

Riociguat for Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension

Results of a 1-Year Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

[Robert P Baughman](#)^{a,*}, [Oksana A Shlobin](#)^c, [Rohit Gupta](#)^d, [Peter J Engel](#)^b, [Jeffrey I Stewart](#)^d, [Elyse E Lower](#)^a,
[Franck F Rahaghi](#)^e, [Joyce Zeigler](#)^a, [Steven D Nathan](#)^c

MODERATÖR: DOÇ. DR. EZGİ DEMİRDÖĞEN

HAZIRLAYAN: ARAŞ. GÖR. DR. Tülay KULOĞLU

04.12.2025



SUNUM PLANI

- GİRİŞ
- YÖNTEM
- BULGULAR
- TARTIŞMA
- SONUÇ

GİRİŞ

- Sarkoidoz kronik granülomatöz, sistemik bir hastalıktır. En çok akciğerler ve toraks içi lenf nodları etkilenirse de tüm organlar tutulabilir.
- Daha çok genç erişkinlerde, 20-45 yaş arasında görülür, kadınlarda 50-60 yaş civarında ikinci bir sık görülme dönemi vardır.
- Toraks Derneği Klinik Sorunlar Çalışma Grubunun yaptığı 2 yıllık kayıt çalışmasına göre ülkemizde yıllık insidans 100.000'de 4 olarak tahmin edilmektedir.
- Sigara içenlerde daha seyrek görüldüğü bildirilmektedir.

GİRİŞ

Grup 1 pulmoner HT:

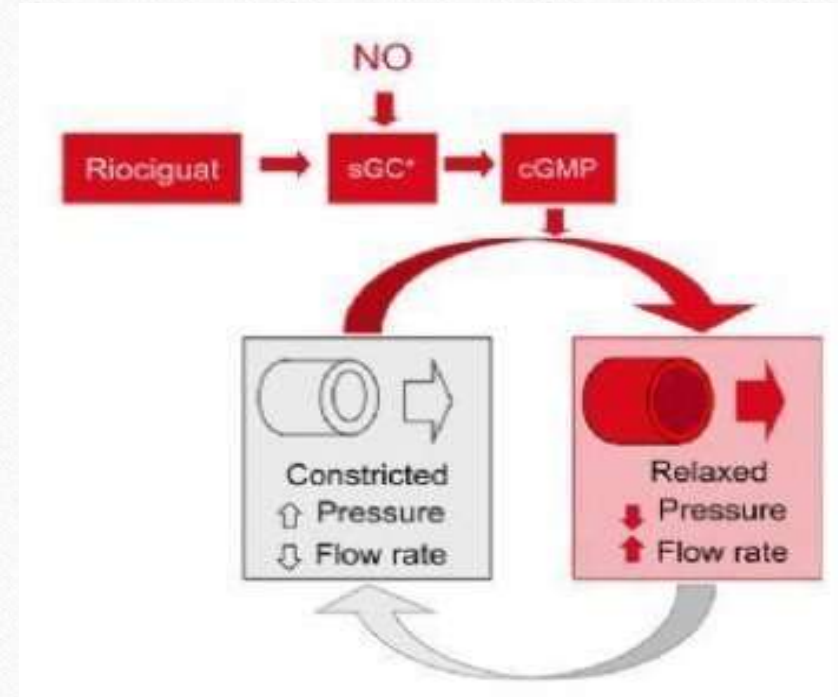
- Pre-kapiller PHT
- En sık idiopatik, 2. en sık bağ doku hastalığı ilişkili
- PVOH
- Pulmoner Kapiller Hemanjiomatozis

GİRİŞ

- Grup 2 PHT: sol kalp hast ilişkili
- Grup 3 PHT: kronik ac hast ilişkili (IPF)
- Grup 4 PHT: pulmoner arterin tıkanmasına bağlı olarak gelişen (KTEPH)
- Grup 5 PHT: mekanizması net bilinmeyen ve/veya pek çok faktörün etkisi ile oluşan

GİRİŞ

- **Riociguat**, Grup 1 ve Grup 4 pulmoner hipertansiyon hastalarında klinik kötüleşmeye kadar geçen süreyi (time to clinical worsening, TCW) anlamlı düzeyde geciktirmede etkili bulunmuştur.
- NO'dan bağımsız olarak sGC aktivitesini doğrudan uyarır ve NO ile sinerji içinde hareket eder.



GİRİŞ

- Sarkoidozla ilişkili pulmoner hipertansiyon (SAPH) çoğu zaman belirgin morbidite ve mortalite ile sonuçlanır.
- SAPH'lı hastaların yarısı tanıdan sonraki 5 yıl içinde hayatını kaybetmektedir.

GİRİŞ

- Daha önceki olgu serileri ve açık etiketli çalışmalar, sarkoidozda prekapiller pulmoner hipertansiyonun tedavisinde çeşitli ajanların etkinliğini göstermiştir. Ancak SAPH için randomize kontrollü tedavi çalışmaları son derece sınırlıdır.

Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial

Robert P Baughman¹, Daniel A Culver², Francis C Cordova³, Maria Padilla⁴, Kevin F Gibson⁵, Elyse E Lower⁶, Peter J Engel⁷

GİRİŞ

- SAPH ile ilgili daha az kapsamlı çalışmalarda, 6 dakikalık yürüme mesafesinde (6MWD) belirgin bir iyileşme nadiren bildirilmiştir.
- DSÖ Grup 1 PH'da mevcut birçok ilaç bu testin sonuçlarına dayanarak onaylanmış olmasına rağmen, 6MWD test sonucunun birincil sonlanım noktası olarak kullanımını artık tercih edilmemektedir.

GİRİŞ

Time to Clinical Worsening, TCW

- Giderek daha sağlam bir sonlanım noktası olarak öne çıkmaktadır.
- 6MWD'de kategorik bir düşüş (genellikle %15),
- Kardiyopulmoner hastaneye yatış,
- Akciğer nakli
- Ölüm

GİRİŞ

- İAH bağlı PH'da inhale treprostinilin değerlendirildiği bir çalışmada, aynı dört bileşenden oluşan ikincil sonlanım noktası olan TCW karşılanmıştır.
- Günümüze dek hiçbir plasebo kontrollü çalışma SAPH tedavisini, TCW'yi birincil veya ikincil sonlanım noktası olarak kullanarak değerlendirmemiştir.

Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease

Aaron Waxman¹, Ricardo Restrepo-Jaramillo¹, Thenappan Thenappan¹, Ashwin Ravichandran¹, Peter Engel¹, Abubakar Bajwa¹, Roblee Allen¹, Jeremy Feldman¹, Rahul Argula¹, Peter Smith¹, Kristan Rollins¹, Chunqin Deng¹, Leigh Peterson¹, Heidi Bell¹, Victor Tapson¹, Steven D Nathan¹

Affiliations: + expand

PMID: 33440084 DOI: 10.1056/NEJMoa2008470

GİRİŞ

- **Riociguat**, Grup I PAH ve Grup IV KTEPH tedavisinde başarılı olduğu gösterilmiş, çözünebilir guanilat siklaz (sGC) uyarıcısı bir ajandır.
- Ne yazık ki, İAH bağlı pulmoner hipertansiyonda benzer bir başarı göstermemiştir. **IIP ilişkili PHT İçin Riociguat (RISE-IIP)** çalışması, aktif tedavi kolunda artmış zarar gözlenmesi nedeniyle erken sonlandırılmıştır.

YÖNTEM

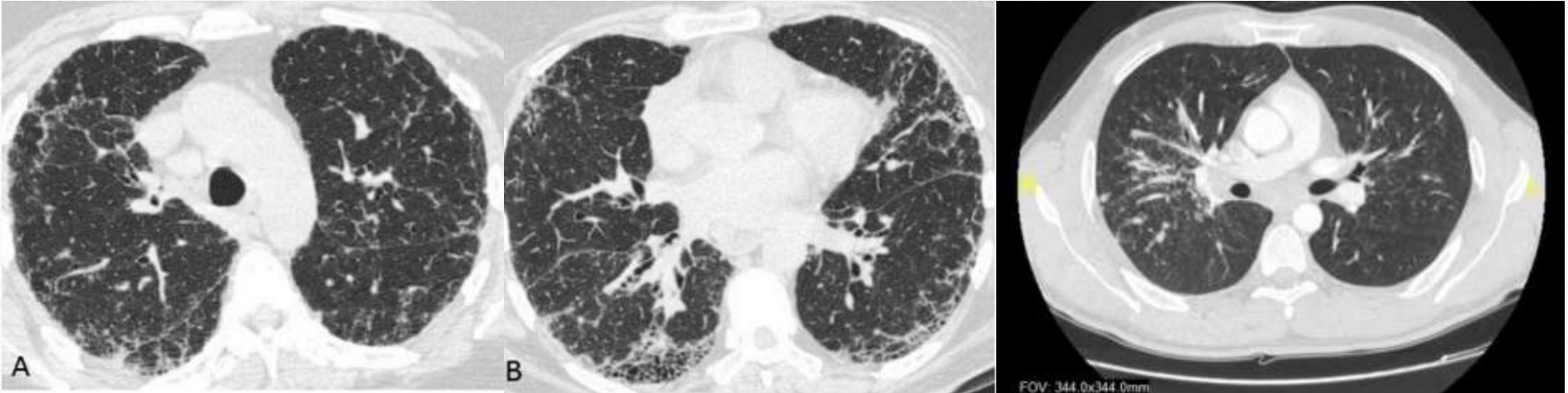
Bu çalışma, **18 yaşından büyük**, sarkoidoz tanısı almış¹⁴ ve **sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmış SAPH** bulunan hastaları içeren çok merkezli bir klinik araştırmaydı.

Çalışmada SAPH tanısı koymak için;

- **oPAB ≥ 25 mmHg**
- **PA oklüzyon basıncı ≤ 15 mmHg**
- **oPAB: 21–24 mmHg** arasında olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmedi.

YÖNTEM

- Çalışmanın başlangıcında, **aspergilloma varlığını değerlendirmek** ve **fibrozis ile amfizemin derecesini belirlemek** amacıyla yüksek çözünürlüklü bir toraks BT incelemesi yapılmıştır.



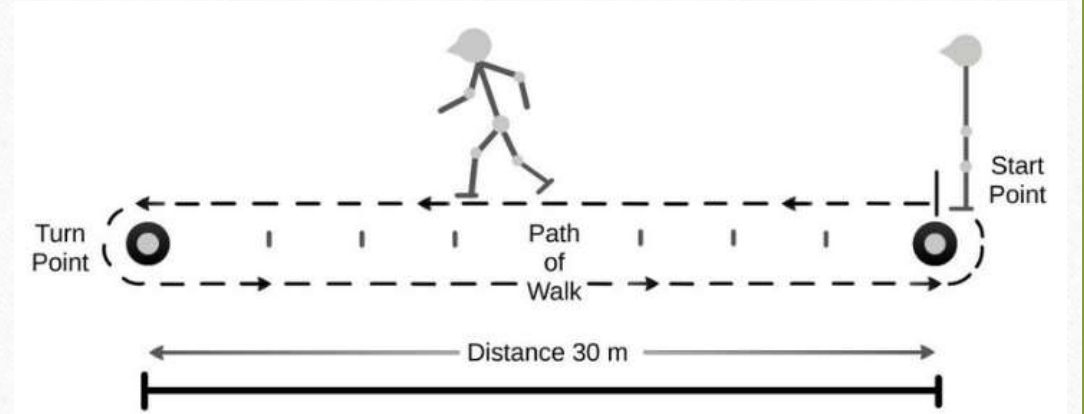
YÖNTEM

- Hastalar her **8 haftada bir** 6 dakikalık yürüme testi (6MWT) ve **spirometri** değerlendirmesine tabi tutulmuştur.
- **FVC'si tahmin edilen değerin $< \%50$ 'si olan hastalar dışlanmıştır.**

YÖNTEM

Tüm merkezlerde **standart bir 6MWT** protokolü:

- 6 dakika içinde yürünen mesafe,
- Oksijen saturasyonu düzeyi,
- Test öncesi ve sonrası **10 puanlık nefes darlığı ölçeği (Borg skoru)** ile değerlendirilen dispne seviyesi.



YÖNTEM

- Sarkoidoz tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar (**prednizon, metotreksat vb.**) çalışma boyunca sabit tutulmuştur.
- Yalnızca klinik gereklilik nedeniyle tedavi eden hekim tarafından yapılan değişikliklere izin verilmiş ve bu değişikliklerin nedenleri kayıt altına alınmıştır.

YÖNTEM

Tablo 1, çalışma süresince gerçekleştirilen olayların zamanlamasını ve kaydedilen değişkenleri göstermektedir.

Variable	Riociguat	Placebo	FEV ₁ to FVC ratio, %	65.7 ± 15.30	68.8 ± 16.02
Female to male ratio	6:2	8:0	Dlco, mL/min/mm Hg	10.5 ± 2.73	9.1 ± 3.91
Race or ethnicity			Dlco % predicted	40.6 ± 14.07	35.9 ± 9.63
Black	7	6	6MWD, m	271 ± 95.8	332 ± 66.7
White	0	2	Chest radiograph Scadding stage ²⁵		
Hispanic	1	0	1	0	0
Age, y	52 ± 7.0	64 ± 6.3 ^a	2	1	2
Most recent RHC findings at time of study entry			3	0	1
PA, mm Hg			4	7	5
Systolic	51 ± 4.8	49 ± 7.6	No. of patients receiving individual concurrent antiinflammatory therapy		
Diastolic	24 ± 4.2	19 ± 4.5	Prednisone		
Mean	35 ± 5.1	31 ± 5.3	No.	7	5
Wedge	12 ± 4.1	10 ± 3.6	Daily dose, mg	10 (5-10)	10 (5-30)
Pulmonary vascular resistance, Woods units	4.4 ± 1.19	5.1 ± 2.10	Methotrexate	2	1
Pulmonary function at enrollment			Azathioprine	2	0
FVC, L	1.98 ± 0.522	1.86 ± 0.422	Mycophenolate mofetil	1	0
FVC % predicted	63.8 ± 13.94	72.8 ± 13.80	Leflunomide	1	0
FEV ₁ , L	1.30 ± 0.491	1.23 ± 0.212	Hydroxychloroquine	1	2
			No therapy	0	1

YÖNTEM

Yaşam kalitesi, birden fazla ölçek kullanılarak değerlendirildi:

- **36 maddelik Kısa Form Sağlık Anketi (SF-36):** fiziksel sağlık, ruhsal sağlık ve toplam skor bileşenleri için
- Hastalığa özgü **King's Sarkoidoz Anketi (KSQ):** genel sağlık ve akciğer hastalığı alanlarını içeren
- Sarkoidoza özgü **Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (Fatigue Assessment Scale, FAS)**

YÖNTEM

- Hastalar, her merkezde blok randomizasyon yöntemiyle **48 haftalık çalışma süresi boyunca 1:1 oranında riociguat veya plasebo** almak üzere rastgele yerleştirildi.
- İlk doz olan **0,5 mg riociguat veya plasebo**, klinik ortamda uygulandı ve hastalar hipotansiyon açısından gözlemlendi.
- Çalışma ilacı, **12 haftalık dönemde her 2 haftada bir** titrasyon yapılarak **günde üç kez 2,5 mg riociguat** (veya eşdeğer plasebo) olacak şekilde maksimum doza kadar artırıldı.

YÖNTEM

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, klinik kötüleşmeye kadar geçen süre (TCW) olarak belirlendi.

- Tüm nedenlere bağlı mortalite,
- Hastalığın ilerlemesine bağlı kötüleşen kardiyopulmoner durum nedeniyle hastaneye yatış,
- 6MWD'de > 50 m azalma,
- DSÖ fonksiyonel sınıfında kötüleşme.

YÖNTEM

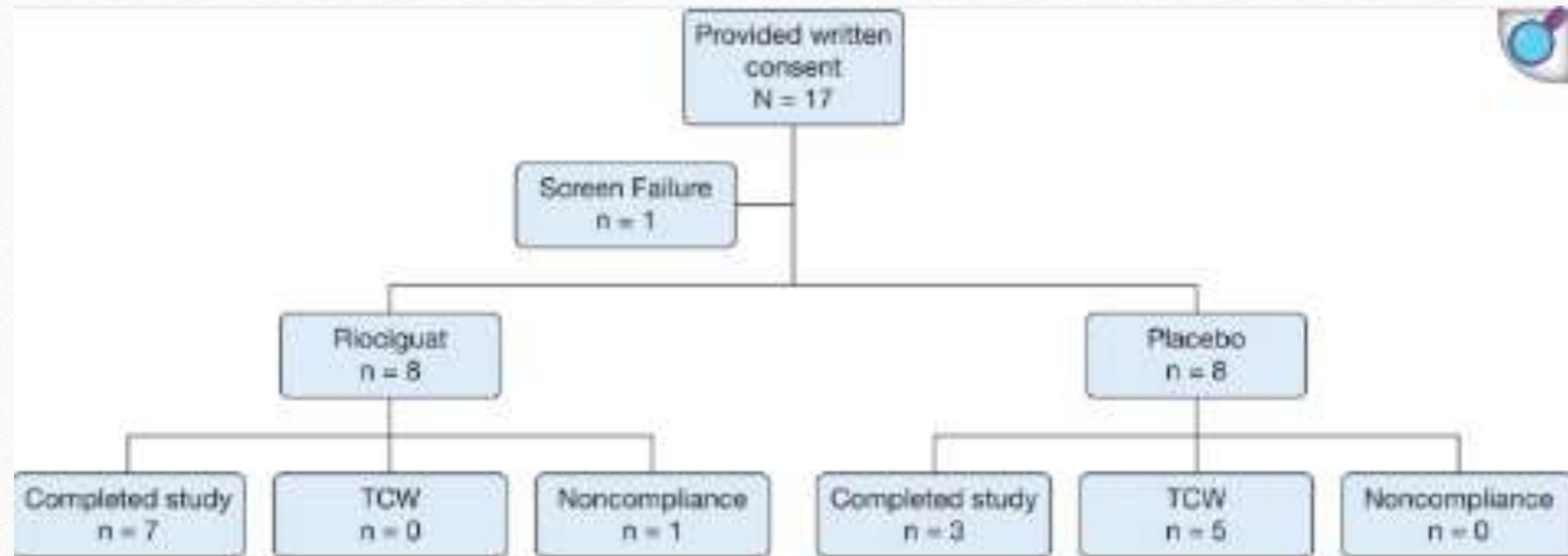
- 6MWD'de > 50 m'lik azalma, **tekrar bir 6MWT ile doğrulanmadı.**
- TCW kriterlerinden herhangi birini karşılayan veya ilaç tedavisine uyumsuzluk gösteren hastalar **çalışma sonu ziyaretime** alındı.
- 6MWD, FVC ve yaşam kalitesindeki değişiklikler, çalışma sonu ziyaretindeki değerlerden **başlangıç değerlerinin çıkarılması** ile hesaplandı.

YÖNTEM

İstatistiksel Analiz

- **Analizler MedCalc** yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.
- Gruplar arasındaki oransal farklılıklar, başlangıç özellikleri için **Fisher kesin ki-kare testi** ile değerlendirildi.
- Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, uygun olduğunda **bağımsız** veya **eşleştirilmiş Student t testi** kullanıldı.
- Birincil sonlanım noktası olan **TCW**, **Kaplan-Meier sağkalım analizi** ile hesaplandı ve sağkalım eğrileri arasındaki fark **log-rank testi** ile karşılaştırıldı.
- **P < .05** değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

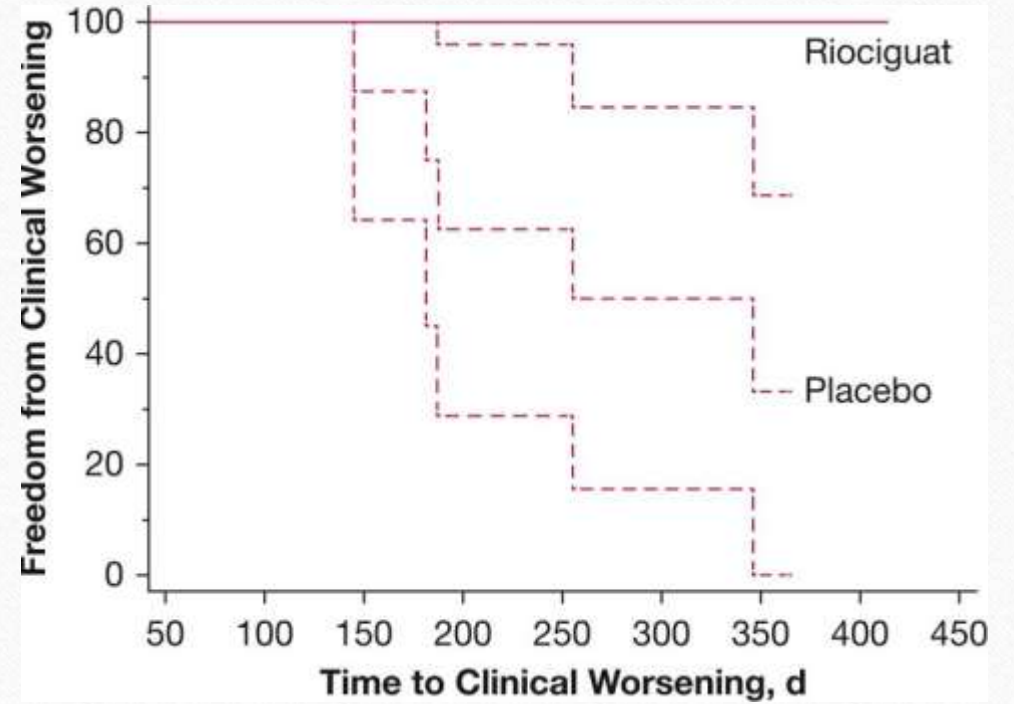
BULGULAR



BULGULAR

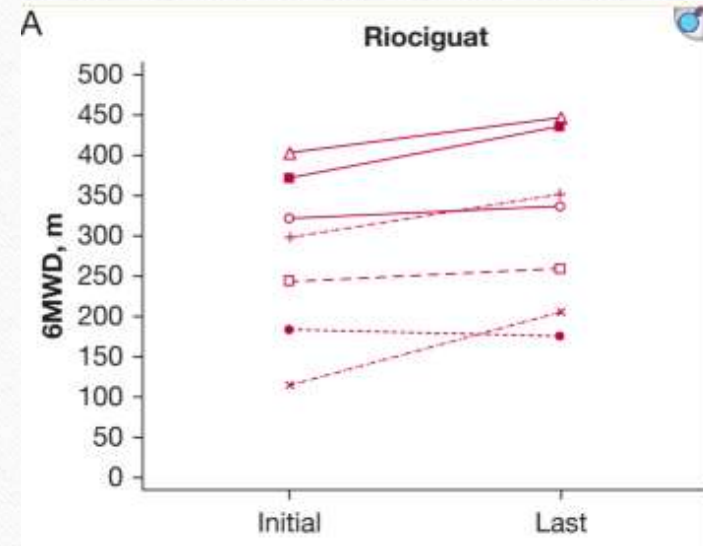
Plasebo alan sekiz hastanın **beşi** TCW kriterlerini karşılarken, **riociguat alan hiçbir hastada** klinik kötöleşme olayına rastlanmadı.

Riociguat alan hastalar çalışmada anlamlı derecede daha uzun süre kaldılar



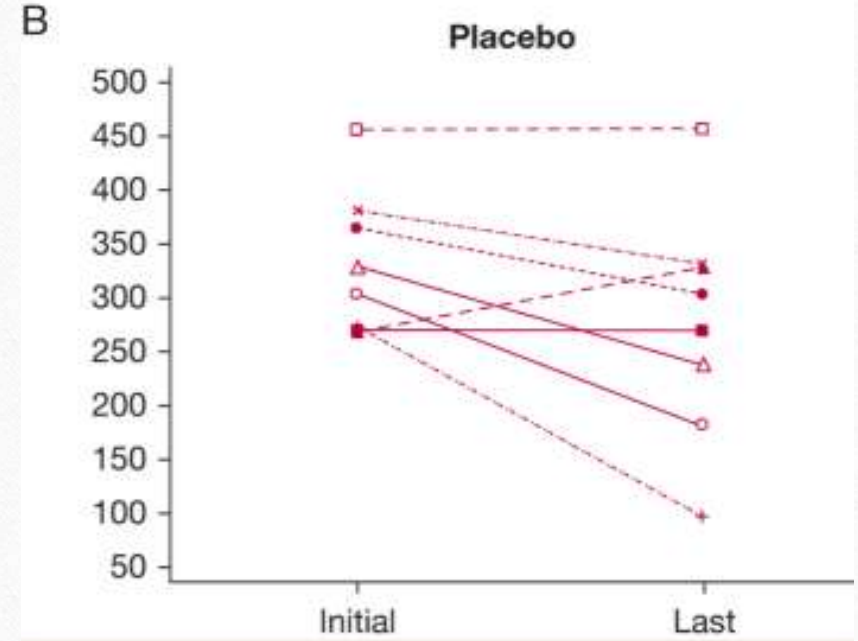
BULGULAR

Riociguat grubunda 6MWD'de anlamlı bir artış
saptandı ($39 \pm 34,0$ m; $P < .025$)



BULGULAR

Buna karşılık plasebo grubunda **istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir azalma** izlendi ($-55 \pm 75,5$ m; $P > .05$) (Şekil 3B).



BULGULAR

6MWD'deki değişim, iki grup arasında anlamlı derecede farklıydı; **plasebo düzeltilmiş fark 94 m** olup **P < .01** bulundu (Tablo 2).

Ayrıca, riociguat alan sekiz hastanın **dördü**, plasebo alan sekiz hastanın ise yalnızca **biri**, **> 30 m** iyileşme gösterdi (P > .05).

Table 2.

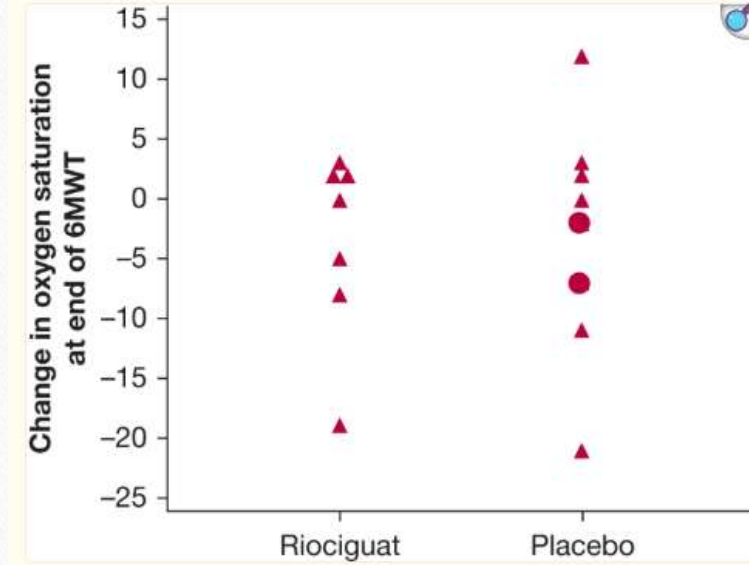
Changes in 6MWD and Spirometry Results

Variable	Riociguat		Placebo	
	Median	25%-75% Quartile	Median	25%-75% Quartile
Change in 6MWD, m ^a	42.7	15.200-61.850	-55.9	-105.950 to 0.000
Change in Borg score	0	0.000-0.750	1	-1.000 to 2.500
Change in percent saturation (after walk minus before walk saturation)	0	-7.250 to 2.000	-1	-9.000 to 2.500
Change in change of percent saturation at end of 6MWT (absolute change in percent saturation)	-4	-8.500 to 1.250	-2.5	-6.500 to 0.500
Change in FVC, mL	-0.17	-0.190 to 0.0275	-0.005	-0.0900 to 0.140
Change in FVC, % predicted	-6	-6.750 to 0.750	0	-2.000 to 6.000

BULGULAR

- Çalışma sonu ziyaretinde yapılan 6MWT'nin sonunda ortaya çıkan desatürasyon düzeyini gösteren grafik.
- Ayrıca, **Borg dispne skorunda** ve **FVC değişimlerinde** gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Figure 4.



BULGULAR

Başlangıç değerleri ve yaşam kalitesindeki değişiklikler

Bu yaşam kalitesi ölçeklerindeki değişiklik ile 6MWD'deki değişim arasında da **herhangi** bir ilişki bulunmamıştır.

Table 3.

Initial Quality-of-Life Findings and Changes in Quality-of-Life Findings

Variable	Riociguat		Placebo	
	Median	25%-75% Quartile	Median	25%-75% Quartile
Initial				
KSQ GH	54	45-62	61	56-66
KSQ lung	45	41-49	49	47-51
SF-36 PH	58	20-65	52	33-59
SF-36 MH	61	30-81	70	36-78
SF-36 total	67	26-76	66	31-74
FAS	26	16-35	24	20-28
Change				
KSQ GH	-8	-14 to -7	-1	-6 to 4
KSQ lung	2	-2 to 4	-1	-4 to 1
SF-36 PH	-1	-6 to 4	8	-6 to 14
SF-36 MH	0	-2 to 4	3	-12 to 10
SF-36 total	-1	-2 to 3	4	-8 to 7
FAS	0	-4 to 2	0	-2 to 5

BULGULAR

- Çalışma boyunca **iki hasta** (plasebo grubunda) idame tedavisi olarak **ERA** kullanmaya devam etti; (**ambrisentan, macitentan**)
- Hastalarda antiinflamatuvar tedaviler açısından **anlamlı bir değişiklik** saptanmadı.
- Riociguat veya plasebo tedavisi ile ilişkili **ciddi bir advers etki** gözlenmedi.

TARTIşMA

- **48 haftalık riociguat tedavisi, plaseboya kıyasla klinik kötüleşmeye kadar geçen süreyi (TCW) anlamlı şekilde geciktirdi.**
- TCW için ölüm, transplantasyon, hastalığın ilerlemesine bağlı hastaneye yatış veya **6MWD'de > 50 m azalma** gibi önceden tanımlanmış kriterler kullanılmıştır.
- Bu çalışmada meydana gelen tüm TCW olayları, **6MWD'de > 50 m'lik düşüşle** ortaya çıkmıştır.

TARTIşMA

- PAH tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu, **pulmoner vasküler hemodinami, 6 dakikalık yürüme mesafesi ve klinik kötüleşmeye kadar geçen süre (TCW)** gibi **sonlanım noktalarına** dayalı olarak onaylanmıştır.
- Pulmoner hipertansiyon tedavilerinin **PAH hastalarında sağkalımı belirgin şekilde iyileştirdiği** açıktır.

TARTIşMA

SAPH için yapılan çeşitli açık etiketli çalışmalarda, **3 ay veya daha uzun süreli tedavi sonrasında pulmoner hemodinamide iyileşme** gösterilmiştir.

SAPH çalışmalarının bir kısmında **6MWD'de artış** saptanırken, diğeri birçok çalışmada bu yönde bir değişiklik bulunamamıştır.

TARTIşMA

- Bu çalışmada ise **riociguat tedavisi lehine**, iki grup arasında **6MWD açısından belirgin bir fark** gösterilebilmiştir.
- Genel olarak, 6MWD'de iyileşme saptanmayan önceki çalışmaların çoğunda takip süresi **6 aydan daha kısa** iken, bu çalışmada hastalar **1 yıl boyunca** değerlendirilmiştir.
- **FVC'si tahmin edilen değerin <%50'si olan hastalar dışlanmıştır.**

TARTIşMA

- En uygun klinik sonlanım ölçütünün ne olduğu konusundaki belirsizlik, **Grup 1 PHT** tedavisine yönelik birçok kilit çalışmada **klinik kötüleşmeye kadar geçen sürenin (TCW)** majör sonlanım noktası olarak benimsenmesine yol açmıştır.
- DSÖ grup 1 PH çalışmalarında, plasebo alan hastaların **> üçte birinde**, 1 yıl içinde TCW'ye ulaşıldığı bildirilmiştir.
- SAPH için ise, bizim ve diğer araştırmacıların gözlemleri, **1 yıl içinde mortalite veya transplantasyon gereksiniminin yaklaşık %10** olduğunu göstermektedir.

TARTIşMA

- Her ne kadar TCW açısından anlamlı bir fark bulunmuş olsa da, bu fark **yalnızca dört bileşenli kompozit sonlanım noktasının tek bir bileşeni** (6MWD'de >50 m düşüş) üzerinden oluşmuştur. Ayrıca SF-36, KSQ ve FAS gibi **hasta bildirimi temelli sonuçlarda (PRO)** herhangi bir iyileşme eşlik etmemiştir.

SINIRLILIKLAR

- Örneklem büyüklüğünün küçük olması
- Fibrotik akciğer hastalığında riociguat kullanımına yönelik endişeler nedeniyle hasta alımının güçleşmesi
- PDE-5 inhibitörü kullanan ya da FVC <%50 olanların dışlanması.
- COVID-19 pandemisi sırasında hasta alımının durması

TARTIşMA

- KSQ, SF-36 ve FAS başlangıç değerleri, daha önce sarkoidozlu diğer hasta gruplarında bildirilenlerle benzerdir.
- PAH klinik çalışmalarında da PRO'ların çoğu zaman iyileşme göstermediği bilinmektedir;
- **SAPH'a özgü bir hasta bildirimi temelli sonuç (PRO) aracı** geliştirilmesi gelecekteki araştırmalar için önemli bir alan olabilir.

TARTIşMA

- Çalışma kapsamında hastalara **tekrar sağ kalp kateterizasyonu** uygulanmamıştır. Bunun nedeni tekrarlayan hemodinamik ölçümlerin **katılımı azaltma ihtimalidir**.
- Ayrıca riociguatın **vazodilatör etkileri** literatürde iyi şekilde belgelenmiş durumdadır.

TARTIŞMA

- **Plasebo alan hastaların anlamlı derecede daha yaşlı olması dikkat çekicidir.**
- Bu yaş farkının başlangıçtaki yürüme mesafelerini etkilemiş olması mümkün olsa da, **6MWD'deki değişimi önemli ölçüde etkilemiş olması olası görünmemektedir.**

SONUÇ

- SAPH'ta riociguatın değerlendirildiği bu küçük ölçekli, 1 yıllık, çift kör, plasebo kontrollü randomize çalışma, 6MWD'de anlamlı iyileşme ve riociguat lehine uzamış klinik kötüleşme süresi (TCW) göstermiştir.
- Bu bulgular, bu spesifik endikasyon için **daha büyük ölçekli bir faz 3 klinik çalışmanın** yapılmasını desteklemektedir.
- Ayrıca, bu küçük çalışmadan elde edilen çeşitli çıkarımlar, gelecekte tasarlanacak klinik araştırma programlarının şekillendirilmesinde yol gösterici olacaktır.



*Vatanımı en çok seven,
görevini en iyi yapandır.*

K. Atatürk