

Davetli Editöryal Yorum / Invited Editorial

2015 ESC Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu'nda yeni anlayışlar

The new insights of 2015 ESC Pulmonary Hypertension Guidelines

Dr. Mehmet Serdar Küçüköğlü, Dr. Ümit Yaşar Sinan

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Avrupa Kalp ve Solunum Dernekleri'nin (ESC/AERS) ortaklaşa hazırladıkları 2015 Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu Ağustos ayındaki Avrupa Kardiyoloji Derneği toplantısında açıklandı.^[1]

Bu kılavuza göre pulmoner hipertansiyon (PH), birden fazla klinik durumu içerebilecek ve kalp-damar ve solunum sistemi hastalıklarının çoğunu daha da karmaşık hale getirebilecek bir fizyopatolojik bozukluk olarak tanımlandı.

Hemodinamik olarak PH, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (PABo) dinlenme halinde 25 mmHg veya daha yüksek bulunması olarak tanımlanmaktadır. Sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen pulmoner arter basıncı, pulmoner arter uç basıncı (PAUB), kalp debisi, diyastolik basınç farkı ve pulmoner vasküler direnç (PVD) kombinasyonlarına göre, farklı hemodinamik PH tanımları yapılmıştır (Tablo 1). Daha önceki kılavuza göre ilk değişiklik Grup 2 PH (sol kalp hastalığı ile ilişkili PH) hemodinamik tanımındadır. Daha önce kullanılan orantısız PH tanımı terk edilmiştir. Kanımızca burada yapılan izole postkapiller PH ve kombine pre ve post kapiller PH ayırımı var olan kafa karışıklığını giderecek gibidir. Kullanılan diyastolik basınç farkı (diyastolik pulmoner basınç- ortalama PAUB) ve bu tanıma eklenen PVD değerleri ayırımı basitleştirmiştir.

Bu kılavuzda PH ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ayırımı belirginleştirilmiştir. PAH teriminin, akciğer hastalıkları, kronik tromboembolik pul-

moner hipertansiyon (KTEPH) ya da diğer nadir hastalıklar gibi diğer prekapiller PH nedenleri olmaksızın, ≤ 15 mmHg PAUB ve >3 Wood ünitesi (WU) PVD ile tanımlanan prekapiller PH varlığıyla hemodinamik olarak ayırt edilen bir grup PH'li hastayı ifade ettiği vurgulanmıştır.

Pulmoner hipertansiyon bugün kırka yakın hastalığın seyrinde gözlenmektedir. PH klinik sınıflandırmasının amacı, birden fazla klinik durumu, benzer klinik tablolarına, patolojik bulgularına, hemodinamik özelliklerine ve tedavi stratejilerine göre beş grupta kategorize etmektir. Yapılan değişiklikler şunlardır;

- Sıklıkla çocuklarda bulunan yeni durumlar, hem erişkin hem de pediatrik hastalara uygun kapsamlı bir sınıflandırma sağlamak amacıyla, farklı klinik gruplara dahil edilmiştir.

- Yeni tanımlanan gen mutasyonları, klinik birinci grubun (PAH) kalıtsal PAH alt grubuna dahil edilmiştir. Yeni mutasyonlar, geleneksel kemik morfogenetik protein reseptörü 2 (BMP2) mutasyonuna kıyasla daha nadirdir.

Kısaltmalar:

KTEPH	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
PA	Pulmoner arter
PABo	Ortalama pulmoner arter basıncı
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAUB	Pulmoner arter uç basıncı
PH	Pulmoner hipertansiyon
PSA	Prostasiklin analogları
PVD	Pulmoner vasküler direnç
SA	Sağ atriyum
SKK	Sağ kalp kateterizasyonu
WU	Wood ünitesi
6DYT	Altı dakika yürüme testi

Geliş tarihi: 17.11.2015 Kabul tarihi: 09.12.2015

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Serdar Küçüköğlü, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Tel: +90 212 - 459 20 00 e-posta: kucukoglu3@yahoo.com

© 2016 Türk Kardiyoloji Derneği



Tablo 1. Hemodinamik pulmoner hipertansiyon tanıları 2015

Tanım	Özellikler	Klinik grup(lar)
Pulmoner hipertansiyon (PH)	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB ≤ 15 mmHg	1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 3. Akciğer hastalığına bağlı PH 4. Kronik tromboembolik PH 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
Postkapiller PH	Ortalama PAB ≥ 25 mmHg PKUB > 15 mmHg	2. Sol kalp hastalığına bağlı PH 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
İzole postkapiller PH	TBG < 7 mmHg ve/veya PVR ≤ 3 WU	
Kombine post ve prekapiller PH	TBG ≥ 7 mmHg ve/veya PVR > 3 WU	

KD: Kalp debisi; DBG: Diyastolik basınç gradyanı (diyastolik PAB – ortalama PAUB); PABo: Ortalama pulmoner arter basıncı; PAUB: Pulmoner arter uç basıncı; PH: Pulmoner hipertansiyon; PVD: Pulmoner vasküler direnç; WU: Wood ünitesi.

- Birinci grup (pulmoner venooklüzif hastalık [PVOH] ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz [PKH]) genişletilmiştir ve idiyopatik, kalıtsal, ilaç, toksin ve radyasyona bağlı ve bunlarla ilişkili formları içerir hale getirilmiştir.

- Kronik hemolitik anemiyle ilişkili prekapiller PH, patolojik bulgular (pleksiform lezyonların olmaması), hemodinamik özellikler (düşük PVD ve yüksek KD) ve PAH'a özel tedavilere yanıt vermemesi özellikleriyle, diğer PAH formlarından anlamlı ölçüde farklı gözükmektedir. Bu nedenle Grup 5 PH içinde değerlendirilmiş ve Grup 1'den (PAH) çıkarılmıştır.

- Doğumsal ya da edinilmiş sol kalp giriş/çıkış yolu tıkanıklığı ve doğumsal kardiyomiyopatiler gibi pediyatrik kalp hastalıkları, ikinci gruba dahil edilmiştir (SKH'ye bağlı PH).

- Üçüncü grup için değişiklik önerilmemiştir (akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH).

- Dördüncü grup, 'KTEPH ve diğer pulmoner arter (PA) tıkanıklıkları' olarak yeniden adlandırılmış ve KTEPH, pulmoner anjiyosarkom, diğer intravasküler tümörler, arterit, doğuştan pulmoner arter darlıkları ve parazitlerini içerecek şekilde güncellenmiştir.

- Yenidoğanın ısrarcı PH'si (PPHN), klasik PAH'dan farklı olabilecek durumları içeren heterojen bir gruptur. Sonuç olarak, PPHN grup I" olarak bir alt kategoriye yerleştirilmiştir.

- Segmental PH, pulmoner atrezi ya da triküspit atrezisi gibi doğumsal kalp hastalıklarında aortopulmoner kollateraller ile perfüze edilmiş belirli akciğer bölgelerinde gözlenmiştir. Oldukça sıradışı olan bu hemodinamik durum, beşinci gruba dahil edilmiştir (belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalar). Böylelikle, bu klinik durumlar, birinci gruptan (PAH) beşinci gruba (belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalar) taşınmıştır. Kanımızca sınıflamada en önemli değişiklikler Grup 4 PH'da pulmoner arter tıkanıklık nedenlerine trombus dışında gözlenen anjiyosarkom, arterit, hidatik kist gibi faktörlerin eklenmesi ve pulmoner venooklüzif ve pulmoner kapiller hemanjiyomatöz alt grubunun genişletilmesidir. Nadir görülseler de bu grupların tanınması için yeni bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Pulmoner hipertansiyon tanısı

Pulmoner hipertansiyon ayırıcı tanısı çok sayıda hastalığın oluşturabileceği bir tablo olduğu için en az tedavisi kadar önemlidir. Tanı algoritması tüm PH yapabilecek hastalıkları dışlayacak şekilde planlanmıştır (Şekil 1). PH tanısı için etiyojinin yanı sıra işlevsel ve hemodinamik ağırlık derecesini belirleyen bir dizi kapsamlı incelemenin gözden geçirilmesi gereklidir. Bu incelemelerin yorumlanması, en azından, kardiyoloji, görüntüleme yöntemleri ve solunum sistemi hastalıkları alanında uzmanlık gerektirir ve çoklu disiplinli yaklaşımla ele alınmalıdır.

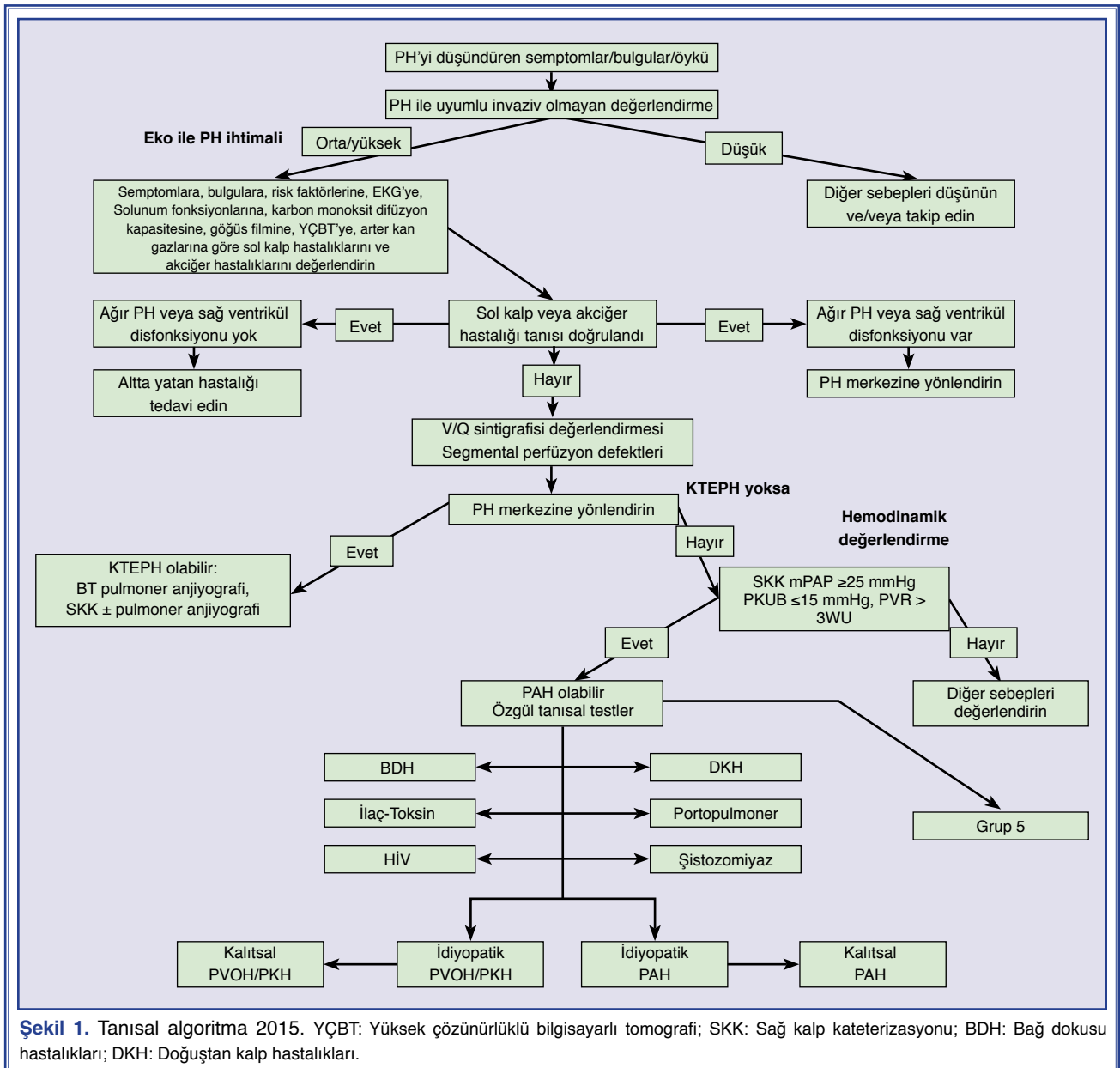
Pulmoner hipertansiyon düşünülen bir hastada öncelikle sık görülen PH nedenleri araştırılmalıdır. Bunlar sırası ile sol kalp hastalıkları ve akciğer hastalıklarıdır. Daha sonra KTEPH için ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi yapılmalıdır. Negatif ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi KTEPH tanısını dışlar. Bu durumda sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılarak GRUP 1PH (PAH) tanısı doğrulanmalıdır.

Ortalama pulmoner arter basıncı ≥ 25 mmHg, PAUB < 15 mmHg ve PVD > 3 WU ise diğer hastalıklarla ilişkili PAH tanısını koyabilmek için anamnez ve uygun tetkiklerle bağ dokusu hastalıkları, portal hipertansiyon HIV, doğuştan kalp hastalıkları, ilaç ve

toksinlere maruz kalış araştırılır. Hepsinin dışlanması sonucunda geriye iki olasılık kalır; hasta ya kalıtsal PAH ya da idiyopatik PAH'dır. Bu derecede kapsamlı bir algoritmanın gerekliliği tartışılmazdır ve farklı çok sayıda disiplinin ortak hareketini gerektirmektedir. Kılavuz bu gerekliliği tanıdan tedaviye kadar tüm aşamalarda çoklu disiplinin önemini ve gereğini vurgulayarak hatırlatmaktadır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi

Yeni kılavuzda tedaviyle ilgili önemli değişikliklerin yer alması şaşırtıcı olmamıştır. Bu kılavuzda değişmeyen bilgi sol kalp hastalığına bağlı PH (Grup 2

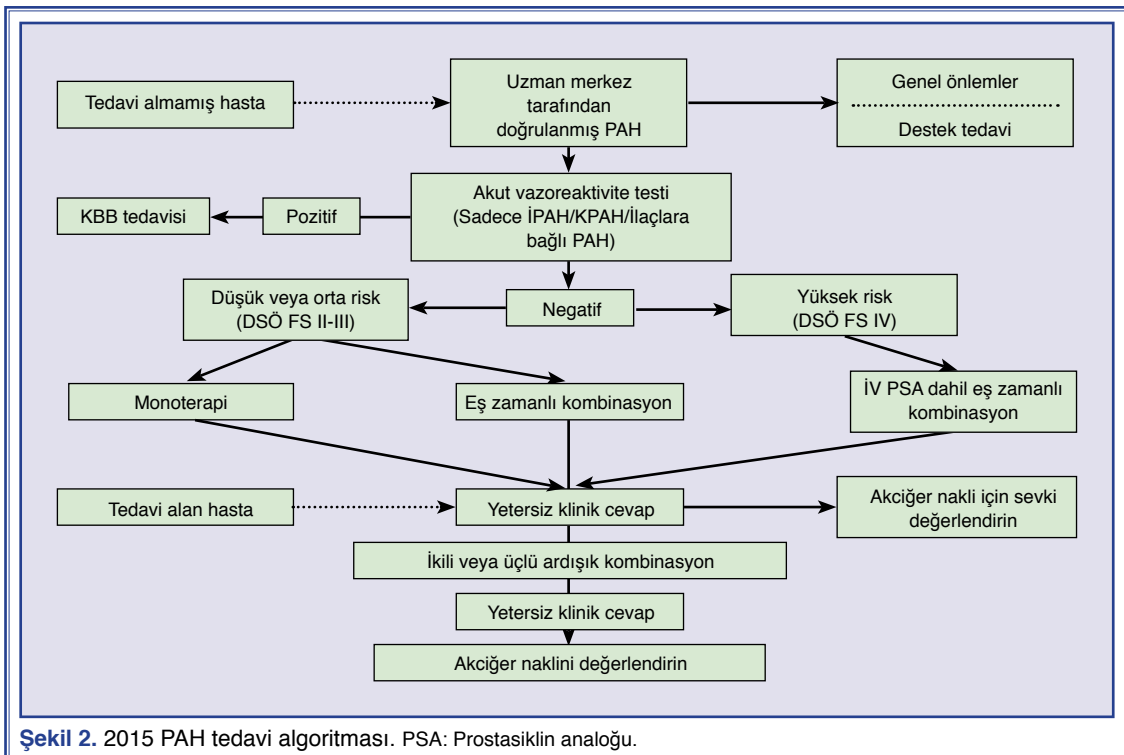


Tablo 2. PAH risk değerlendirmesi 2015

Prognoz değişkeni (1 yıllık beklenen mortalite)	Düşük risk <%5	Orta risk %5–10	Yüksek risk >%10
Sağ kalp yetersizliğinin klinik bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomlarda kötüleşme	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Nadiren	Israrıcı
Dünya Sağlık Örgütü FS	I, II	III	IV
6DYT	>440 m	165–440 m	<165 m
Kardiyopulmoner egzersiz testi	Tepe VO ₂ >15 ml/dk/kg (beklenenin >%65) VE/VCO ₂ eğim <36	Tepe VO ₂ 11–15 ml/dk/kg (beklenenin %35–65) VE/VCO ₂ eğim 36–44.9	Tepe VO ₂ <11 ml/dk/kg (beklenenin <%35) VE/VCO ₂ eğim ≥45
NT-proBNP plazma seviyeleri	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/ml	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/ml	BNP <300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/ml
Görüntüleme (Eko, KMR)	SA alanı <18 cm ² Perikart efüzyonu yok	SA alanı 18–26 cm ² Perikart efüzyonu yok veya az	SA alanı >26 cm ² Perikart efüzyonu var
Hemodinami	SAB <8 mmHg KI ≥2.5 l/dk/m ² SvO ₂ >%65	SAB 8–14 mmHg KI 2.0–2.4 l/dk/m ² SvO ₂ %60–65	SAB >14 mmHg KI <2.0 l/dk/m ² SvO ₂ <%60

PH) ve akciğer hastalıklarına bağlı PH'lı (Grup 3 PH) hastalarda spesifik PAH ilaçlarının yararlarının gösterilemediği gerçeğidir. Grup 1 PAH'lı olgularda ise son yıllarda PAH alanında yapılan çok sayıda çalışmanın

yankı bulması kaçınılmazdı. PAH'lı hastaların uzman merkezlerde tedavi edilmesi gerekliliği bu kılavuzda özellikle vurgulanmıştır. PAH'lı hastalarda genel önlemler ve destek tedavisi ana tedavinin önemli bir

**Şekil 2.** 2015 PAH tedavi algoritması. PSA: Prostatiklin analogu.

parçasıdır ve bu kılavuzda da yerini bulmuştur. Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite testi özellikle İPAH, Kalıtsal PAH ve de ilaç ve toksinlere bağlı PAH'lı hastalarda önemlidir. Vazoreaktivite testi pozitif hastalarda, kalsiyum kanal blokerleri ilk seçenek tedavi ajanı olarak yerini almıştır. Tedavi algoritmasındaki en önemli değişiklik prognostik riske göre tedavinin yönlendirilmesidir. Semptomlardan klinik duruma, laboratuvar tetkiklerinden hemodinamik bulgulara değin bir dizi parametrenin değerlendirilmesi ile hastaların prognostik riskinin belirlenmesi önerilmektedir (Tablo 2). Tedaviye, prognozu kötü olan hastalarda intravenöz tedavinin de yer aldığı kombinasyon protokolüyle başlanması önerilmektedir (Şekil 2). Bu protokolün ana ilacı i.v. epoprestenoldür. Daha iyi prognozlu hastalarda başlangıçta tekli veya eş zamanlı kombinasyon tedavisinden birisinin tercih edilmesi, tedavi protokolündeki en önemli değişikliklerden birisidir. Önemli çalışmaları 2009 kılavuzundan sonra yapılan masitentan, riosiguat, selexipag gibi ilaçlar, uzun süredir kullanılan ambrisentan, bosentan, sildenafil, tadalafil, iloprost ve trepostinil gibi ilaçlarla beraber tekli tedavide yerlerini almışlardır.

Başlangıçtan eş zamanlı (Upfront) kombinasyon tedavisinde ise AMBİTİON çalışmasının tamamlanması ile, ambrisentan+tadalafil kombinasyonu ilk seçenek olarak öne çıkmıştır.^[2] Tekli tedavi ile kötüleşme olan ya da hedeflenen iyileşmenin gerçekleşmediği hastalarda ise ikili üçlü tedavi önerileri beklediği gibi yapılan çalışmaların ağırlığı ölçüsünde yerini almıştır. Ardışık kombinasyon tedavisinde, son yayınlanan büyük ölçekli mortalite, morbidite sonlanımlı önemli çalışmaların yansması olarak, sildenafil eklenen masitentan (SERAPHİN çalışması), bosentana eklenen riosiguat (PATENT çalışması)^[3] ve endotelin reseptör antagonisti (ERA) veya fosfodiesteraz 5 inhibitörüne (PDE5I) eklenen selexipag (GRIPHON çalışması)^[4] öne çıkmıştır. Pratikte kullandığımız ERA+PDE5I, ERA+İloprost veya PDE5I+

iloprost tedavileri ise metaanalizlerde yararlılıkları gösterildiği için önemlerini korumuştur. Klinik pratiğimize nasıl yansacağına gelince, tanı protokolümüz yıllardan beri çoklu disipline ağırlık verdiği için aynı kalacaktır. Tedavimizde ise sağlık otoritesinin izni ölçüsünde eş zamanlı ya da hızlı geçişli ardışık kombinasyonlara geçebileceğimizi öngörmekteyiz. Parenteral tedavi seçeneğini ise daha sık kullanmak istesek de hasta tercihlerinin bizi kısıtlamaya devam edeceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, PAH tedavisinde yeni ajanlar ve tedavi protokolleri kanıtlarının ortaya çıkması ile elimiz güçlenmiştir. Erken ve doğru tanıdaki yetersizlik tüm dünyada olduğu gibi halen ülkemizde de en önemli sorun olmayı sürdürmektedir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016;37:67–119. [CrossRef](#)
2. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2015;373:834–44. [CrossRef](#)
3. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:330–40. [CrossRef](#)
4. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al.; GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2015;373:2522–33. [CrossRef](#)