.

LİTERATÜR TARAMASI
Sotatercept üzerine

Dr. Gülten Aydoğdu Taçoy

LİTERATÜR TARAMASI

Sotatercept üzerine

Dr. Gülten Aydoğdu Taçoy
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Pulmoner Hipertansiyon bir hastalıktan ziyade hemodinamik süreci tanımlar, çünkü çok farklı hastalıkların zemininde ortaya çıkabilmektedir. Pulmoner vasküler yatağın farklı anatomik bölgeleri farklı hastalıklara bağlı etkilenerek, Pulmoner HT gelişimine neden olur. Altta yatan sebep ne olursa olsun, pulmoner HT gelişmesi durumunda mortalite belirgin olarak artar. Pulmoner HT'un erken saptanıp, uygun tedaviye erken dönemde başlanması, sağ kalımı arttırır. Tanı sonrasında hastanın Pulmoner HT etiyolojisinin belirlenmesi çok önemlidir, bu şekilde hastaya uygun tedavi verilebilir. Sınıflamada özellikle Pulmoner vasküler sistemin arteriyol düzeyinde tutulumla seyreden Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH), diğer gruplarla karşılaştırıldığında en yüksek ölüm riskine sahiptir. Multidisipiner yaklaşımla Pulmoner HT saptanan hastanın hangi gruba ait olduğunun belirlenmesi, uygun ve gerekli tedavinin erken dönemde verilebilmesini de sağlayacaktır (1).

Güncel sınıflamadaki Pulmoner HT sebepleri olarak Grup II, III ve V'de öncelikle altta yatan hastalığın tedavisi önem kazanırken, Grup IV'de cerrahi olarak Pulmoner endarteriektomi, Balon Pulmoner anjiyoplasti ve ilaç tedavisi olarak Riociguat uygun yaklaşımlardır. Grup I hastalarda Hedef odaklı ya da Spesifik tedavi olarak adlandırılan Endotel reseptör antagonistleri PDE Tip 5 inhibitörleri, Guanilat siklaz agonisti, Prostasiklin analogları ve Prostasiklin reseptör agonistleri gibi özel ilaçlar kullanılmaktadır. Bu tedaviler monoterapi ya da kombinasyon şeklinde uygulanmakta olup, bu sayede hastaların morbiditeleri azalmış ve sağ kalım süreleri artmıştır. İlaç tedavileri ne kadar erken başlanırsa etkinlik o kadar artmaktadır. Ama bu farklı tedavilere rağmen Pulmoner HT mortalitesi halen belirgin olarak yüksektir (2). Bununla ilişkili olarak da farklı tedavi yaklaşımları üzerine çalışmalar devam etmektedir.
Sotatercept ilk olarak multipl myelom hastalarında yaygın kemik tutulumu ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilen Activin-A, olarak tanımlanmıştır ve transforming growth faktör B superfamily grubuna aittir. Sotatercept (ACE-011) Activin etkisini antagonize eder, Faz I çalışmada postmenapozal kadınlara Sotatercept verilmesi ile kemik kaybının azaldığı ve beraberinde ayrıca Hb değerlerinde yükselme olduğu izlendi (3,4). Bone morfogenetik protein reseptör tip 2, transforming growth faktör (TGF-β) grubunda olup, BMPRS deki mutasyonlar hem ailesel geçiş gösteren PAH'da önemli bir faktör, hem de ailesel olmayan PAH gelişiminde tetikleyici ara yol olarak etki eder (5). BMPR2 pulmoner arterlerde endotel bütünlüğünün devamını sağladığı için, mutasyonlara bağlı olarak akciğer damar yatağında endotel disfonksiyonu ve yeniden şekillenme ortaya çıkabilir (6-8). Sotatercept Activin-A sinyal inhibitörüdür ve Activin reseptör tip 2A nın hücre dışı komponenti ile IgG1 in Fc komponentinden oluşan füzyon proteinidir, TGF-B için bağlanma noktası olarak davranır, bu şekilde anti-proliferatif ve ters yeniden modelleme ajanı olarak hareket eder. PULSAR çalışmasında zeminde PAH için tedavi almakta olan hastalarda sotatercept etkinliği ve güvenliği araştırılmıştır (5). 24 haftalık Faz II çalışmada 106 PAH hastasına almakta oldukları tedaviye ek olarak cil altı Sotatercept 3 haftada 1 defa 0,3 mg/kg ya da 0,7 mg/kg plasebo ile karşılaştırmalı olarak verildi. Primer sonlanma noktası 24 hafta sonundaki PVR değişimi idi. Çalışma sonunda PVR ve BNP değerleri azaldı. Yüksek doz Sotatercept ile %34 PVR azalması gözlendi. Trombositopeni ve Htc artışı izlendi (5). PULSAR çalışmasının 18-24 aylık açık etiketli uzun süreli izleminde; 106 hastanın 97'si bu takibe devam etti. %30 ciddi yan etki gelişmekle birlikte ilaç bırakma oranı %10 idi. 3 hastada ölüm gelişti, çalışma ilacından bağımsız olduğuna karar verildi. Çalışma grubunda IPAH oranı %56 olup, hastaların %57'si üçlü, %36'sı ikili kombinasyon tedavisi almaktaydı. Parenteral PG tedavi oranı ise %36 idi. Lökopeni, trombositopeni ve nötropeni oranı %17,3 bulundu. Hb değeri arttı, %10,6 telenjiektazi saptandı. Çalışmada PVR 6DYTM WHO FK düzeldi ve 18-24. ayda hastaların yaklaşık %90'ı FK Sınıf I-II düzeyindeydi (9). Faz III STELLAR çalışmasında PAH hastalarının almakta olduğu tedavinin üzerine Sotatercept eklenmesi ile, 6DYTM düzelme, PVR, WHO FK, BNP düzeyinde düzelme ve kötüleşme oranında %85 azalma gözlendi. Sotatercept güvenliği diğer çalışmalarla uyumlu bulundu (10). Ayrıca post hoc analizde, Sotatercept ile PAB azalması ile PA kompliyansı ve RV-RA coupling düzelttiği, TY ve iş yükünü azaltarak, sağ kalp çaplarını ve fonksiyonunu düzelttiğini destekleyen veriler elde edildi (11).
PAH mortalitesi yüksek olduğundan ve hastaların çoğunda tanı geciktiği için, bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Tedaviye yönelik yeni yaklaşımlar tirozin kinaz inhibitörleri, BMP Sinyal modülatörleri, Östrojen modülatörleri, Elafin, Endoteliyal Progenitör hücreler, Apabetalon, Bardoxolon Metil, olarak sayılabilir. Erken tanı önem taşıdığı için, özellikle efor dispnesi ile başvurup sebep olan sık gözlenen hastalıklar saptanamıyorsa PHT akla gelmeli ve hasta erken dönemde uygun tedavi açısından PHT için özelleşmiş merkezlere yönlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. 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). Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M.Eur Respir J. 2015 Oct;46(4):903-75

2. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group.Eur Respir J. 2023 Jan 6;61(1):2200879
3. Stromal cell-mediated inhibition of erythropoiesis can be attenuated by Sotatercept (ACE-011), an activin receptor type II ligand trap. Iancu-Rubin C, Mosoyan G, Wang J, Kraus T, Sung V, Hoffman R.Exp Hematol. 2013 Feb;41(2):155-166.e17
4. Multiple-dose, safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of sotatercept (ActRIIA-IgG1), a novel erythropoietic agent, in healthy postmenopausal women. Sherman ML, Borgstein NG, Mook L, Wilson D, Yang Y, Chen N, Kumar R, Kim K, Laadem A.J Clin Pharmacol. 2013 Nov;53(11):1121-
5. Sotatercept fort he Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, Souza R, Waxman A, Escribano Subias P, Feldman J, Meyer G, Montani D, Olsson KM, Manimaran S, Barnes J, Linde PG, de Oliveira Pena J, Badesch DB; PULSAR Trial Investigators.N Engl J Med. 2021 Apr 1;384(13):1204-1215
6. Atkinson C, Stewart S, Upton PD, et al. Primary pulmonary hypertension is asso ciated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. Circulation 2002; 105: 1672-8. 10.
7. Morrell NW, Yang X, Upton PD, et al. Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta(1) and bone morphogenetic proteins. Circulation 2001; 104: 790-5
8. Yang X, Long L, Southwood M, et al. Dysfunctional Smad signaling contrib utes to abnormal smooth muscle cell pro liferation in familial pulmonary arterial hypertension. Circ Res 2005; 96: 1053-63.
9. Long-Term Effects of Sotatercept on Right Ventricular Function: Results From the PULSAR Study. Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Hoeper MM, Humbert M, Preston IR, Souza R, Waxman AB, de Oliveira Pena J, Lu JT, Manimaran S, Gibbs JSR.JACC Heart Fail. 2023 Oct;11(10):1457-1459
10. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Grünig E, Kopeć G, Meyer G, Olsson KM, Rosenkranz S, Xu Y, Miller B, Fowler M, Butler J, Koglin J, de Oliveira Pena J, Humbert M; STELLAR Trial Investigators.N Engl J Med. 2023 Apr 20;388(16):1478-1490
11. Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial. Souza R, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Preston IR, Waxman AB, Grünig E, Kopeć G, Meyer G, Olsson KM, Rosenkranz S, Lin J, Johnson-Levonas AO, de Oliveira Pena J, Humbert M, Hoeper MM.Eur Respir J. 2023 Sep 21;62(3):2301107