



AZƏRBAYCAN KARDİOLOGİYA FESTİVALI 1-Cİ PULMONAR HİPERTENZIYA KONQRESİ

15 DEKABR 2024 | THE RITZ-CARLTON OTEL, BAKI



Aysel İslamli



Cihangir Kaymaz



Nümünə Əliyeva



Oqtay Musayev

4TH SESSION / 4-Cİ SESSİYA

14:00 - 15:15

A ZAL /A HALL



1. Pulmonar Hipertenziya
Konqresi

Pulmonar Arterial Hipertenziyasında İstifadə Olunan Dərmanlar

Dr. Cihangir Kaymaz, FACC

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Türkiye, Hamidiye Tıp Fakültesi,
Koşuyolu YİEAH, Kardiyoloji, İstanbul**





“Adamlar içinde tek oluram men

Uzanır günüm de geç akşam olur ,

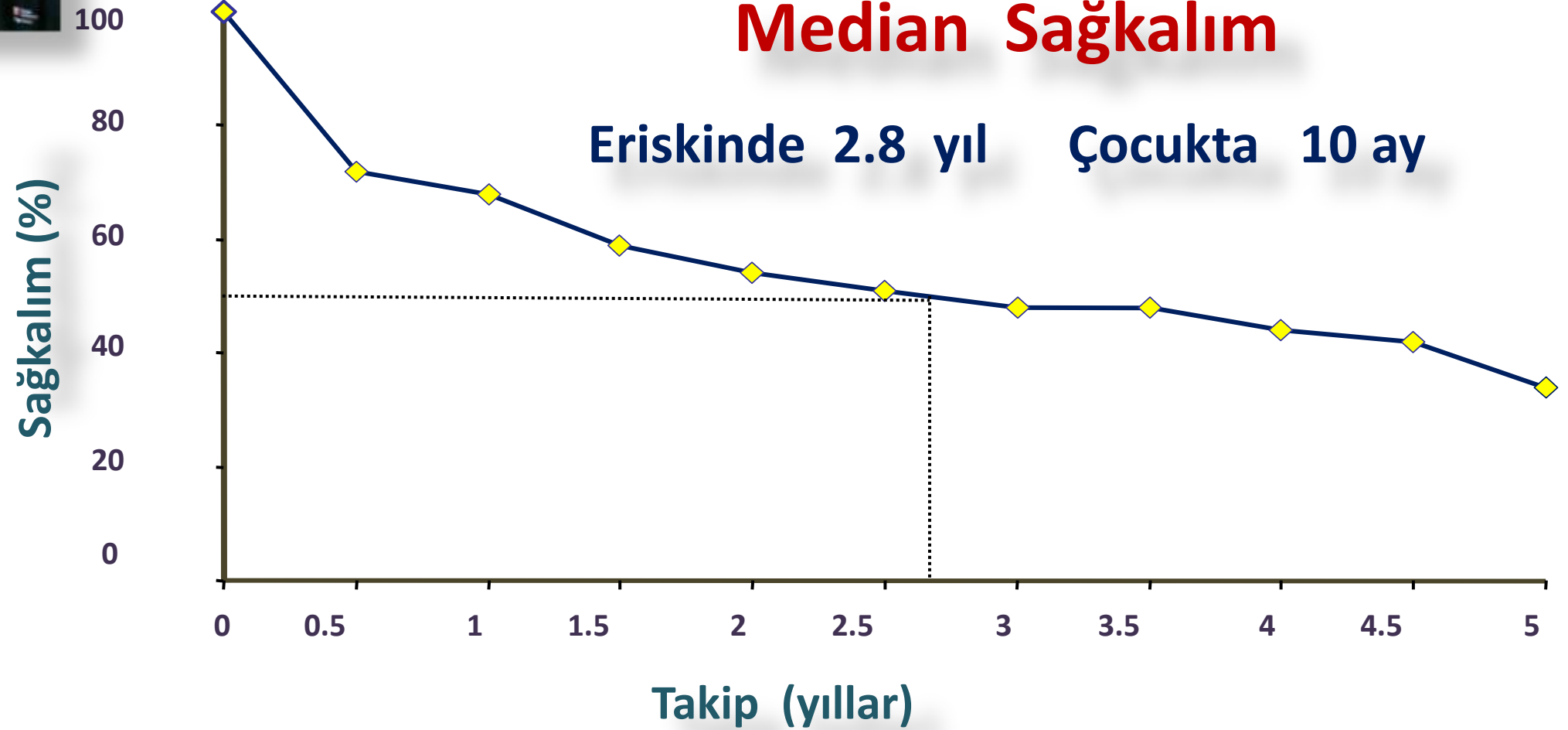
Men tek olan zaman

Fikirlerimin her biri yanımda bir adam

olur. ”



NIH Formülüne Göre 3 dekad önce IPAH Sağkalımı



PAH Meta-analizi

PAH-özgül Tedavi vs Konvansiyonel Tedavi

Tüm nedenlere bağlı ölüm

PAH tedavisinde
Gecikilen her ay
için % 1.1
mortalite



I/K/D-PAH tanısı düşünülen hastalarda vasoreaktivite testi algoritmaları ve cevaplı olanlarda tedavi

PH Merkezine Sevk

Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Vasoreaktivite testi (Sınıf I)

Kardiyak output azalışı olmadan , oPAB ' in başlangıca göre ≥ 10 mm düşerek , < 40 mm Hg ye inmesi

E

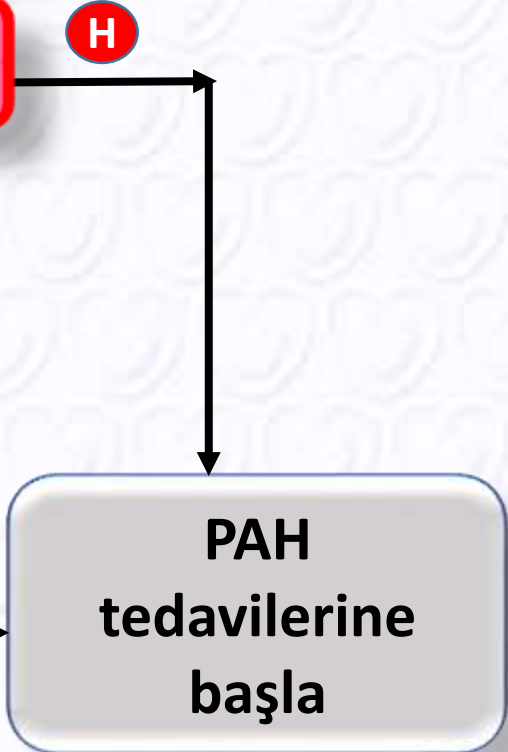
Kalsiyum kanal blokerleri başla ve optimal bireysel doza titre et (Clas I)

3 - 6 ay sonra yeniden değerlendir

WHO I / II, BNP < 50 ng/l veya NT-pro-BNP < 300 mg/l , normal veya normale yakın istirahat hemodinamik bulguları

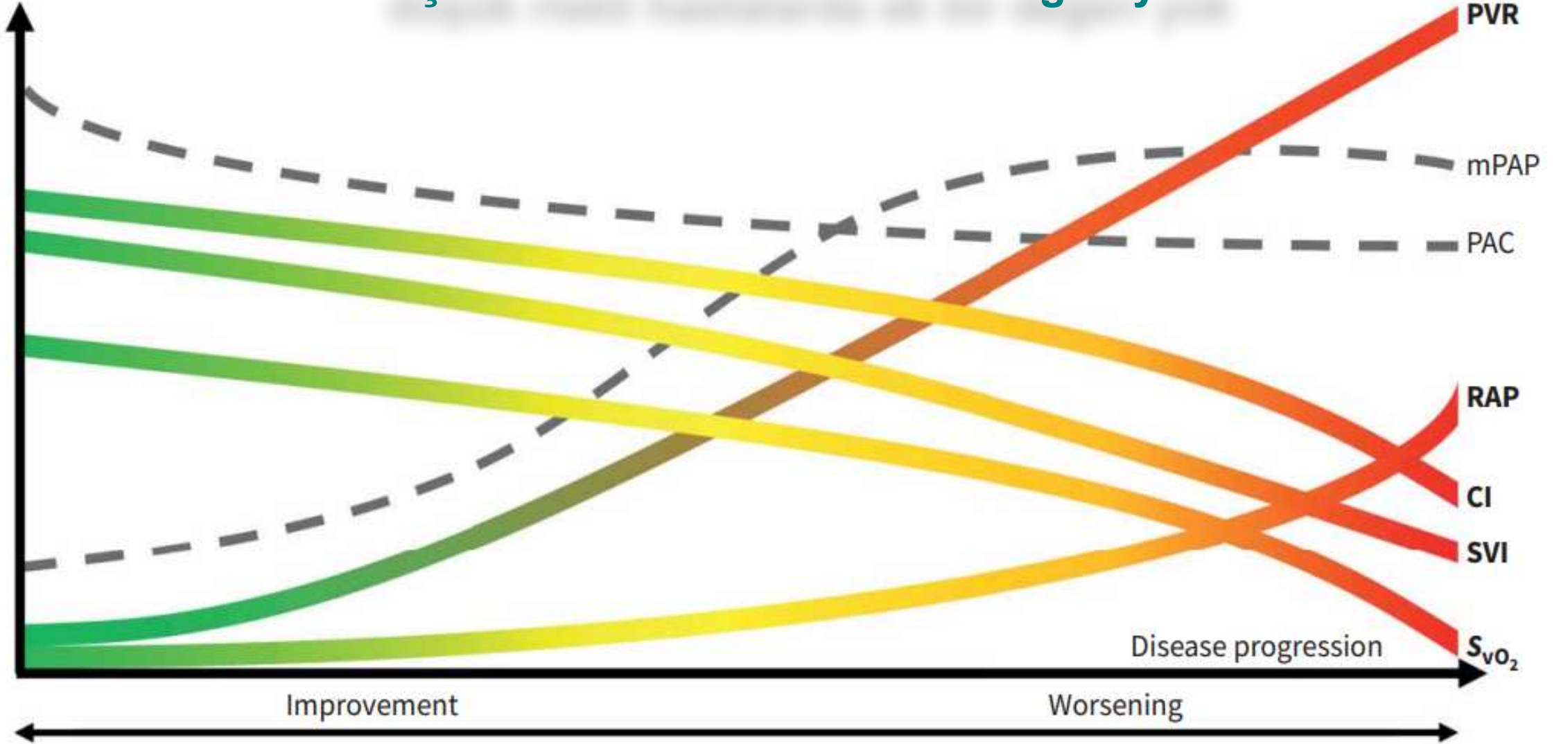
E

Tedaviye devam ve 6 – 12 ayda bir yeniden değerlendirme



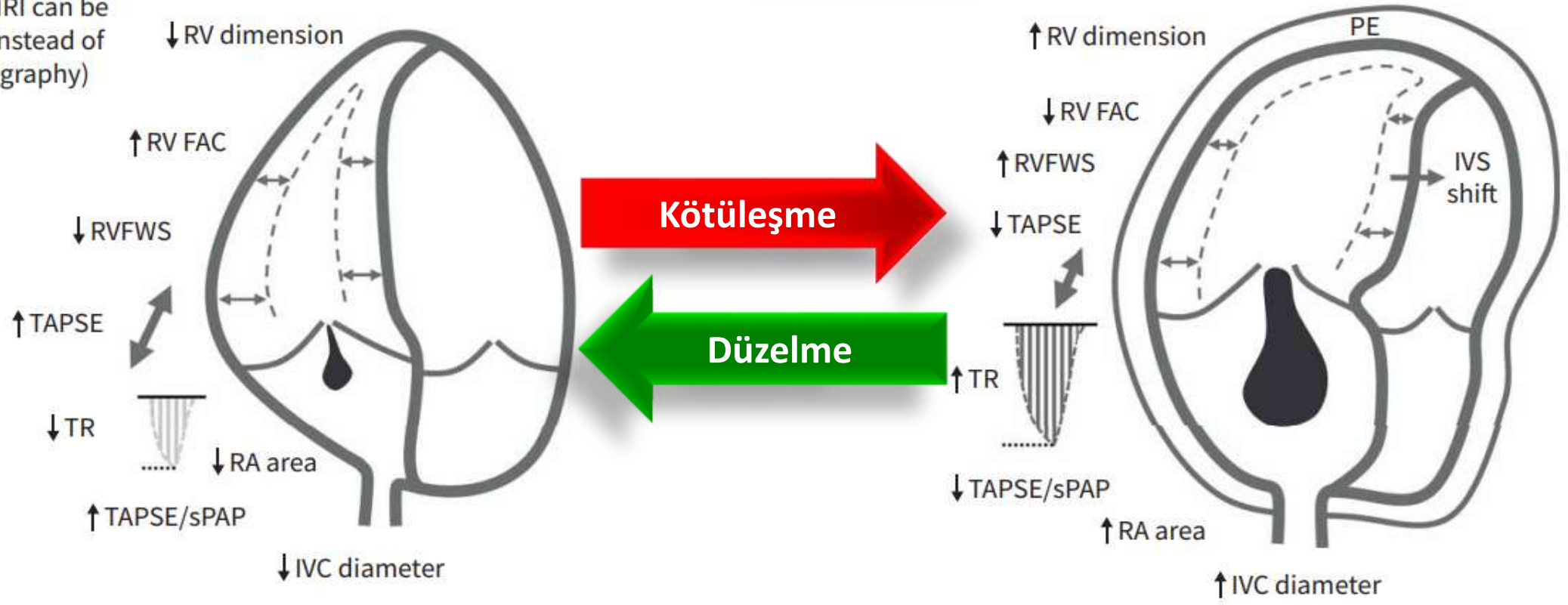
Hemodinamikler

ESC/ERS 4'lü risk strata modeline göre,
düşük riskli hastalarda ek bir değeri yok





Echocardiography
(according to centre expertise, cMRI can be considered instead of echocardiography)



In grey: risk determinants with a less well-defined role as treatment goals

Prognoz belirleyicileri (tahmini 1-yıllık mortalite)	Düşük risk (< 5 %)	Orta risk (5 – 20 %)	Yüksek risk (> 20 %)
Sağ KY bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomların ve klinik belirtilerin ilerleyişi	Yok	Yavaş	Hızlı
Senko	Yok	Nadiren	Tekrarlayıcı
WHO-FS	I, II	III	IV
6DYM	> 440 m	165-440	< 165
KPET	Peak VO ₂ >15 mL/min/kg (>65 % pred.) VE/VCO ₂ slope < 36	Peak VO ₂ 11–15 mL/min/kg (35–65 % pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44	Peak VO ₂ <11 mL/min/kg (< 35% pred.) , VE/VCO ₂ slope > 44
Biomarkerlar: BNP veya NT-proBNP	BNP <50 ng/L, NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L, NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >.800 ng/L , NT-proBNP >1100 ng/L
Ekokardiyografi	RA alanı <18 cm ² , TAPSE/sPAP > 0.32 mm/mmHg , perikardial efuzyon yok	RA area 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0.19–0.32 mm/ mmHg , Perikardial efuzyon minimal	RA area >26 cm ² TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg , Perikardial efuzyon orta veya ileri
cMRI	RV EF > 54% , SVI >40 mL/m² RV ESVI < 42 mL/m²	RV EF 37–54% , SVI 26–40 mL/m², RV ESVI 42–54 mL/m²	RV EF < 37% , SVI < 26 mL/m² , RV ESVI > 54 mL/m²
Hemodinamikler	RAP < 8 mmHg , CI ≥2.5 L/min/m ² , SVI >38 mL/m² , SvO₂ > 65 %	RAP 8–14 mmHg , CI 2.0–2.4 L/min/m ² , SVI 31–38 mL/m² , SvO₂ 60–65 %	RAP>.14 mmHg , CI < 2.0 L/min/m ² , SVI < 31 mL/m² , SvO₂ < 60%





Tablo 18. Basitleştirilmiş dörtlü strata risk belirleme yaklaşımı (COMPERA 2.0)



Prognoz belirleyicileri	Düşük risk	Orta-düşük risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
Puanlama	1	2	3	4
WHO-FS	I veya II ^a	–	III	IV
6DYM, m	> 440	320 – 440	165 – 319	< 165
BNP ng/L veya	< 50	50 – 199	200 – 800	> 800
NT-proBNP, ^a ng/L	< 300	300 – 649	650 – 1100	> 1100

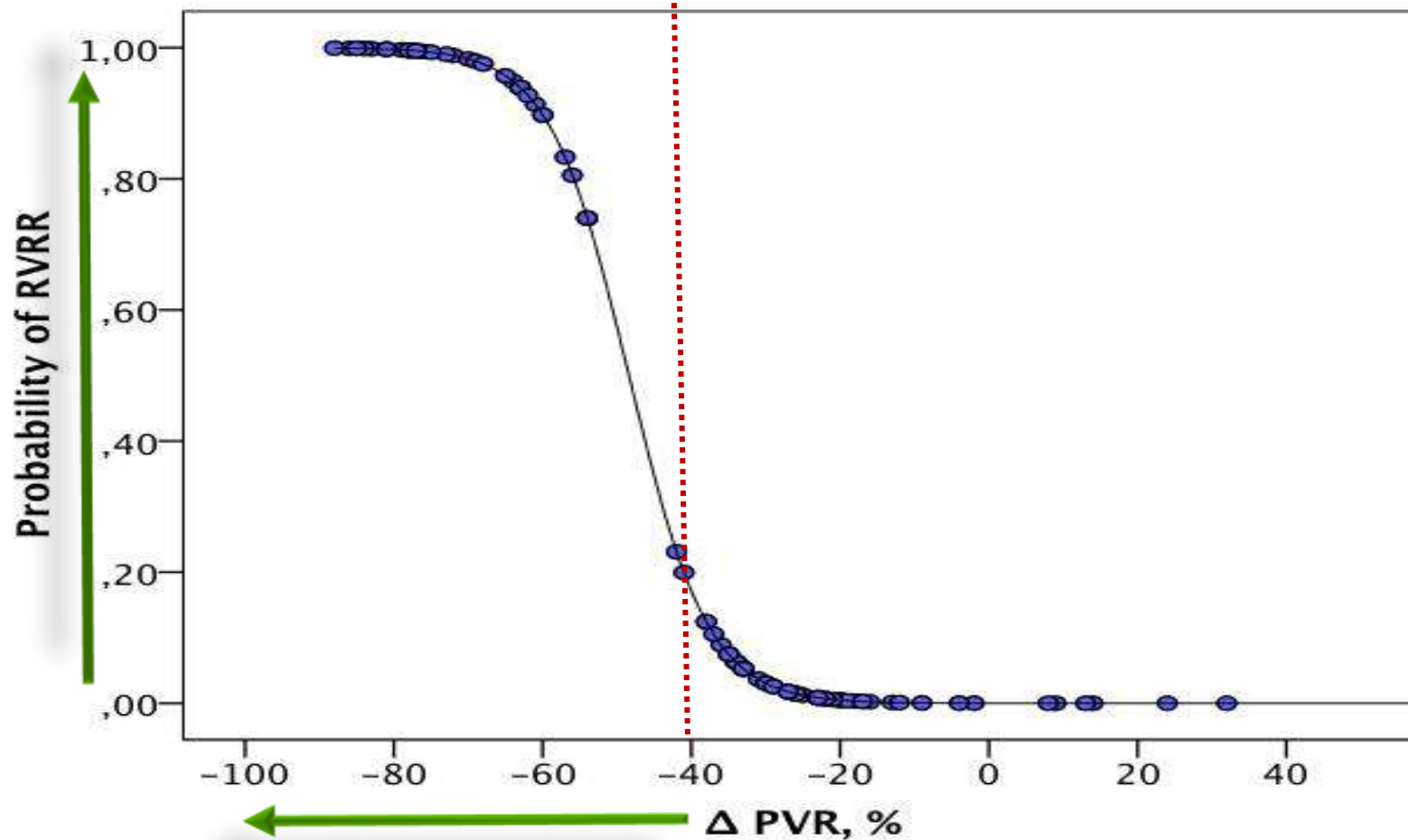
Cassandra aresizliđi

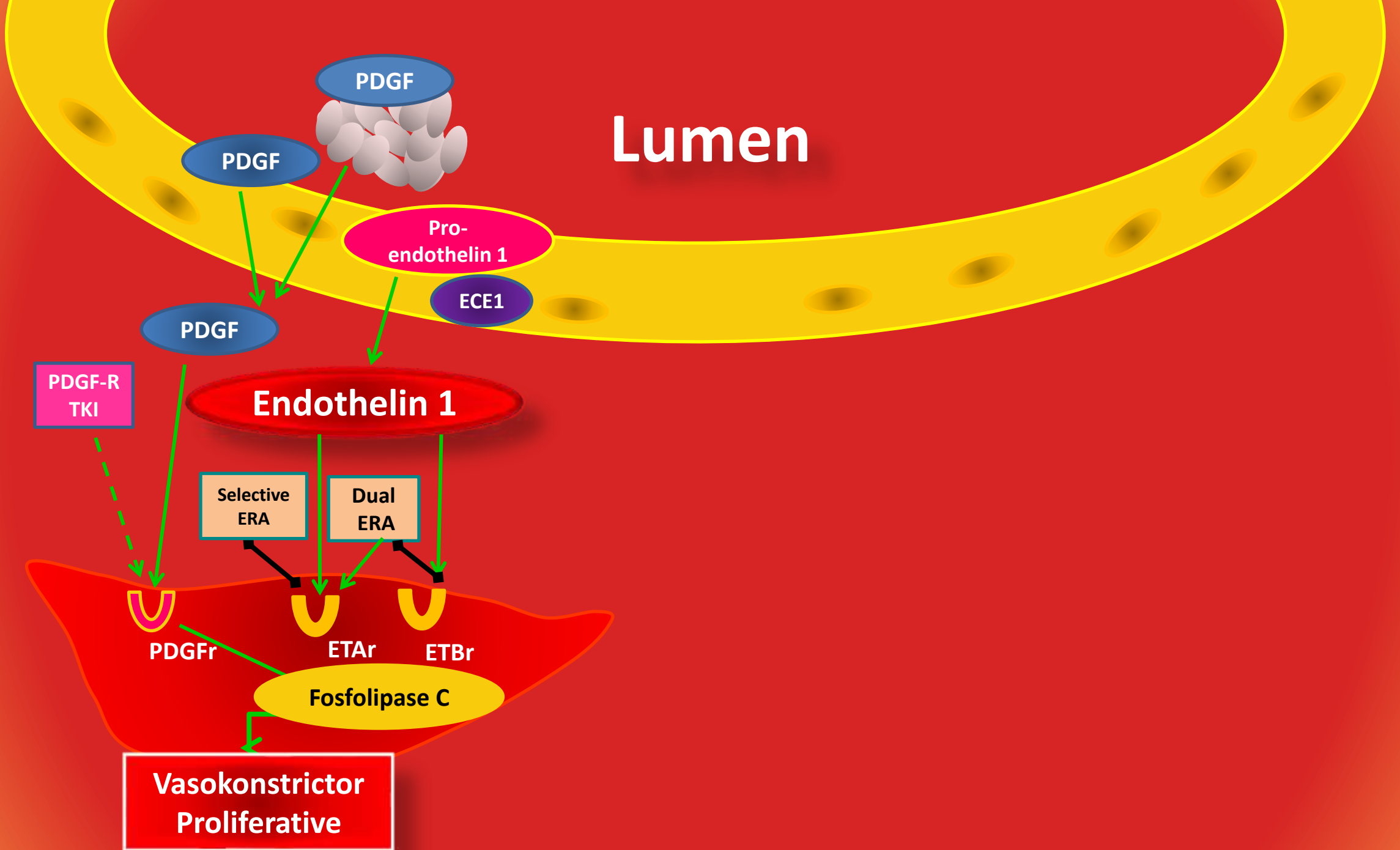


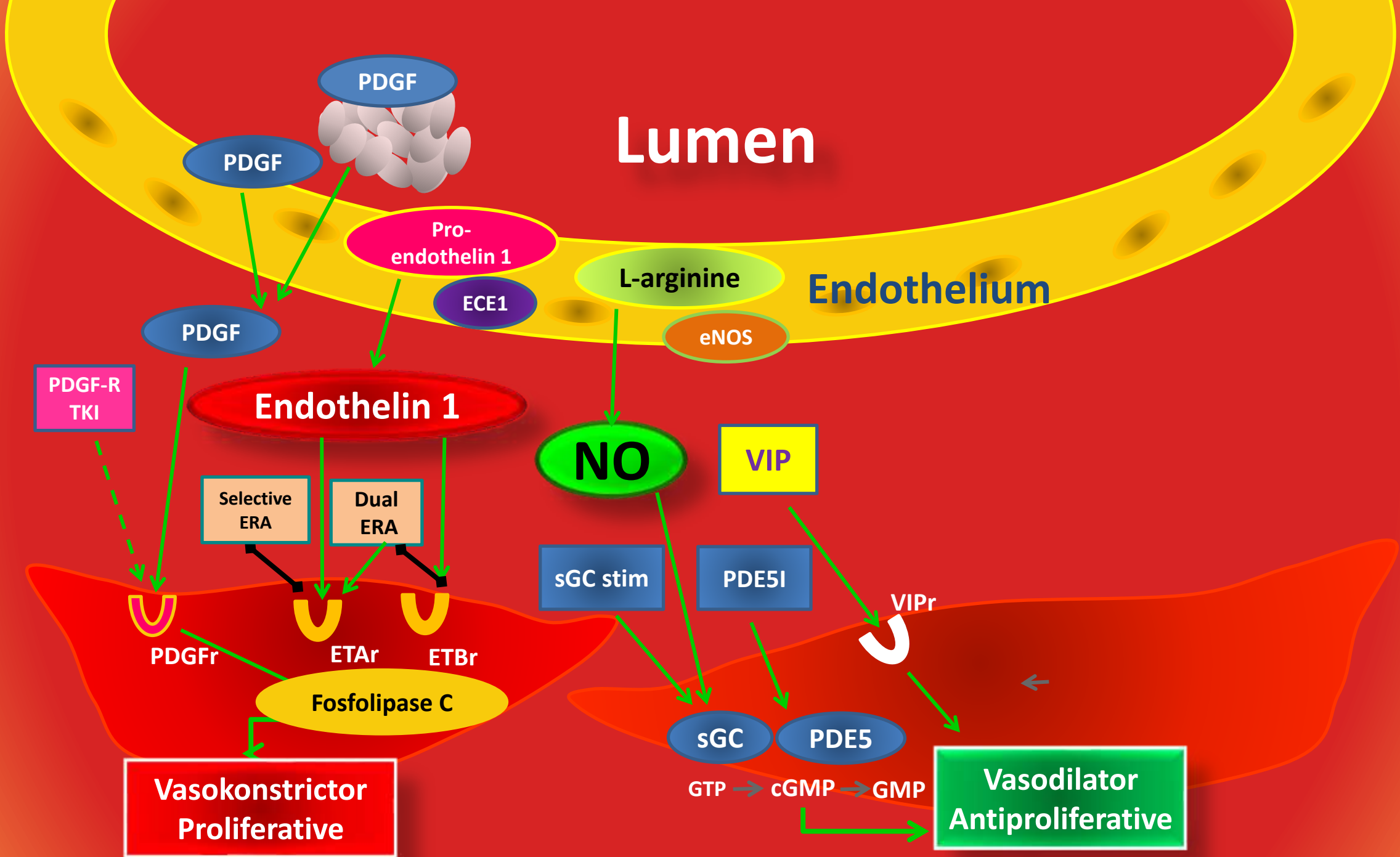
**Yaklaşmakta olan felaketi önceden
görebilmek ama değiřtirememek !**

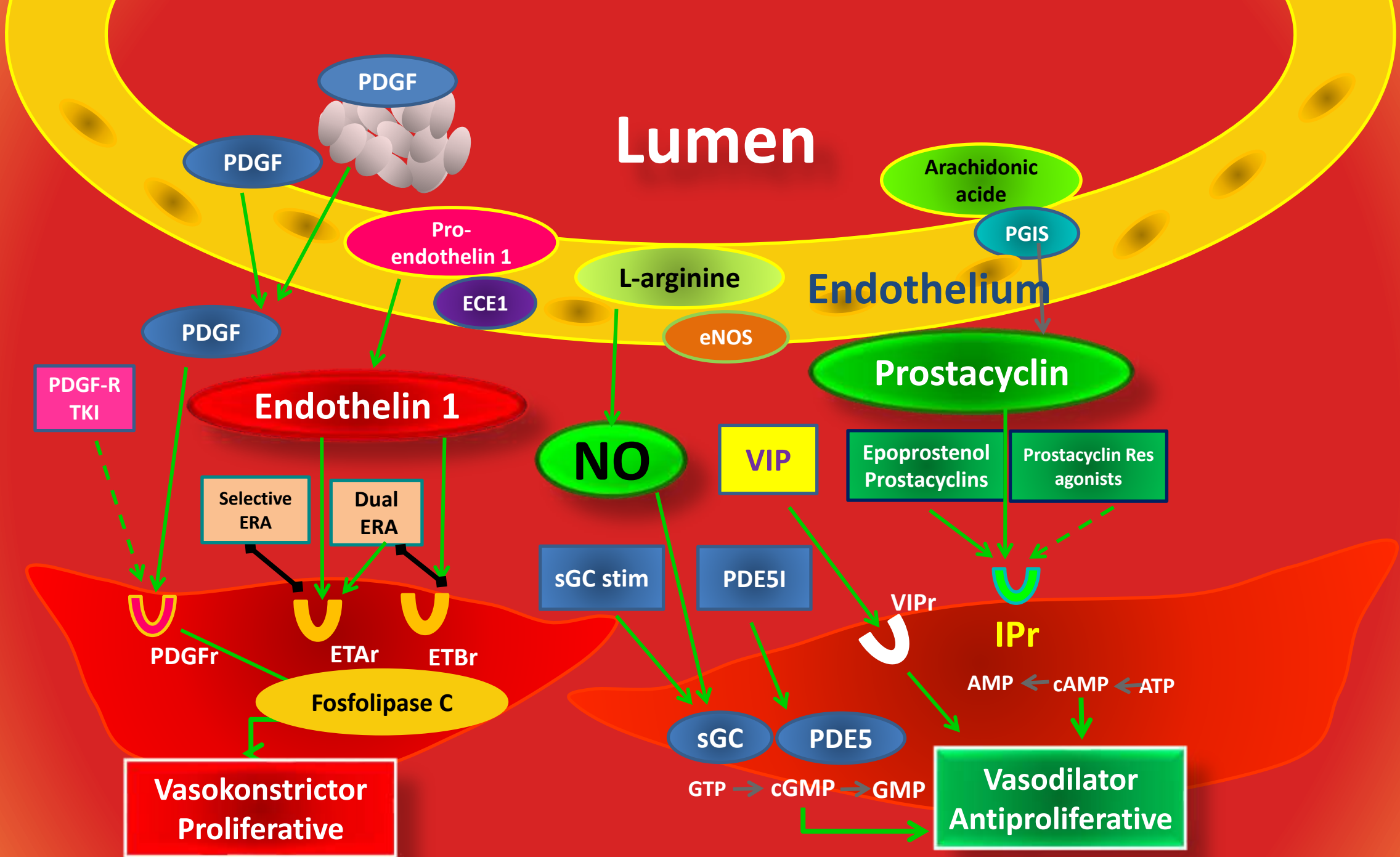
Cassandra , Frederick Sandys 1863-1864 Ulster Museum

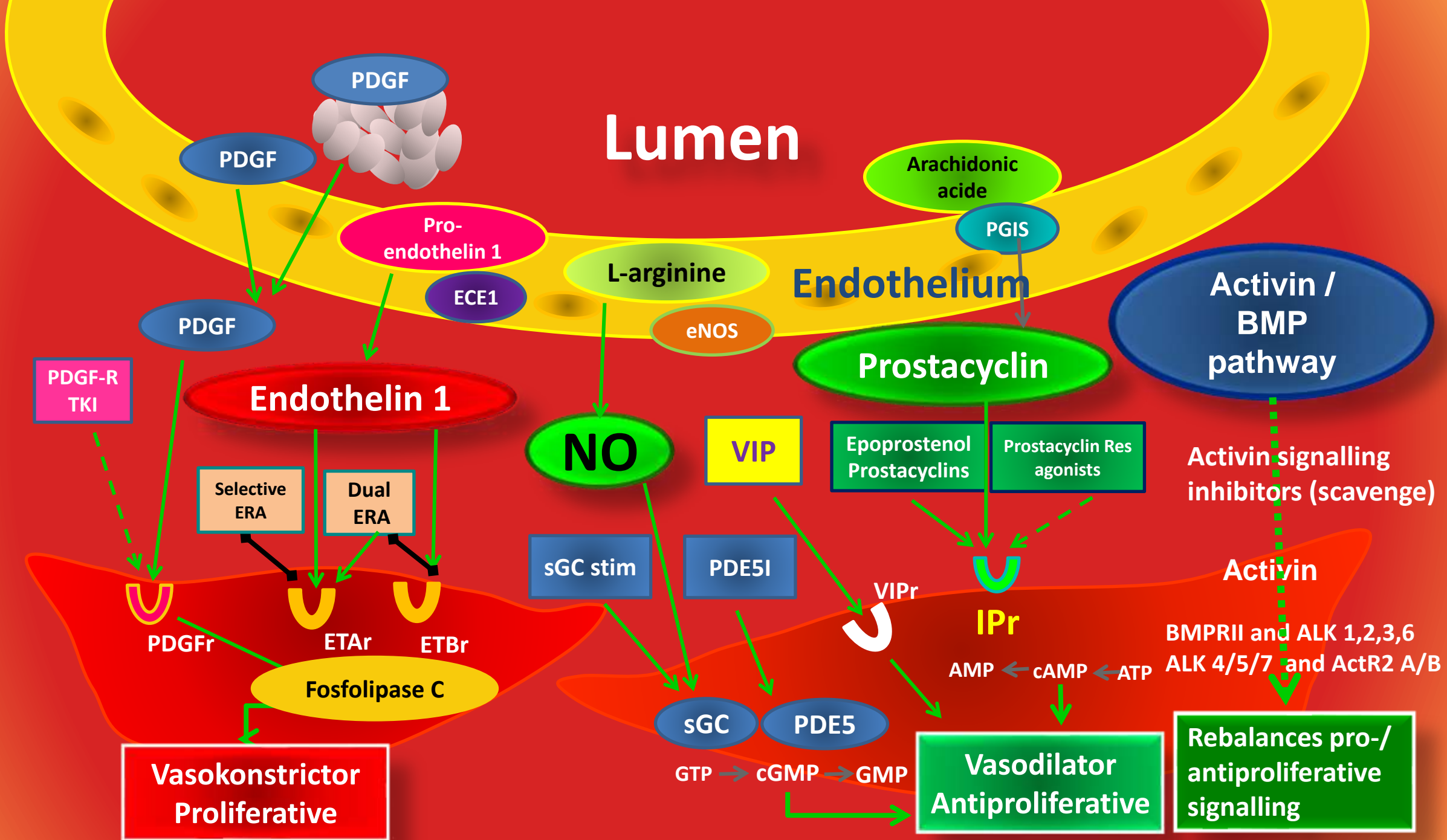
Sağ ventrikülü geri kazanmak (Reverse Remodeling) için En Az % 40 PVR Azalışı Gerekiyor !





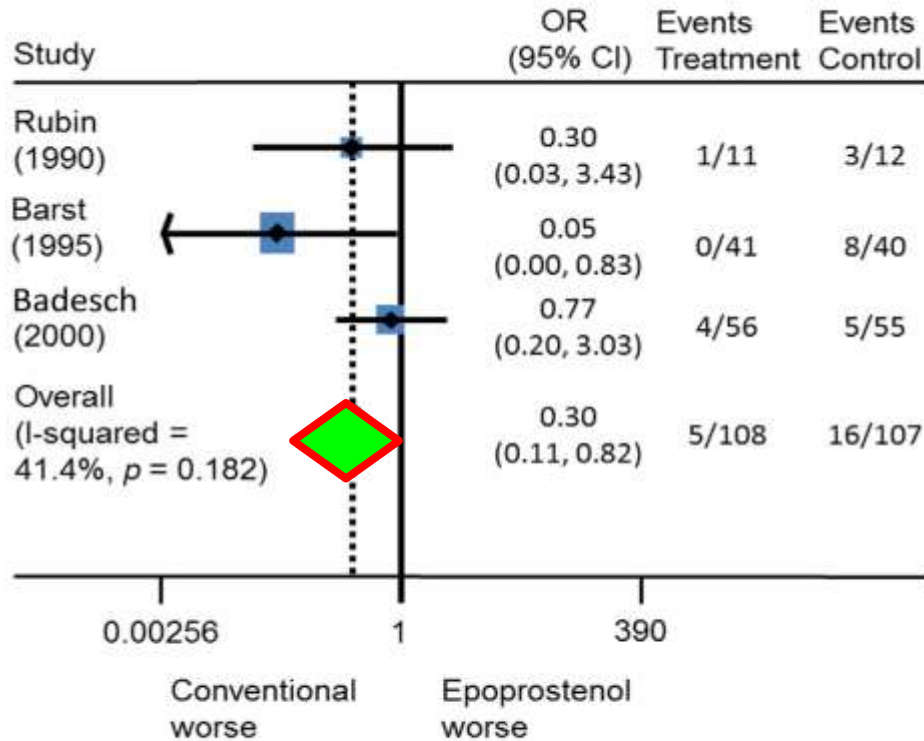






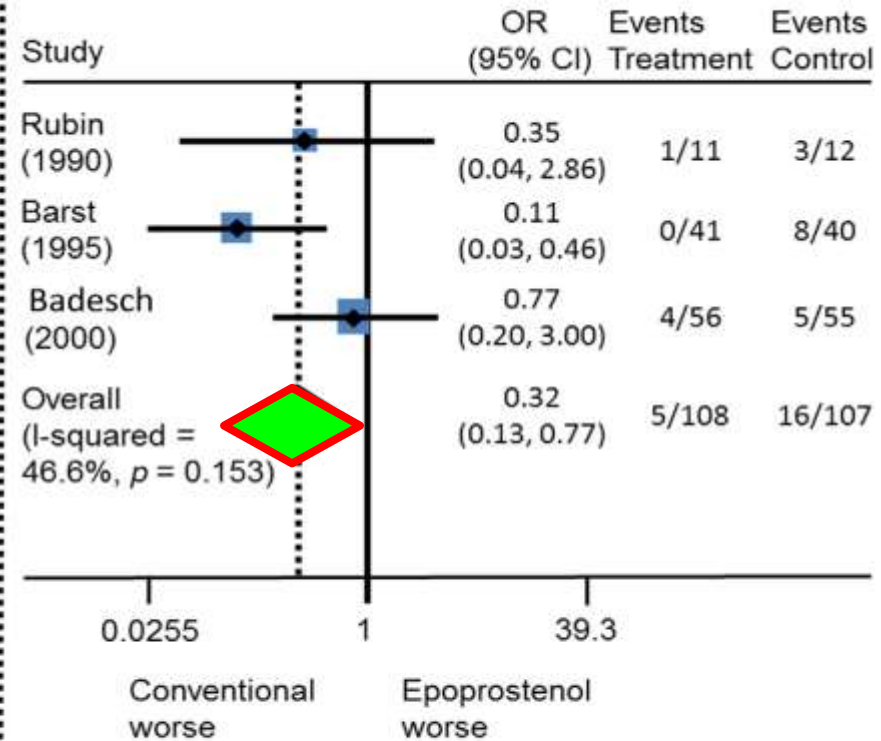
IV Epoprostenol ileri evre PAH hastalarında mortalite azalışı sağladığı kanıtlanmış tek ilaçtır.

Mortalite azalışı % 70



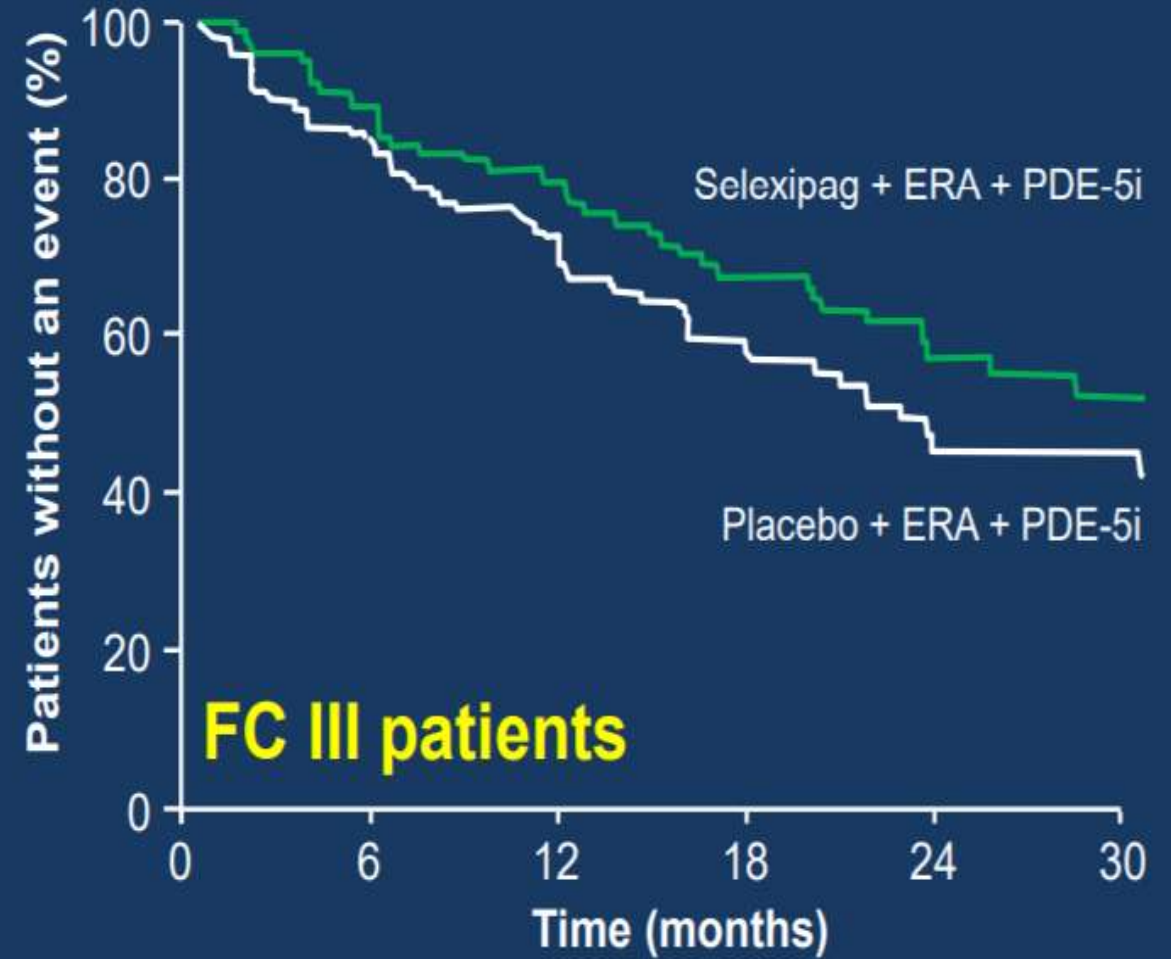
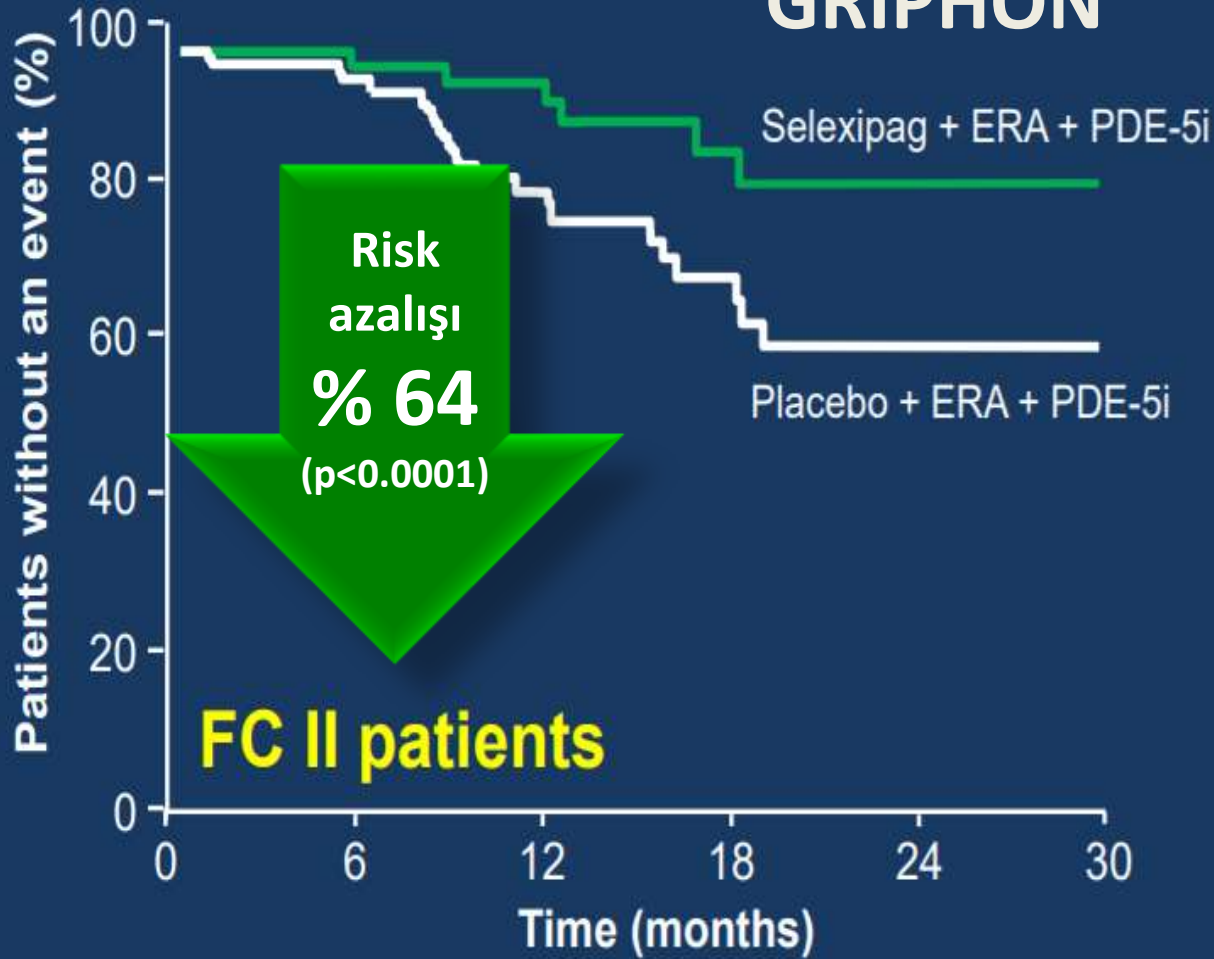
Mantel-Haenszel $z = 2.35$ $p = 0.019$
Heterogeneity $p = 0.182$
RR = 70%

Meta-analiz (2013)



Peto $z = 2.52$ $p = 0.012$
Heterogeneity $p = 0.153$
RR = 68%

GRIPHON



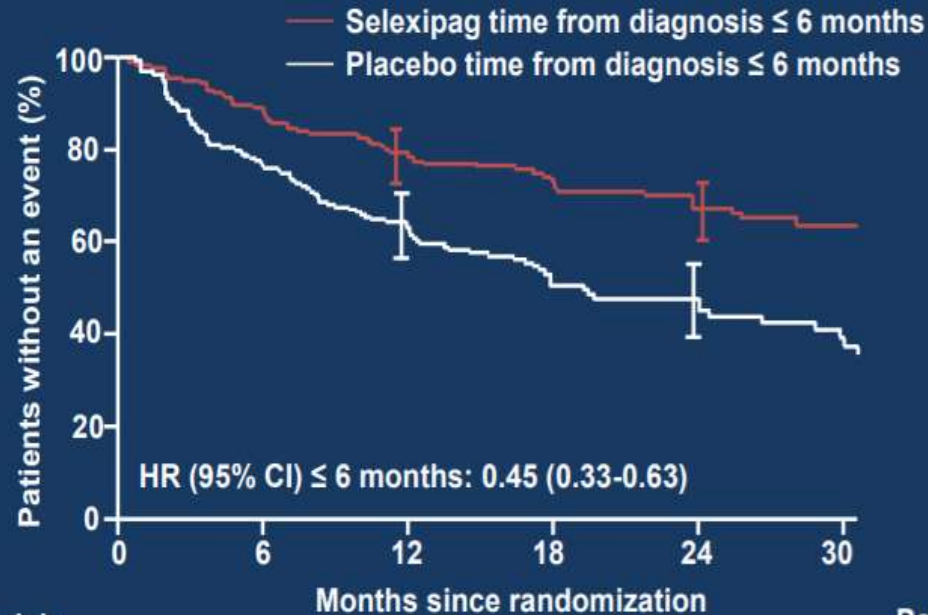
Placebo	60	52	40	23	12	7
Selexipag	55	46	36	22	14	13

Placebo	133	104	77	46	31	19
Selexipag	122	92	68	47	28	17

*HR adjusted for baseline 6MWD; *As measured by a composite primary morbidity-mortality endpoint. Results were driven by a decrease in PAH worsening and do not apply to mortality on its own.

GRIPHON Çalışmasında Erken Kombinasyon (< 6 ay) Hastanın Klinik Seyrini Olumlu Etkiliyor

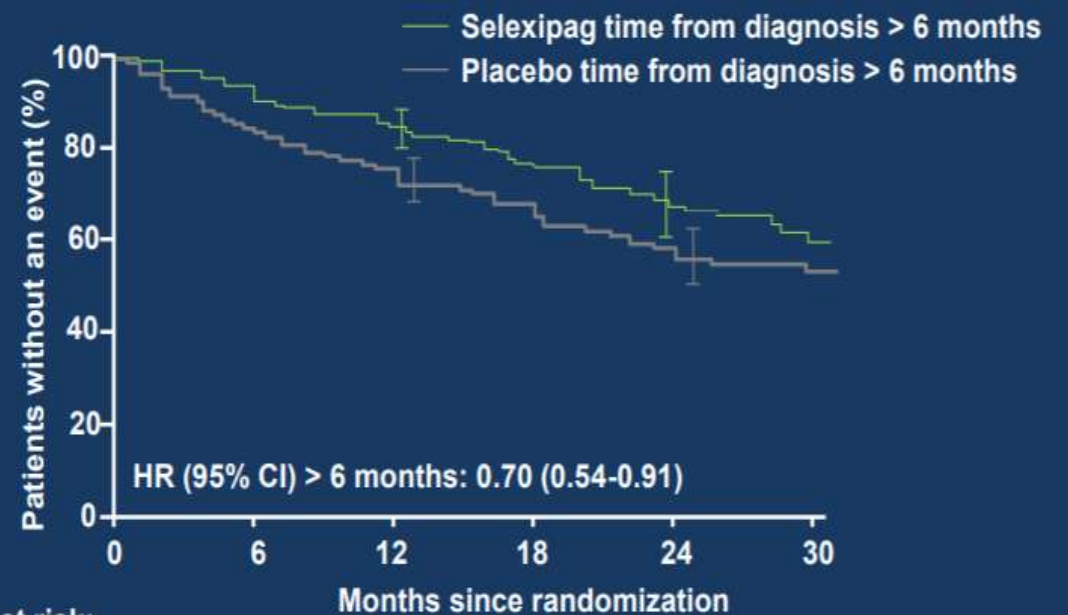
≤ 6 ay



Patients at risk:

Selexipag	207	161	133	95	68	32
Placebo	197	138	108	63	39	23

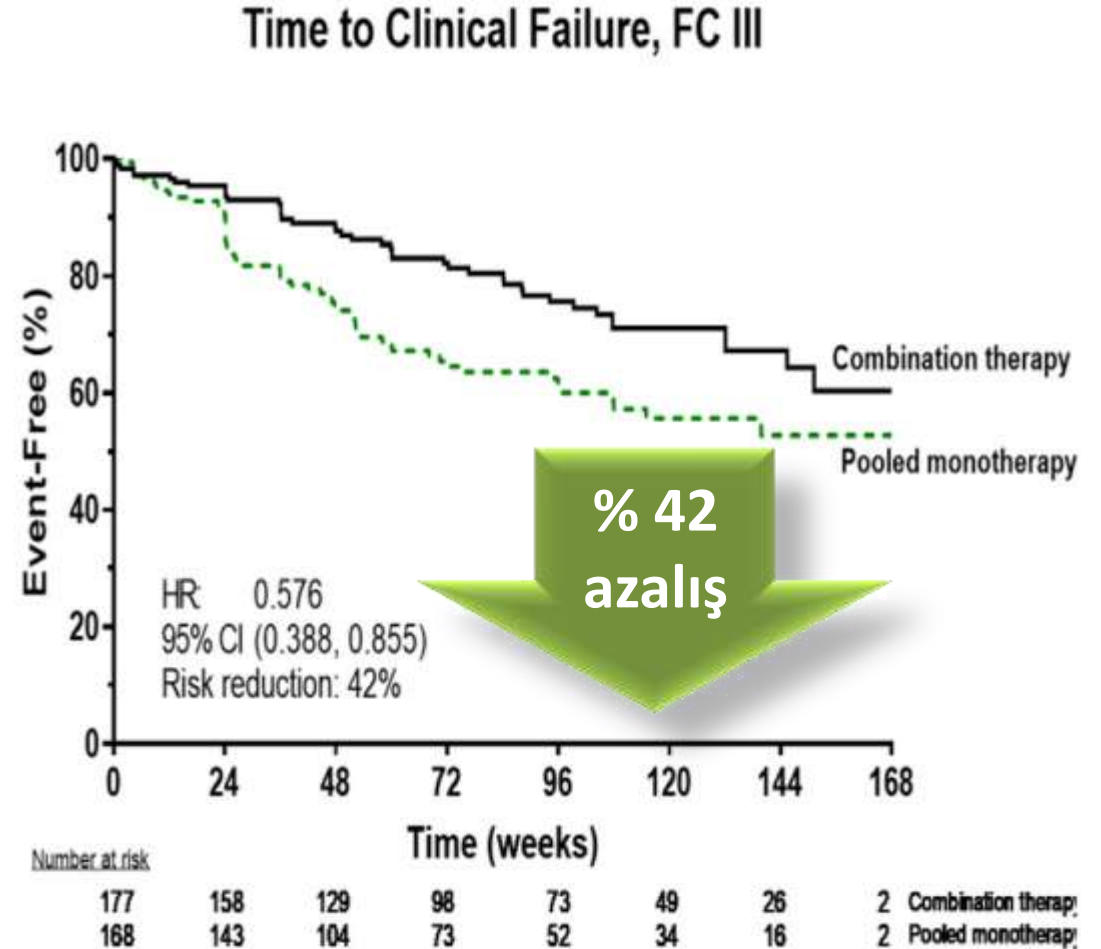
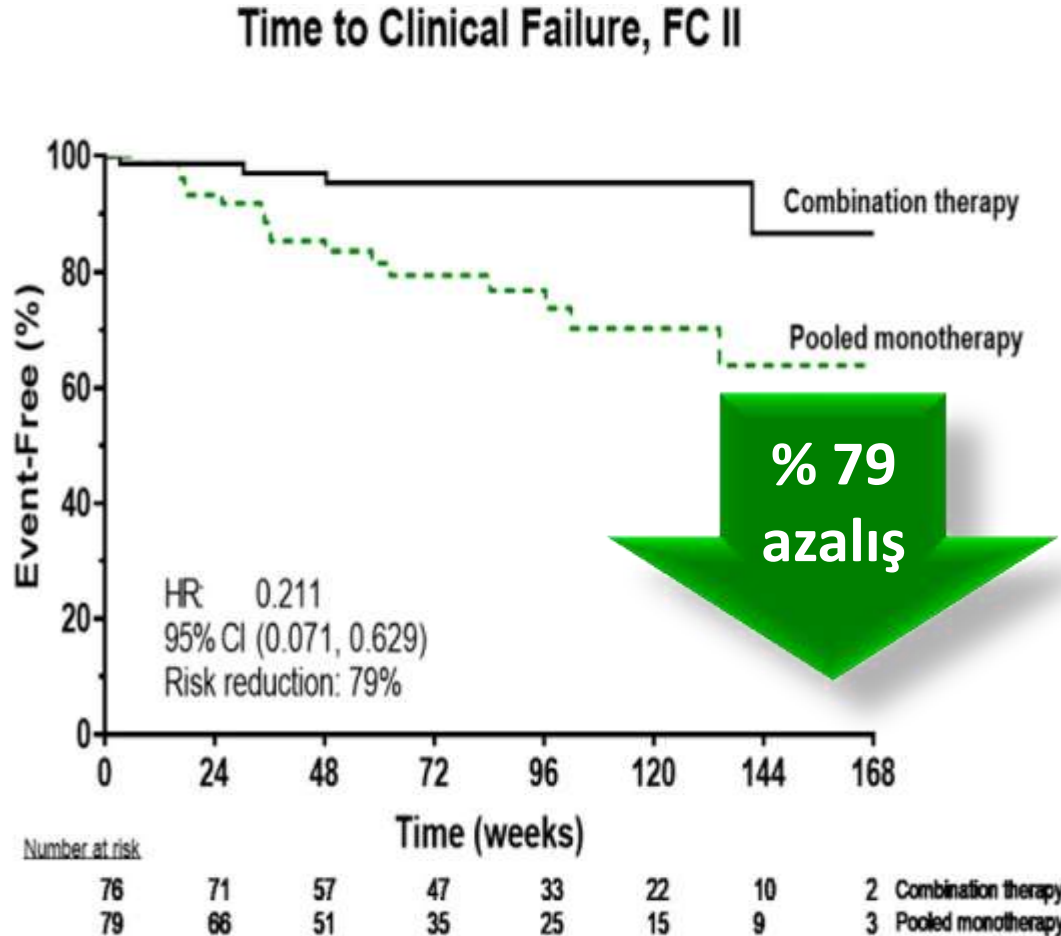
> 6 ay



Patients at risk:

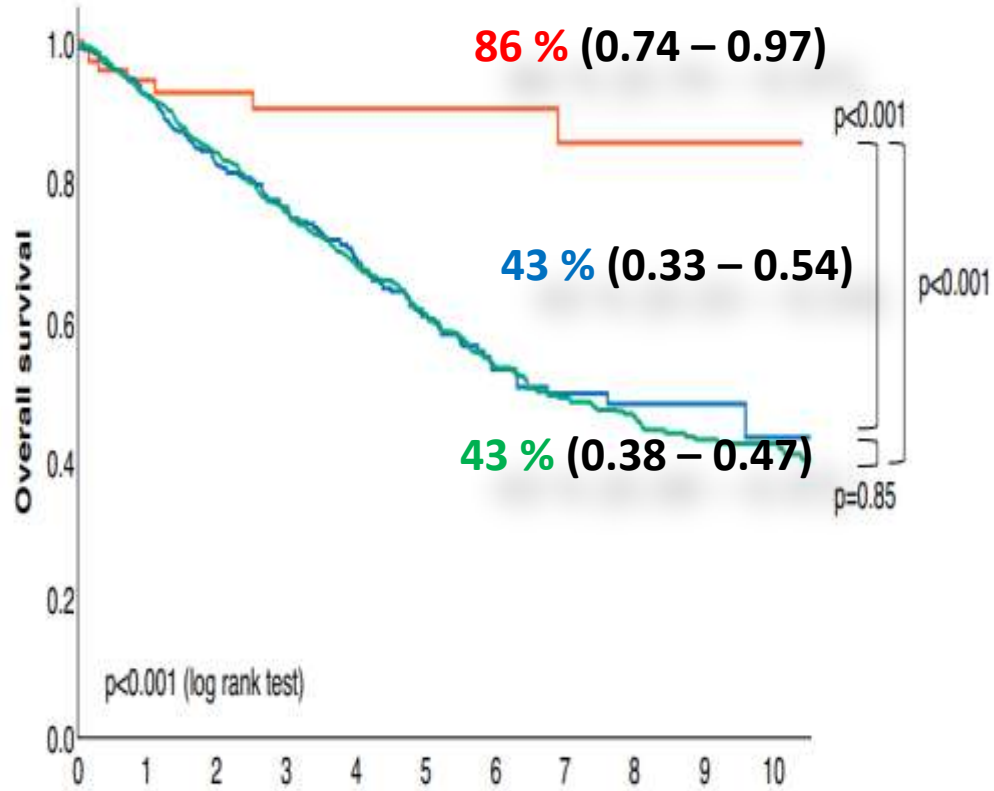
Selexipag	367	294	228	151	103	69
Placebo	385	295	239	157	110	65

AMBITION : FS II evresinde Amb+Tad kombinasyonu ile monoterapiye kıyasla klinik yarar daha da belirginleşiyor.



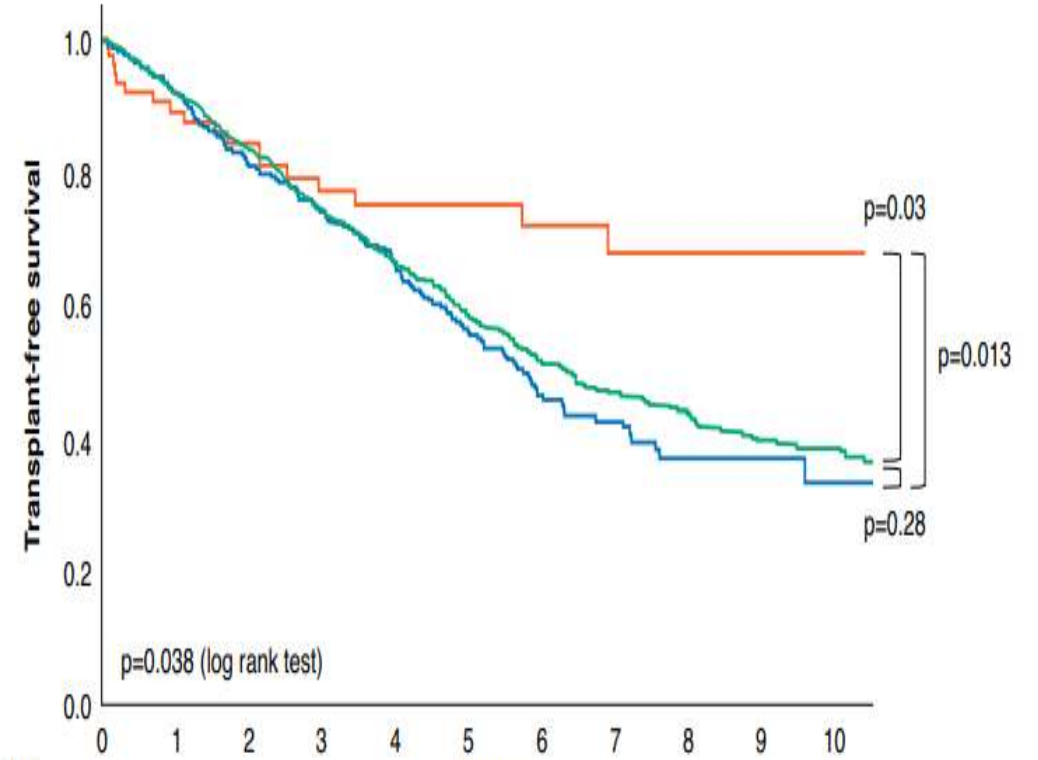
Kaplan-Meier Sağlık ve transplantsız sağlık öngörülerinde Başlangıçta üçlü kombinasyon , ikili veya tekli tedavi stratejilerine göre daha üstün.

Boucly A, et al. Am J Resp Crit Care Med 2021, 204 (7); 843-54.



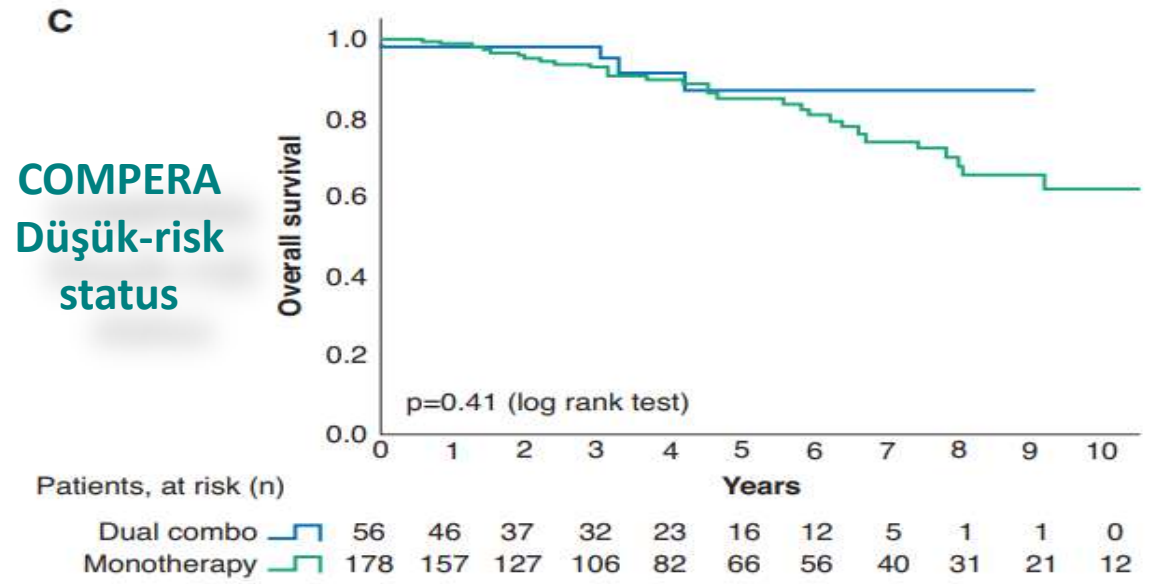
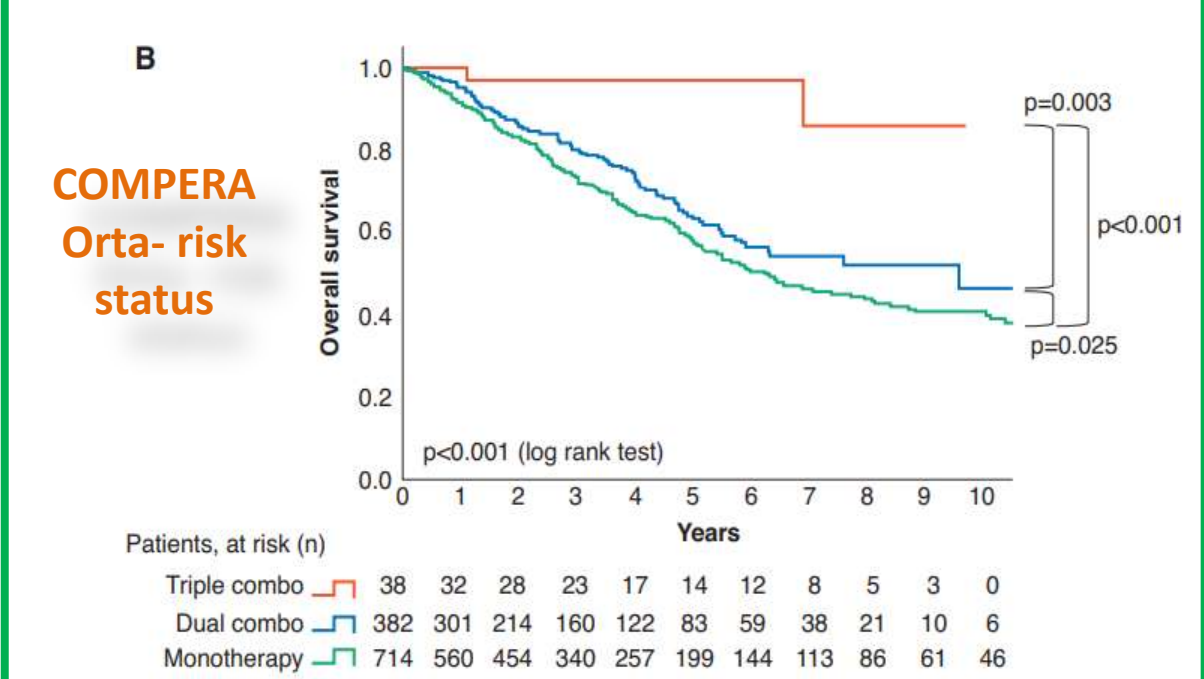
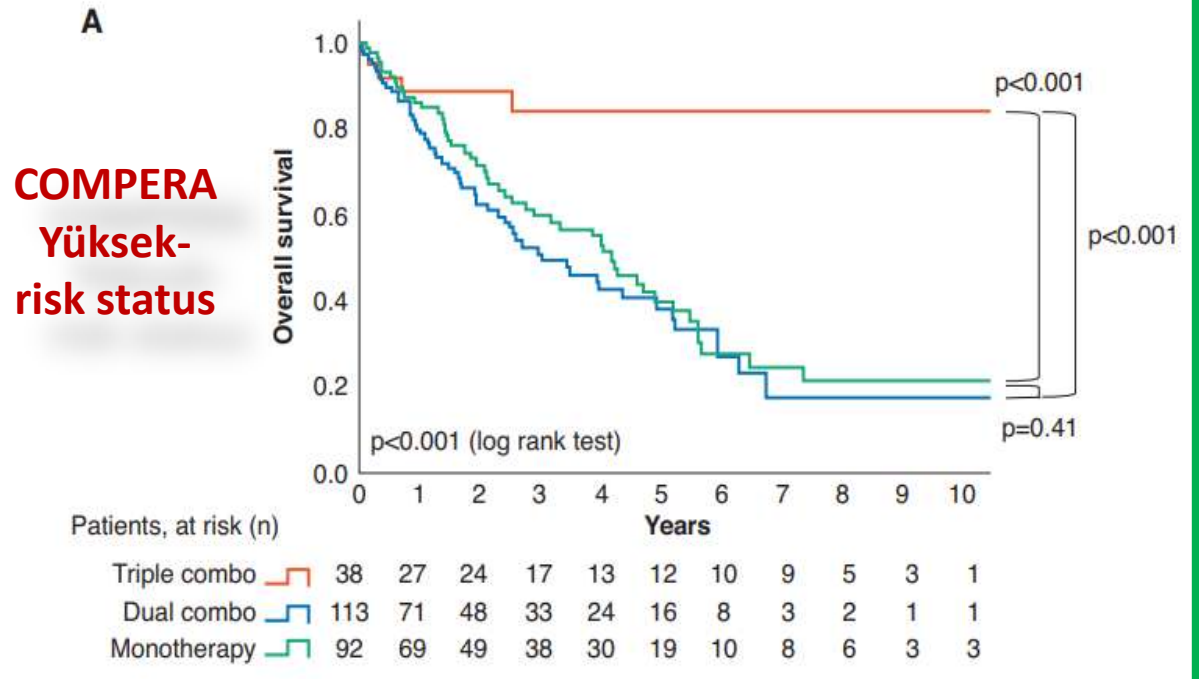
Patients, at risk (n)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Triple combo	76	59	52	40	30	26	22	17	10	6	1
Dual combo	551	418	299	225	169	115	79	46	24	12	7
Monotherapy	984	786	630	484	369	284	210	161	123	85	61

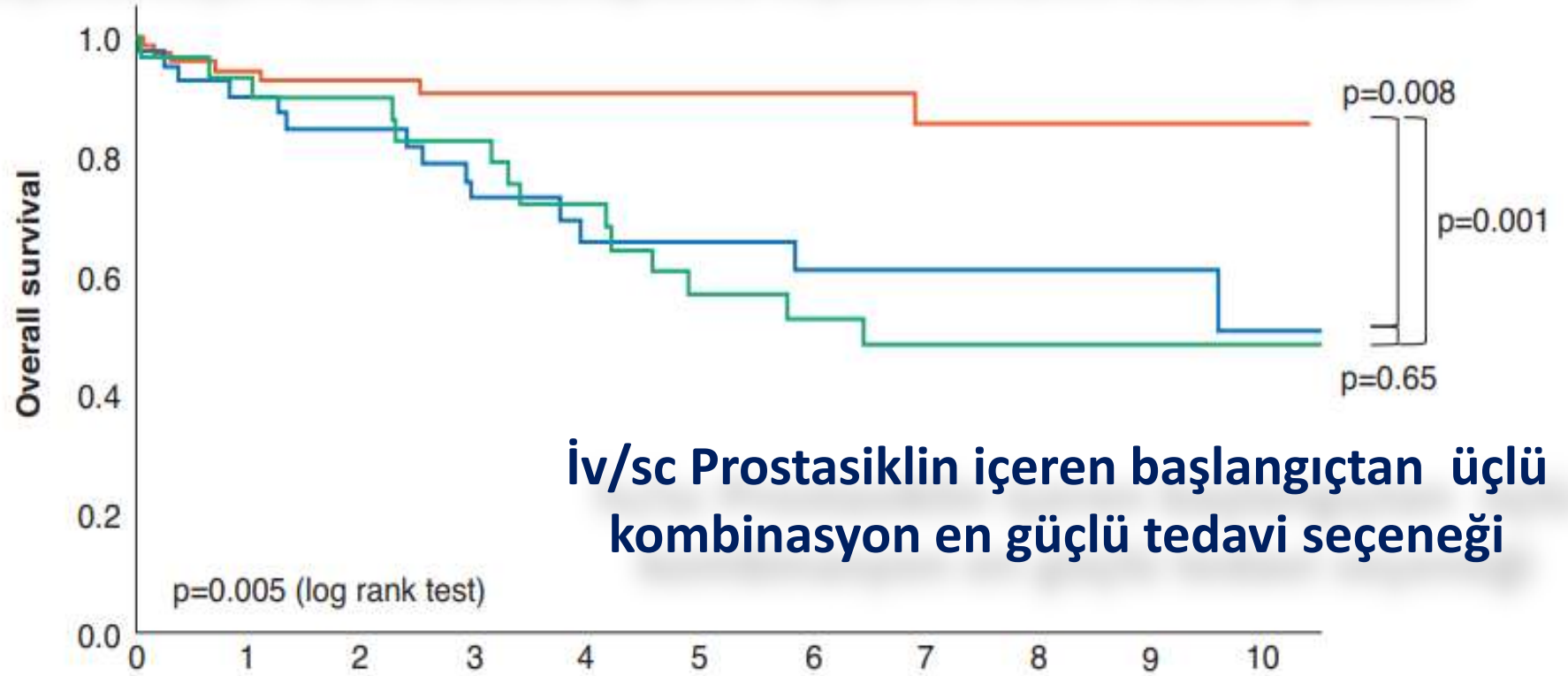


Patients, at risk (n)




	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Triple combo	76	59	52	40	30	26	22	17	10	6	1
Dual combo	551	418	299	225	169	115	79	46	24	12	7
Monotherapy	984	786	630	484	369	284	210	161	123	85	61



10 yıllık sağkalım , PGI₂ içeren üçlü kombinasyon ile PGI₂ içeren ikili kombinasyona veya PGI₂ monoterapisine kıyasla anlamlı olarak yüksek.



iv/sc Prostatiklin içeren başlangıçtan üçlü kombinasyon en güçlü tedavi seçeneği

Patients, at risk (n)		Years										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Triple combo incl. PGI ₂	76	59	52	40	30	26	22	17	10	6	1
	Dual combo incl. PGI ₂	41	34	30	25	18	15	12	9	8	6	5
	PGI ₂ Monotherapy	31	26	25	23	19	15	13	9	9	8	7

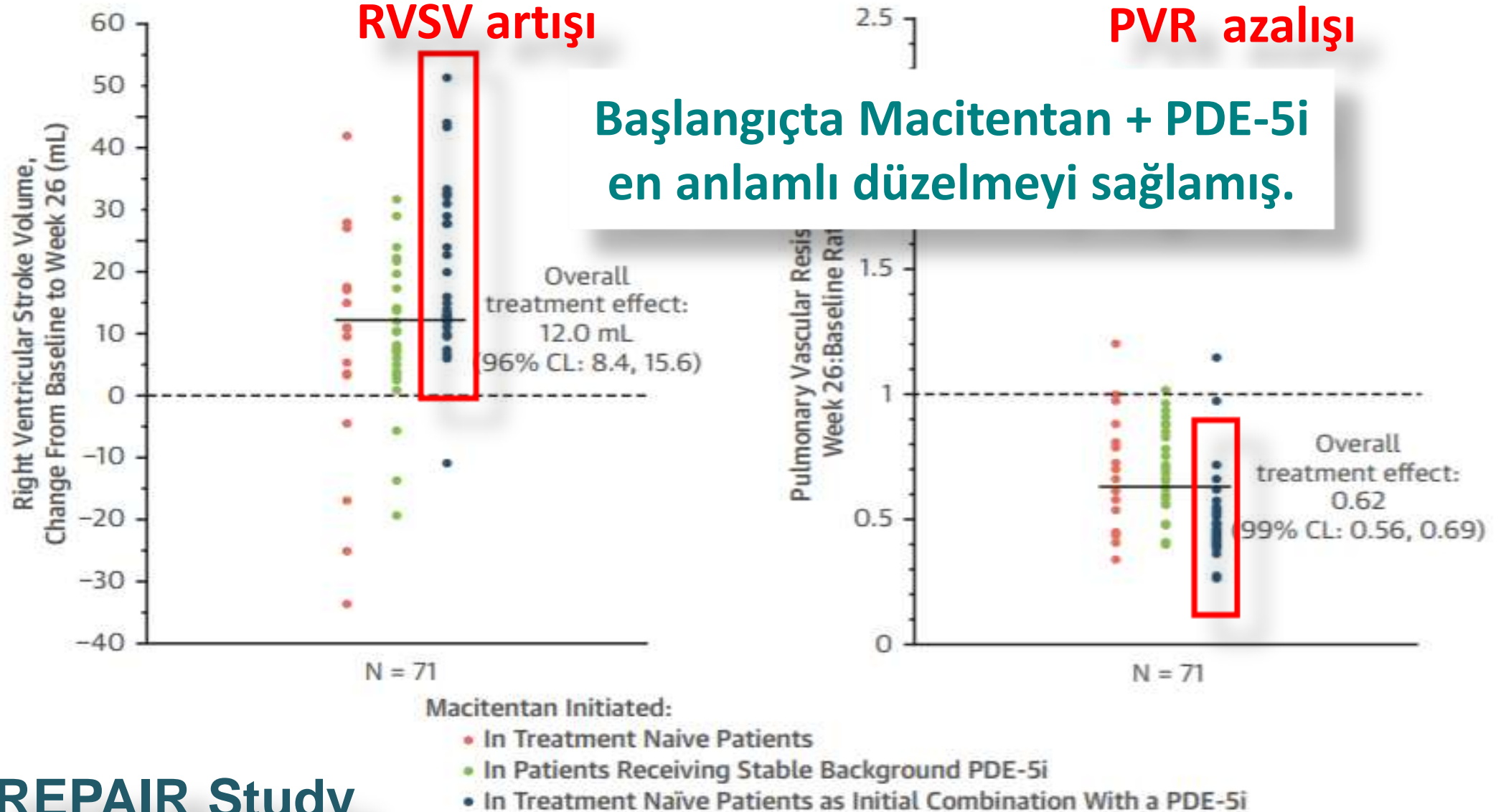
OPTIMA :

PAH ' da Upfront Masitentan ve Tadalafil Kombinasyonu

Değişken	Başlangıca göre 16. haftada ortalama değişim (%95 % CI)	p-değeri
PVR (Wood U)	- % 47 Geometrik ort. oran = 0.53; 95% CI, 0.47-0.59;	<i>P</i> < .0001
KI (L/ dak / m²)	+ 0.91 (95% CI, 0.71-1.11)	<i>P</i> < .0001
Ort PAB (mmHg)	- 7.83 (95% CI, -11.71 to -3.94)	<i>P</i> = .0002
6DYM (m)	+ 35.8 m	<i>P</i> < .0008
NT-proBNP	- 68 % (Geometrik ort. oran = 0.32; 95% CI, 0.23-0.44)	<i>P</i> < .0001

“OPTIMA PAH’da upfront ikili kombinasyonun hemodinamik yararını ortaya koyan ilk çalışmadır.”

FIGURE 2 Change From Baseline to Week 26 in RVSV and PVR in the Final Analysis Set (n = 71)



The REPAIR Study

TRITON: Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3b study



Newly diagnosed, treatment-naive patients with pulmonary arterial hypertension (PAH)

n = 123

Macitentan
10 mg o.d.

Tadalafil
40 mg o.d.

Selexipag
200-1,600 µg b.i.d.

n = 124

Macitentan
10 mg o.d.

Tadalafil
40 mg o.d.

Placebo
200-1,600 µg b.i.d.

Change from Baseline to Week 26

Initial triple

Initial double

Treatment effect

Primary Endpoint

Pulmonary vascular resistance



-54%

-52%

No difference

Secondary Endpoints (Exploratory Analyses)

6-Minute walk distance



+55 m

+56 m

No difference

NT-proBNP



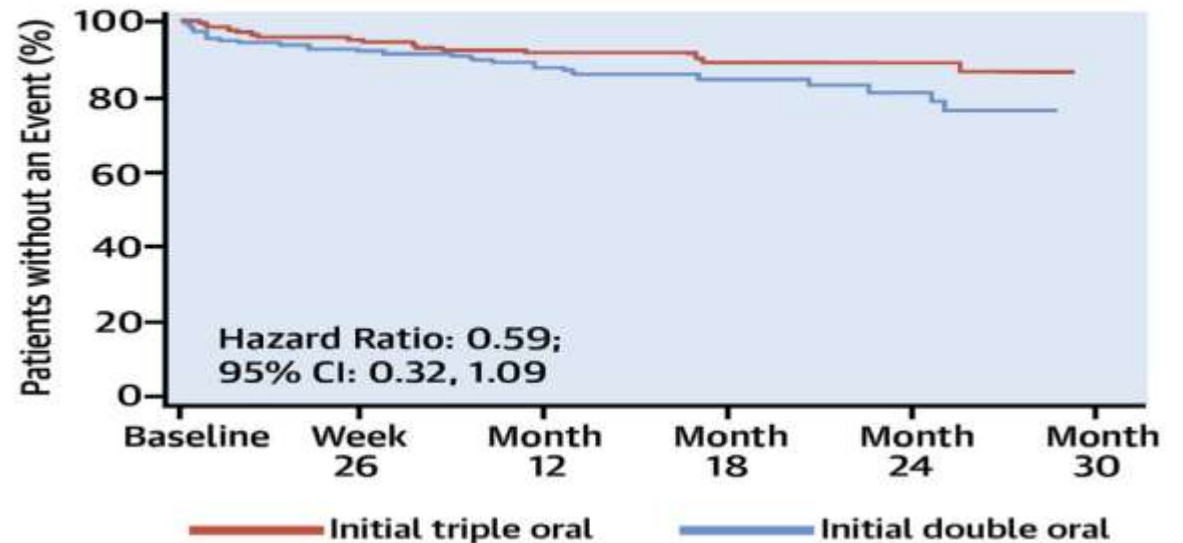
-74%

-75%

Time to First Disease Progression Event

Secondary Endpoints (Exploratory Analyses)

41% reduction in risk of disease progression with **initial triple oral** vs **initial double oral** combination therapy





Kardiyopulmoner ko-morbiditeler bulunmayan hastalar

Baseline Risk
(3 strata)

Yüksek

Başlangıçta
ERA + PDE5i ve i.v. veya
s.c. PCA (Sınıf II a)

Düzenli takip değerlendirmeleri



Kardiyopulmoner ko-morbiditeler bulunmayan hastalar

Baseline Risk
(3 strata)

Düşük veya orta

Yüksek

Başlangıçta
ERA + PDE5i tedavisi
(Sınıf I)

Başlangıçta
ERA + PDE5i ve i.v. veya
s.c. PCA (Sınıf II a)

Düzenli takip değerlendirmeleri



Tablo 9 - Kardiyopulmoner ko-morbiditeleri bulunmayan idiopatik, kalıtsal veya ilaçlarla ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında başlangıç oral kombinasyon tedavileri önerileri



Öneriler	Sınıf ^b	Düzyey ^c
Ambrisentan ve tadalafil ile başlangıç kombinasyon tedavisi önerilir ^{166,420,423}	I	B
Macitentan ve tadalafil ile başlangıç kombinasyon tedavisi önerilir ^{421,430}	I	B
Diğer ERA lar ve PDE5i leri ile başlangıç kombinasyon tedavisi düşünülmelidir ³⁰³	IIa	B
Macitentan, tadalafil ve selexipag ile üçlü başlangıç kombinasyon tedavisi önerilmez ⁴²¹	III	B



Determinants of prognosis	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
Points assigned	1	2	3	4
WHO-FC	I or II ^a	-	III	IV
6MWD, m	> 440	320 – 440	165 – 319	< 165
BNP ng/L or	< 50	50 – 199	200 – 800	> 800
NT-proBNP, ^a ng/L	< 300	300 – 649	650 – 1100	> 1100

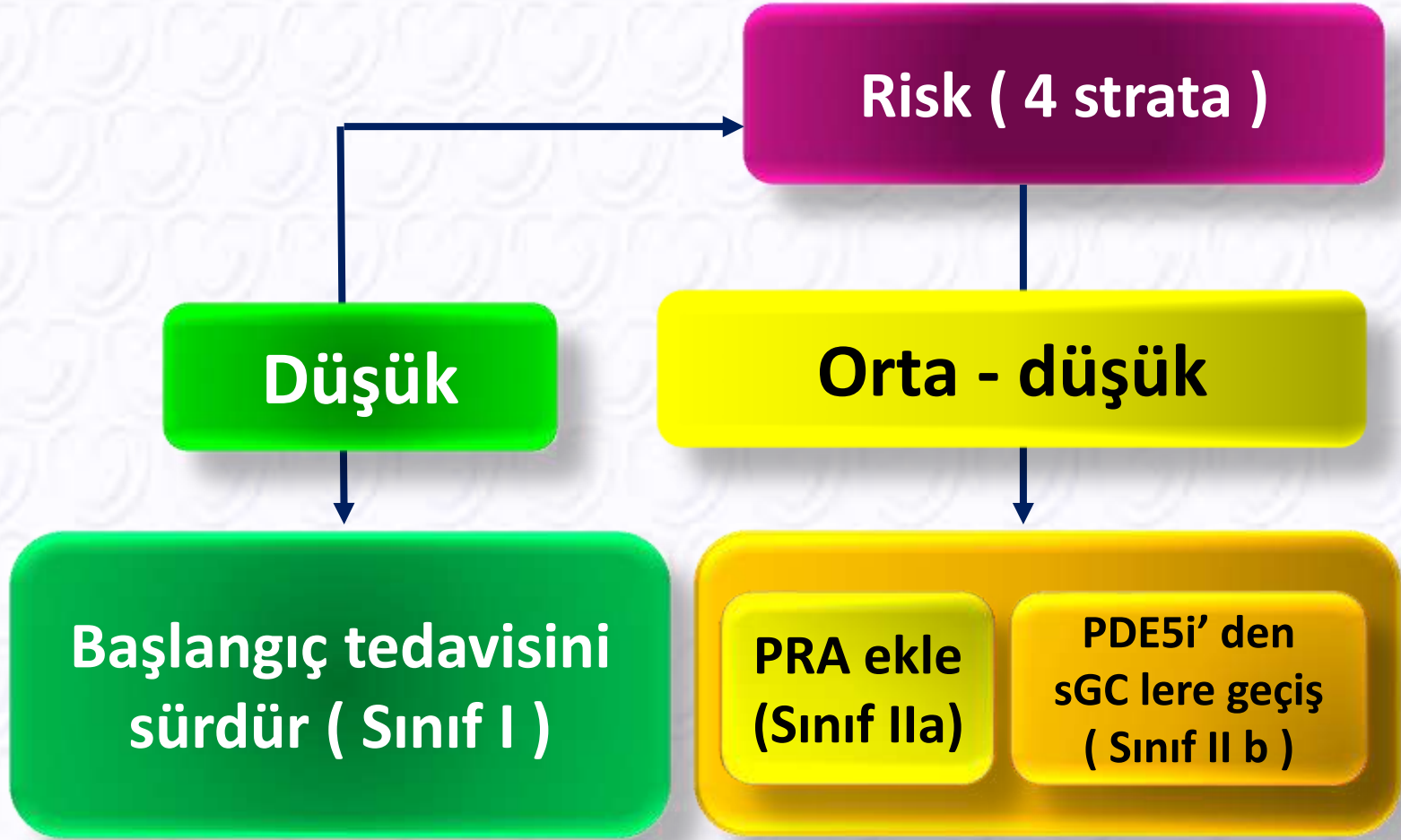
Risk (4 strata)

Düşük

Başlangıç tedavisini sürdür (Sınıf I)

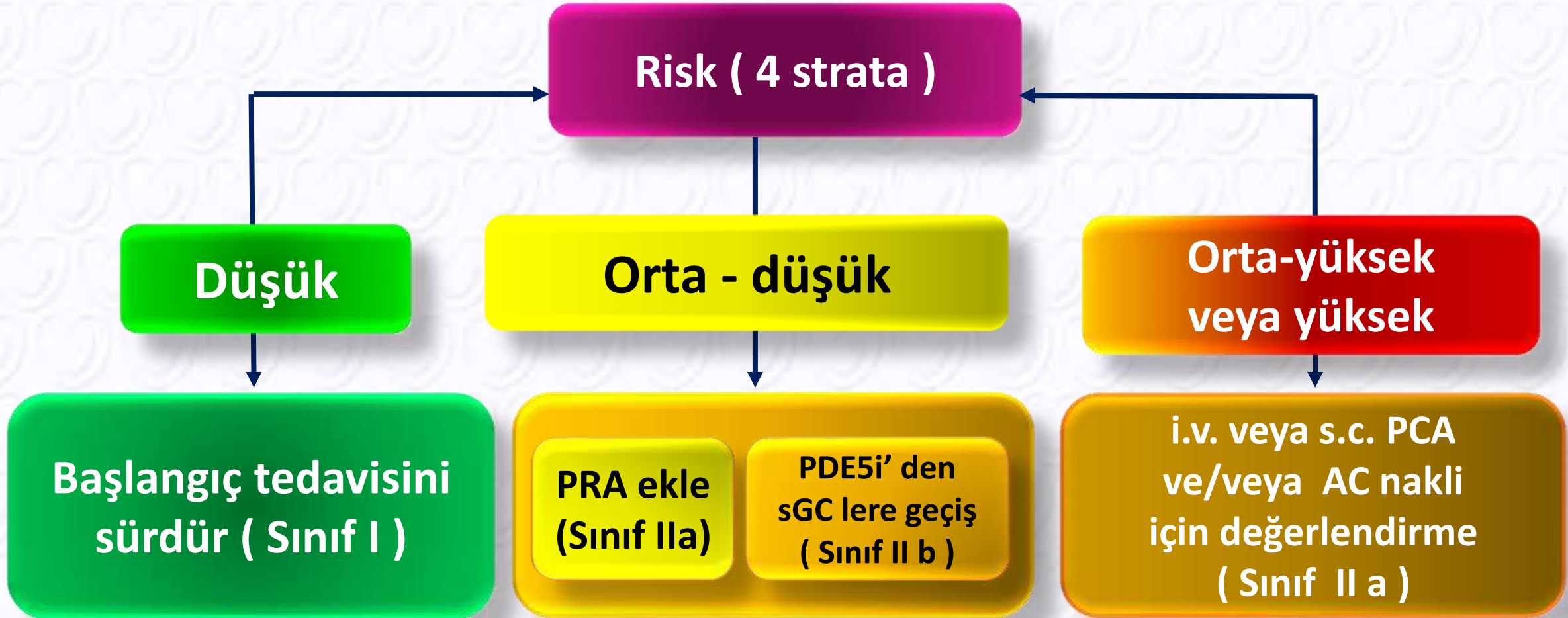


Determinants of prognosis	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
Points assigned	1	2	3	4
WHO-FC	I or II ^a	-	III	IV
6MWD, m	> 440	320 - 440	165 - 319	< 165
BNP ng/L or	< 50	50 - 199	200 - 800	> 800
NT-proBNP, ^a ng/L	< 300	300 - 649	650 - 1100	> 1100





Determinants of prognosis	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
Points assigned	1	2	3	4
WHO-FC	I or II ^a	-	III	IV
6MWD, m	> 440	320 - 440	165 - 319	< 165
BNP ng/L or	< 50	50 - 199	200 - 800	> 800
NT-proBNP, ^a ng/L	< 300	300 - 649	650 - 1100	> 1100



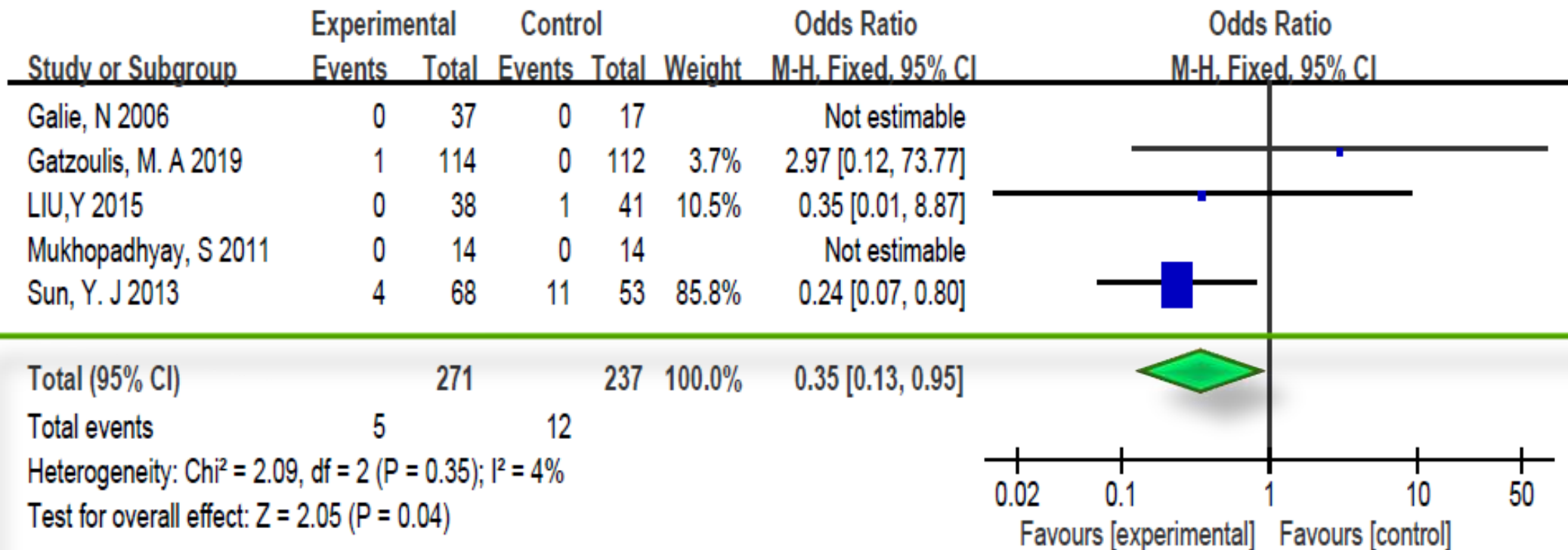


Tablo 15- Bađ dokusu hastalıklarıyla ilişkili pulmoner hipertansiyon için öneriler

Öneriler	Sınıf^a	Kanıt düzeyi^b
BDH ile ilişkili PAH için, IPAH hastalarındaki tedavi algoritmaları aynen önerilir.	I	C

Efficacy and Safety of Pulmonary Vasodilators in the Patients with Eisenmenger Syndrome: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Eisenmenger hastalarında PAH tedavileriyle % 65 Mortalite Azalışı



Tablo 19 — Erişkin doğumsal kalp hastalığı ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon için öneriler

Öneriler	Sınıf	Kanıt düzeyi
Bosentan semptomatik Eisenmenger sendromu hastalarında eksersiz kapasitesini artırmak için önerilir ⁵⁷⁴	I	B
Eisenmenger sendromu da dahil, erişkin DKH hastalarında , diğer ERA lar, PDE5i leri, riociguat, prostasiklin analogları ve prostasiklin reseptor agonistleri düşünülmelidir	II a	C
Düzeltilmiş defekt sonrası erişkin DKH hastalığı bulunan düşük ve orta riskteki hastalarda PAH için onay almış ilaçlarla başlangıçta oral kombinasyon tedavileri , yüksek riskli hastalarda ise i.v./s.c. Prostrasiklin analogları içeren başlangıçta kombinasyon tedavileri düşünülmelidir	II a	C
Eisenmenger sendromu dahil, erişkin DKH hastalarında , tedavi hedeflerini yakalayamama durumunda , ardışık kombinasyon tedavileri düşünülmelidir	II a	C

Tablo 11- Vazoreaktiviteye yanıtızsız idiopatik, kalıtsal veya ilaçlarla ilişkili pulmoner arteryel hipertansiyonu olan ve kardiyopulmoner ko-morbiditeleri bulunan hastalarda tedavi önerileri^a

Öneriler	Sınıf ^a	Düzeş _b
Başlangıç tedavisi önerileri		
<u>Kardiyopulmoner ko-morbiditeleri bulunan</u> IPAİ/KPAİ/DPAİ hastalarında başlangıçta bir PDE5i veya bir ERA ile tekli tedavi düşünölmelidir	IIa	C
Takip sırasında tedavi kararları için öneriler		
<u>Kardiyopulmoner ko-morbiditeleri bulunan</u> ve ERA veya PDE5i tekli tedavisi altındayken orta veya yüksek düzeyde ölüm riski taşıyan IPAİ/KPAİ/DPAİ hastalarında ilave PAİ tedavisi bireysel temelde düşünölebilir ^d	IIb	C

ORIGINAL RESEARCH

Randomized Trial of Macitentan/Tadalafil Single-Tablet Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension



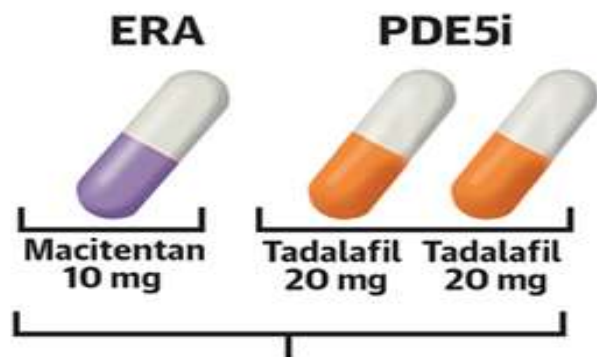
Ekkehard Grünig, MD,^a Pavel Jansa, MD, PhD,^b Fenling Fan, MD, PhD,^c Jakob A. Hauser, MD, PhD,^d Matthieu Pannaux, MSc,^e Adele Morganti, MSc,^f Hany Rofael, MD, PhD,^g Kelly M. Chin, MD, MSCS^h

CENTRAL ILLUSTRATION Combination of Macitentan and Tadalafil in a Single Tablet: A Randomized Phase 3 Trial in Pulmonary Arterial Hypertension (The A DUE Study)

Single-tablet combination therapy with macitentan and tadalafil vs monotherapy in patients with pulmonary arterial hypertension

A DUE: Multicenter, randomized, controlled, double-blind, Phase 3, adaptive study

ERA + PDE5i is the foundation of PAH treatment*



Macitentan/tadalafil fixed-dose combination (M/T FDC)

Simplified treatment approach in a once-daily single tablet

Study Design

Adults with PAH WHO FC II or III



n = 187[†]

Study Groups

M/T FDC_M

naïve or prior ERA-treated vs

Macitentan monotherapy 10 mg

naïve or prior ERA-treated

M/T FDC_T

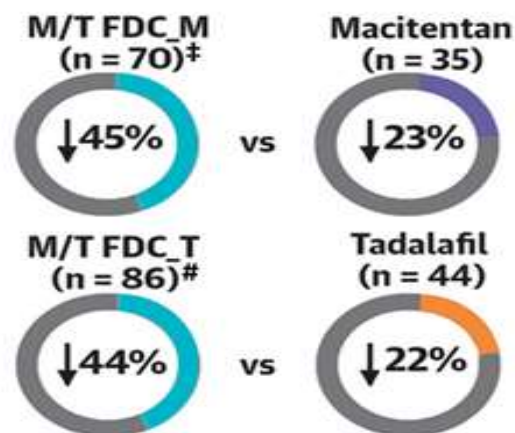
naïve or prior PDE5i-treated vs

Tadalafil monotherapy 40 mg

naïve or prior PDE5i-treated

Efficacy and Safety Results

Primary endpoint: Change in PVR from baseline to week 16 (% from baseline, geometric means)



Treatment Effect
Greater reduction from baseline
29%**

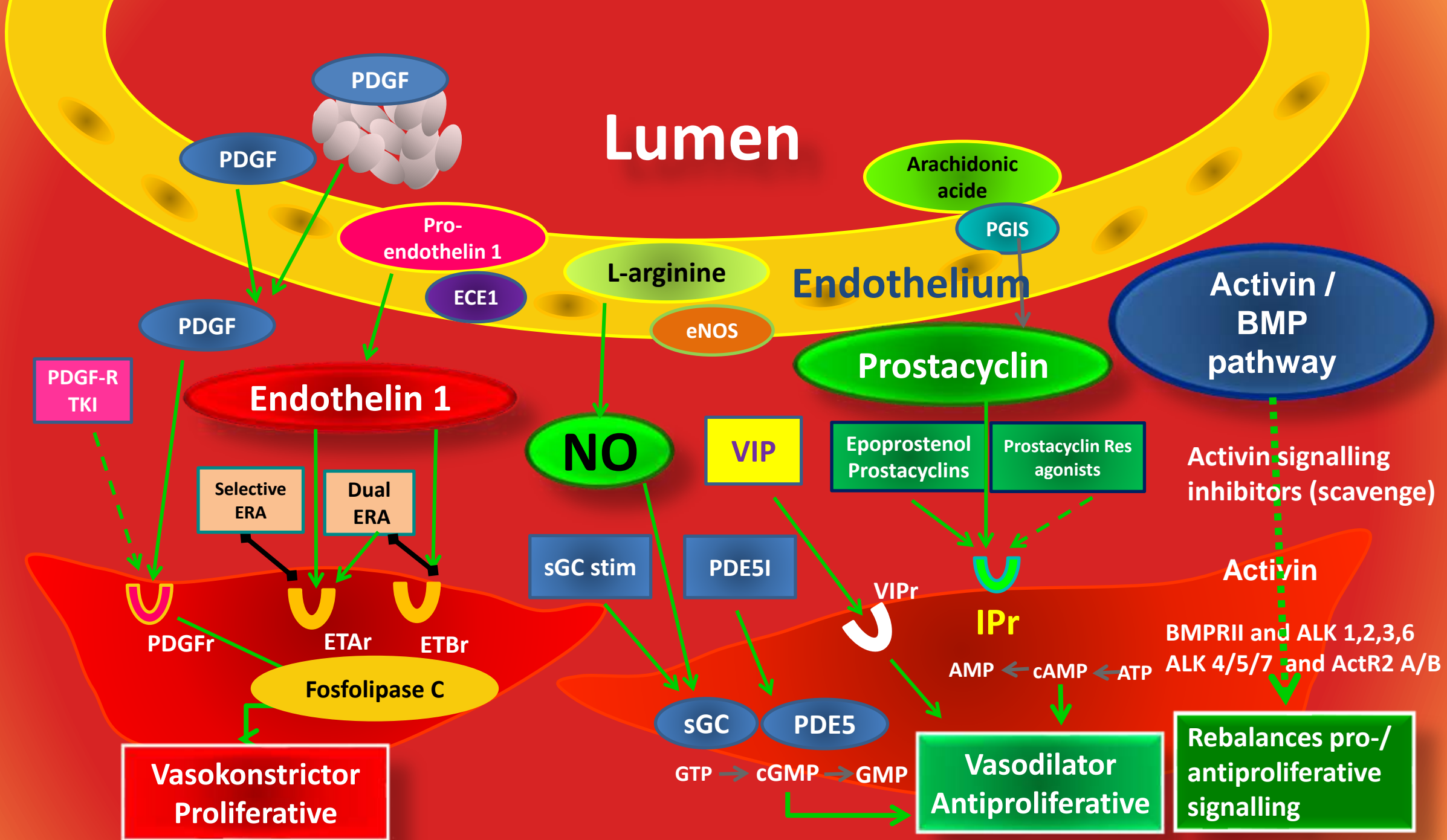
Greater reduction from baseline
28%^{††}



Marked hemodynamic improvement in the M/T FDC arms



The M/T FDC was well tolerated: safety profile consistent with macitentan and tadalafil



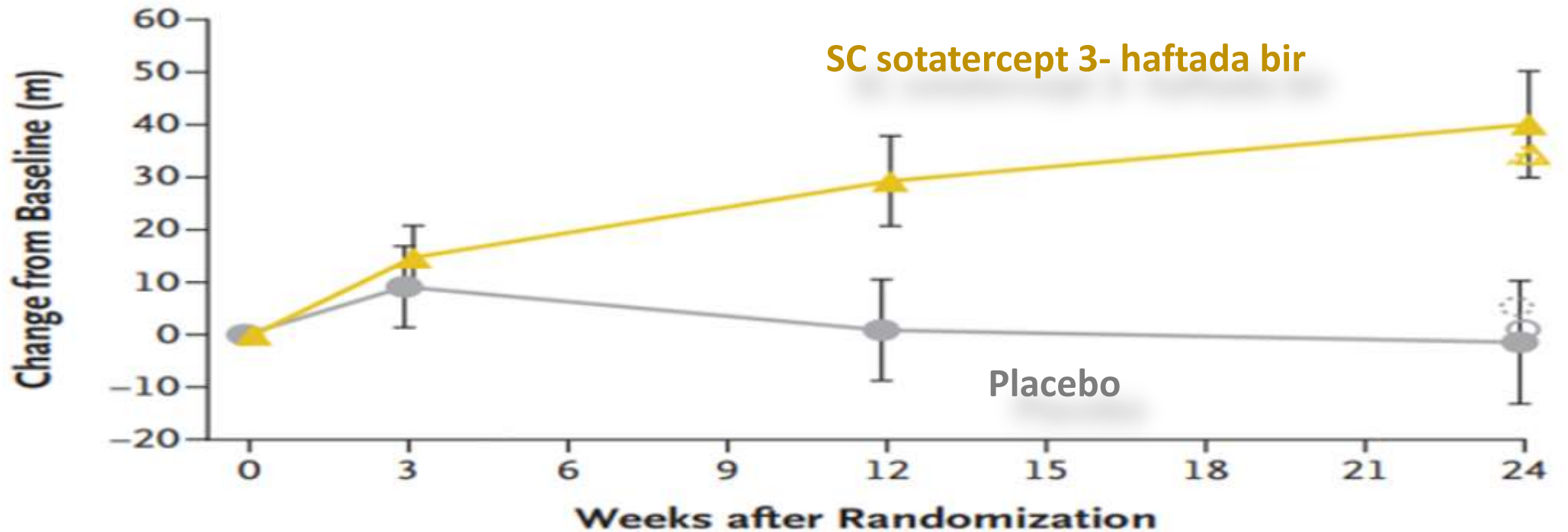
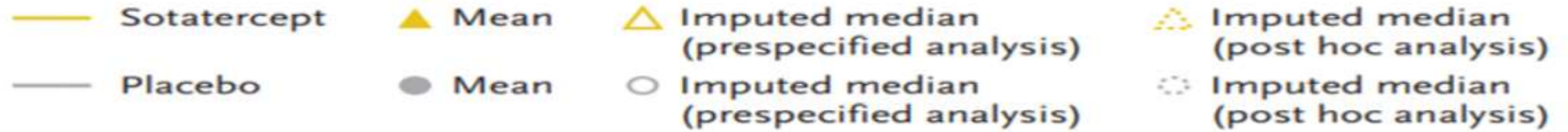
ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

M.M. Hoeper, D.B. Badesch, H.A. Ghofrani, J.S.R. Gibbs, M. Gombert-Maitland, V.V. McLaughlin, I.R. Preston, R. Souza, A.B. Waxman, E. Grünig, G. Kopeć, G. Meyer, K.M. Olsson, S. Rosenkranz, Y. Xu, B. Miller, M. Fowler, J. Butler, J. Koglin, J. de Oliveira Pena, and M. Humbert, for the STELLAR Trial Investigators*

Characteristic	Sotatercept (N=163)	Placebo (N=160)	Total (N=323)
Background therapy for pulmonary arterial hypertension — no. (%)			
Prostacyclin infusion therapy**	65 (39.9)	64 (40.0)	129 (39.9)
Monotherapy	9 (5.5)	4 (2.5)	13 (4.0)
Double therapy	56 (34.4)	56 (35.0)	112 (34.7)
Triple therapy	98 (60.1)	100 (62.5)	198 (61.3)

Primer EP; 24 haftada 6DYM değişimi



No. at Risk

Sotatercept

163

157

154

157

Placebo

160

154

151

147

Sekonder End-pointler

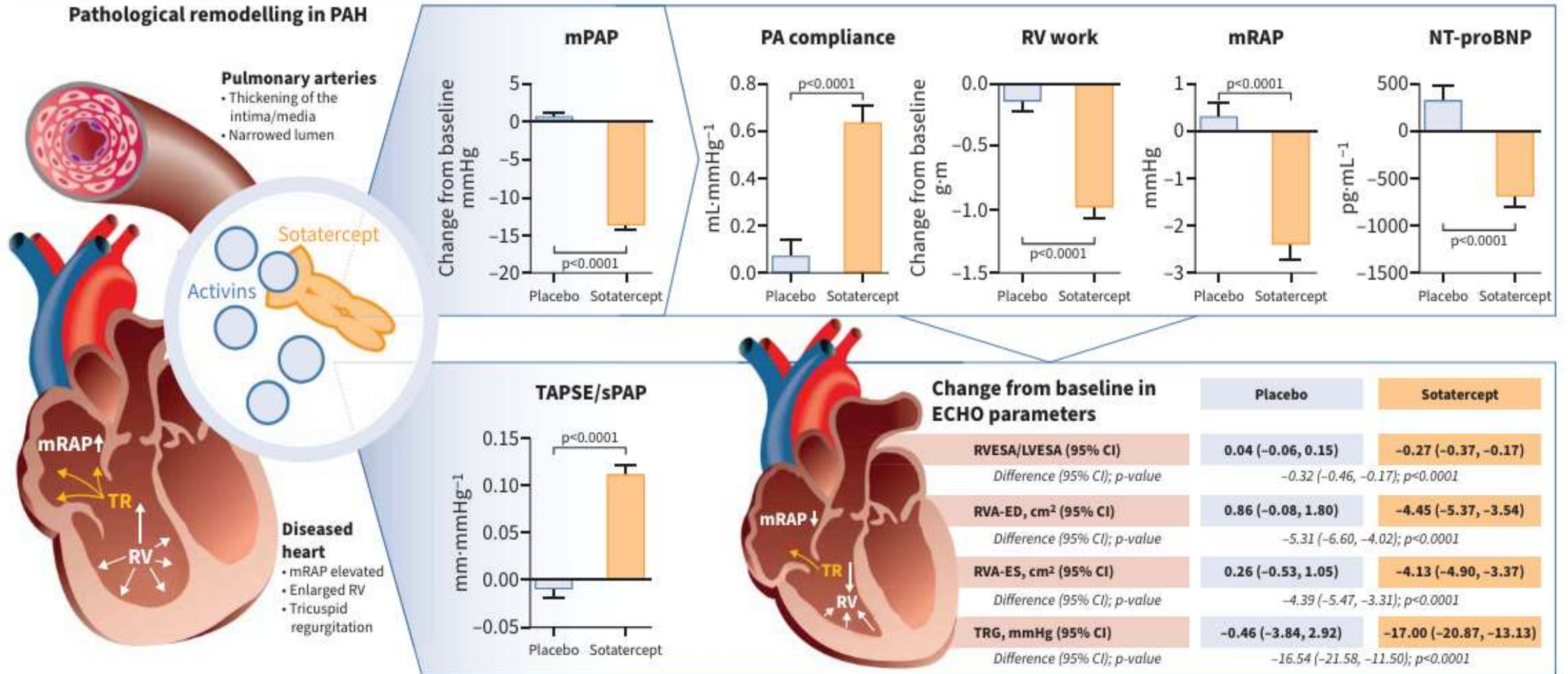
Hoeper M, et al. NEJM 2023; 388:1478-1490,

Multicomponent improvement		
● Patients who met all three criteria for 6-min walk distance, NT-proBNP level, and WHO functional class — no./total no.	63/162	16/159
Percentage of patients (95% CI)	38.9 (31.3 to 46.9)¶**	10.1 (5.9 to 15.8)
Pulmonary vascular resistance — dyn·sec·cm ⁻⁵		
● Median change estimate (95% CI) from baseline at wk 24†	-165.1 (-176.0 to -152.0)	32.8 (26.5 to 40.0)
● Hodges–Lehmann location shift from placebo estimate (95% CI)‡	-234.6 (-288.4 to -180.8)¶¶	
NT-proBNP — pg/ml		
● Median change estimate (95% CI) from baseline at wk 24†	-230.3 (-236.0 to -223.0)	58.6 (46.0 to 67.0)
● Hodges–Lehmann location shift from placebo estimate (95% CI)‡	-441.6 (-573.5 to -309.6)¶¶	
WHO functional class		
● Patients with improvement at wk 24 from baseline — no./total no.	48/163¶**	22/159
● Percentage of patients (95% CI)	29.4 (22.6 to 37.1)	13.8 (8.9 to 20.2)
Time to first occurrence of death or nonfatal clinical worsening event		
● Hazard ratio (95% CI)††	0.16 (0.08 to 0.35)¶‡‡	
French risk score¶¶		
● Patients with a low-risk score with the use of the simplified French model at wk 24 — no./total no.	64/162	29/159
● Percentage of patients (95% CI)	39.5 (31.9 to 47.5)¶**	18.2 (12.6 to 25.1)
PAH-SYMPACT Physical Impacts domain score¶¶		
● Median change estimate (95% CI) from baseline at week 24†	-0.13 (-0.15 to 0.00)	0.01 (0.00 to 0.13)
● Hodges–Lehmann location shift from placebo estimate (95% CI)‡	-0.26 (-0.49 to -0.04)¶	
PAH-SYMPACT Cardiopulmonary Symptoms domain score¶¶		
● Median change estimate (95% CI) from baseline at week 24†	-0.12 (-0.14 to -0.08)	-0.01 (-0.03 to 0.00)
● Hodges–Lehmann location shift from placebo estimate (95% CI)‡	-0.13 (-0.26 to -0.01)¶	
PAH-SYMPACT Cognitive/Emotional Impacts domain score¶¶		
● Median change estimate (95% CI) from baseline at week 24†	0.00 (0.00 to 0.00)	0.00 (0.00 to 0.00)
● Hodges–Lehmann location shift from placebo estimate (95% CI)‡	-0.16 (-0.40 to 0.08)	

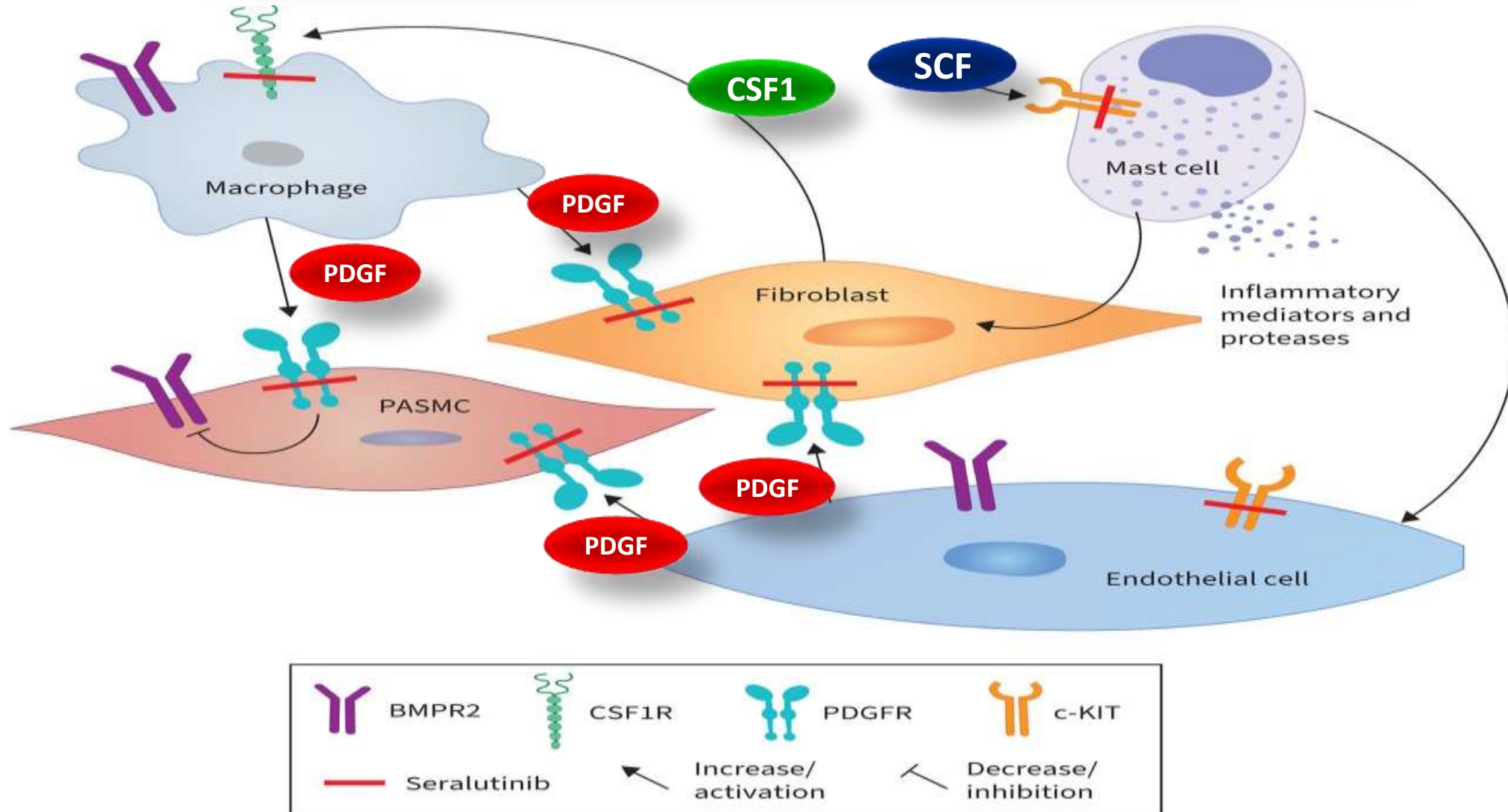
Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of STELLAR trial

Rogério Souza , David B. Badesch, H. Ardeschir Ghofrani , J. Simon R. Gibbs, Mardi Gomberg-Maitland, Vallerie V. McLaughlin, Ioana R. Preston, Aaron B. Waxman , Ekkehard Grünig, Grzegorz Kopec, Gisela Meyer, Karen M. Olsson, Stephan Rosenkranz, Jianxin Lin, Amy O. Johnson-Levonas, Janethe de Oliveira Pena, Marc Humbert and Marius M. Hoeper

European Respiratory Journal 2023 62: 2301107; DOI: 10.1183/13993003.01107-202



Inhale platelet-derived growth factor receptor, colony stimulating factor 1 receptor,
ve mast veyu stem cell growth factor receptor kinase inhibitor



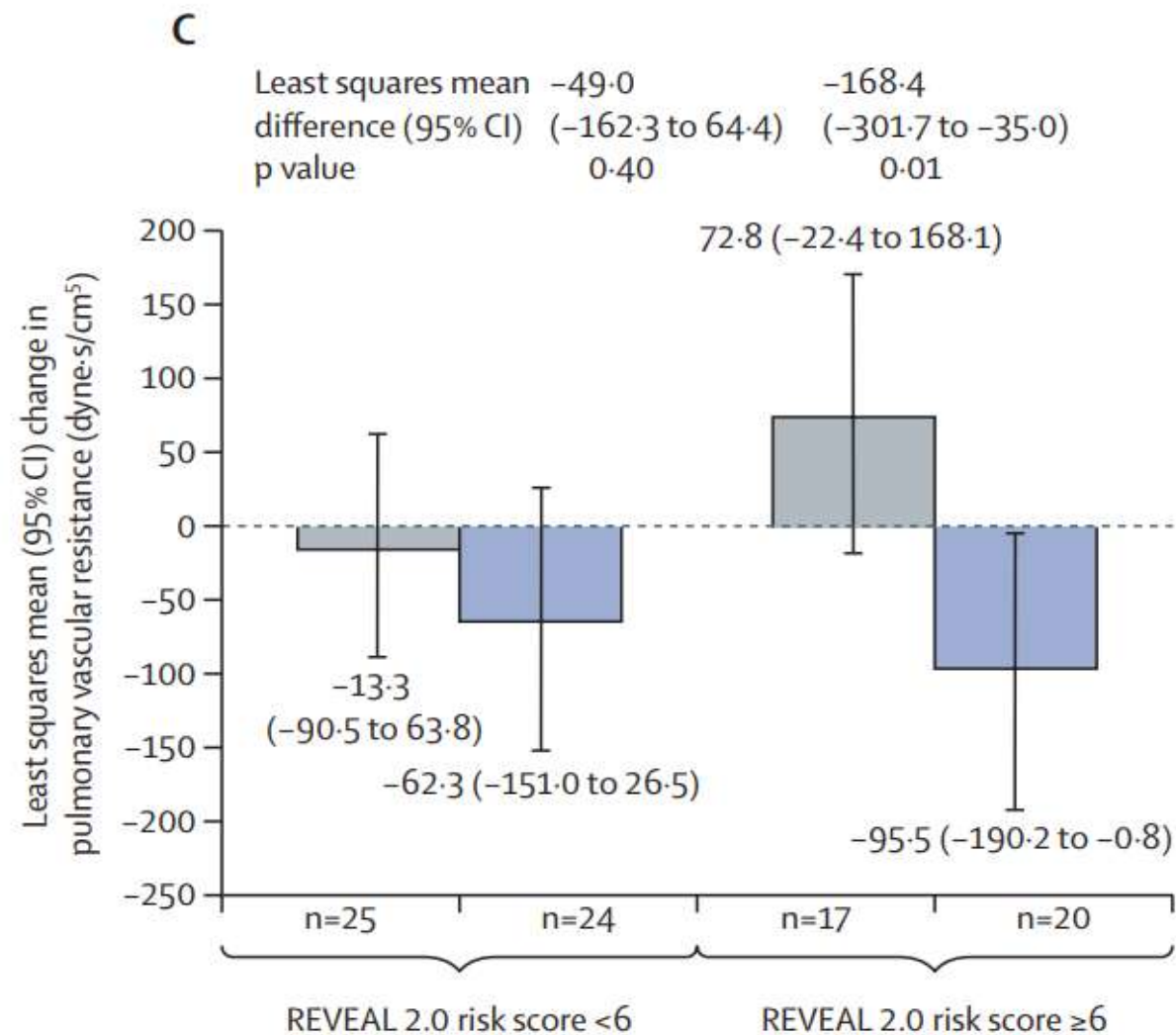
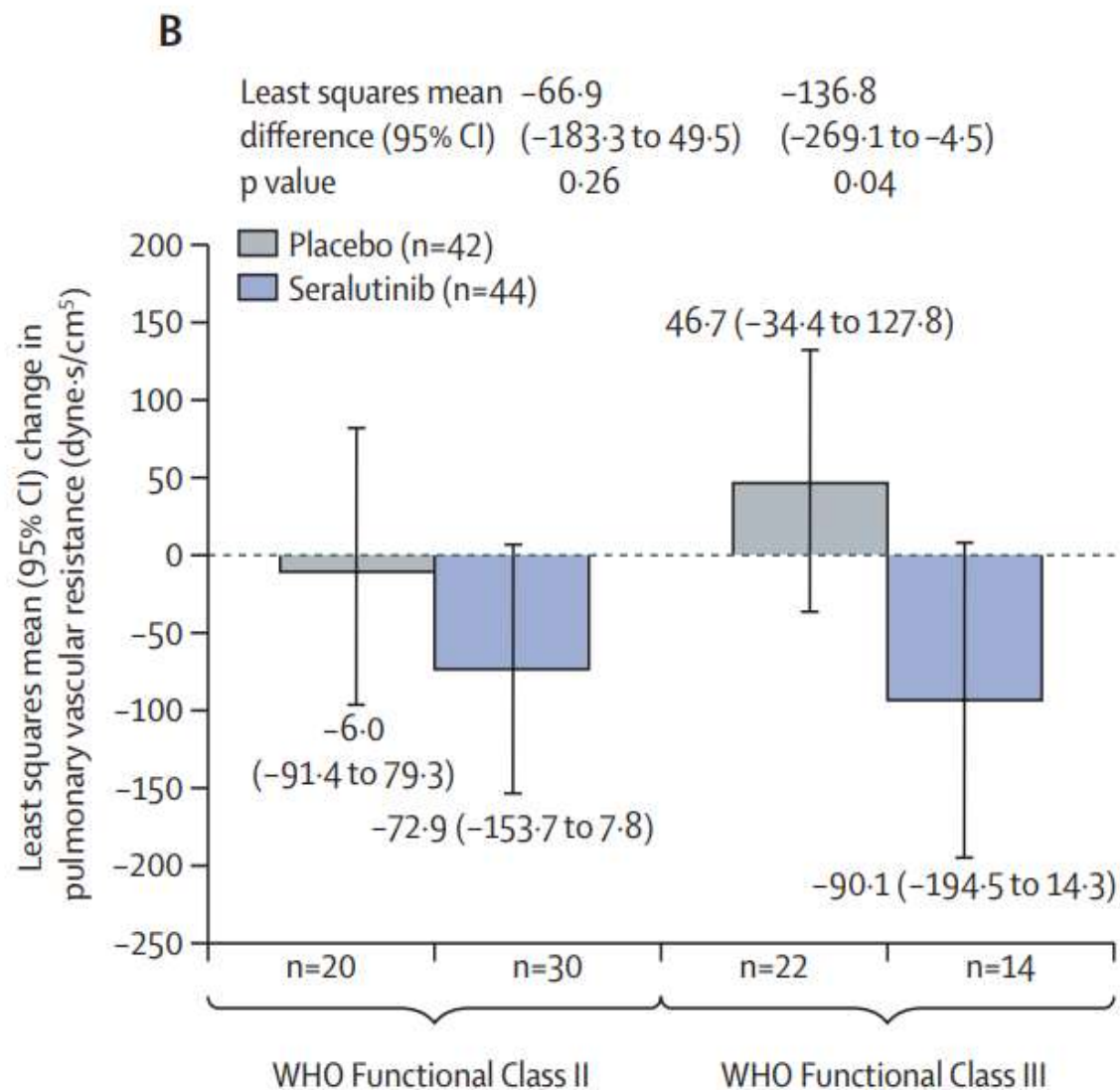
Seralutinib in adults with pulmonary arterial hypertension (TORREY): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial

Robert P Frantz, Vallerie V McLaughlin, Sandeep Sahay, Pilar Escribano Subías, Ronald L Zolty, Raymond L Benza, Richard N Channick, Kelly M Chin, Anna R Hemnes, Luke S Howard, Olivier Sitbon, Jean-Luc Vachiéry, Roham T Zamanian, Matt Cravets, Robert F Roscigno, David Mottola, Robin Osterhout, Jean-Marie Bruey, Erin Elman, Cindy-ann Tompkins, Ed Parsley, Richard Aranda, Lawrence S Zisman, Hossein-Ardeschir Ghofrani, on behalf of the TORREY Study Investigators*

Faz 2, randomize, çok-merkezli (40 hastane) , çok-uluslu, çift-kör , plasebo kontrollu çalışma. PAH hastaları 1:1 olarak, inhale seralutinib (60 mg x2 /gün, 2 hafta, sonra 90 mg x2 /gün) veya plaseboya randomize.

Number of background therapies		
One	2 (5%)	1 (2%)
Two	16 (38%)	18 (41%)
Three	24 (57%)	25 (57%)
Prostacyclin–prostacyclin receptor agonist use		
Parenteral	19 (45%)	19 (43%)
Oral	10 (24%)	10 (23%)

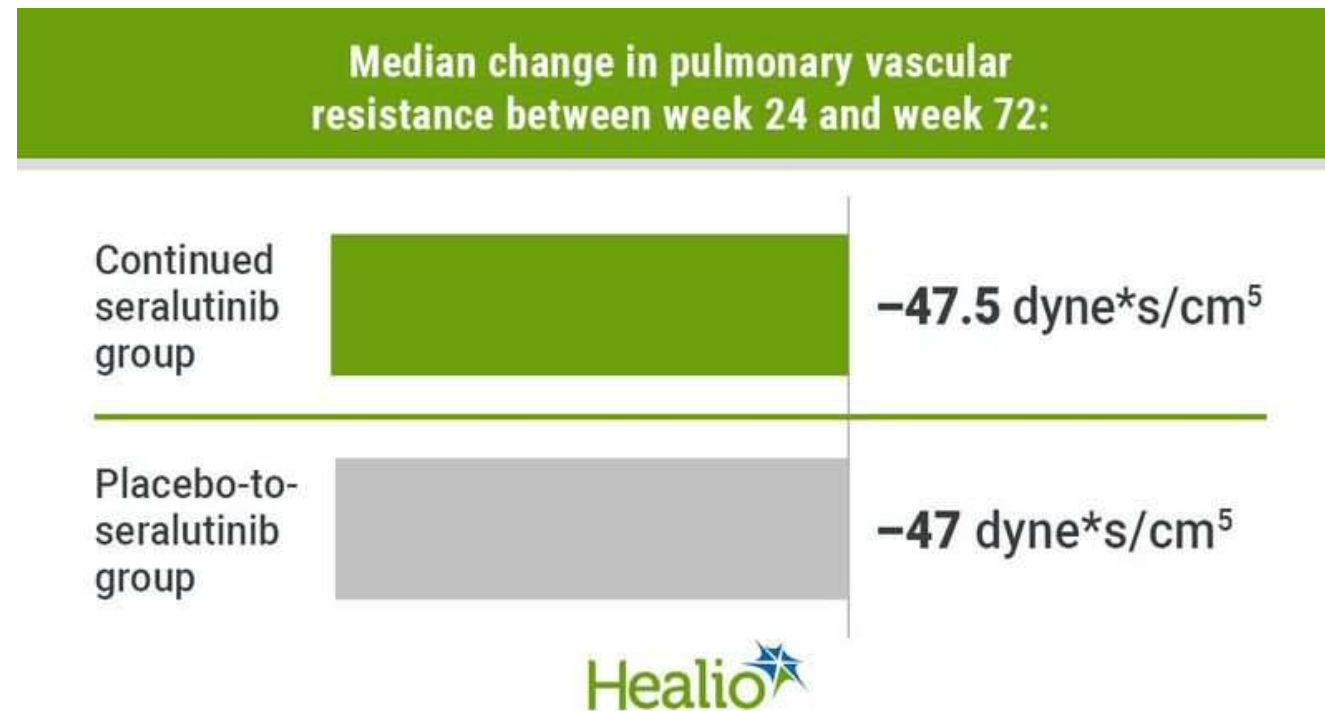
24 Haftada PVR azalışı : Seralutinib vs placebo



Interim Results From the Phase 1B and Phase 2 TORREY Open-label Extension Study of Seralutinib in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)

O. Sitbon ³, S. Sahay ⁵, P. Escribano Subías ⁴, R.L. Zolty ¹⁶, J.F. Kingrey ⁶, B. Penn ¹⁷, I. Sobol ⁹, N. Sood ¹⁴, R.L. Benza ⁸, R.N. Channick ¹¹, K.M. Chin ¹⁸, [Show All...](#)

https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1_MeetingAbstracts.A1011



PROSERA STUDY



Grup 1 PH (PAH) : IPAHA, HPAHA, DT-PAH ve BDH-PAH Tedavisi

Başlangıç aşamasında risk değerlendirmesi

Yüksek risk yok

ERA + PDE-5i kombinasyonu

Yüksek risk

i.v. /s.c. PPA, ERA, PDE-5i kombinasyonu

**Takibin 3. – 4. ayında ilk risk değerlendirmesi
ve sıklıkla tekrarlama**



Prognoz belirleyicileri	Düşük risk	Orta-düşük risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
Puanlama	1	2	3	4
WHO-FS	I veya II ^a	–	III	IV
6DYM, m	> 440	320 – 440	165 – 319	< 165
BNP ng/L veya	< 50	50 – 199	200 – 800	> 800
NT-proBNP, ^a ng/L	< 300	300 – 649	650 – 1100	> 1100

Düşük Risk

Başlangıç tedavisine
devam et



Prognoz belirleyicileri	Düşük risk	Orta-düşük risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
Puanlama	1	2	3	4
WHO-FS	I veya II ^a	–	III	IV
6DYM, m	> 440	320 – 440	165 – 319	< 165
BNP ng/L veya	< 50	50 – 199	200 – 800	> 800
NT-proBNP, ^a ng/L	< 300	300 – 649	650 – 1100	> 1100

Düşük Risk

Başlangıç tedavisine
devam et

Orta-düşük risk

Activin-signalling inhibitör,
oral veya inhale **prostasiklin**
pathway ajanı (PPA) ekle

PDE-5İ ni **sGCS** tedavisiyle
değiştirmeyi düşünebilirsiniz



Prognoz belirleyicileri	Düşük risk	Orta-düşük risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
Puanlama	1	2	3	4
WHO-FS	I veya II ^a	–	III	IV
6DYM, m	> 440	320 – 440	165 – 319	< 165
BNP ng/L veya	< 50	50 – 199	200 – 800	> 800
NT-proBNP, ^a ng/L	< 300	300 – 649	650 – 1100	> 1100

Düşük Risk

Başlangıç tedavisine devam et

Orta-düşük risk

Activin-signalling inhibitör, oral veya inhale **prostasiklin** pathway ajanı (PPA) ekle

PDE-5İ ni **sGCS** tedavisiyle değiştirmeyi düşünebilirsiniz

Orta-yüksek risk

i.v./ s.c. prostasiklin pathway ajanı (PPA) veya **activin-signalling inhibitör** ekle

Prognoz belirleyicileri	Düşük risk	Orta-düşük risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
Puanlama	1	2	3	4
WHO-FS	I veya II ^a	–	III	IV
6DYM, m	> 440	320 – 440	165 – 319	< 165
BNP ng/L veya	< 50	50 – 199	200 – 800	> 800
NT-proBNP, ^a ng/L	< 300	300 – 649	650 – 1100	> 1100

Düşük Risk

Başlangıç tedavisine
devam et

Orta-düşük risk

Activin-signalling inhibitör,
oral veya inhale **prostasiklin**
pathway ajanı (PPA) ekle.

PDE-5İ ni **sGCS** tedavisiyle
değiştirmeyi düşünebilirsiniz.

Orta-yüksek risk

i.v./ s.c. prostasiklin
pathway ajanı (PPA) veya
activin-signalling inhibitör
ekle

Yüksek risk

i.v./ s.c. prostasiklin
pathway ajanı (PPA) ekle
(eğer ilk tercih değise)
veya **activin-signalling**
inhibitör ekle

Prognoz belirleyicileri	Düşük risk	Orta-düşük risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
Puanlama	1	2	3	4
WHO-FS	I veya II ^a	-	III	IV
6DYM, m	> 440	320 – 440	165 – 319	< 165
BNP ng/L veya	< 50	50 – 199	200 – 800	> 800
NT-proBNP, ^a ng/L	< 300	300 – 649	650 – 1100	> 1100

Düşük Risk

Başlangıç tedavisine devam et

Orta-düşük risk

Activin-signalling inhibitör, oral veya inhale **prostasiklin** pathway ajanı (PPA) ekle.

PDE-5i ni **sGCS** tedavisiyle değiştirmeyi düşünebilirsiniz.

Orta-yüksek risk

i.v./ s.c. prostasiklin pathway ajanı (PPA) veya **activin-signalling inhibitör** ekle

Yüksek risk

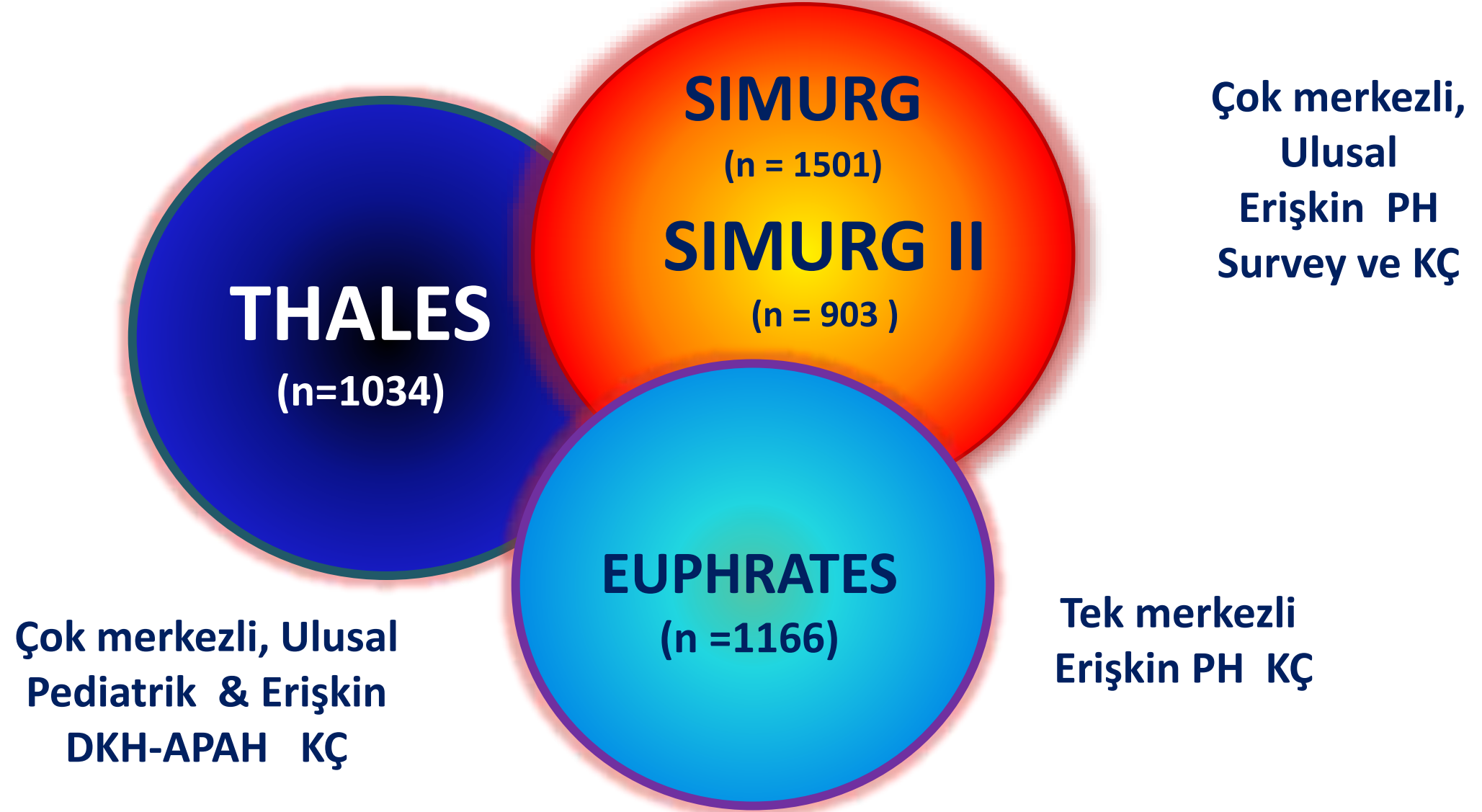
i.v./ s.c. prostasiklin pathway ajanı (PPA) ekle (eğer ilk tercih değise) veya **activin-signalling inhibitör** ekle

Dirençli orta-yüksek veya yüksek risk

Maksimal tedavi : **4 ilaçla**, i.v./ s.c. prostasiklin pathway ajanı (PPA) , ERA, PDE-5i veya sGCS, **activin-signalling inhibitör**

AC transplant için değerlendirme

Türkiye PH Veritabanı

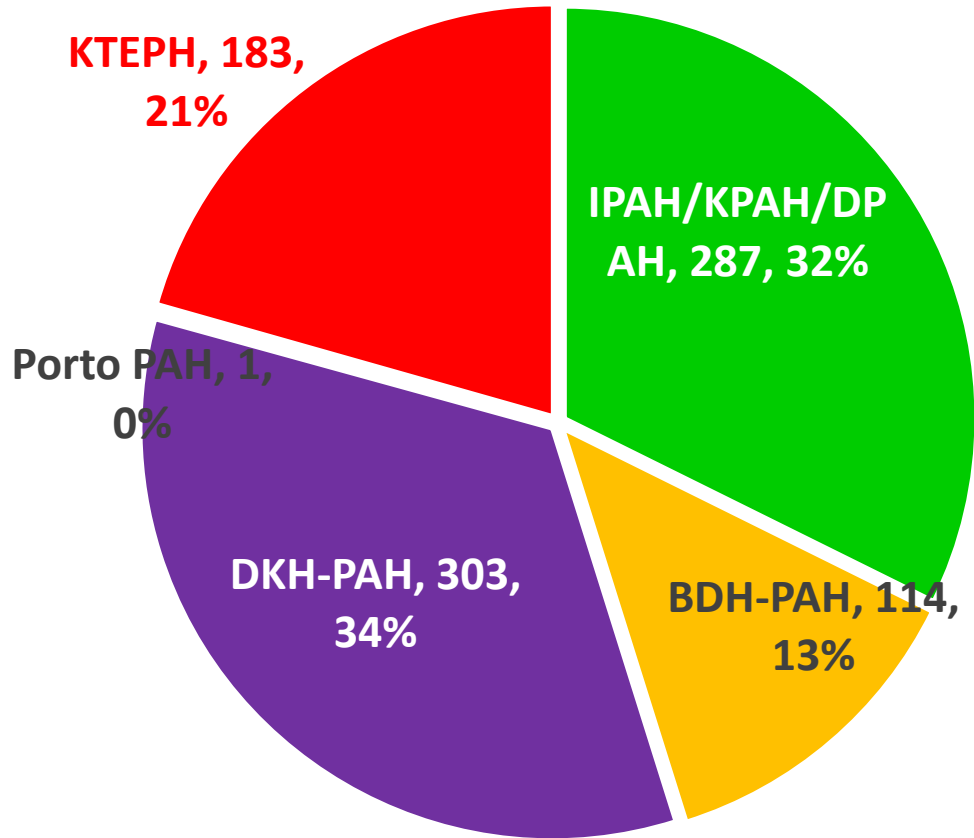




Klinik PH Grupları

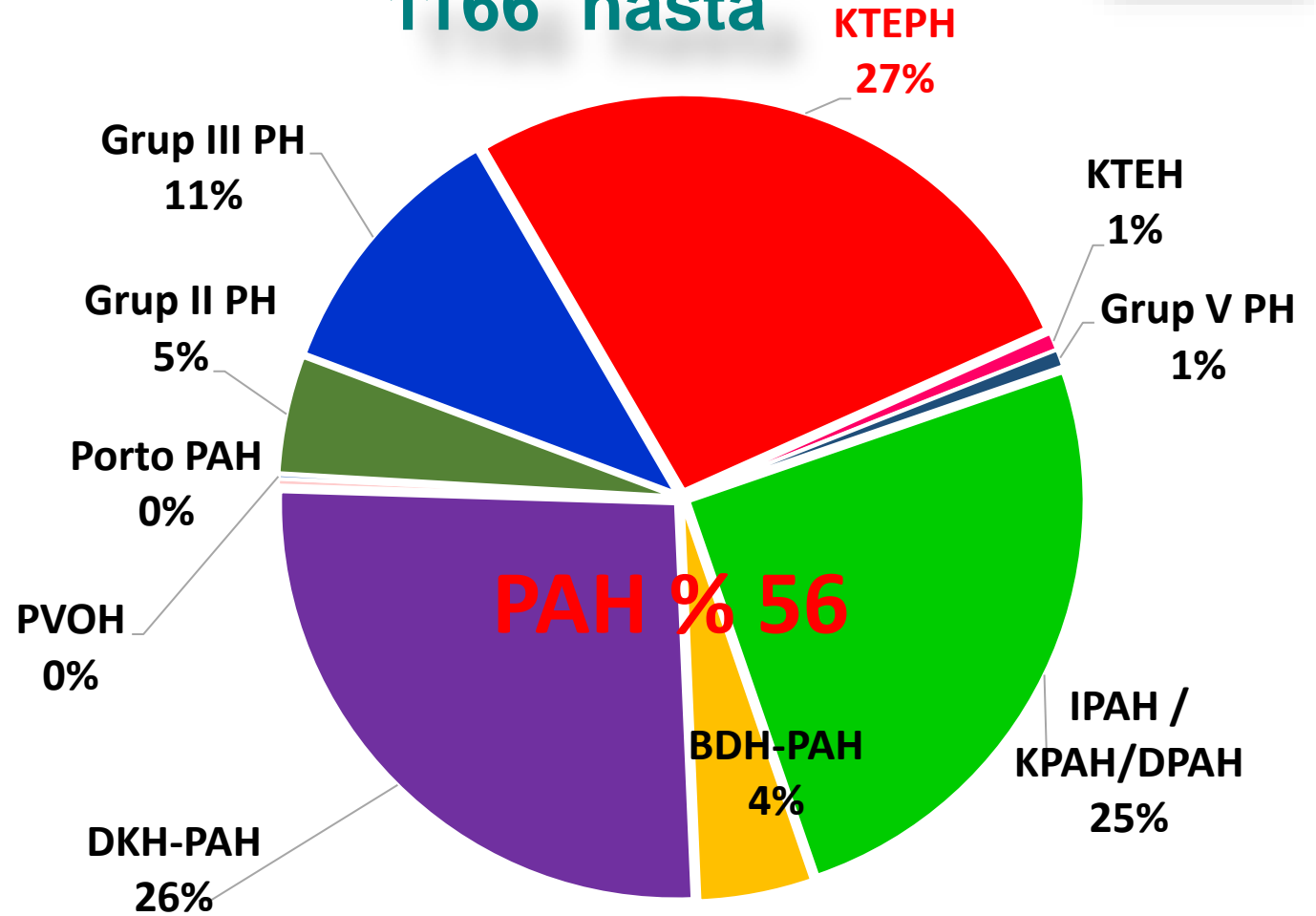


903 hasta



SIMURG II

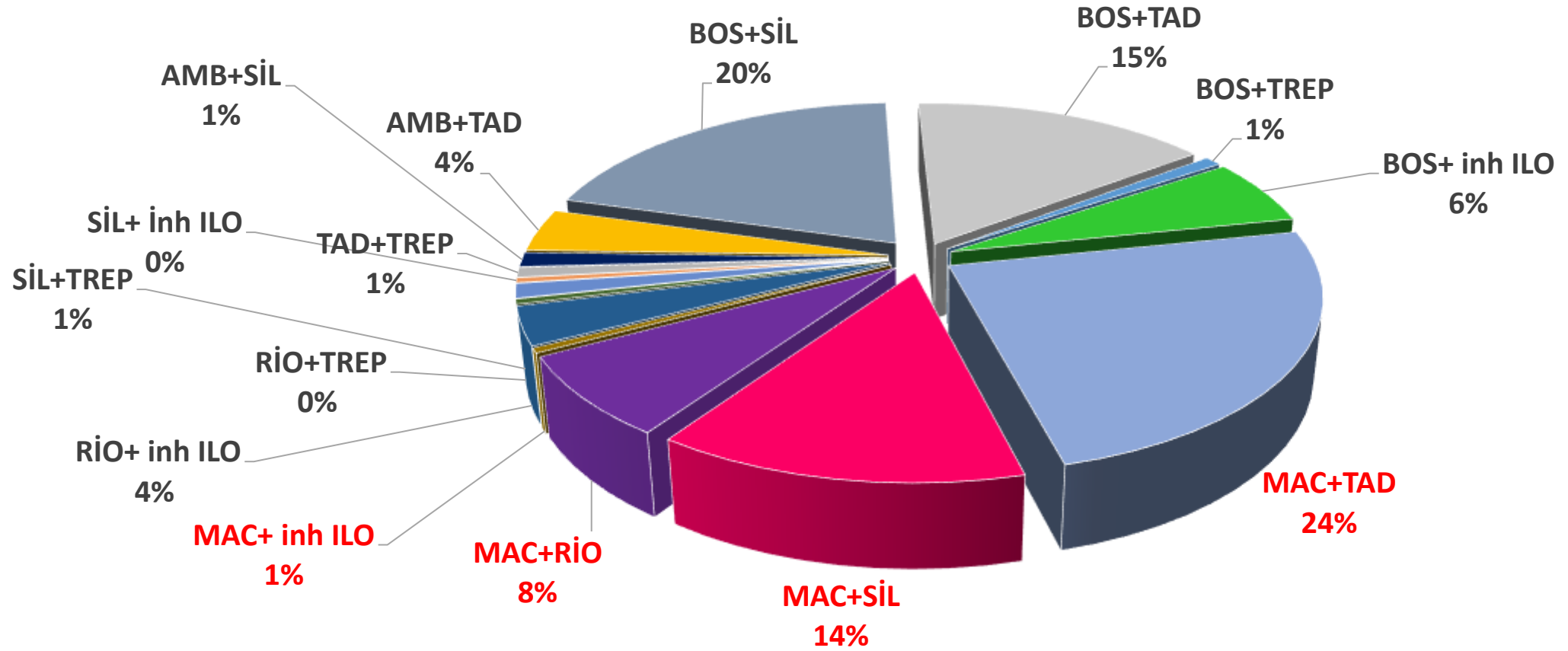
1166 hasta



EUPHRATES



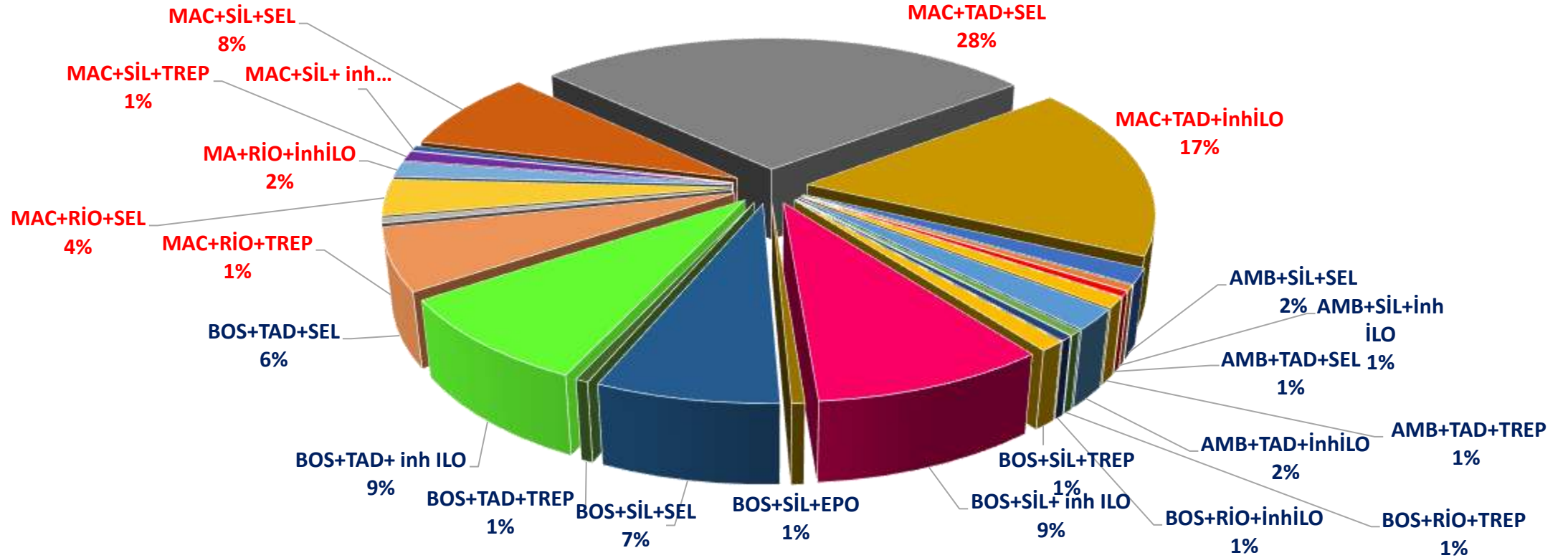
Serimizde İkili kombinasyonlar



Macitentan içeren ikili kombinasyonlar % 46



Serimizde Üçlü kombinasyonlar

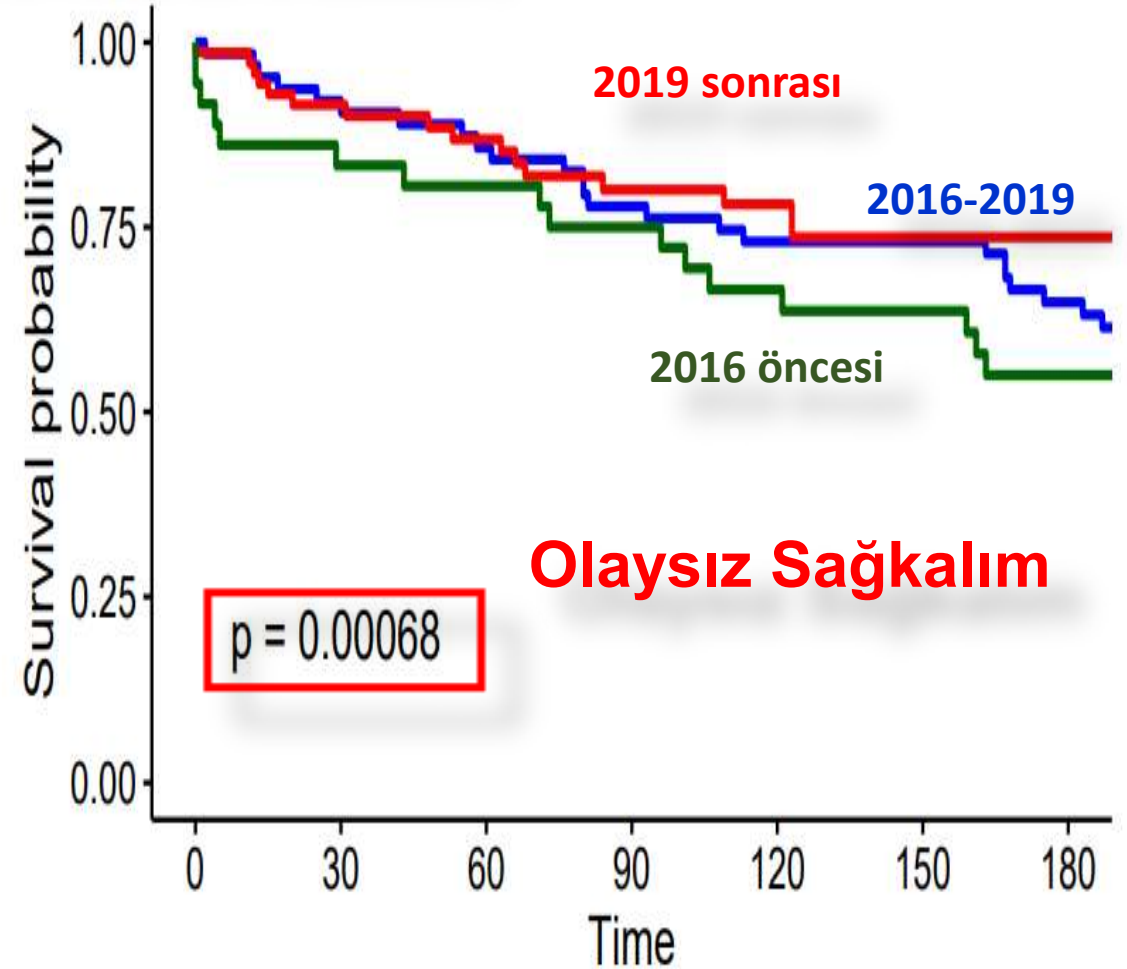
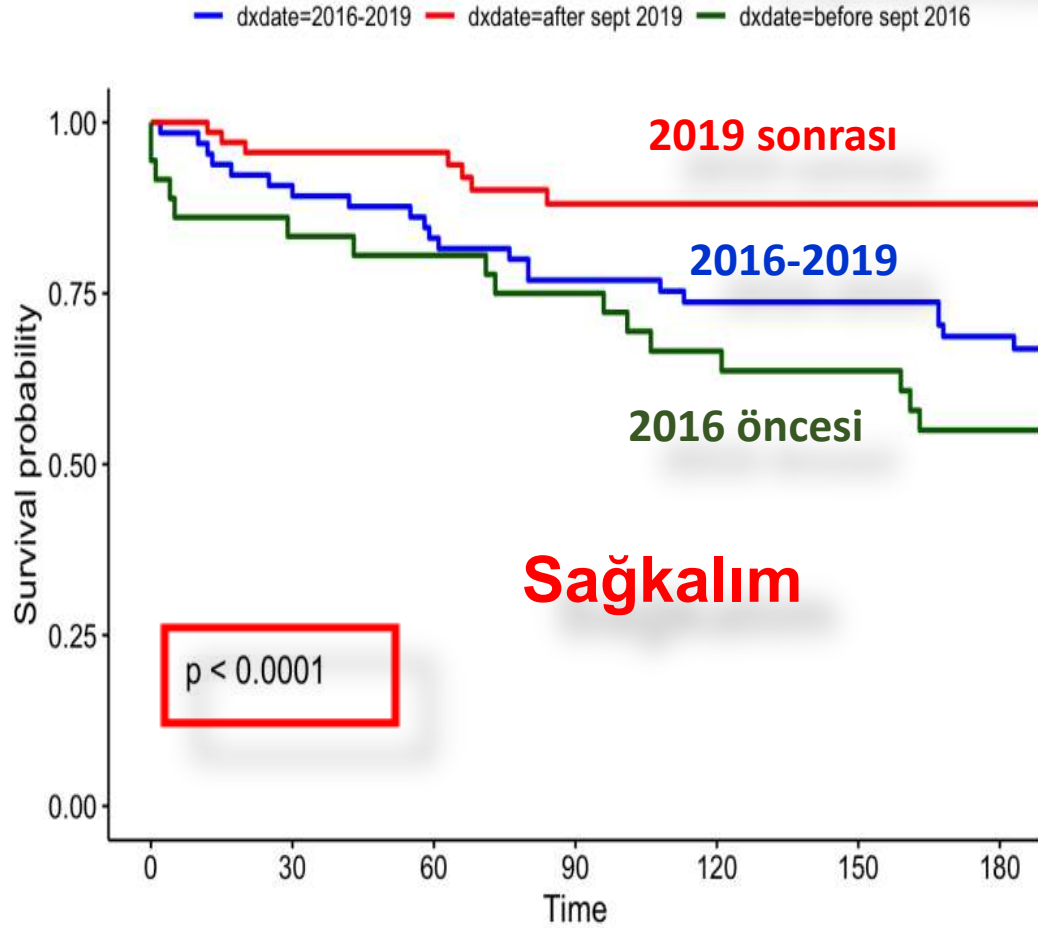


Macitentan içeren üçlü kombinasyonlar % 50.3

PH Sağkalımı ve Olaysız Sağkalımı

Üç ayrı döneme göre

(2016 öncesi , 2016-19 ve 2019 sonrası)



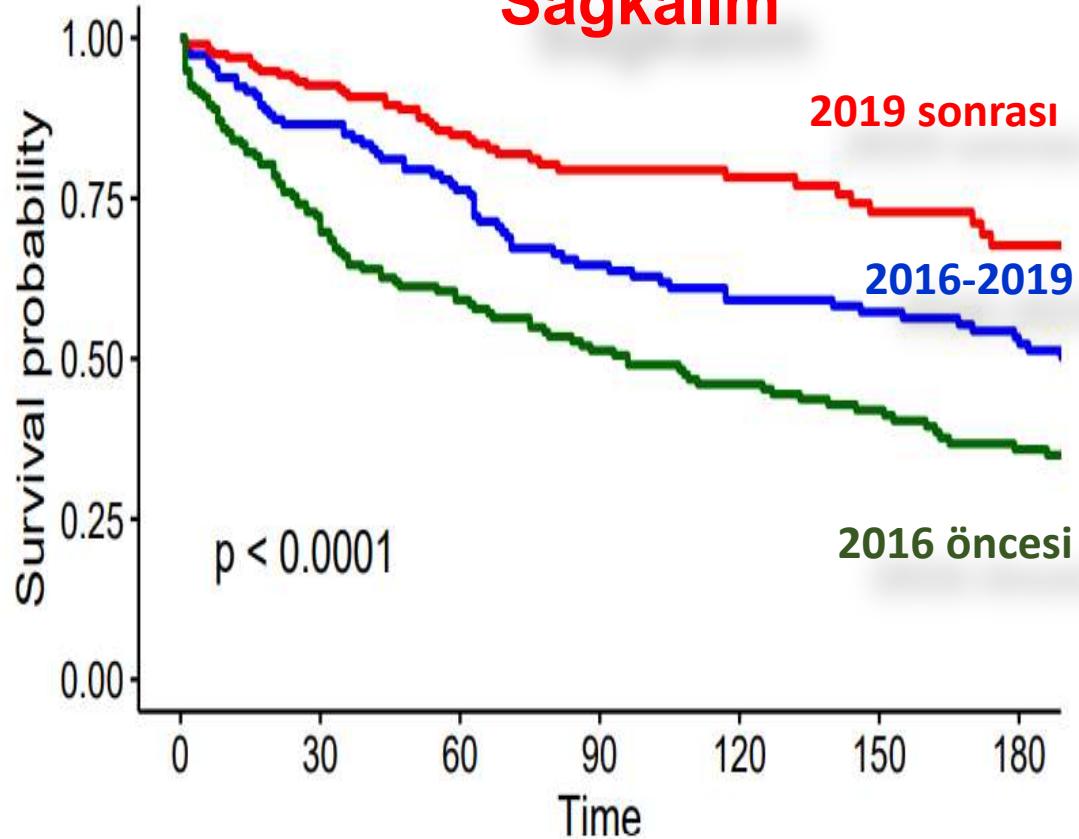


PH Sağkalımı ve Olaysız Sağkalım Üç ayrı döneme göre (2016 öncesi , 2016-19 ve 2019 sonrası)



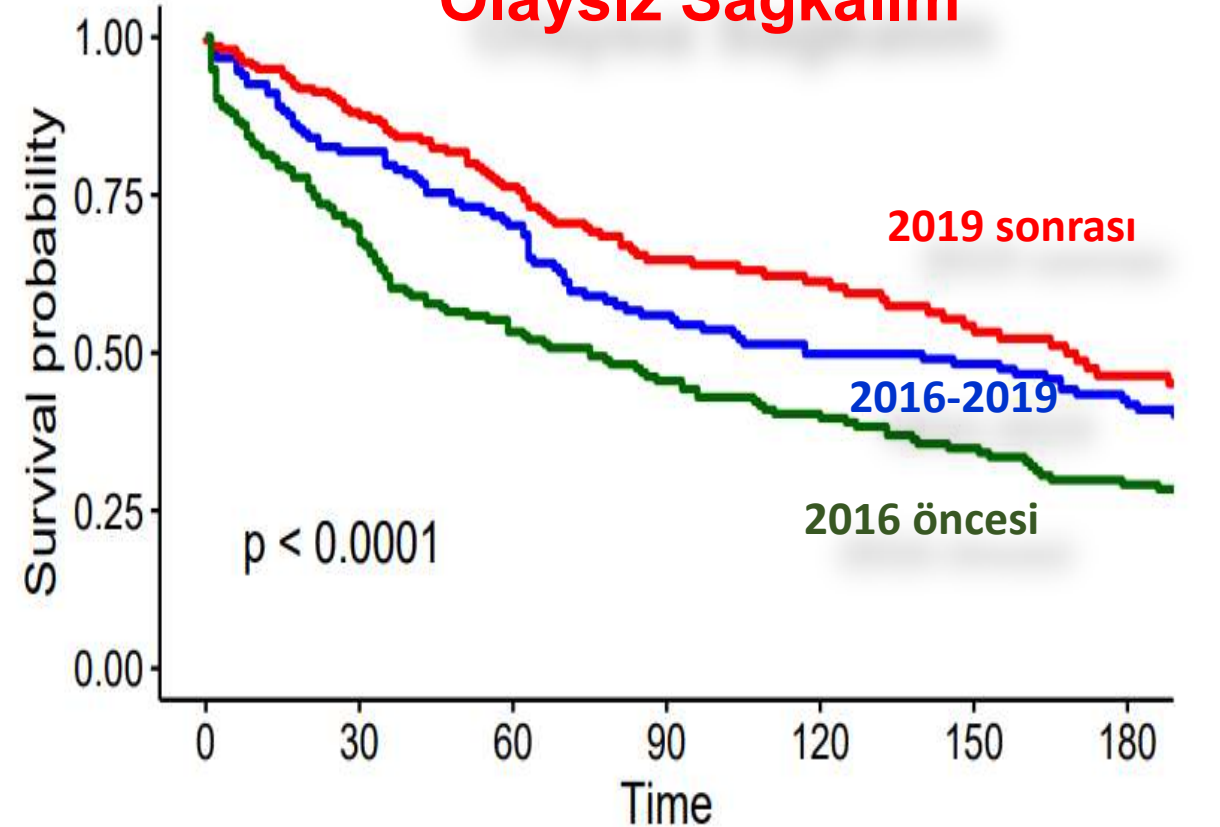
— dxdate=2016-2019 — dxdate=after sept 2019 — dxdate=before sept 2016

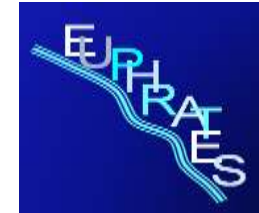
Sağkalım



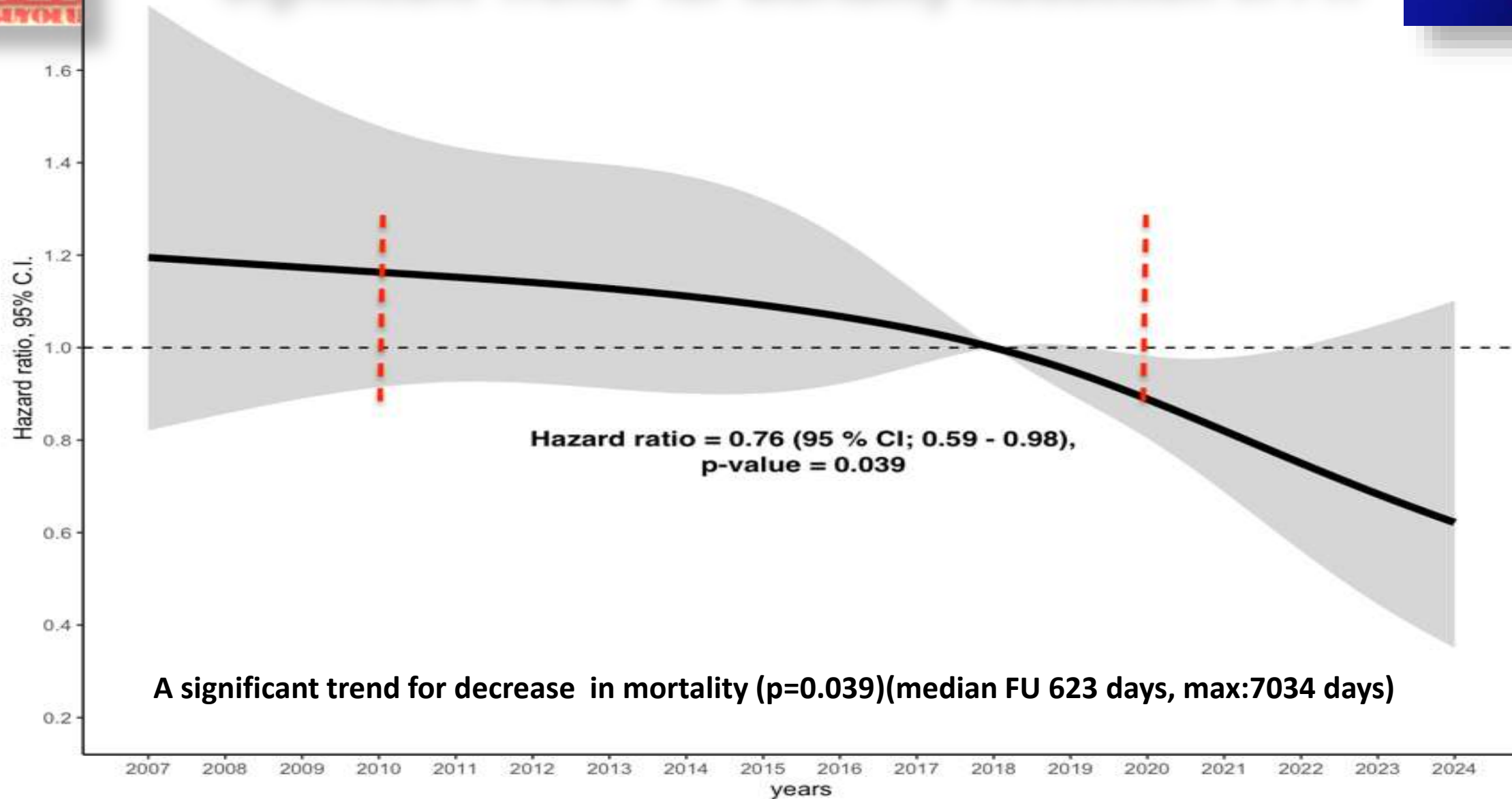
— dxdate=2016-2019 — dxdate=after sept 2019 — dxdate=before sept 2016

Olaysız Sağkalım





Significant Trend for Mortality Reduction in PH



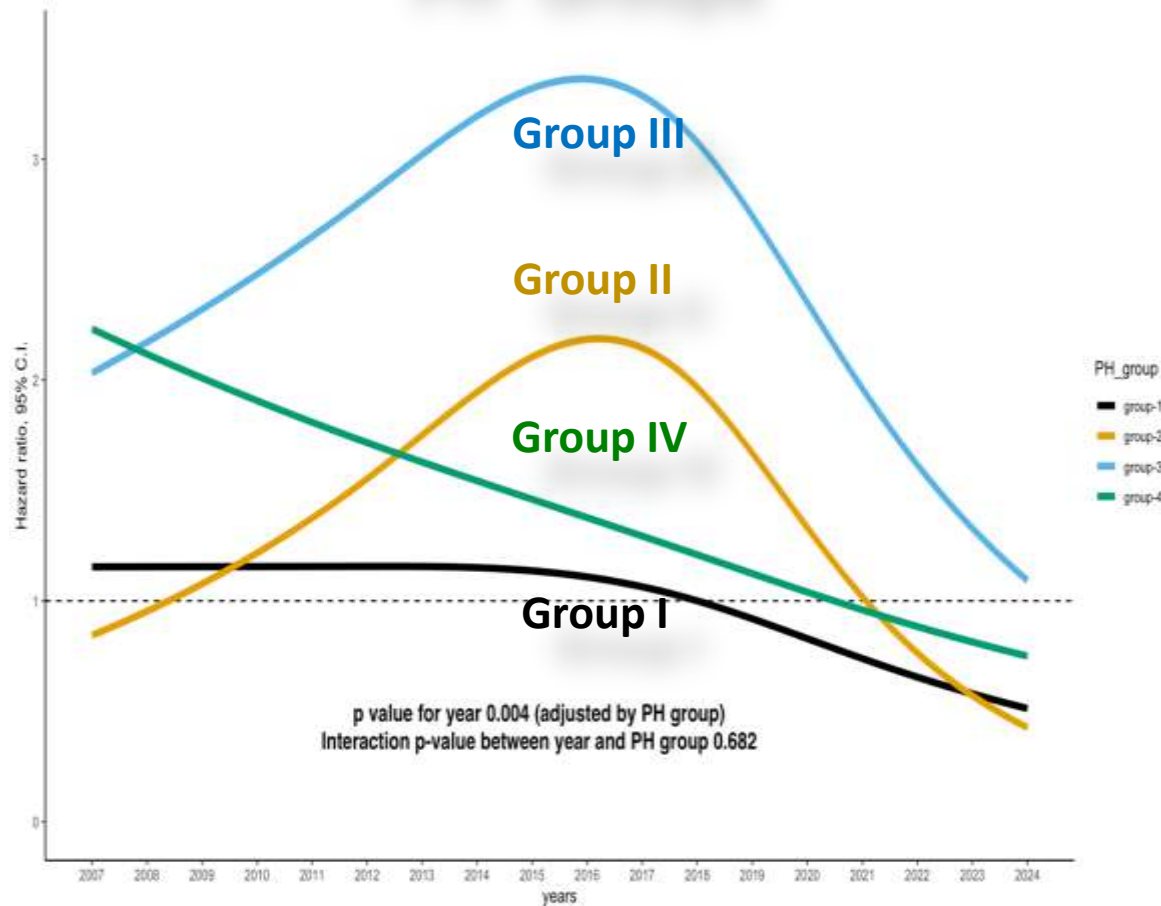
A significant trend for decrease in mortality (p=0.039)(median FU 623 days, max:7034 days)



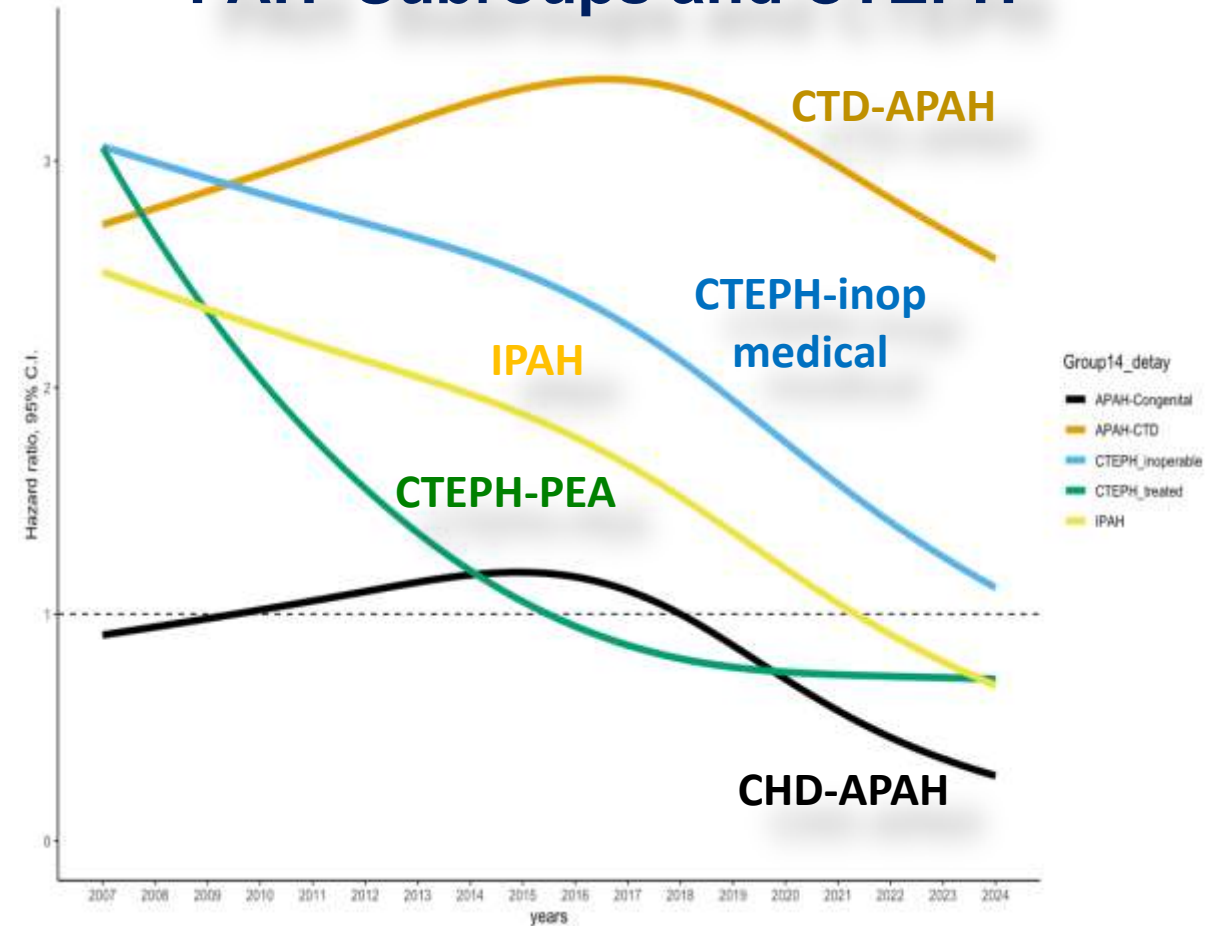
Trends for Mortality Reduction in PH Groups and PAH subgroups



PH Groups

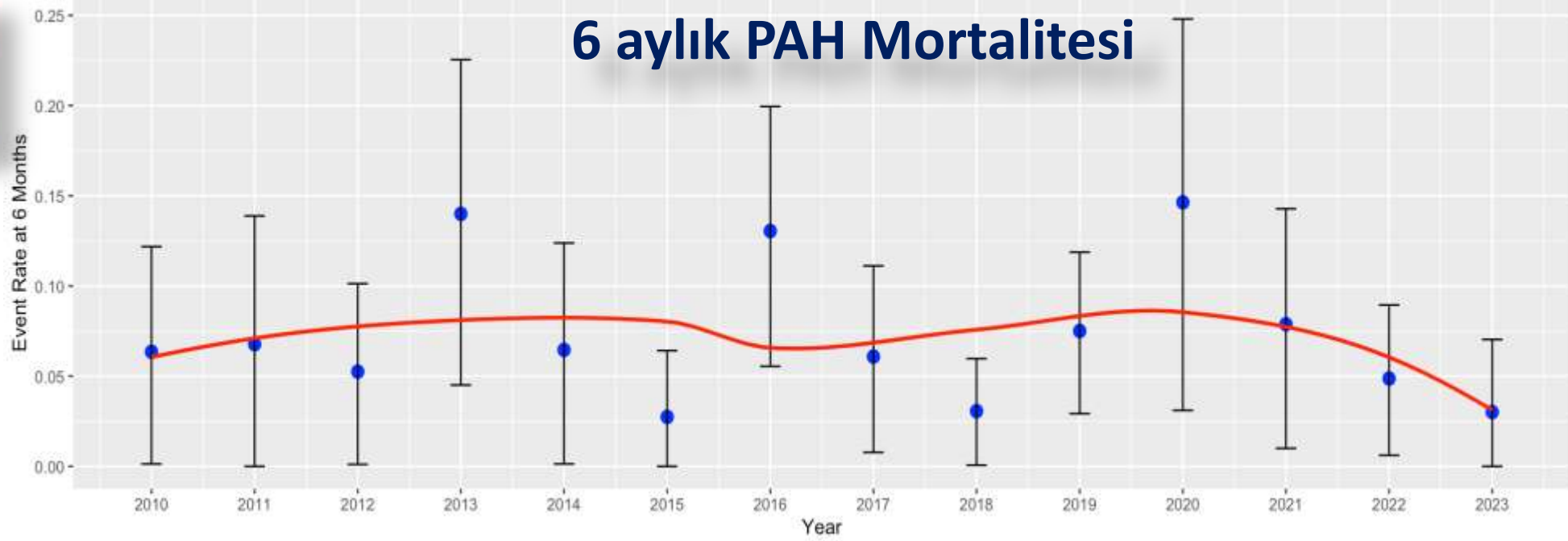


PAH Subgroups and CTEPH

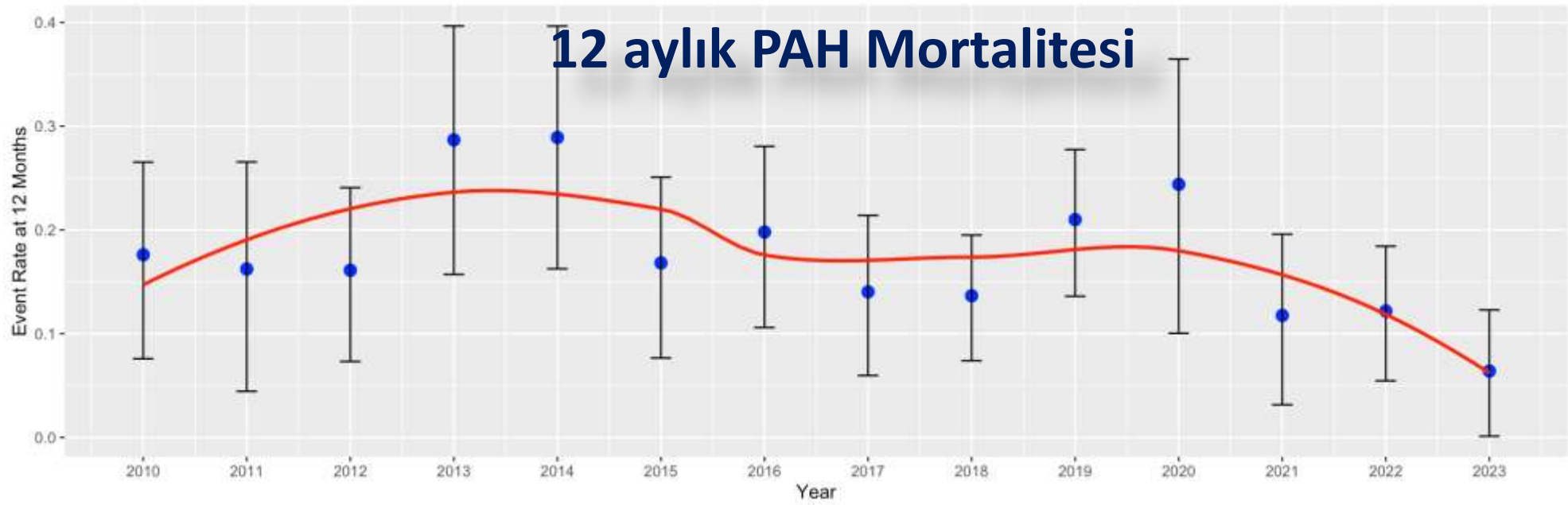




6 aylık PAH Mortalitesi



12 aylık PAH Mortalitesi





**“Ben Bahtiyar
değilim; ben milletimin
diliyim, milletimin
düşüncesiyim.”**

makadam.com.tr



Akciğer Damar Hastalıkları Vakfı'mız

Resmi Gazete' de 12 Mart 2023 tarihinde yayınlanarak
Tüzel Kişilik kazanmıştır.



Masterclass I

**Pulmoner Hipertansiyonda Prostatiklin Yolağını
Hedefleyen Tedaviler**

9-12 Ocak 2025
Hilton Garden Inn Mardin



www.mardin.prostasiklin.org

January 10, 12.30 - 13.20

Hearing the sound of Great Kanagawa Wave : Pearls from a world-wide master at 20th anniversary of balloon pulmonary angioplasty (BPA) Odyssey

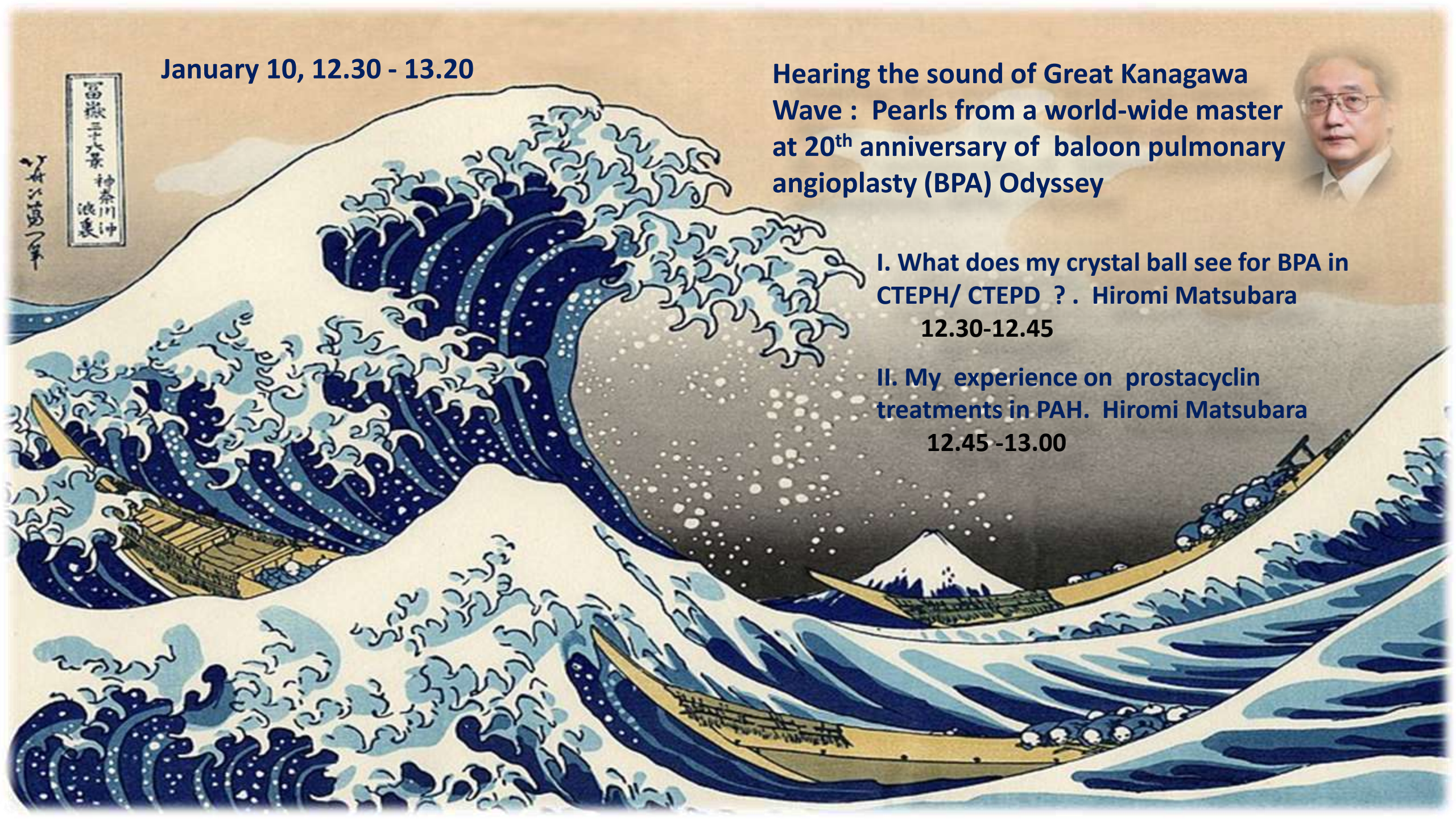


I. What does my crystal ball see for BPA in CTEPH/ CTEPD ? . Hiromi Matsubara

12.30-12.45

II. My experience on prostacyclin treatments in PAH. Hiromi Matsubara

12.45 -13.00





Venous Thromboembolism Summit

February 14-16, 2025

Radisson Spa Tuzla, İstanbul

*"Raising the bar in the management of the
VTE spectrum: Seeking for an
ultradisciplinary PERT team-work"*



www.adam.vtesummit.org



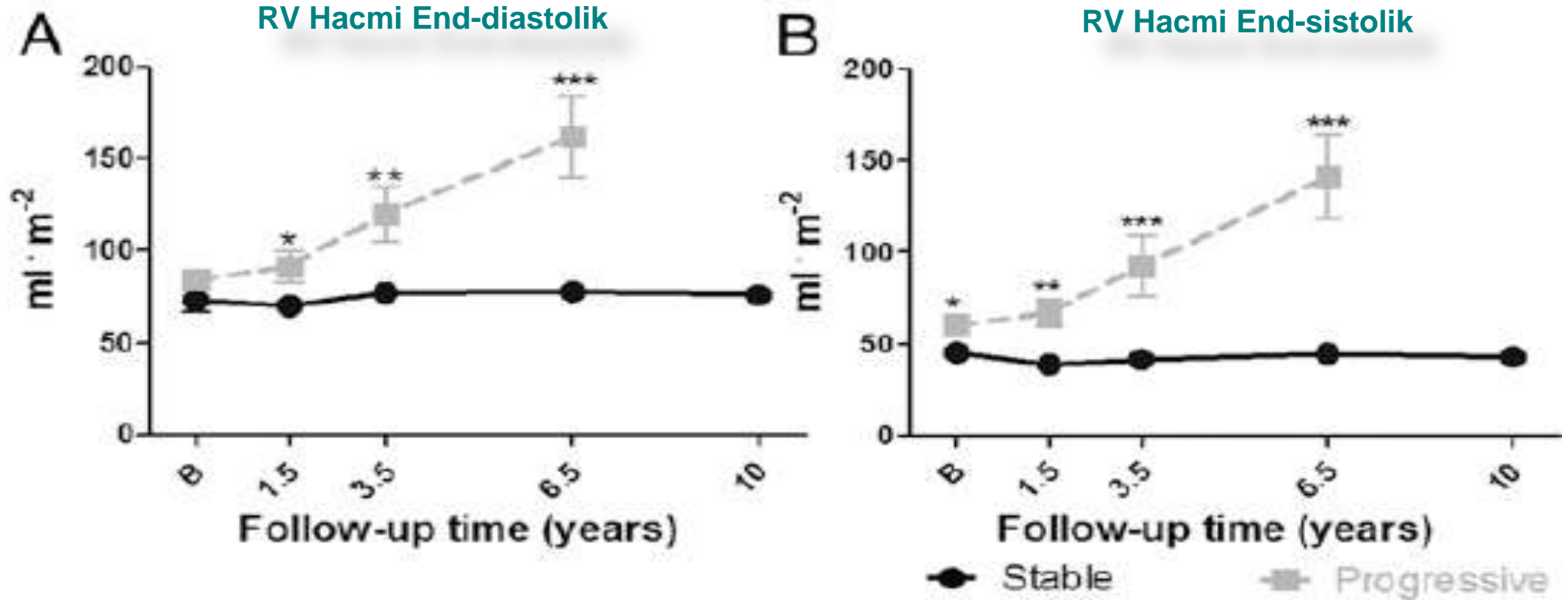
Back-up slidelar

Anahtar noktalar :

Bir parametre tedavi kararlarında belirleyici olması için şu **üç şartı** sağlamalıdır ;

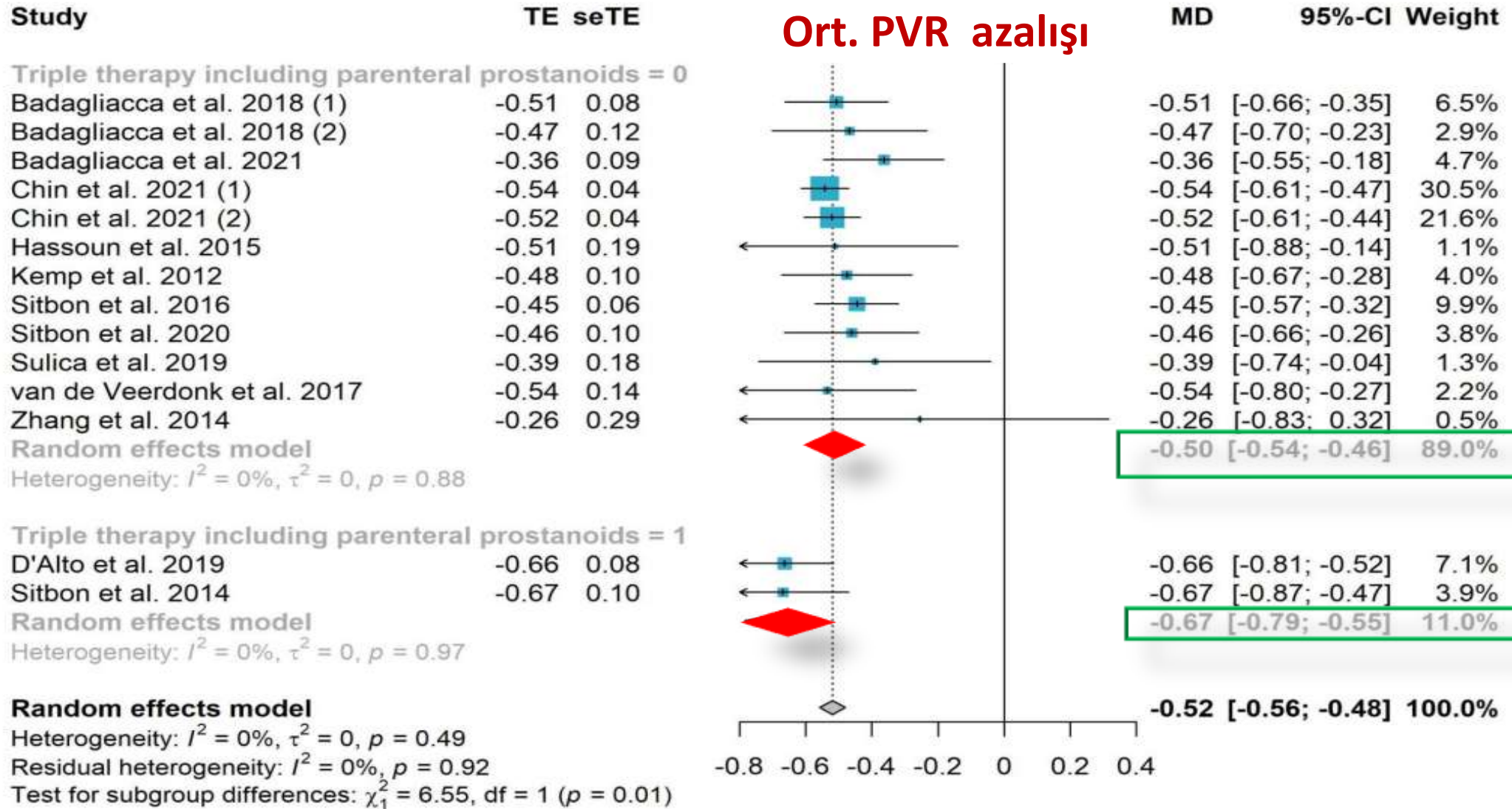
- 1) **Prognostik** değer taşımaları,
 - 2) **PH ciddiyeti** ve /veya **sağ ventrikül disfonksiyonunu** yansıtmaları,
 - 3) Tedaviler boyunca **modifiye edilmeye yatkın** olmaları.
- Kalp görüntülemesinden (**Echo or cMRI**) elde edilmiş belirli parametreler ve invaziv **hemodinamik bulgular** bu şartları karşılayabilir ve WHO-FS, 6DYM ve BNP/NT-proBNP parametrelerinin kısıtlılıklarını aşabilirler.

RV Genişlemesi Geç Dönemdeki Klinik Bozulmayı Öngörebiliyor.



- **Klinik Stabilite Uzun Dönem Seyrin Garantisi Değildir.**
- **Sinsi RV bozulması büyük oranda devam etmektedir.**

Başlangıçta kombinasyon tedavisinin PAH hastalarında hemodinamik parametrelere etkisi : Sistematik review ve meta-analiz





Tablo 14 - İlaç veya toksinlerle ilişkili pulmoner hipertansiyon için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Kanıt düzeyi ^b
İlaç veya toksinlerle ilişkili PAH kuşkusu olan hastalarda, neden olan ajan , mümkünse hemen, kesilmelidir	I	C
Orta-/ yüksek riskli PAH tanısıyla gelen hastalarda PAH tedavisine hemen başlanması düşünülmelidir	IIa	C
Düşük riskli PAH bulunan hastalarda kuşkulu ilaç veya toksin kesildikten 3 - 4 ay sonra yeniden değerlendirilme gerekli olup, hemodinaminin düzelmeyişi halinde, PAH tedavisi düşünülebilir	IIb	C



Risk stratification and treatment goals in pulmonary arterial hypertension

Fabio Dardi ¹, Athénaïs Boucly ², Raymond Benza ³, Robert Frantz ⁴, Valentina Mercurio⁵, Horst Olschewski ⁶, Göran Rådegran ⁷, Lewis J. Rubin⁸ and Marius M. Hoeper ⁹

¹Cardiology Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy. ²Université Paris-Saclay, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France. ³Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA. ⁴Department of Cardiovascular Disease, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. ⁵Department of Translational Medical Sciences, Federico II University, Naples, Italy. ⁶Div. Pulmonology, Department Internal Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria. ⁷Department of Clinical Sciences Lund, Cardiology, Lund University and The Haemodynamic Lab, VO Heart and Lung Medicine, Skåne University Hospital, Lund, Sweden. ⁸University of California San Diego School of Medicine, San Diego, CA, USA. ⁹Department of Respiratory Medicine and Infectious Disease, Hannover Medical School and the German Center for Lung Research (DZL), Hannover, Germany.

Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension



Kelly M. Chin, MD,^a Olivier Sitbon, MD,^b Martin Doelberg, PhD,^c Jeremy Feldman, MD,^d J. Simon R. Gibbs, MD,^e Ekkehard Grünig, MD,^f Marius M. Hoeper, MD,^g Nicolas Martin, MSc,^c Stephen C. Mathai, MD, MHS,^h Vallerie V. McLaughlin, MD,ⁱ Loïc Perchenet, PhD,^c David Poch, MD,^j Rajan Saggarr, MD,^k Gérald Simonneau, MD,^b Nazzareno Galiè, MD^l

Sonuç olarak;

- PAH hastalarında Ort PAB ve PVR değerlerinde tatminkar azalışlar RV-PA eşleşmesini (coupling) yeniden sağlayabilmek için hayati önem taşır.
- Bunun yolu ise , riske göre, en baştan ikili, gereğinde parenteral prostasiklin içeren üçlü kombinasyonlar, ve erken ardışık kombinasyonlar ile pro-aktif yaklaşımlardan geçmektedir.



Bilgi eksiklikleri ve gelecekteki yönelimler (I)

- **Akut vasodilatör cevabı olan hastalarda**, daha sonra vasodilatör cevap kaybedildiğinde, kalsiyum kanal blokerlerine devam, doz azaltma veya kesme konusu belirsiz kalmıştır.



Bilgi eksiklikleri ve gelecekteki yönelimler (I)

- **Akut vasodilatör cevabı olan hastalarda**, daha sonra vasodilatör cevap kaybedildiğinde, kalsiyum kanal blokerlerine devam, doz azaltma veya kesme konusu belirsiz kalmıştır.
- **Ortalama PAP 21–24 mmHg , PVR 2–3 WU olan veya eksersiz PAH** bulunan hastalarda, klinik trial verisi olmadığı için, tedavileri belirsizdir.

Bilgi eksiklikleri ve gelecekteki yönelimler (I)

- **Akut vasodilatör cevabı olan hastalarda**, daha sonra vasodilatör cevap kaybedildiğinde, kalsiyum kanal blokerlerine devam, doz azaltma veya kesme konusu belirsiz kalmıştır.
- **Ortalama PAP 21–24 mmHg , PVR 2–3 WU** olan veya **eksersiz PAH** bulunan hastalarda, klinik trial verisi olmadığı için, tedavileri belirsizdir.
- Kombinasyon tedavisinin monoterapidenden daha etkili olduğu bilinmesine rağmen, **ardışık kombinasyon tedavisine geçiş zamanını, sırasını ve optimal tedavi hedeflerini** ortaya koyacak çalışmalar henüz yoktur.

Bilgi eksiklikleri ve gelecekteki yönelimler (I)

- **Akut vasodilatör cevabı olan hastalarda**, daha sonra vasodilatör cevap kaybedildiğinde, kalsiyum kanal blokerlerine devam, doz azaltma veya kesme konusu belirsiz kalmıştır.
- **Ortalama PAP 21–24 mmHg , PVR 2–3 WU** olan veya **eksersiz PAH** bulunan hastalarda, klinik trial verisi olmadığı için, tedavileri belirsizdir.
- Kombinasyon tedavisinin monoterapidenden daha etkili olduğu bilinmesine rağmen, **ardışık kombinasyon tedavisine geçiş zamanını, sırasını ve optimal tedavi hedeflerini** ortaya koyacak çalışmalar henüz yoktur.
- **Yüksek kaliteli gözlemsel veriler** klinik trial verilerini desteklemek için , özellikle **yeni tedavilerin güvenliğini** değerlendirmekte kullanılabilir.
- **Kayıt çalışmaları** fenotiplemeyi geliştirmek için ve farklı tedaviler gören hastaları kapsayacak biçimde yapılmalıdır.

Bilgi eksiklikleri ve gelecekteki yönelimler (I)

- **Akut vasodilatör cevabı olan hastalarda**, daha sonra vasodilatör cevap kaybedildiğinde, kalsiyum kanal blokerlerine devam, doz azaltma veya kesme konusu belirsiz kalmıştır.
- **Ortalama PAP 21–24 mmHg , PVR 2–3 WU** olan veya **eksersiz PAH** bulunan hastalarda, klinik trial verisi olmadığı için, tedavileri belirsizdir.
- Kombinasyon tedavisinin monoterapidenden daha etkili olduğu bilinmesine rağmen, **ardışık kombinasyon tedavisine geçiş zamanını, sırasını ve optimal tedavi hedeflerini** ortaya koyacak çalışmalar henüz yoktur.
- **Yüksek kaliteli gözlemsel veriler** klinik trial verilerini desteklemek için , özellikle **yeni tedavilerin güvenliğini** değerlendirmekte kullanılabilir.
- **Kayıt çalışmaları** fenotiplemeyi geliştirmek için ve farklı tedaviler gören hastaları kapsayacak biçimde yapılmalıdır.
- **i.v. /s.c. prostasiklin pathway ajanları** içeren tedaviler arasında **geçiş** yapılırken özel dikkat sarfedilmelidir.



Bilgi eksiklikleri ve gelecekteki yönelimler (II)

- Klinik risk parametrelerinde erken dönemdeki olumlu gidişata rağmen, **sağ ventrikülde ilerleyici ve sinsü bozulma** önemli bir sorun olarak kalmaktadır.



Bilgi eksiklikleri ve gelecekteki yönelimler (II)

- Klinik risk parametrelerinde erken dönemdeki olumlu gidişata rağmen, **sağ ventrikülde ilerleyici ve sinsü bozulma** önemli bir sorun olarak kalmaktadır.
- **Bozulmayı ve tedavide eklenen ilaçlara cevabı gösteren** güvenilir **parametrelerin** belirlenmesi araştırılması gereken önemli bir konudur.

Bilgi eksiklikleri ve gelecekteki yönelimler (II)

- Klinik risk parametrelerinde erken dönemdeki olumlu gidişata rağmen, **sağ ventrikülde ilerleyici ve sinsi bozulma** önemli bir sorun olarak kalmaktadır.
- **Bozulmayı ve tedavide eklenen ilaçlara cevabı gösteren** güvenilir **parametrelerin** belirlenmesi araştırılması gereken önemli bir konudur.
- Başlangıçta veya takipte yüksek risk taşıyan hastalarda **erken dönemde parenteral prostasiklin** tedavilerine başlanması için ikna edici olunmalıdır.

Bilgi eksiklikleri ve gelecekteki yönelimler (II)

- Klinik risk parametrelerinde erken dönemdeki olumlu gidişata rağmen, **sağ ventrikülde ilerleyici ve sinsü bozulma** önemli bir sorun olarak kalmaktadır.
- **Bozulmayı ve tedavide eklenen ilaçlara cevabı gösteren** güvenilir **parametrelerin** belirlenmesi araştırılması gereken önemli bir konudur.
- Başlangıçta veya takipte yüksek risk taşıyan hastalarda **erken dönemde parenteral prostasiklin** tedavilerine başlanması için ikna edici olunmalıdır.
- PAH tanısı sırasında daha yaşlı olan ve sağkalımda iyileşme gözlenen hastalarda, yeni gelişen veya daha önceden varolan **ko-morbid durumlarla** PAH tedavilerine cevap arasındaki ilişkiler incelenmelidir.

Bilgi eksiklikleri ve gelecekteki yönelimler (II)

- Klinik risk parametrelerinde erken dönemdeki olumlu gidişata rağmen, **sağ ventrikülde ilerleyici ve sinsü bozulma** önemli bir sorun olarak kalmaktadır.
- **Bozulmayı ve tedavide eklenen ilaçlara cevabı gösteren** güvenilir **parametrelerin** belirlenmesi araştırılması gereken önemli bir konudur.
- Başlangıçta veya takipte yüksek risk taşıyan hastalarda **erken dönemde parenteral prostasiklin** tedavilerine başlanması için ikna edici olunmalıdır.
- PAH tanısı sırasında daha yaşlı olan ve sağkalımda iyileşme gözlenen hastalarda, yeni gelişen veya daha önceden varolan **ko-morbid durumlarla** PAH tedavilerine cevap arasındaki ilişkiler incelenmelidir.
- **PortoPH**, şanti düzeltilmemiş konjenital kalp hastalığı, **siştomyosis** ile ilişkili PAH ve PVOD/PCH gibi alt gruplar yeterince çalışılmamıştır..

Bilgi eksiklikleri ve gelecekteki yönelimler (II)

- Klinik risk parametrelerinde erken dönemdeki olumlu gidişata rağmen, **sağ ventrikülde ilerleyici ve sinsü bozulma** önemli bir sorun olarak kalmaktadır.
- **Bozulmayı ve tedavide eklenen ilaçlara cevabı gösteren** güvenilir **parametrelerin** belirlenmesi araştırılması gereken önemli bir konudur.
- Başlangıçta veya takipte yüksek risk taşıyan hastalarda **erken dönemde parenteral prostasiklin** tedavilerine başlanması için ikna edici olunmalıdır.
- PAH tanısı sırasında daha yaşlı olan ve sağkalımda iyileşme gözlenen hastalarda, yeni gelişen veya daha önceden varolan **ko-morbid durumlarla** PAH tedavilerine cevap arasındaki ilişkiler incelenmelidir.
- **PortoPH**, şanti düzeltilmemiş konjenital kalp hastalığı, **siştomyosis** ile ilişkili PAH ve PVOD/PCH gibi alt gruplar yeterince çalışılmamıştır..
- Sağlığa ayrılacak **kaynakları kısıtlı bölgelerde** en uygun PAH tedavilerinin ne olacağı araştırılmamıştır ve **PAH tedavilerine tüm dünyada erişilme** kritik bir ihtiyaçtır.

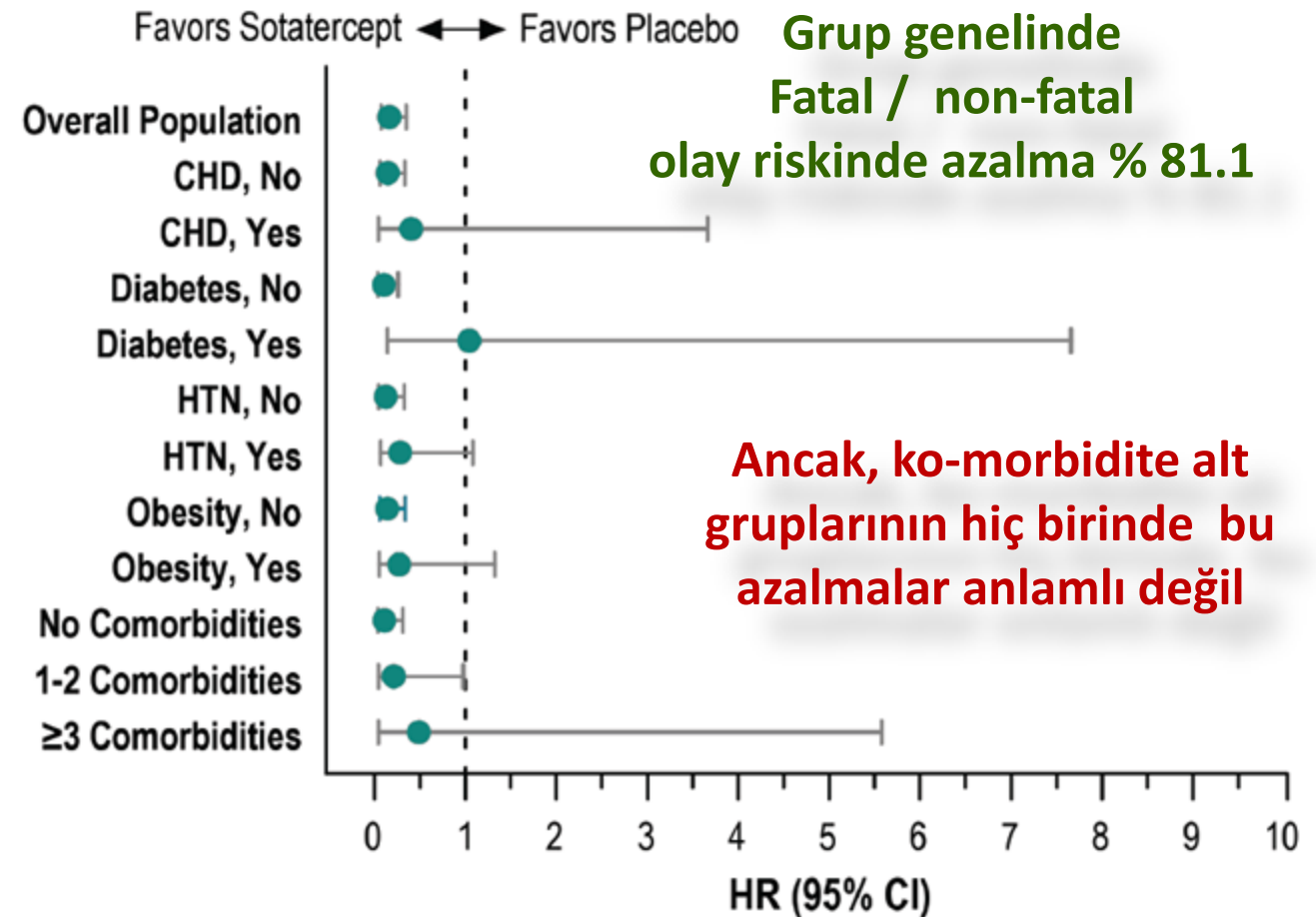
Influence of Cardiometabolic Comorbidities on the Efficacy and Safety Profile of Sotatercept in Patients With PAH: A Post Hoc Analysis of the STELLAR Study

Grzegorz Kopeć¹; Marius M. Hoeper²; David B. Badesch³; H. Ardeschir Ghofrani⁴; J. Simon R. Gibbs⁵; Mardi Gomberg-Maitland⁶; Vallerie V. McLaughlin⁷; Ioana R. Preston⁸; Rogerio Souza⁹; Aaron B. Waxman¹⁰; Ekkehard Grünig¹¹; Gisela Meyer¹²; Karen M. Olsson²; Marc Humbert¹³; Aiwen Xing¹⁴; Amy O. Johnson-Levonas¹⁴; Madhavi Reddy¹⁴; Ryan Frieler¹⁴; Michela Brambatti¹⁴; Stephan Rosenkranz¹⁵

¹The Pulmonary Circulation Center, Department of Cardiac and Vascular Diseases, Jagiellonian University Medical College, John Paul II Hospital in Krakow, Krakow, Poland; ²Hannover Medical School and the German Center for Lung Research, Hannover, Germany; ³University of Colorado, Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, USA; ⁴Department of Internal Medicine, Justus-Liebig-University Giessen, Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Giessen, Germany; ⁵National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK; ⁶George Washington University, Washington, DC, USA; ⁷University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ⁸Tufts Medical Center, Boston, MA, USA; ⁹Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ¹⁰Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; ¹¹Thoraxklinik-Heidelberg and the German Center for Lung Research, Heidelberg, Germany; ¹²Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ¹³Université Paris-Saclay, INSERM Unité Mixtède Recherche en Santé 999, Hôpital Bicêtre (Assistance Publique–Hôpitauxde Paris), Le Kremlin-Bicêtre, France; ¹⁴Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA; ¹⁵Department of Cardiology, and Cologne Cardiovascular Research Center (CCRC), Heart Center, University Hospital Cologne, Cologne, Germany

HR^a (95% CI) For Between-group Comparison of Fatal and Non-fatal Clinical Worsening Events^b by Comorbidity Subgroup

- In the overall study population, not categorized by comorbidity subgroup, treatment with sotatercept led to an 81.1% reduction in the risk of fatal and non-fatal outcomes relative to placebo after a median follow-up of 32.7 weeks (HR 0.163, $P < 0.001$)
- The HRs were well below 1.0 for most comorbidity subgroups, indicating prolonged event-free survival with sotatercept vs placebo; however, the P -values did not reach statistical significance ($P \geq 0.051$) for participants with a baseline medical history of CHD, HTN, obesity, and the ≥ 3 comorbidity cohort
- The HR estimate for the diabetes cohort was above 1.0 and non-significant (HR 1.043, $P = 0.967$)



^aHR (sotatercept/placebo) was derived from Cox proportional hazard model with treatment group as the covariate and stratified by the randomization factors; ^bComposite outcome measurement assessing first occurrence of death or non-fatal clinical worsening event (ie, worsening-related listing for lung or heart/lung transplant, need to initiate rescue therapy with an approved PAH therapy or the need to increase the dose of infusion prostacyclin therapy by $\geq 10\%$, need for atrial septostomy, PAH-specific hospitalization (≥ 24 hr), and deterioration of PAH therapy. Between-group difference in time to first occurrence of death or non-fatal clinical worsening event (week) was assessed using log rank test comparison for the between-group difference.

	Placebo baseline mean (SD), n=42	Placebo week 24 mean (SD), n=42	Placebo least squares mean change (95% CI), n=42	Seralutinib baseline mean (SD), n=44	Seralutinib week 24 mean (SD), n=44	Seralutinib least squares mean change (95% CI), n=44	Seralutinib vs placebo least squares mean difference (95% CI); p value
Pulmonary vascular resistance, dyne·s/cm ⁵	661.3 (25.45)*	684.2 (41.48)*	21.2 (-37.4 to 79.8)	675.8 (36.23)*	596.2 (40.40)*	-74.9 (-139.7 to -10.2)	-96.1 (-183.5 to -8.8); p=0.03
Pulmonary arterial systolic pressure, mm Hg	81.9 (16.63)	83.9 (16.78)	1.74 (-2.88 to 6.36)	84.8 (17.85)	77.7 (16.90)†	-5.24 (-10.16 to -0.32)†	-6.98 (-12.77 to -1.19); p=0.02
Pulmonary arterial diastolic pressure, mm Hg	34.1 (6.93)	35.9 (7.24)	1.95 (-0.29 to 4.20)	35.3 (9.54)	32.7 (10.52)†	-1.47 (-3.86 to 0.91)†	-3.43 (-6.21 to -0.64); p=0.02
Mean pulmonary arterial pressure, mm Hg	50.0 (9.58)	51.9 (9.68)	2.12 (-0.70 to 4.93)	51.9 (11.71)	47.7 (11.54)†	-2.58 (-5.59 to 0.42)†	-4.70 (-8.20 to -1.19); p=0.01
Pulmonary arterial wedge pressure or left ventricular end-diastolic pressure, mm Hg	10.8 (2.87)	12.0 (3.94)	1.04 (-0.10 to 2.19)	11.0 (2.82)	11.7 (2.61)†	0.54 (-0.67 to 1.76)†	-0.50 (-1.96 to 0.96); p=0.50
Cardiac output, L/min	4.865 (0.985)	4.948 (1.029)	-0.146 (-0.474 to 0.182)	5.033 (1.037)	5.190 (1.153)†	0.055 (-0.290 to 0.400)†	0.201 (-0.204 to 0.605); p=0.33
Stroke volume, mL	66.167 (13.126)	64.877 (15.447)	-4.570 (-8.965 to -0.175)	67.374 (14.735)	69.890 (15.470)†	-0.779 (-5.387 to 3.830)†	3.792 (-1.606 to 9.190); p=0.17
Pulmonary arterial compliance, mL/mm Hg	1.455 (0.408)	1.450 (0.524)	-0.021 (-0.190 to 0.148)	1.436 (0.454)	1.682 (0.665)†	0.195 (0.017 to 0.373)†	0.216 (0.009 to 0.423); p=0.04
Mean right atrial pressure, mm Hg	8.3 (3.01)	8.9 (3.53)	0.85 (-0.21 to 1.91)	8.8 (2.99)	7.9 (2.66)†	-0.14 (-1.29 to 1.01)†	-0.99 (-2.35 to 0.37); p=0.15

Pulmonary vascular resistance results reported using imputed values for six patients missing right heart catheterisations in the seralutinib group at week 24. All other results are reported without the imputation of the six patients who were missing right heart catheterisations at week 24. *SE reported for pulmonary vascular resistance instead of SD due to estimation from the multiple imputation procedure. †n=38.

Table 2: Analyses of right heart catheterisation: change from baseline to week 24 (intention-to-treat population)

Sotatercept yeni ve sınıfının ilk molekülü olan bir füzyon proteindir. İnsan IgG1 Fc bölümüyle birleşmiş olan activin receptor type IIA extracellular bölümünü hedef alır.

Sotatercept, **TGF- β superfamily** üyeleri için bir **ligand tuzağı** gibi çalışır ve çoğalmayı uyaran **activin growth differentiation factor** yolağı ve **büyümeyi engelleyen BMP** yolağı arasında dengeyi sağlar.

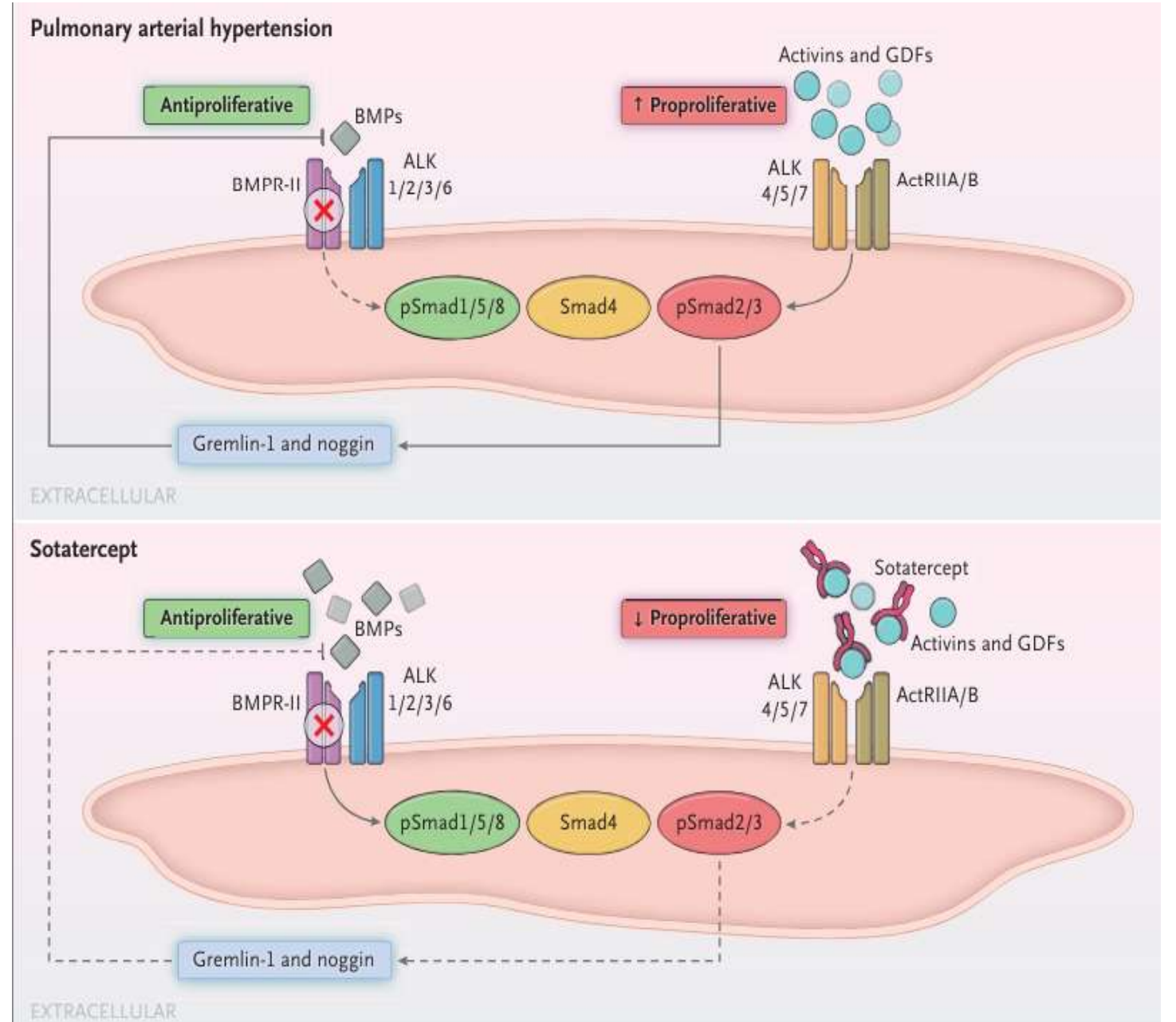


TABLE 1 Key clinical trials with approved pulmonary arterial hypertension (PAH) medications since the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension in 2018

	Aetiology Subjects n	Groups	Weeks n	Primary end-point	Primary end-point results (95% CI)	Positive primary end-point	Other end-points met
Initial combination therapy (all or majority)							
TRITON [9]	PAH 247	Macitentan, tadalafil, selexipag <i>versus</i> macitentan, tadalafil, placebo	26	PVR	GMR: 0.96 (0.86–1.07)	No	NA
A DUE [10]	PAH 187	Macitentan + tadalafil FDC <i>versus</i> macitentan or tadalafil ^a	16	PVR	GMR: macitentan + tadalafil <i>versus</i> macitentan: 0.71 (0.61–0.82) GMR: macitentan + tadalafil <i>versus</i> tadalafil: 0.72 (0.64–0.8)	Yes	NT-proBNP
Sequential combination therapy							
FREEDOM-EV [11]	PAH 690	Oral treprostinil <i>versus</i> placebo	NA	TTCW	HR: 0.74 (0.56–0.97)	Yes	FC, Borg dyspnoea score, NT-proBNP
Novel therapies							
PULSAR [7, 12]	PAH 106	Sotatercept 0.3 mg, 0.7 mg, placebo	24	PVR	LSM: 0.3 mg –145.8 (–241.0–50.6), 0.7 mg –239.5 (–329.3–149.7) HLE: 40.8 (27.5–54.1) m	Yes	6MWD, NT-proBNP
STELLAR [8]	PAH 323	Sotatercept <i>versus</i> placebo	24	Walk		Yes	NT-proBNP, FC, TTCW, others
Specific subgroups							
PORTICO [13]	PoPH 85	Macitentan <i>versus</i> placebo	12	PVR	GMR: 0.65 (0.59–0.72)	Yes	mPAP, cardiac index
MAESTRO [14]	Eisenmenger syndrome 226	Macitentan <i>versus</i> placebo	16	Walk	–4.7 (–22.8–13.5) m	No	NA
New end-points							
REPLACE [15]	PAH 226	Open-label riociguat <i>versus</i> continued PDE-Si	24	Clinical improvement	OR: 2.78 (1.53–5.06)	Yes	Clinical worsening events
TRACE [16]	PAH 108	Selexipag <i>versus</i> placebo	24	Actigraphy	3 primary end-points, no difference (time, steps)	No	NA
AFFILIATE [17]	PAH 385	Sildenafil 5, 20, 80 mg three times daily	NA	Mortality 5 mg <i>versus</i> 80 mg (noninferiority)	Mortality 80 mg <i>versus</i> 5 mg: HR 0.51 (99.7% CI 0.22–1.21)	Yes ^a	80 mg superior to 5 mg for TTCW, 6MWD

TABLE 4 Key randomised trials of prostacyclin pathway agents, riociguat and sotatercept in studies of patients on background endothelin-1 antagonists and/or phosphodiesterase-5 inhibitors

Study [reference] drug	Subjects n	Blinded	Duration weeks	Background medical treatments %				Primary end-point	Primary end-point results (95% CI)	Positive primary end-point	Other key positive end-points
				0	1	2	3				
GRIPHON [28] selexipag	1156	Yes	~71	20	47	33	0	TTCW	HR 0.60 (0.46–0.78)	Yes	6MWD, NT-proBNP
STELLAR [8] sotatercept	323	Yes	24	0	4	35	61	6MWD	HLE 40.8 (27.5–54.1) m	Yes	6MWD, PVR, NT-proBNP, FC, TTCW, others
TRIUMPH [33] inhaled treprostinil	235	Yes	12	0	100	0	0	6MWD	HLE 20.0 (8.0–32.8) m	Yes	6MWD, NT-proBNP, QoL
FREEDOM-EV [11] treprostinil <i>p.o.</i>	690	Yes	~52	0	100	0	0	TTCW	HR 0.74 (0.56–0.97)	Yes	NT-proBNP, FC
REPLACE [15] riociguat	226	No	24	0	29	71	0	Clinical improvement	OR 2.78 (1.53–5.06)	Yes	6MWD, FC

TTCW: time to clinical worsening; HR: hazard ratio; 6MWD: 6-min walk distance; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; HLE: Hodges-Lehmann estimate; PVR: pulmonary vascular resistance; FC: functional class; QoL: quality of life.



Tablo 18. Basitleştirilmiş dörtlü strata risk belirleme yaklaşımı (COMPERA 2.0)



Prognoz belirleyicileri	Düşük risk	Orta-düşük risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
Puanlama	1	2	3	4
WHO-FS	I veya II ^a	–	III	IV
6DYM, m	> 440	320 – 440	165 – 319	< 165
BNP ng/L veya	< 50	50 – 199	200 – 800	> 800
NT-proBNP, ^a ng/L	< 300	300 – 649	650 – 1100	> 1100

Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease: Lessons Learnt from the Large Turkish Nationwide Registry (THALES)

Running head: Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease: The Large Turkish Nationwide Registry (THALES)

Serdar Mehmet Küçükoglu^a, Cihangir Kaymaz^b, Dursun Alehan^c, Serdar Kula^d, Atif Akcevin^e, Alpay Celiker^f, Sertac Mehmet Cicek^g, Lale Sadberk Tokgözoglu^h, Suleyman Kentliⁱ; on behalf of THALES Registry Investigators



An adult cardiology perspective for pulmonary hypertension in Turkey : Preliminary results from a nation-wide Study, RegiStry on clinical outcome and survival in pulmonary hypertension Groups (SIMURG).

C. Kaymaz¹, B. Mutlu², MS. Kucukoglu³, B. Kaya⁴, B. Akdeniz⁵, B. Kilickiran Avcı⁶, E. Aksakal⁷, M. Akbulut⁸, Z. Atilgan Ariturk⁹, S. Gullulu¹⁰, G. Aydogdu Tacoy¹¹, M. Kayıkçıoğlu¹², S. Nalbantgil¹², C. Orem¹³, HB. Erer¹⁴, M. Yüce¹⁵, N. Ermiş¹⁶, Omaç Tüfekçioğlu¹⁷ Mesut Demir¹⁸, M.B. Yılmaz¹⁹, MG. Kaya²⁰, H. Kültürsay¹², Z. Öngen⁶, L. Tokgozoglu⁴

(1) Kartal Kosuyolu Heart Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey (2) Marmara University Medical Faculty, Cardiology, Istanbul, Turkey (3) Istanbul University Cardiology Institute, Istanbul, Turkey (4) Hacettepe University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey (5) Dokuz Eylul University, Cardiology, Izmir, Turkey (6) Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, Cardiology, Istanbul, Turkey (7) Erzurum Ataturk University, Cardiology, Istanbul, Turkey (8) Fırat University, Cardiology, Elazığ, Turkey (9) Dicle University, Cardiology, Diyarbakir, Turkey (10) Uludağ University, Cardiology, Bursa, Turkey (11) Gazi University, Cardiology, Ankara, Turkey (12) Ege University, Cardiology, Izmir, Turkey (13) Karadeniz Technical University (KTU), Cardiology, Trabzon, Turkey (14) Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Center, Cardiology, Istanbul, Turkey, (15).. Gaziantep University, Gaziantep, Turkey, (16). İnönü University, Malatya, Turkey, (17). Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi, Ankara, Turkey , (18). Çukurova University, Adana, Turkey, (19). Cumhuriyet University , Sivas, Turkey, (20), Erciyes University, Kayseri, Turkey.

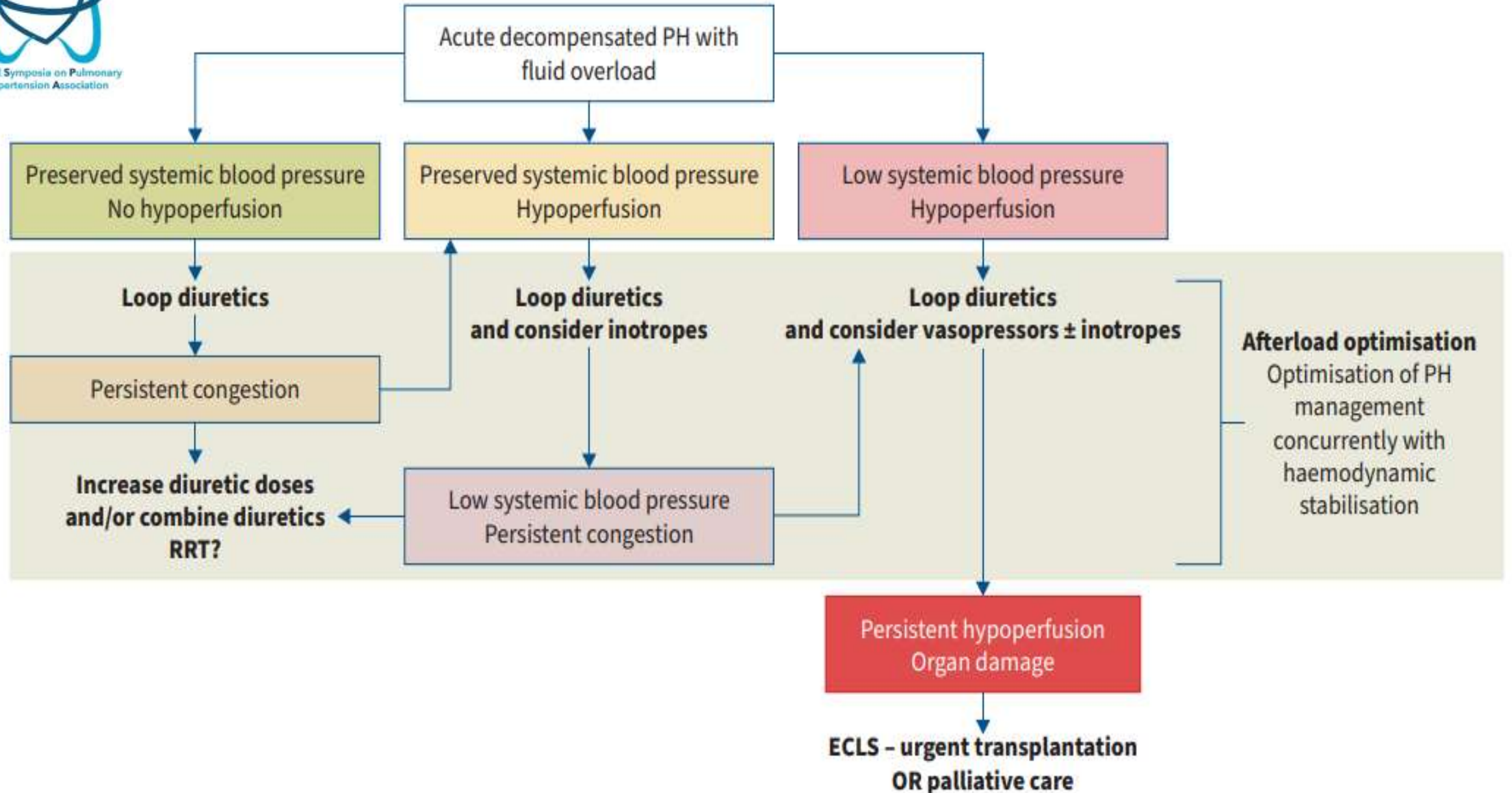
TABLE 4 Indications for referral and listing for transplantation

Indications for referral for transplantation

- High-risk category at diagnosis
- Intermediate–high-, or high-risk category during follow-up
- Low risk not achieved after initiation of parenteral pulmonary vasodilator therapy
- Disease progression or first episode of acute decompensation despite optimal medical therapy
- Significant RV dysfunction despite optimal medical therapy
- Evidence of secondary organ dysfunction as a sequela of PAH, developing potentially life-threatening complications First episode of haemoptysis
- Refractory symptomatic hypoxaemia (for congenital intracardiac shunts)
- Consideration of higher risk categories such as scleroderma and heritable PAH
- Diagnosis of PVOD or PCH
- Underlying COPD, ILD or combined pulmonary fibrosis/emphysema

Indications to list for transplantation

- High-risk category despite optimal medical therapy
- Persistent intermediate–high risk despite optimal medical therapy with significant RV dysfunction
- Recurrent hospitalisation for RV failure despite optimal medical therapy
- Life-threatening haemoptysis
- Liver or kidney dysfunction# In some instances, persistent severe impairment in quality of life can be considered as an indication for transplantation
- Diagnosis of PVOD or PCH that has failed a trial of conventional PAH therapy
- Diagnosis of underlying ILD, COPD or combined pulmonary fibrosis/emphysema combined with severe RV dysfunction despite optimal management
- Anticipated programme waitlist times





Tablo 17- Portal hipertansiyonla ilişkili pulmoner hipertansiyon için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Kanıt düzeyi ^b
Portal hipertansiyonla ilişkili PAH bulunan hastalarda, altta yatan KC hastalığı ve KC nakli endikasyonu da göz önünde tutularak, başlangıç monoterapisi ve gereği halinde ardışık kombinasyon düşünülmelidir	IIa	C
Portal hipertansiyon ve sınıflanamayan PH (yüksek ort PAB, yüksek kardiyak output ve normal PVR) bulunan hastalarda PAH için onay almış ilaçlar önerilmez	III	C



TURK
KARDİYOLOJİ
DERNEĞİ

Pulmoner Vas  ler ve
Erişkin Doęunsel Kalp Hastalıkları
Çalışma Grubu



SIMURG

Regi**S**try on cli**n**ical outco**M**e and s**U**rival in pulmona**R**y hypertension **G**roups



EUPHRATES

Evaluation of **P**ulmonary **H**ypertension **R**isk factors **A**ssocia**T**Ed with **S**urvival
Tek Merkezli Kayıt Çalışması

