya da NT-proBNP ^[27,40] Daha yüksek kreatinin ^[27,40]	Daha düşük BNP ya da NT-proBNP
Görüntüleme	Eko: perikardiyal efüzyon ^[27,37,40]	
Akciğer fonksiyon çalışmaları	Daha düşük tahmini DLCO ^[27,37,40]	Daha düşük tahmini DLCO
Hemodinamikler	Daha yüksek mRAP ^[6,19,27,34,40] Daha düşük CO ya da CI ^[6,9,34] Daha yüksek PVR ya da PVRI ^[27,40]	Daha yüksek CO ya da CI

BNP: B-tipi natriüretik peptid; CI: Kardiyak endeks; CO: Kardiyak debi; DLCO: Karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi; Eko: Ekokardiyografi; HPAH: Kalıtsal Pulmoner arter hipertansiyonu; m RAP: Ortalama sağ atriyum basıncı; NT-proBNP: N-terminal pro B-tipi natriüretik peptid; NYHA: New York Kalp Derneği; PoPH: Portopulmoner hipertansiyon; PVOD: Portopulmoner hipertansiyon; PVR: Pulmoner vasküler direnç; PVRI: Pulmoner vasküler direnç endeksi; diğer kısaltmalar Tablo 1 ve 2'de olduğu gibidir.

ren daha yakın zamandaki kayıtlar (Tablo 1-3) sonuç öngörülerini (Tablo 4) belirledi.

Prognostik Denklemler ve Hesaplayıcılar. Kayıtların dördünde (U.S. REVEAL, U.S. Pulmonary Hypertension Connection Registry, French registry, and U.K. registry), çok değişkenli analizler prognostik denklemlerin (U.S. REVEAL, U.S. Pulmonary

Hypertension Connection Registry, French registry) ya da hesaplayıcıların (U.S. REVEAL, U.K. registry) geliştirilmesine neden oldu (Tablo 5). Kayıt sırasındaki birleşik incident ve prevalent kohortundaki U.S. REVEAL denklem türetimine rağmen, denklem tanı anında test edildiğinde eşit prognostik gücü olduğu gösterildi ve tüm incident popülasyonunda^[40] doğrulandı ve ve diğer enstitülerdeki farklı PH popülas-

Tablo 5. PAH'ta sağkalım olasılığı için prognostik denklemleri

Kayıt(Ref. #)	Denklem	C endeksi
U.S. NIH* ^[17]	$P(t)=H(t)A(x,y,z)$	0.588
Fransız† ^[21]	$P(t;x,y,z)=H(t)A(x,y,z)$	0.57
PHC‡ ^[19]	$P(t)=e^{-A(x,y,z)t}$	Hesaplanmamış
REVEAL§ ^[27]	$P(1-yıl)=S0(1)\exp(Z'\beta\lambda)$	0.772

*H (t)=0.88 - 0.14t+0.01t²; A (x, y, z)= e^(0.007325x + 0.0526y-0.3275z); x: Ortalama pulmoner arter basıncı; y: Sağ atriyum basıncı; ve z: Kardiyak endeks demek. †H (t)=bazal sağkalım= e^(a + b.t), a ve b çok değişkenli Cox orantısal risk modelinden tahmin edilen parametreler ve t yıllar içinde tanıdan ölçülen zaman; A (x, y, z)=x tanı anında yürünen mesafe(m), y=kadınsa 1=erkekse 0 ve z=tanı sırasında kardiyak debi(l/dak.); A (x, y, z)=e^{-(C.X + d.y + e.z)}, c ve d parametreleri Cox orantısal risk modelinden elde edildi. ‡ P (t) sağkalım olasılığı, t yıl içindeki zaman aralığıdır, A(x, y, z)= e^(-1.270-0.0148x + 0.0402y-0.361z), x=ortalama pulmoner arter basıncı, y=sağ atriyum basıncı, z= kardiyak endeks. §S0 (1) bazal sağ kalan fonksiyonudur (0,9698), Z'β doğrusal bileşendir ve λ daralma katsayısıdır (0,939). C endeksi= konkordans endeksi; REVEAL=Erken ve Uzun-Dönem PAH Hastalığının Yönetim Kaydı; diğer kısaltmalar Tablo 1'de olduğu gibidir.

yonlarında.^[38,44,45] U.K. prognostik skoru sadece U.K. kaydından retrospektif olarak alınan ikinci bir incident hasta grubunda doğrulandı (sadece İskoç kaydından kaynaklı). Fransız kaydı ve U.S. REVEAL denklemlerinin, U.S. ve Fransız kaydından eşleşen hastalarda test edildiğinde yeterli prediktif gücü olduğu gösterildi.^[46,47] Bununla birlikte, her bir kayıttan olan ilgili eşli hastalarda test edildiğinde Fransız kaydının U.S. REVEAL'den daha düşük kalibrasyonu vardı. U.S. REVEAL'in hem UK hem de İspanyol kayıtlarında iyi kalibrasyonu olduğu belirtildi. Halbuki Fransız kayıt denklemi, bu popülasyonda ölüm riskini hafifçe olduğundan fazla tahmin ediyor gibi görünüyor. Bunun için bir açıklama, U.S. REVEAL'in aksine, Fransız kayıt denkleminin, PAH için oral terapilerin yaygın erken kullanımından kısmen önceki dönemde, 2002/2003 yıllarında katılan hastaların kohortunda hesaplanmamış olmasıdır. Yeni ya da önceden tanı konulmuş hastaların mortaliteye göreceli katkısı hakkındaki daha erken tartışmalar ve endişelerin sırasıyla, en aza indirildiği ve bu popülasyonların her birindeki bireysel risk profillerinin tüm katkıları tarafından gölgede bırakıldığı aynı zamanda belirgindir. Başka bir ifadeyle, yeni tanı konulmuş hasta yeni bir tanı alıyor olmasından değil, fakat daha çok, önceden tanı konulmuş hastalardan daha geniş risk faktör oranına sahip oldukları gerçeği nedeniyle "bağımsız olarak" ölüm riski altında değildir.^[7,21]

Gelecekteki yönelimler

Diğer PH grupları ve yeni giriş kriterlerine genişletme. PH sınıflamasının grup 2 (sol kalp hastalığına bağlı PH) ve grup 3'e (kronik akciğer hastalığına bağlı PH) ait olan hastalar klinik uygulamanın artan bir kısmını temsil ediyor ve demografik faktörler ve PH popülasyonundaki bu segmentin klinik seyri hakkında orantısız olarak az bilgi vardır. Bu kayıt veritabanı metodolojisinin bu gruplar için kullanılabileceğini gösteriyor. Non-PAH içeren potansiyel kayıtlarının yapısı sorunludur. Herhangi bir kayıt analizler için ekstre edilebilen alt grupları (yani, interstisyel akciğer hastalığı, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ya da sol ventrikül EF'si korunmuş kalp yetersizliği ile ilişkili PH) tanımlayan PH'ın herhangi bir tipindeki hastaları kapsayabilir. Bu modelin bir avantajı, tüm hastaların aynı yerden alınması ve kayıt kalıpları, yer ve takip farklılıkları için en az ayarla kohortlar arasında direkt karşılaştırmaya izin vermesidir. Çoğu hastanın tüm grupların

karakterizasyonu için yeterli kohort boyutu sağlamak için kayıtlı olması gerekmesi ve tek vaka rapor formu (CRF) tüm hasta kohortları için uygun olmaması dezavantajlarıdır. ASPIRE (Assessing the Spectrum of Pulmonary Hypertension Identified at a Referral Centre Registry) kaydı, tek uzmanlı sevk merkezinde, PH hastalarının, kronik pulmoner pulmoner hastalık diğer eşlik eden hastalıklar gibi ilişkili hastalıkları olan PH'ın spesifik tanımlamalarına izin veren 5 PH grubu arasındaki spektrumu değerlendirmek için girişimde bulundu.^[48,49] Bununla birlikte, bu yaklaşım sevk merkezinde görülen hastaların sadece alt grubunu açıklıyor ve toplumdaki hastaların özelliklerinden farklılık gösterebilir. Alternatif bir model, daha az beklenen bir maliyetle odaklı CRF'ler kullanarak, ilgilenen spesifik hastalık başlıkları etrafında ayrı kayıtlar geliştirmek olacaktır. Bu başarılı bir şekilde KTEPH için önerilmiştir.^[50]

İlgilenilen hastalık alanından bağımsız olarak, amacın, kesin tanımlanmış hastalık (seçenek 1) hakkında bilgi elde etmek ya da, başlangıcı ve doğal seyri (seçenek 2) bağlamında, kohezif bir şekilde belirtilmiş hastalığı neyin tanımlayacağını belirlemek için daha belirsiz olarak tasvir edilmiş hastalık popülasyonunu incelemek olup olmadığıyla ilgili sorunun ele alınması gerekir. Seçenek 1 hastalık kriterlerinin kesin olduğunda en uygun seçenektir, oysaki seçenek 2 hastalığın tanımının birçok sürekli parametreye bağlı olduğu durumlarda uygun olabilir. PH ikinci kategoriye uyuyor; Tanım dışında olan ve klasik hastalık tanımlarını karşılayan hastalar arasında hastalığın pre-antozonunun seyri açısından gerçek homojensizlik olup olmadığını incelemek için bir kayıt (U.S. REVEAL) düzenlenmiştir.^[12] Bu yaklaşımın hastalığın anlamlı ayraçlarının neler olduğuyla ilgili bakış açısı sağlama potansiyeli vardır.

Risk altındaki popülasyon kohortları. Popülasyondaki tüm PH hastaları bir kayda alınmadıkça, önceden belirlenmiş bir popülasyonda hastalığın prevalansının ve insidansının tahmini mümkün değildir. Bir popülasyonda PH gelişme şansını anlamak risk altındaki popülasyon PH'ın ortaya çıkışını tespit etmek için sistematik olarak gözlemlenmesi gerekir. Bilinen BMPR2 mutasyonları, ≥ 2 aile üyesinde PH olan, sistemik sklerozu, siroz ve portal hipertansiyonu, geçmiş ya da mevcut metamfetamin kullanımı, 20-25 mmHg ortalama pulmoner arter hipertansiyonu ya da sadece egzersiz sırasında PH gözlemlenen hastaları içeren

klirik açıdan faydalı bilgileri elde etmek için PH gelişme riski olan ilgili popülasyonun örnekleri sistematik veri toplamasını olası yapıyor.

Sonucun belirleyici olabilecek tüm faktörler tahmin edilemeyeceği için, bilgiler geliştikçe, kayıtlar, gelecekteki ilerlemeleri araştırmak ve uyum sağlamak için dizayn edilmelidir. Bu, CRF'lerin zaman içinde kodlama değişkenlerindeki değişikliklere izin vermek için yeterince akıcı olmasını gerektirir, fakat, daha önemlisi, katılımcıların kan ve dokularının toplanması ve depolanmasını zorunlu kılar. Böylece, biyobelirteç ve genetik bağıntıların klinik fenotip ekspresyonu için hem şuanda hem de gelecekte incelenebilir.

Kayıtların/işbirliğinin küreselleşmesi. PH profili dünya genelinde değişmektedir ve çevreler, popülasyon demografikleri ve sağlık hizmetlerini sunma sistemleri arasındaki karşılaştırma PH'nin nasıl en iyi teşhis edilmesi ve farklı koşullar altında nasıl tedavi edilmesiyle ilgili hipotezlerin geliştirilmesine izin verebilir. Buna göre, dünya çapında kayıtları klinik verilerin sistematik edinimi istenen bir amacı temsil eder.^[51] Bu ortak noktaları ve farklılıkları tespit etmek PH tiplerine daha geniş bir bakış açısı sağlayacaktır ve PH'nin herhangi bir alt sınıflandırması ile hastaların sayısını arttıracaktır.

Kayıtlar arasındaki ortak çabalar bu gözlemler hakkında hipotezler oluşturmak için yararlıdır ve çalışma tasarımı, hasta tespiti, giriş kriterleri ve izlemedeki farklılıklar nedeniyle bir ölçüde engellenmiştir. Daha düzgün tasarlanmış ve düzenlenmiş kayıt veri toplama ve analizi büyük olasılıkla daha tutarlı gözlemler ve sonuçlar verecektir.

Zihinlerdeki soru, PH kaydına küresel yaklaşmanın istenip istenmediği kadar çok değil, fakat nasıl elde edilebileceğidir. Çeşitli model kabul edilebilir: 1) Tek bir yönlendirme komitesi başkanlığında birleşik finansman kaynağı olan bir tek genel kayıt; 2) farklı finansman kaynakları ve ayrı yönlendirme komiteleri ile ulusal ya da bölgesel kayıtlar, fakat bir ortak (ya da örtüşen) CRF ve karşılaştırılabilir kayıt ilkelelerini kullanarak; ya da 3) Post hoc işbirliği sırasında, mümkün olduğu ölçüde farklılıklar için ayarlamaları kullanarak karşılaştırılabilen ayrı CRF'leri kullanan bağımsız olarak geliştirilmiş ve çalışan veritabanları. Bunlardan, model 2, işbirliği ve uygulanabilirlik arasındaki en iyi uzlaşma gibi görünüyor.

Kayıtlar PH anlayışımızı geliştirmek için son dere-

ce faydalıdır. Önemli sorular cevaplanmamış kalmaya devam etmektedir ve PH'la ilgili bilgilerimiz arttıkça ortaya çıkan yeni soruları ele alan daha çok kayıt verilerine ihtiyaç duyulacaktır. Öncü PPH NIH Kaydından beri, ulusal ve uluslararası kayıtlardan toplanan son bilgiler, modern tedavi dönemindeki PAH/PH fenotipi ve sonuçlarındaki çoğu değişiklikleri gerçek anlamda yakalamıştır. Bu yazıda yoğun tartışılan kayıtlar dışında, diğerleri sadece KTEPH,^[50] pediatrik PH^[52-54] ve PAH ilaç kayıtları^[55] üzerine daha fazla odaklanma ile birlikte, bu konunun diğer bölümlerinde, özel alt popülasyonları çalışıldı.

Dr. McGoon, çalışmalarda birincil araştırmacı olduğu için Medtronic ve Gilead'dan kurumsal bağış aldı; Actelion, Gilead (finansse konferanslar, konuşmacı büroları değil); için konuşma aktivitelerine katıldı; Actelion için danışmanlık yaptı; REVEAL Kayıt ve veri yargı komitelerinde başkanı oldu; Gilead ve GlaxoSmithKline Güvenlik İzleme Kurulu Verilerinde ve LLC Akciğer Danışma Kurulunda. Dr. Benza, Actelion, Bayer, Gilead, GeNO, Ikaria, ve United Therapeutics için sözleşmeli araştırmacıdır; Bayer United Therapeutics için danışmanlık yaptı. Dr. Escribano-Subias, PH'la ilgili İspanyol kaydının Bayer Schering Pharma educational grant tarafından desteklendiğini bildirdi; Actelion, GlaxoSmithKline, United Therapeutics, Pfizer, Bayer ve Ferrer danışma kurulunda olduğu ve sponsorlu sempozyumlara katıldığı için ücret aldı ve aynı şirketten RKÇ yaptığı için kurumsal bağış. D. P. Miller farmasötik ve biyoteknoloji şirketlerinde araştırma fonu alan Icon Klinik Araştırma için çalışmıştır. Dr. Peacock, Actelion, Bayer, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer ve United Therapeutics'ten toplantılarda (nonpromosyonel) konuşma için ücret; Actelion, Bayer, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer ve United Therapeutics'ten konferanslara seyahat yardımı aldı; Actelion ve Bayer'den araştırma bağışları (sadece eğitim) aldı; Actelion, Bayer, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novartis ve Pfizer danışma kurulunda görev yaptı. Dr. Pepke-Zaba, Actelion, Pfizer, GlaxoSmithKline, Bayer'den kongrelere seyahat giderlerinin geri ödemesini konuşmacı ücreti aldı; Actelion, Bayer ve GlaxoSmithKline için danışma kurulunda görev yaptı; Actelion, Pfizer, GlaxoSmithKline ve Bayer için araştırma fonu ve eğitim aldı. Dr. Pulido, Actelion, Bayer ve Pfizer'dan danışman olarak görev yaptığı için ücret aldı; Actelion, Bayer, Gilead, Lilly, Pfizer ve United Therapeutics'ten araştırma bağışları (kurumsal)

aldı; Actelion ve Bayer'den danışma kurulunda çalıştığı için ücre aldı ve Actelion, Bayer, ve Pfizer'dan ders ücretler aldı. Dr. Rosenkrantz, Acetelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Lilly, Novartis, Pfizer ve United Therapeutics'ten danışmanlık için konuşmacı ücretleri ve/veya üst düzey yöneticilik aldı. Dr. Suissa, Actelion, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis ve Pfizer için danışma toplantılarına katıldı ve konferans konuşmacısı olarak çalıştı. Dr. Humbert, Actelion, Aires, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer ve United Therapeutics için bu şirketleri içeren çalışmalarda araştırmacı olduğu kadar danışman ve danışma kurulu üyesi olarak çalıştı. Diğer tüm yazarlar bu yazının içeriğiyle ilgili açıklayacakları hiçbir ilişkilerinin olmadığını bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Gliklich RE, Dreyer NA, editors. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. (Prepared by Outcome DEcIDE Center [Outcome Sciences, Inc. d/b/a Outcome] under Contract No. HHS290200500351 TO3). 2nd edition. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2010.
- European Medicines Agency. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. Available at: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9/index_en.htm. Accessed November 6, 2013.
- Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, et al. GRACE Principles: Recognizing High-Quality Observational Studies of Comparative Effectiveness. *Am J Manag Care* 2010;16:467-71.
- Suissa S. Immortal time bias in pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol* 2008;167:492-9.
- Rubin DB. Multiple imputation after 18 years (with discussion). *J Am Stat Assoc* 1996;91:473-89.
- Lee WT, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J* 2012;40:604-11.
- Miller DP, Gomberg-Maitland M, Humbert M. Survivor bias and risk assessment. *Eur Respir J* 2012;40:530-2.
- McGoon MD, Krichman A, Farber H, et al. Design of the REVEAL Registry for US Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Mayo Clin Proc* 2008;83:923-31.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156-63.
- Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012;142:448-56.
- McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev* 2012;21:8-18.
- Frost AE, Farber HW, Barst RJ, Miller DP, Elliott CG, McGoon MD. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures of 16-18 mmHg: insights from REVEAL. *Chest* 2013;143:185-95.
- International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE). Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:200-8.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007;4:e296.
- Levine M, Julian J. Registries that show efficacy: good, but not good enough. *J Clin Oncol* 2008;26:5316-9.
- Vandenbroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA* 2008;300:2417-9.
- D'Alonzo 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.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107: 216-23.
- Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010;35:1079-87.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-9.
- Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;36:549-55.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
- Jing Z-C, Xu X-Q, Han Z-Y, et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;132:373-9.
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest* 2010;137:376-87.
- Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation* 2012;125:113-22.
- Benza RL, Miller DP, Frost A, Barst RJ, Krichman AM, McGoon MD. Analysis of the lung allocation score estimation of risk of death in patients with pulmonary arterial hypertension using data from the REVEAL Registry. *Transplantation* 2010;90:298-305.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. Insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*

- tion 2010;122:164–72.
28. Brown LM, Chen H, Halpern S, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest* 2011;140:19–26.
 29. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010;138: 1383–94.
 30. Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, McGoon MD. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2011;17:56–64.
 31. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US contemporary registries. *Chest* 2011;139:128–37.
 32. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012;141:906–15.
 33. Shapiro S, Traiger GL, Turner M, McGoon MD, Wason P, Barst RJ. Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Chest* 2012;141:363–73.
 34. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012;40:596–603.
 35. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:790–6.
 36. Jiang X, Humbert M, Jing ZC. Idiopathic pulmonary arterial hypertension and its prognosis in the modern management era in developed and developing countries. In: Humbert M, Souza R, Simonneau G, editors. *Pulmonary Vascular Disorders*. Prog Respir Res. Basel: Karger, 2012:85–93.
 37. Zhang R, Dai LZ, Xie WP, et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Chest* 2011;140:301–9.
 38. Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, Scott CG, Frantz RP, McGoon MD. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:1285–93.
 39. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168:871–80.
 40. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:354–62.
 41. Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Commun Health* 2004;58:635–41.
 42. Campbell EG, Gruen RL, Mountford J, Miller LG, Cleary PD, Blumenthal D. A national survey of physician-industry relationships. *N Engl J Med* 2007;356:1742–50.
 43. Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension—the key role of echocardiography. *Chest* 2005;127: 1836–43.
 44. Cogswell R, Kobashigawa E, McGlothlin D, Shaw R, De Marco T. Validation of the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) pulmonary hypertension prediction model in a unique population and utility in the prediction of long-term survival. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31:1165–70.
 45. Cogswell R, McGlothlin D, Kobashigawa E, Shaw R, De Marco T. Performance of the REVEAL model in WHO Group 2 to 5 pulmonary hypertension: application beyond pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:293–8.
 46. McGoon M, Benza R, Frost A, et al. External validation of the French predictive model to estimate PAH survival: a REVEAL_ analysis (abstr). *Eur Respir J* 2012;40:41S.
 47. Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, et al. External validation of the REVEAL risk score calculator for PAH survival: a French pulmonary hypertension network analysis (abstr). *Eur Respir J* 2012; 40:41S.
 48. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral centre. *Eur Respir J* 2012;39:945–55.
 49. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2012;41: 292–301.
 50. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–81.
 51. Gomberg-Maitland M, Michelakis ED. A global pulmonary arterial hypertension registry: is it needed? Is it feasible? *Pulmonary vascular disease: the global perspective*. *Chest* 2010;137:95S–101S.
 52. Beghetti M, Berger RMF, Schulze-Neick I, et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013;42:689–700.
 53. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;379:537–46.
 54. Hansmann G, Hoeper MM. Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:580–3.
 55. Humbert M, Sega IES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:228–44.

Anahtar sözcükler: Veritabanları; epidemiyoloji; pulmoner hipertansiyon; kayıtlar.

Key words: Databases; epidemiology; pulmonary hypertension; registries.