

# Sistemik skleroz ve pulmoner hipertansiyon

## Systemic sclerosis and pulmonary hypertension

● Mustafa Özmen, ● Sercan Gücenmez, ● Eda Otman Akat

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Sistemik sklerozda (SSk) akciğer tutulumu sıktır ve SSk ilişkili ölümlerin en sık nedenidir. Özellikle pulmoner hipertansiyon (PH), SSk hastalarının yaşam süresini belirgin olarak kısaltmaktadır ve tedavi edilmediğinde ölümcüldür. PH'yi erken ve doğru tanımak ve tedaviye başlamak, hastalığın seyrini önemli ölçüde olumlu etkilemektedir. Bu yazıda, SSk'de görülen PH hakkındaki güncel bilgiler derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik skleroz, skleroderma, bağ dokusu hastalığı, pulmoner hipertansiyon, pulmoner arteriyel hipertansiyon

### Abstract

Pulmonary involvement is common in systemic sclerosis (SSc) and is the most common cause of SSc-related deaths. In particular, the development of pulmonary hypertension (PH) significantly shortens the life span of SSc patients and is fatal if left untreated. Diagnosing PH early and accurately and starting early treatment significantly affects the prognosis of the disease positively. In this article, up-to-date information on SSc associated PH has been reviewed.

**Keywords:** Systemic sclerosis, scleroderma, connective tissue disease, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension

### Giriş

Sistemik skleroz (SSk), deri ve iç organların ilerleyici fibrozu ve damar fonksiyon bozukluğu ile karakterize kronik multisistemik otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır.<sup>[1]</sup>

SSk'de akciğer tutulumu sıktır ve SSk ilişkili ölümlerin en sık nedenidir. En sık akciğer tutulumları pulmoner hipertansiyon (PH) ve interstisyel akciğer hastalığıdır (İAH).<sup>[2]</sup> Özellikle PH gelişmesi SSk hastalarının yaşam süresini belirgin olarak kısaltmaktadır ve tedavi edilmediğinde ölümcüldür.<sup>[3]</sup>

SSk'de başta pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) olmak üzere PH'nin tüm tipleri ve bunların kombinasyonları görülebilir. Bu durum SSk'de PH tanısı ve tedavisini güçleştirmektedir.<sup>[4]</sup>

PH'yi erken ve doğru tanımak ve tedaviye başlamak, hastalığın seyrini önemli ölçüde olumlu etkilemektedir.<sup>[5]</sup> PAH'nin erken döneminde yaklaşık beşte biri semptomsuz olabildiği için hastaların başlangıçta ve belli aralıklarla taranması erken tanı açısından çok önemlidir.<sup>[6]</sup>

Bu yazının amacı, SSk'de görülen PH hakkındaki güncel bilgileri derlemektir.

### Pulmoner Hipertansiyon ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

PH, pulmoner arter basıncının (PAB) yükselmesiyle karakterize bir hastalıktır. İki yıl öncesine kadar PH, istirahatte yatay pozisyonda sağ kalp kateterizasyonu (*Right heart catheterization* - RHC) ile ölçülen ortalama PAB'nin (oPAB) 25 mm Hg ve üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktaydı.<sup>[7]</sup> Bu tanımlama 1973 yılında Genova'da yapılan 1. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'ndan beri kullanılıyordu. Oysaki 1961 yılından beri, istirahatte yatay pozisyonda bu değer normalde 15 mm Hg olduğu, yaştan çok etkilenmediği ve 20 mm Hg'yi asla geçmediği biliniyordu.<sup>[8]</sup> Bu nedenle çoğu ötöre göre 25 mm Hg sınırı keyfi belirlenmişti. Kovacs ve ark.'nın<sup>[9]</sup> yaptığı sistematik derlemede sağlıklı bireylerde RHC ile elde edilen istirahat oPAB değerlerinin ortalamasının 14,0±3,3 mm Hg olduğu gösterildi. Bu değer, cinsiyet ve etnik kökenden

### İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Mustafa Özmen, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 533 477 93 08 E-posta: drmozmen@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6795-2856

Geliş Tarihi / Received: 19.12.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 27.01.2021

**Atıf / Cite this article as:** Özmen M, Gücenmez S, Otman Akat E. Systemic sclerosis and pulmonary hypertension.

Ulus Romatol Derg 2021;13(1):29-40

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2021 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



bağımsızdı ve yaş ve postürden çok az etkileniyordu. 2018 yılında Nice’de yapılan 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu’nda bu bilgi temel alındı ve 97,5 yüzdeliği içeren iki standart sapma üzeri (14+6,6 mm Hg) normalin üst sınırı kabul edilerek 20 mm Hg’nin üstü PH olarak tanımlandı.<sup>[10]</sup>

oPAB sınır değerinde yapılan değişikliğe kuvvetle karşı çıkan otörler de oldu. Daha önce bu değerler (21-24 mm Hg) gri bölge olarak kabul ediliyor ve PH gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendiriliyordu. Onlar, elde yeterli veri olmadığı için bu bölgenin hala gri kalması gerektiğini, aksi takdirde olduğundan fazla tanı konulabileceğini savunuyorlardı. Ayrıca bu gruptaki hastaların tedavisinin, sonuçları iyileştirdiğini gösteren verilerin henüz olmadığını söylüyorlardı. Tanımlamada bir değişiklik yapılacağına bunun, pulmoner arter kama basıncı (PAKB) ve pulmoner vasküler rezistansı (PVR) da kapsamı gerektiğini ileri sürmüşlerdi.<sup>[10]</sup>

PH, hastalığın etiolojisine, mekanizmasına ve hemodinamik özelliklerine dayanan 5 grupta sınıflandırılmaktadır; grup 1’de PAH, grup 2’de sol kalp hastalıkları, grup 3’te akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi, grup 4’te pulmoner arter obstrüksiyonu ve grup 5’te belirsiz ve/veya multifaktöriyel mekanizmalar söz konusudur. Nice’deki bu sempozyumda PH sınıflandırılması da gözden geçirildi ve ana hatlarında olmasa da özellikle pre-kapiller PH tanımında ve gruplarında bazı değişiklikler yapıldı. Tek başına oPAB’nin bu değerin üzerinde olması, pulmoner damarsal hastalığı tanımlamak için yeterli değildir. Çünkü bu anormal yükseklik, kardiyak çıkış veya sol atrium basıncının dolaylı göstergesi olan PAKB’deki yükselmeye bağlı olabilir. Bu nedenle pre-kapiller PH’nin sadece grup 1’in değil, tüm formlarının tanımına kan akımına karşı akciğer damar yatağının direncini gösteren PVR’nin  $\geq 3$  Wood Units (WU) olmasının dahil edilmesi önerildi (Tablo 1). PAKB ve PVR sınır değerlerinde bir değişiklik yapılmadı. Son haliyle prekapiller PH, oPAB’nin  $>20$  mm Hg, PVR’nin  $\geq 3$  WU ve PAKB’nin  $\leq 15$  mm Hg olması şeklinde tanımlandı.<sup>[11]</sup> Bu tanımlama çok yeni olduğu için, literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğu eski tanımlamaya göre yapılmıştır.

### Pulmoner Hipertansiyon ve Bağ Dokusu Hastalıkları

PAH’nin yaklaşık yarısı idiyopatik, yarısı ise bir hastalıkla ilişkilidir. İlişkili olduğu durumların yarısını bağ dokusu hastalıkları (BDH) oluşturmaktadır. BDH ilişkili PAH (BDH-PAH) olgularının yaklaşık dörtte üçünü SSk oluşturmaktadır; tüm PAH olgularının yaklaşık %20’si SSk hastasıdır. SSk dışında PAH’ye neden olan diğer BDH arasında özellikle mikst bağ dokusu hastalığı (MBDH) ve sistemik lupus eritematoz (SLE) yer alır (Tablo 2).<sup>[12,13]</sup>

**Tablo 1.** Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımlamaları<sup>[11]</sup>

Tanımlar	Özellikler	Klinik gruplar*
Pre-kapiller PH	oPAB $>20$ mm Hg PAKB $\leq 15$ mm Hg PVR $\geq 3$ WU	1, 3, 4 ve 5
İzole post-kapiller PH	oPAB $>20$ mm Hg PAKB $>15$ mm Hg PVR $<3$ WU	2 ve 5
Kombine pre- ve post-kapiller PH	oPAB $>20$ mm Hg PAKB $>15$ mm Hg PVR $\geq 3$ WU	2 ve 5

oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, PAKB: Pulmoner arter kama basıncı, PH: Pulmoner hipertansiyon, PVR: Pulmoner vasküler rezistans, WU: Wood ünite

\*Grup 1: PAH, Grup 2: Sol kalp hastalıklarına bağlı PH, Grup 3: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH, Grup 4: Pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı PH, Grup 5: Belirsiz ve/veya multifaktöriyel mekanizmalara bağlı PH

## Sistemik Skleroz ve Pulmoner Hipertansiyon

### Epidemiyoloji

SSk hastalarında tahmini havuzlanmış PAH sıklığı %13, RHC ile tanı konulmuş sıklık ise %8,2 olarak bulunmuştur.<sup>[14]</sup> Özellikle hastalık süresi  $>3$  yıl ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (*diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide* - DLCO)  $<60$  olduğunda sıklık %19 bulunmuştur.<sup>[15]</sup> Fakat bu oranlar, yeni tanımlama (oPAB  $>20$  mm Hg) uygulandığında muhtemelen daha fazladır. SSk ilişkili PAH (SSk-PAH), hem Amerika Birleşik Devletleri’nde hem de Avrupa ülkelerinde idiyopatik PAH’dan (İPAH) sonra en sık ikinci PAH nedenidir.<sup>[13]</sup> PAH, sınırlı tip SSk’de daha sık görülmekle beraber SSk’nin diğer tiplerinde de görülebilir (Tablo 3).<sup>[4]</sup> Yapılan çalışmalardan elde edilen ortak çıkarıma göre 11 yıl takip sonunda SSk hastalarının sınırlı olanlarının %15’inde, yaygın olanlarının %7’sinde PAH gelişmesi beklenir.<sup>[12]</sup>

### Yeni Pulmoner Hipertansiyon Tanımlaması ve Sistemik Skleroz

Altıncı Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu’nda yapılan son tanımlamadan sonra bu yeni değerlerin SSk hastalarındaki etkisi çeşitli çalışmalarla değerlendirildi. Xanthouli ve Nagel’in<sup>[16,17]</sup> çalışmalarında daha önce gri bölge, bugün ise hafif PAH olarak kabul edilen oPAB’yi 21-24 mm Hg olan hastaların, başta 6 dakika yürüme testi (6DYT) mesafelerinin düşüklüğü olmak üzere çeşitli PAH parametrelerinin daha kötü olduğu gösterildi. Ayrıca Xanthouli, PVR üst sınırının 3 yerine 2 olmasının daha uygun olacağını önerdi. Bu bölgede yer alan hastaların takiplerinde oPAB değerlerinde olan değişiklikleri inceleyen çalışmalar yapıldı. Coghlan ve ark.’nın<sup>[18]</sup> çalışmasında 3 yıllık takip sonunda hastaların %33’ünde oPAB’nin 25 mmHg’yi aştığı bulundu. Bu çalışmada oPAB  $<21$  mm Hg olanların %25’inde 3 yıllık takip sonunda PAH gelişmesi

dikkat çekicidir. Bir diğer nokta da oPAB'yi 21-24 mm Hg olan hastalarda, süreç içerisinde PAH (grup 1) yerine kalp (grup 2) veya akciğer hastalığı (grup 3) ile ilişkili PH gelişme olasılığının olmasıdır. Bu olasılık, bu sınırlarda yer alan hastaların tanı ve tedavisi konusunu daha da karmaşık hale getirir.

### SSk ve PH Tipleri

SSk'de, hastalığın sistemik doğasından dolayı başta PAH (grup 1) olmak üzere PH'nin tüm tipleri (grup 1-4) görülebilir (Tablo 3). PAH, aynı hastada başka tip PH ile birlikte de olabilir. Her tipin tedavi yaklaşımı farklı

olduğu için SSk hastasında tespit edilen PH'nin hangi tipte olduğunu kesin bulmaya çalışmak gerekir. Fakat baskın PH tipinin tanımlanması her zaman kolay değildir.<sup>[19]</sup>

PAH (grup 1), SSk'de görülen PH'nin yaklaşık %60'ını oluşturur.

Sol kalp hastalığı ile ilişkili PH (grup 2), SSk'de görülen PH'nin yaklaşık %21'ini oluşturur. Primer miyokard fibrozu, aritmiye neden olan iletim sistemi fibrozu, mikrovasküler ve aterosklerotik koroner damar hastalığı ve hipertansif krizi içeren kardiyak fonksiyon bozuklukları SSk hastalarının %40'ında görülebilir.<sup>[20,21]</sup> Miyokard fibrozu,

**Tablo 2.** Bağ dokusu hastalıklarında görülen pulmoner hipertansiyon tiplerinin sıklığı<sup>[12]</sup>

Grup	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Tip	PAH	Sol kalp hastalıklarına bağlı PH	Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH	Pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı PH	Belirsiz ve/veya multifaktöriyel mekanizmalara bağlı PH
Patoloji	Pulmoner arteriollerini etkileyen vaskülopati (<200 µm)	Artmış sol atrium basıncı (ikincil pulmoner venöz ve arteriyel değişikliklerle birlikte olabilir)	Alveolar yıkım veya hipoksik vazokonstriksiyon (sekonder vaskülopatiyle birlikte olabilir)	Genellikle intralüminal olan vasküler oklüzyon	Katkıda bulunan birden çok patolojiler
Tipik	SSk, SLE	RA, SSK	Sarkoidoz, DM/PM, SSK	AFAS, SLE	Sarkoidoz
Belirsiz sıklık	MBDH, sarkoidoz, DM/PM, Sjögren sendromu	DM/PM, EGPA		Behçet hastalığı	SSk
Nadir	RA			SSk	

AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu, DM: Dermatomiyozi, EGPA: Eozinofilik granülomatoz polianjiit, MBDH: Mikst bağ dokusu hastalığı, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, PH: Pulmoner hipertansiyon, PM: Polimiyozi, RA: Romatoid artrit, SLE: Sistemik Lupus eritematoz, SSK: Sistemik skleroz

**Tablo 3.** Sistemik sklerozda pulmoner hipertansiyon tiplerinin özeti<sup>[4]</sup>

PH tipi	SSk'de prevalansı	Ayrt edici klinik özellik	RHC bulguları	Tedavi
PAH (Tip 1)	SSk-PH'nin %60'ı Sınırlı SSk'de daha sık	oPAB >35 mm Hg HRCT: Belirgin parankimal değişiklik yok EKO: Sol kalp hastalığı bulgusu yok/minimum	Prekapiller: oPAB >20 mm Hg PAKB ≤15 mm Hg PVR ≥3 WU	PAH spesifik ilaçlar Akciğer nakli
PVOH (Tip 1)	Nadir (muhtemelen olduğundan az tanı alıyor)	SFT: DLCO <%50 HRCT: Septal çizgiler, sentrilobüler buzlu cam opasiteleri ve lenf nodu büyümesi	PAH ile aynı	Diüretikler PAH spesifik ilaçların dikkatli kullanımı Akciğer nakli
Sol kalp hastalığına bağlı PH (Tip 2)	SSk-PH'nin %21'i	Öykü: İleri yaş, obezite, hipertansiyon, diyabet, atriyel fibrilasyon öyküsü EKG: Sol dal bloğu veya sol ventriküler hipertrofi EKO: Sol atriyal dilatasyon veya sol kalp kapak yetmezliği/darlığı	Postkapiller: oPAB >20 mm Hg PAKB >15 mm Hg PVR <3 WU (izole) veya ≥3 WU (kombine)	Diüretikler Sol kalp hastalığı tedavisi
Akciğer hastalığına bağlı PH (Tip 3)	SSk-PH'nin %19'u Yaygın SSk'de daha sık	SFT: FVC <%70 ve/veya HRCT: Parankimal değişiklikler (>%20)	PAH ile aynı fakat genellikle oPAB <35 mm Hg	İmmüno-supresif tedavi Nintedanib Akciğer nakli
KTEPH (Tip 4)	Bilinmiyor	VTE öyküsü V/Q sintigrafisi: Tarama modalitesi. Bir veya daha fazla büyük segmentte uyumsuz perfüzyon defekti Pulmoner anjiyografi: tanıyı doğrulamak için gerekli. Bulgular: Lümen içi ağlar/bantlar, ani damar daralması, vasküler duvarın kalınlaşmasını taklit eden organize trombus ile tam ve kısmi vasküler tıkanma	PAH ile aynı	Antikoagülan Tromboendarterektomi Riosigat Balon anjioplasti

DLCO: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi, EKG: Elektrokardiyografi, EKO: Ekokardiyografi, FVC: Zorlu vital kapasite, HRCT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, PAKB: Pulmoner arter kama basıncı, PH: Pulmoner hipertansiyon, PVOH: Pulmoner venooklüziv hastalık, PVR: Pulmoner vasküler rezistans, RHC: Sağ kalp kateterizasyonu, SFT: Solunum fonksiyon testi, SSK: Sistemik skleroz, VIQ: Ventilasyon/perfüzyon, VTE: Venöz tromboemboli, WU: Wood ünitesi

diyastolik (ejeksiyon fraksiyonu korunmuştur ve SSk hastalarının %18'inde bildirilmiştir) veya daha az sıklıkta sistolik (ejeksiyon fraksiyonu azalmıştır ve SSk hastalarının %2'sinde bildirilmiştir) kalp yetmezliği ile sonuçlanır.<sup>[20]</sup>

Akciğer hastalıklarına bağlı PH (grup 3), SSk'de görülen PH'nin yaklaşık %19'unu oluşturur. SSk'de İAH sıktır. Görüntülemeye %90'a varan oranlarda interstisyel değişiklikler görülür ve hastaların yaklaşık %10'unda kronik solunum yetmezliği gelişir. Klinik olarak anlamlı SSk ilişkili İAH (SSk-İAH) olan hastaların yaklaşık %31'inde PH görülür ve bu hastalarda mortalite, PH'si olmayan SSk-İAH hastalarına göre daha yüksektir.<sup>[6]</sup> SSk-İAH, anti Scl-70 (anti-topoizomeraz) antikoru pozitif yaygın tip SSk hastalarında daha sık görülmekle birlikte tüm tiplerde görülebilir.<sup>[22]</sup> Anti Scl-70 antikor varlığı PAH'ye karşı bir şekilde koruyucu görünse de bu hastalarda grup 3 PH gelişebilir. İAH, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (*High-resolution computed tomography* - HRCT) ve solunum fonksiyon testi (SFT) bulgularına göre sınırlı veya yaygın olarak sınıflandırılabilir. Yaygın İAH olan (HRCT'de >%20 fibroz veya HRCT'de <%20 fibroz ve zorlu vital kapasite (*forced vital capacity* - FVC) <%70) hastalardaki PH, grup 3 olarak sınıflandırılabilir.<sup>[19]</sup> Her ne kadar grup 3'teki PH, akciğer hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olsa da oPAB görüntülemesindeki fibroz yaygınlığı veya FVC ile korele görünmemektedir.<sup>[6]</sup> SSk-İAH hastalarında DLCO <%40 veya DLCO'da FVC ile orantısız bir azalma (FVC/DLCO oranı >1,6) olduğunda pulmoner damar hastalığı düşünülmelidir.<sup>[23]</sup> Grup 3'te oPAB tipik olarak orta düzeyde (<35 mm Hg) artmıştır. Benzer şekilde, DLCO'da orantısız azalma veya oPAB >35 mmHg olduğunda eşlik eden PAH olasılığı akla gelmelidir.

Grup 1'de kabul edilen pulmoner venöz oklüzif hastalık (PVOH), SSk'de olduğundan daha az tanı almaktadır ve varlığı kötü prognoza işaret eder. Histopatolojik olarak pulmoner venüllerin fibrotik tıkanması ile karakterizedir. RHC'de PAH'den ayırt edilemez.<sup>[4]</sup>

SSk'de kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) (grup 4) sıklığı bilinmemektedir. SSk hastalarında, özellikle antifosfolipid antikolar pozitifse 3 kat artmış pulmoner tromboembolik hastalık riski vardır.<sup>[24]</sup> Ayrıca SSk hastalarında yüksek von Willebrand faktör düzeyleri tespit edilmiştir.<sup>[25]</sup> KTEPH tanısı almış olguların yaklaşık %25'inde daha önce bilinen pulmoner emboli öyküsü yoktur. Bu nedenle, yeni PH tanısı alan hastalar, olası KTEPH açısından ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi ile taranmalıdır. Anormal V/Q sintigrafisi varlığında tanıyı kesinleştirmek için pulmoner anjiyografi yapılmalıdır.<sup>[26]</sup>

### Patogenez

SSk-PAH'de, İPAH'de olduğu gibi pulmoner arteriyel damarlarda gelişen endotel fonksiyon bozukluğu anahtar

rol oynar. Vazokonstriktörler ve proliferatif medyatörler (endotelin-1 gibi) ile vazodilatörler (nitrik oksid ve prostasiklin gibi) arasındaki denge bozulmuştur. Sonuçta ortaya çıkan endotel hasarı ve lümen içi mikrotromboz, damar tonusunda artışa, arteriyel yeniden şekillenmeye ve PVR'de artışa neden olur. PVR'de progresif artış, sağ ventrikül fonksiyonlarını etkiler ve sağ ventrikül yetmezliğine ve ölüme neden olur. SSk-PAH patogenezinde güncel bilgilerimize göre, SLE ve MBDH'de olduğu gibi enflamasyon ve otoimmünite söz konusu değildir; endotelin-1 yolağı, nitrik oksid yolağı ve prostasiklin yolağı olmak üzere 3 ana yolak patogenezin sorumludur.<sup>[27]</sup>

### Klinik

PH hastaları, klinik olarak asemptomatik olabilir veya ağır sağ kalp yetmezliği semptomları ile başvurabilir. Tipik semptomlar efor dispnesi ve halsizlik, daha az sıklıkta göğüs ağrısı ve senkoptur. PAH'nin erken döneminde fizik bakı normal olabilir. Hastalık ilerledikçe triküspit regurjitasyona bağlı sistolik üfürüm, S2 pulmoner bileşeninde sertleşme, sağ ventriküler S3, juguler venöz basıncında artış ve diğer sağ kalp yetmezliği belirtileri görülebilir.<sup>[27]</sup>

### Tanı ve Tarama

SSk hastalarına 2 olası senaryoda PH tanısı konulabilir; PH düşündürülen şikayet ve bulguları olan hastayı değerlendirirken veya PH açısından tarama yaparken. PH düşündürülen başlangıç şikayetleri non-spesifik ve olguların yaklaşık beşte biri başlangıçta asemptomatik olduğu için, klinik bulguları beklemek, hastanın sıklıkla 2 yıldan fazla gecikmeyle, dolayısıyla geç evrede PH tanısı almasına neden olur.<sup>[13]</sup> Bu gecikme, beraberinde tedavi gecikmesine neden olur ve prognozu olumsuz etkiler. İster klinik nedeniyle isterse tarama için olsun iki durumda da hastaya tanı için yapılması gereken tetkikler aynıdır. O nedenle bu tetkikler tek başlık altında anlatılmıştır.

PH şüphesi olan bir hastanın tanısal değerlendirmesi yapılırken şu noktalara dikkat etmek gerekir; 1) Kesin PH tanısı RHC ile konulmalıdır; 2) PH'ye katkıda bulunan ana mekanizmalar belirlenmeli ve hangi klinik sınıflandırmaya girdiği tespit edilmelidir (PAH tanısı, diğer PH nedenleri dışlandıktan sonra konulur; aynı hastada iki farklı mekanizma söz konusu olabilir); 3) Fonksiyonel ve hemodinamik bozukluğun derecesine dayanarak hastalığın ciddiyeti değerlendirilmelidir.<sup>[28]</sup>

PH tanısını koymak için altın standart RHC'dir. RHC sırasında PH tanısı koyduran tüm parametrelere (oPAB, PAKB, PVR) ulaşılabilir. Ayrıca RHC sırasında yapılan vazoreaktivite testi, ağırlıklı olarak İPAH hastaları için kalsiyum kanal blokerlerinden (KKB) fayda görebilecek

kişileri belirlemek için yapılır. Fakat SSk-PAH'de hastaların sadece %2'sinde vazoreaktivite testi pozitifdir ve bu etki de geçicidir. Bu nedenle bu hastalarda vazoreaktivite testi yapmaya gerek yoktur.<sup>[29]</sup>

RHC invaziv bir işlem olduğu için kimlere bu tetkikin yapılacağı diğer tetkiklerle belirlenir. Bunun için başta ekokardiyografi (transtorasik) olmak üzere elektrokardiyografi (EKG), kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR) SFT, DLCO, HRCT, *N-Terminal Pro-Beyin Natriüretik Peptid* (NT-proBNP) ve 6DYT kullanılır.

En iyi tarama yöntemi olan ekokardiyografi ile PH değerlendirilirken triküspit hızı üzerinden sistolik PAB tahmin edilir; 2,7 m/s'yi aştığında tahmini sistolik PAB 35-40 mm Hg ve üzerindedir. Fakat ekokardiyografide elde edilen PAB'de yalancı yüksek veya düşük sonuçlar siktir. Sistolik PAB yanında ekokardiyografi ile sağ ve sol taraf morfoloji ve fonksiyonu değerlendirilir, kapak anormallikleri tespit edilir ve sağ ventrikül basınçları tahmin edilir.<sup>[23]</sup> RHC kararı için sadece elde edilen sistolik PAB değeri kullanılmamalı, PH düşündürecek diğer ekokardiyografi bulguları (RVs >40 mm Hg ve/veya sağ ventrikül disfonksiyonu varlığı) aranmalıdır.<sup>[30]</sup>

Artmış pulmoner basınç, sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ atrium büyümesine neden olabilir. Bu değişikliklere bağlı olarak EKG'de sağ aks sapması, sağ ventrikül yüklenme paterni ve P pulmonale bulguları görülebilir. PH'nin EKG bulguları spesifik ya da sensitif değildir ve bunların olmaması PH varlığını dışlatmaz.<sup>[31]</sup>

KMR, SSk hastalarında enflamatuvar, mikrovasküler ve fibrotik mekanizmalar dahil olmak üzere kardiyak tutulumun temelleri hakkında bilgi sağlayabilir.<sup>[32]</sup> Ayrıca, KMR, sağ ventrikül fonksiyonunun daha kapsamlı değerlendirmesini sağlar.<sup>[33]</sup>

Tüm SSk hastalarına spirometri, akciğer hacimleri ve DLCO'dan oluşan SFT yapılmalıdır. Anlamli akciğer hacim anormallikleri olmaksızın DLCO'nun <%60 olması veya bir yılda DLCO'da >%20 düşme olması veya FVC/DLCO oranının >1,6 olması PH'yi düşündürür.<sup>[23]</sup>

HRCT, PH şüphesi/tanısı olduğunda PH nedeni olabilecek İAH ve/veya PVOH varlığını araştırmak için kullanılır. HRCT'de, ileri PAH'de genişlemiş pulmoner arter ve sağ ventrikül izlenebilir.<sup>[34]</sup>

NT-proBNP, duvar stresine yanıt olarak kalp hücreleri tarafından salınır. PAH hastalarında hemodinamik parametreler ve Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflandırması (*World Health Organization - WHO FS*) ile kuvvetli korelasyon gösterir. Artmış NT-proBNP %90

duyarlılık ve özgüllükte SSk-PAH varlığını gösterir ve normalin 2 katından fazla artış PAH'yi düşündürür.<sup>[35]</sup>

6DYT, kardiyopulmoner egzersiz testi ile ölçülen maksimum egzersiz kapasitesi ile korele olan non-invaziv bir submaksimal fonksiyonel testtir.<sup>[36]</sup> Fakat 6DYT, SSk hastalarında İPAH hastalarına göre eklem ağrısı, deri kontraktürleri ve kas güçsüzlüğü gibi non-kardiyopulmoner egzersiz kısıtlılıkları nedeniyle daha az güvenilirdir. Kalp hızı toparlanması (*heart rate recovery*) da (6DYT bitimindeki kalp hızı ile 1 dakikalık dinlenme sonrası kalp hızı arasındaki fark) SSk dahil BDH-PAH'de klinik kötüleşmeyi tahmin ettirebilir.<sup>[37]</sup> Yakın zamanda 6DYT sırasında elde edilen yürünen mesafe, oksijenasyon derecesi ve Borg dispne indeksi özelliklerinin kombinasyonunun, daha ileri kardiyopulmoner değerlendirmeye ihtiyaç duyan hastaların belirlenmesinde yararlı olduğu bulunmuştur.<sup>[38]</sup>

PH sebebini tam olarak belirlenmesi için şu tetkikler yapılmalıdır; kalbin görüntülenmesi (ekokardiyografi veya KMR), SFT (DLCO dahil), akciğer perfüzyonu görüntülenmesi (en azından V/Q sintigrafisi), basınç yükselmesinin şekli ve şiddeti ve akışla ilişkisinin değerlendirilmesi (termodilüsyon, direkt Fick veya KMR ile belirlenen akışla kardiyak kateterizasyon), akciğer parankiminin görüntülenmesi (HRCT), portal hipertansiyon varlığının değerlendirmesi (abdominal ultrasonografi) ve insan immün yetmezlik virüsü, karaciğer hastalığı, otoantikolar için serolojik analiz ve bazen daha ayrıntılı analiz (örneğin; Şistozomiyaz için).<sup>[12]</sup>

### Tarama Algoritmaları

SSk hastasında morbidite ve mortalitesi yüksek olan PAH'ye erken tanı koymak önemlidir. Yapılan çalışmalarda tarama ile erken tanı konulan ve tedavi edilen hastaların, takibi sırasında klinik şüphe üzerine araştırılarak tanı konulan hastalara göre fonksiyonel kapasite açısından daha erken evrede tespit edildiği ve daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>[5]</sup> Bu nedenle tüm SSk hastaları, tanı anında ve daha sonra yıllık olarak PAH açısından taranmalıdır.<sup>[39]</sup> Ayrıca takip sırasında efor dispnesi ve sağ kalp yetmezliği bulguları gibi PAH düşündürecek şikayet ve bulgular olduğunda PAH varlığı araştırılmalıdır. SSk dışında diğer BDH'lerinde PAH taraması yapılmasının gerekçesi olabilecek yeterli veri henüz yoktur. SLE hastalarında yapılan bir çalışma halen devam etmektedir.<sup>[40]</sup>

Tarama için önerilen çeşitli algoritmalar vardır; Avrupa kalp ve göğüs hastalıkları derneklerinin (The European Society of Cardiology/European Respiratory Society) önerdiği algoritma,<sup>[41]</sup> Avustralya Skleroderma Grubu'nun (*Australian Scleroderma Interest Group - ASIG*) önerdiği algoritma<sup>[42]</sup> ve DETECT algoritması.<sup>[15]</sup>

Avrupa kalp ve göğüs hastalıkları derneklerinin algoritmasında yıllık ekokardiyografi önerilir. Yüksek triküspit yetersizliği jet hızı veya anormal sağ ventrikül morfolojisi ve işlevi gibi PH'yi düşündüren özellikler tespit edilirse RHC önerilir.

ASIG algoritmasında taramada NT-proBNP ve SFT kullanılması önerilir. Artmış NT-proBNP ve/veya artmış FVC/DLCO oranı RHC için endikasyondur.

DETECT algoritmasının hastalık süresi 3 yılın üzerinde ve DLCO <%60 olan hastalarda kullanılması önerilir. Bu algorithmada 2 basamak vardır. Birinci basamakta klinik, fizyolojik ve laboratuvar verileri birleştirilerek kime ekokardiyografi yapılması gerektiğine, ikinci basamakta ise yapılan ekokardiyografi bulgularına göre kime RHC yapılması gerektiğine karar verilir.

Bu üç tarama algoritmalarının duyarlılıkları, özgüllükleri, pozitif ve negatif tahmin değerleri benzerdir.<sup>[4]</sup>

Son yıllarda bunlar gibi algoritmalar sayesinde olguların daha erken tanı aldığını gösteren veriler olmasına rağmen hala tanıda gecikme söz konusudur. Hatta Hachulla ve ark.'na<sup>[43]</sup> göre gerek ilk semptomla, gerekse EKO'da şüpheyle tanı arasında geçen sürede anlamlı bir iyileşme yoktur.

oPAB yüksekliği özellikle belli bir düzeye kadar geri dönüşümlü olabilir. Volkov ve ark.'nın<sup>[44]</sup> yaptıkları çalışmada bu sınır değer 29 mm Hg olarak bulunmuştur. Bu nedenle PAH ne kadar erken tespit edilirse tedaviye yanıt ve geri dönme şansı o kadar yüksek olacaktır.

### **Pulmoner Hipertansiyon Tipleri Açısından Ayırıcı Tanı**

Her grubun patofizyolojik mekanizmaları ve dolayısıyla tedavi yaklaşımları farklı olduğu için SSk hastasında tespit edilen PH'nin hangi gruba girdiğini kesin bulmaya çalışmak gerekir.<sup>[4]</sup> Son dünya sempozyumunda, ciddi kapak hastalığı ve kötü sistolik fonksiyon varlığı gibi postkapiller PH (grup 2) olasılığı yüksek olduğunda, triküspid hız veya sistolik PAB çok yüksek olsa bile RHC gibi invaziv araştırmaya gerek olmadığı önerilmiştir. Hasta grup 1'de olsa bile hafif düzeyde kardiyak fonksiyon bozukluğunun eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır. SSk hastalarında İAH sıkıtır ve prognozu kötü etkiler. Tedavisi farklı olduğu için İAH varlığında PH'nin grup 1 veya grup 3 olduğunu ayırt etmeye çalışmak oldukça önemlidir. Ancak HRCT'deki fibroz yaygınlığını ve FVC'deki azalmayı kullanarak yapılan çeşitli değerlendirmeler olsa da bu ayırım için kullanılacak herkes tarafından kabul görmüş kesin kriterler henüz yoktur.<sup>[12]</sup> PH'nin en tedavi edilebilir formu olduğu için KTEPH, tüm PH olgularında uygun görüntüleme yöntemleriyle (V/Q sintigrafisi, pulmoner anjiyografi) dışlanmalıdır.<sup>[45]</sup> PVOH'de PAH spesifik tedavi başladıktan sonra non-kardiyojenik

pulmoner ödem riski yüksektir; SSk-PAH hastasında spesifik tedavi sonrası kötüleşme oluyorsa PVOH akla gelmelidir. Yine DLCO <%50, şiddetli hipoksemi ve HRCT'de septal çizgiler, sentrilobüler buzlu cam opasiteleri ve lenf nodu büyümesi olduğunda PVOH'den şüphelenilmelidir.<sup>[27]</sup>

### **Tedavi**

Bu derlemede PAH tedavisi ayrıntılı anlatılmıştır. Diğer PH tiplerinin tedavisinden ana hatlarıyla bahsedilmiştir.

PH tanı ve tedavisi, bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde çok disiplinli bir ekip tarafından yapılmalıdır. Bu ekipte romatolog, kardiyolog, göğüs hastalıkları uzmanı ve radyolog olmalıdır. Bu, hastadaki PH nedeninin kesin belirlenmesi ve ona göre tedavinin planlanması için önemlidir. Bu ekip, tedavi kararlarını verirken her hastayı ayrı değerlendirmeli ve hastaya özel tedavi planlaması yapılmalıdır.<sup>[41]</sup>

SSk henüz tedavi edilebilen bir hastalık değildir. Bu nedenle SSk-PAH tedavisi, PAH progresyonunun kontrol altına alınmasına yöneliktir.<sup>[46]</sup> PAH tedavisi, genel ve destekleyici tedaviler ve PAH spesifik tedaviler olarak 2 ana gruba ayrılır. Tüm hastalara genel ve destekleyici tedavi önerilmelidir. PAH spesifik tedavi genel olarak WHO FS 2, 3 veya 4'e giren hastalarda kullanılmaktadır. RHC ile tanı konulmadan PAH spesifik tedavi başlanmamalıdır. PAH'nin hemodinamik tanımlanmasında yapılan değişiklik sonucu yeni PH sınırlarına (21-24 mm Hg) giren hastaların tedavi edilmesi, bu konuda henüz yeterli veri olmadığı için önerilmemektedir. Fakat bu hastaların yakın izlenmesinin önemi vurgulanmaktadır.<sup>[16]</sup>

### **Genel ve Destekleyici Tedaviler**

#### **Oral Antikoagülan**

Oral antikoagülan ilaçların İPAH'de kullanımı ile ilgili çelişkili bilgiler vardır. Bugün için gastrik antral vasküler ektaziye ve barsaklardaki arteriyel vasküler malformasyonlara ikincil kanama riskinde artışa neden olmalarından dolayı oral antikoagülan ilaçların SSk-PAH'de kullanımı önerilmemektedir.<sup>[47]</sup>

#### **İmmünosüpresif Tedavi**

SLE ve MBDH gibi SSk dışı BDH'lerinde glukokortikoid ve siklofosamid gibi immünosüpresif ilaçlar PAH'de daha iyi klinik sonuç ve sağkalım ile ilişkiliyken<sup>[27]</sup>, SSk-PAH bu ilaçlara yanıtızsızdır.<sup>[48]</sup>

#### **Destek Tedavisi**

Uzmanlar, sıvı yüklenmesine yönelik diüretik kullanımını, atriyal aritmi ve sağ kalp yetmezliğine yönelik digoksin

kullanımını önermektedirler. Uzun dönem oksijen tedavisi, arteriyel kan oksijen basıncı 60 mm Hg'nin üzerinde veya oksijen saturasyonu %90'ın üzerinde olacak şekilde önerilir.<sup>[41]</sup>

Hastaların ağır fiziksel aktivitelerden kaçınmaları önerilmektedir. Diğer taraftan egzersiz eğitiminin SSk dahil BDH-PAH hastalarında çalışma kapasitesini, yaşam kalitesini ve muhtemelen sağkalımı iyileştirdiği bulunmuştur.<sup>[49]</sup>

Hastalar influenza ve pnömokok enfeksiyonlarına karşı aşılanmalıdır.<sup>[41]</sup>

### Gebelik

SSk-PAH'de gebelikte mortalite oranı %50 gibi çok yüksektir.<sup>[50]</sup> Ayrıca riosigat ve ERA gibi bazı PAH-spesifik ilaçların teratojenik etkileri vardır. Bir hasta gebe kaldığında gebeliği sonlandırma tartışılmalıdır. Gebeliğe devam etmeye karar veren hastaların takibi, bu yüksek riskli gebeliğin yönetiminde tecrübeli uzman bir merkez tarafından yakından yapılmalı ve PAH tedavileri optimize edilmelidir.<sup>[41]</sup>

### Operasyon

Mutlak gerekli değilse orta ve yüksek riskli operasyonlardan kaçınılmalıdır. Gerekli olduğunda bunlar ilgili merkezdeki PH ekibi ile planlanmalıdır. Sağ ventrikül fonksiyonu pre ve perioperatif dönemde optimize edilmeli, mümkünse spinal anestezi kullanılmalı ve merkezi venöz basınç invaziv olarak izlenmelidir. Hasta operasyon sonrası erken mobilize edilmeli, başta enfeksiyon olmak üzere gelişen herhangi bir komplikasyon erken ve agresif olarak tedavi edilmelidir. Genel olarak oPAB <35 mm Hg ve kardiyak indeks >2,5 L/dak/m<sup>2</sup> ise hastaya majör cerrahi işlem uygulanabilir. Operasyonlarla ilgili bu kısıtlamalar kronik tromboembolik hastalık için tromboendarterektomi ve PAH için akciğer transplantasyonu gibi durumlarda geçerli değildir. Diğer bir önemli istisna kalp kapak hastalığı ile ilişkili PH'dir; burada stenozun veya yetersizliğin neden olduğu hemodinamik stresin iyileştirilmesi için operasyon riskleri göze alınır.<sup>[12]</sup>

### Kalsiyum Kanal Blokeri

KKB'leri, İPAH'de oldukça sınırlı etkiye sahiptir. Fakat SSk-PAH'de etkileri neredeyse hiç yoktur (%2) ve bu etki çoğu zaman geçicidir. Ayrıca sağ kalp yetmezliğini kötüleştirebilirler. Bu nedenlerle SSk-PAH tedavisinde önerilmezler. KKB, SSk'de Raynaud fenomeni tedavisi için kullanılır.<sup>[4]</sup>

### PAH Spesifik İlaçlar

PAH'yi hedef alan tedavi için son 20 yılda pek çok ilaç geliştirilmiştir. 1995 yılında epoprostenolle başlayan süreç

sonucunda bugün 10 ilaç kullanıma sunulmuştur. Bu ilaçların çoğu ülkemizde mevcuttur.

Etki ettikleri yollara göre 3 ana grup PAH spesifik ilaç vardır; nitrik oksit yolağı, endotelin-1 yolağı ve prostasiklin yolağı üzerinden etkili olanlar.

### Nitrik Oksit Yolağı Üzerine Etkili Olanlar: Fosfodiesteraz-5 İnhibitörleri ve Guanilat Siklaz Stimülatörü

Sağlıklı bireylerde, endotel kaynaklı nitrik oksit, düz kas gevşemesine aracılık eden siklik guanozin monofosfat (*cyclic guanosine monophosphate* - cGMP) üretimini artıran çözünür guanilat siklazı (*soluble guanylyl cyclase* - sGC) aktive eder. cGMP, fosfodiesteraz tip 5 (*Phosphodiesterase-5*, PDE-5) tarafından yıkılır. PDE-5 inhibitörleri (sildenafil ve tadalafil), bu enzimin seçici ve güçlü inhibitörleri olarak hareket ederek cGMP seviyelerini yükseltir.<sup>[51]</sup> Farklı olarak riosigat, sGC'yi uyarır.<sup>[52]</sup>

### Fosfodiesteraz-5 İnhibitörleri

Sildenafil ve tadalafil SSk-PAH tedavisinde kullanılan PDE-5 inhibitörleridir. Sildenafilin etkinliği SUPER-1 ve SUPER-2 çalışmalarında gösterilmiştir.<sup>[53]</sup> Bu çalışmalarda SSk dahil olmak üzere BDH-PAH hastalarında 6DYT mesafesinde, kardiyak hemodinamiklerde ve WHO FS'da iyileşme görülmüştür.

Tadalafilin etkinliği ise PHIRST-1 ve PHIRST-2 çalışmalarında gösterilmiştir.<sup>[54]</sup> Bu çalışmalarda BDH-PAH hastalarının 6DYT mesafesinde ve yaşam kalitesinde iyileşme ve klinik kötüleşmesinde azalma görülmüştür.

### Guanilat Siklaz Stimülatörü

Riosigat PATENT-1 ve PATENT-2 çalışmalarında değerlendirilmiş ve SSk dahil BDH-PAH hastalarında etkinliği gösterilmiştir.<sup>[55]</sup> Bu hastalarda 6DYT mesafesi, pulmoner hemodinamikler (PVR ve kardiyak indeks gibi) ve WHO FS'de iyileşme görülmüştür.

Literatürde PDE-5 inhibitörlerine yanıtızsızlık olduğunda riosiguata yanıt olabileceğini gösteren veriler mevcuttur.<sup>[56]</sup> Ayrıca riosigatın KTEPH'de de faydalı olduğu gösterilmiştir.<sup>[57]</sup>

### Endotelin-1 Yolağı Üzerine Etkili Olanlar: Endotelin Reseptör Antagonistleri

Endotelin-1, akciğer damar sisteminde endotelin reseptörlerine bağlanarak vazokonstriksiyona neden olur.<sup>[58]</sup> Bosentan, ambrisentan ve masitentan SSk-PAH tedavisinde kullanılan endotelin reseptör antagonistleridir.

Bosentanın etkinliği BREATHE-1 çalışmasında gösterilmiştir.<sup>[59]</sup> Bu çalışmada bosentan 6DYT mesafesinde kötüleşmeyi, İPAH hastalarındaki kadar olmasa da, önlemiştir.

ARIES-1 ve ARIES-2 çalışmalarında ise ambrisentanın etkinliği gösterilmiştir.<sup>[60]</sup> Bu çalışmalarda ambrisentan 6DYT mesafesini iyileştirmiş ve klinik kötüleşmeyi yavaşlatmıştır.

Masitentanın etkinliği SERAPHIN çalışmasında gösterilmiştir.<sup>[61]</sup> Bu çalışmada masitentan morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır.

## **Prostasiklin Yolağı Üzerine Etkili Olanlar: Prostasiklin Analogları ve Prostasiklin Reseptör Agonisti**

### **Prostasiklin Analogları**

Prostasiklin, endotel hücreleri tarafından üretilir ve pulmoner arterde güçlü vazodilatasyona neden olur. PAH hastalarında prostasiklin yolağında bozukluk olduğu gösterilmiştir.<sup>[62]</sup> Epoprostenol, treprostini ve iloprost SSk-PAH tedavisi için onaylanmış ilaçlardır. Epoprostenol kısa yarılanma ömrü nedeniyle intravenöz olarak kullanılır. SSk-PAH hastalarında egzersiz kapasitesini ve kardiyopulmoner hemodinamikleri (oPAB ve PVR'de azalma ve WHO FS'de düzelme) iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>[63]</sup> Treprostini intravenöz, deri altı, oral veya inhalasyonla uygulanabilir. İloprost ise inhalasyonla veya intavenöz verilebilir. Epoprostenolle görülen olumlu etkiler treprostini ve iloprost ile de gösterilmiştir.<sup>[64,65]</sup>

### **Prostasiklin Reseptör Agonisti**

Oral selektif IP-reseptör agonisti olan seleksipag GRIPHON çalışmasında değerlendirilmiştir.<sup>[66]</sup> SSk hastalarında da PAH ile ilişkili ölüm veya komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir.

### **PAH Spesifik İlaç Seçimi ve Kombinasyon Tedavisi**

PAH spesifik ilaçlar WHO FS 2, 3, ve 4'te kullanılır. WHO FS 4'te ilk tercih edilen ilaç poprostenoldür. Ayrıca SSk hastasında yaygın İAH'ye sekonder PH söz konusu olduğunda riosigat kullanılmamalıdır.<sup>[41]</sup>

PAH spesifik ilaçlar tek başlarına veya kombine kullanılabilir. Kombine tedavi, baştan veya eklenerek yapılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda her iki şekilde de kombine tedavinin, etki açısından monoterapiye karşı daha üstün olduğuna dair bilgiler mevcuttur. Monoterapiye yanıt olmadığında genelde tercih edilen, başka ilaca geçmek yerine başka grup ilaçlarla kombinasyon yapmaktır. Yine son yıllarda yapılan çalışmalarda baştan kombine tedavinin,

eklenerek kombine tedaviye göre daha üstün olduğuna dair veriler vardır. Örneğin; ATPAHSS-O ve AMBITION çalışmalarında baştan uygulanan ambrisentan ve tadalafil kombinasyon tedavisinin, bu ilaçların her birinin tek başına kullanılmasına göre kardiyak hemodinamiklerde (PVR, atım hacmi, NT-proBNP) ve 6DYT mesafesinde iyileşme ve klinik kötüleşme riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir.<sup>[67,68]</sup> SERAPHIN ve GRIPHON çalışmalarında ise alınan monoterapiye sırasıyla masitentan ve seleksipag ilave edilmesinin morbidite ve mortalite oranlarını azalttığı gösterilmiştir.<sup>[69,70]</sup>

PAH spesifik ilaçlar farklı gruplardan olmak kaydıyla ikili ve hatta üçlü olarak kombine edilebilir. Aynı grupta yer alan ilaçların kombine edilmesi ciddi yan etkilere yol açabilir. Örneğin PATENT PLUS çalışmasında nitrik oksit yolağı üzerinden etkili ilaçlar olan PDE-5 inhibitörü ve riosigatın kombine edilmesi baş ağrısı, hipotansiyon, baş dönmesi, bulantı ve hatta ölüm gibi yan etkilere neden olmuştur.<sup>[71]</sup>

### **Risk Değerlendirmesi ve Tedavi**

SSk-PAH tanısı RHC ile kesinleştikten sonra tedaviyi planlarken hangi hastada prognozun kötü ve ölüm riskinin yüksek olduğunu öngörmeye çalışmak gerekir. Bunun için geliştirilmiş çeşitli risk değerlendirme ölçekleri vardır. Bu ölçeklerde, objektif ve sübjektif çeşitli değişkenler (demografik özellikler, FS, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri, hemodinamik özellikler ve hastaneye yatış gibi) yer alır ve genel bir risk profili oluşturulmaya çalışılır. Bu ölçeklerdeki amaç, oluşturulan bu genel risk profiline bakarak düşük riskli hastaları (yıllık ölüm oranı <%5) yüksek riskli hastalardan (yıllık ölüm oranı >%10) ayırt etmektir. Altıncı Dünya Sempozyumu'nda da PH'de, multiparametrik risk sınıflandırma yaklaşımına dayalı bir tedavi stratejisi önerilmiştir.<sup>[72]</sup> Bu stratejide dolayısıyla tedavide ana hedef düşük riskli hasta grubunda kalmak veya bu gruba ulaşmaktır. Pek çok risk sınıflandırma stratejisi kullanılmış olsa da en sık kullanılan REVEAL 2.0<sup>[73]</sup> ve *French Pulmonary Hypertension Network'tür* (FPHN).<sup>[74]</sup> FPHN risk değerlendirmesi, düşük risk kriterlerinin sayısını (WHO FS I veya II, 6DYT mesafesi > 440 m, RA basıncı <8 mm Hg ve kardiyak indeks  $\geq 2,5$  L/dak/m<sup>2</sup>) değerlendirir. REVEAL 2,0 risk skoru daha fazla sayıda değişken içerir, ancak FPHN'den daha fazla risk ayırımı sağlar.

Düşük-orta riskli hastalara genellikle kombinasyon tedavisi başlanır. İlaç seçimi genellikle WHO FS, eşlik eden hastalıklar, yan etkiler, uygulama yolu, hekim ve hastanın tercihi gibi çeşitli faktörler göz önünde bulundurularak yapılır. Yüksek riskli hastalara biri parenteral prostasiklin analogu olmak üzere kombinasyon tedavisi başlanmalıdır. Hastalar, tedavi yanıtını değerlendirmek için genellikle



tedaviye başladıktan sonraki 1-3 ay içinde ve ardından hastalığın seyrine göre her 3-6 ayda bir takip edilir. Takip sırasında yapılması önerilen testler klinik değerlendirme (WHO FS), 6DVT, NT-proBNP ve ekokardiyogramdır. RHC, tedavinin başlangıcından veya değişikliğinden 3-6 ay sonra ve daha sonra yılda bir kez yapılmalıdır.<sup>[4]</sup> Düşük risk statüsüne 3-6 ay içinde ulaşamayan hastalarda tedavi yükseltilmelidir. Bir çalışmada hastaların sadece %22'sinin takipte düşük risk statüsüne ulaştığı gösterilmiştir.<sup>[75]</sup> Üçlü kombinasyon tedavisine yanıt vermeyen hastalarda akciğer nakli düşünülmelidir.<sup>[4]</sup>

### Dirençli Hastalık

Mevcut PAH tedavisine rağmen, SSk-PAH hastalarının önemli bir kısmında hastalık ilerlemektedir. Atriyal septostomi, maksimal tıbbi tedaviye rağmen kötüleşmeye devam eden SSk-PAH hastaları için palyatif bir önlem olarak araştırılmış ve selektif olgularda egzersiz kapasitesini ve muhtemelen sağkalımı iyileştirdiği bulunmuştur.<sup>[76]</sup>

PAH tedavisine dirençli veya zayıf yanıt veren SSk-PAH hastalarında, akciğer transplantasyonu bugün için tek seçenektir. SSk-PAH hastaları, transplantasyon sonrası özofagus dismotilitesine bağlı aspirasyon riski, ciddi böbrek yetmezliği, ciddi Raynaud fenomeni, enfeksiyon riski yaratan iyileşmeyen dijital ülserler ve çok nadir olarak restriksiyona neden olan ciddi göğüs duvarı deriyi kalınlaşması nedeniyle genellikle akciğer transplantasyonu için uygun olmayan adaylar olarak düşünülür.<sup>[77]</sup> Oysa ki SSk-PAH hastalarının, İPAH veya idiyopatik pulmoner fibroz ile karşılaştırıldığında, akciğer transplantasyonundan sonra benzer 2 yıllık sağkalım oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir.<sup>[78]</sup>

### Grup 1 Dışı PH Tiplerinin Tedavisi ve PAH Spesifik İlaçlar

Grup 1 dışı PH tiplerinde tedavinin ana hedefi altta yatan hastalıktır. Grup 1 PAH'nin tedavisinde kullanılan ve bozulmuş olan çeşitli vasküler yolları hedef alan PAH spesifik ilaçların, grup 1 dışı PH tedavisinde kullanılmasının faydasız olduğu ve hatta zararlı olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[79]</sup>

Grup 2 PH'de tedavinin ana amacı, kalp yetmezliği, valvülopati, aritmi veya perikardiyal hastalık gibi altta yatan sol kalp hastalıklarını tedavi etmek ve sıvı hacmi yükünü diüretiklerle dengelemektir. Sıvı retansiyonuna ve pulmoner ödeme neden olabileceği için grup 2 PH veya grup 1 ve 2 kombine PH tedavisinde PAH spesifik ilaç önerilmez.<sup>[41]</sup>

Grup 3 PH'de tedavi akciğer hastalığına yöneliktir ve başta siklofosamid ve mikofenolat olmak üzere immünoşüpresif ilaçlar kullanılır.<sup>[80]</sup> Son zamanlarda, bir tirozin kinaz inhibitörü olan antifibrotik nintedanibin, SSk-

İAH ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir.<sup>[81]</sup> PAH spesifik ilaçlarla yapılan çalışmalarda interstisyel akciğer tutulumu hafif olan hastalar dışlanmıştır. Fakat tutulumu ağır hastalarda bu ilaçlarla ilgili çok az veri vardır. İAH'de hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, gaz değişimi ve arteriyel oksijenizasyonun sürdürülmesi için gereklidir. Bu nedenle vazodilatasyon yapan PAH spesifik ilaçların kullanımı, özellikle akciğer tutulumu ağır olan hastalarda ventilasyon-perfüzyon uyumunu bozarak oksijenasyonun kötüleşmesine neden olabileceği için bugün için önerilmemektedir.<sup>[79]</sup> Ayrıca İAH varlığında PVOH görülme sıklığı artar.<sup>[82]</sup>

Grup 4 PH tedavisinde ömür boyu oral antikoagülasyon esastır. Buna ek olarak uygun olgularda cerrahi tromboendarterektomi veya cerrahi mümkün değilse balon anjiyoplasti yapılabilir. Bunlar mümkün değilse bu grup hastalarda riosigat verilebilir.<sup>[79]</sup>

PVOH'ye bağlı PAH tedavisinde sıvı durumunu optimize etmek için diüretikler ve çok dikkatli olarak PAH spesifik ilaçlar kullanılır. Fakat PVOH'de PAH spesifik tedavi başladıktan sonra non-kardiyojenik pulmoner ödem riskinin yüksek olduğu akılda tutulmalıdır.<sup>[27]</sup> Tedaviye yanıt vermeyen olgularda akciğer veya kalp-akciğer transplantasyonu düşünülmelidir.<sup>[4]</sup>

### Prognoz

Son zamanlarda PAH tedavisindeki önemli gelişmelere karşın, SSk-PAH'de prognoz hala kötüdür. SSk hastalarında PAH, mortalitenin önde gelen sebeplerindedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanılmadan önce skleroderma renal krizi SSk hastalarında en sık ölüm nedeniyken, son yıllarda, akciğer tutulumları olan PAH ve pulmoner fibroz birinci sıraya yükselmiştir.<sup>[2]</sup> SSk hastalarında PAH gelişmesi yaşam süresini belirgin olarak kısaltmaktadır ve tedavi edilmediğinde ölümcüldür.<sup>[3]</sup>

SSk-PAH'nin, diğer BDH-PAH ve İPAH'ye göre tedaviye yanıtı daha azdır ve seyri daha kötüdür.<sup>[83]</sup> Bu durum hastalığın multisistemik doğasına ve SSk ilişkili diğer kardiyopulmoner hastalıklara (SSk-İAH, venookluziv hastalık, kalp tutulumu, vb.) bağlı olabilir. Bir ve 3 yıllık sağkalım oranları İPAH'de sırasıyla %95,1 ve %83,6 iken SSk-PAH'de %87,8 ve %48,9'dur.<sup>[84]</sup> Özellikle İAH ile birlikte olması en kötü durumdur. Bir çalışmada 3 yıllık yaşam izole SSk-PAH'de (grup 1) %64 iken İAH birlikte olduğunda (grup 3) %39 bulunmuştur.<sup>[85]</sup> Yine SSk hastalarında grup 2 PH, SSk-PAH'ye göre daha kötü seyredir.<sup>[86]</sup> SSk-PAH'de en sık ölüm nedeni erken gelişen sağ kalp yetmezliğidir.<sup>[87]</sup>

1990'lardan sonra PAH spesifik ilaçların kullanılmasıyla mortalitede iyileşme gözlenmiştir. Bir çalışmada PAH spesifik ilaç kullanılmadan önceki dönemdeki yaşam süreleri,

kullanıldığı dönemdeki sürelerle kıyaslanmıştır; 1, 2 ve 3 yıllık yaşam süreleri bu ilaçlardan önceki dönemde sırasıyla %81, %64 ve %52 bulunurken bu ilaçların kullanıldığı dönemde bu süreler sırasıyla %93, %88 ve %75 olarak bulunmuştur.<sup>[88]</sup>

## Sonuç

PH, SSk'nin sık ve ciddi bir komplikasyonudur ve SSk hastalarının son yıllarda en sık ölüm nedenidir. SSk hastalarında PH'nin tüm tipleri tek başlarına veya diğerleri birlikte görülebilir. Her bir tipin tedavisi farklı olduğu için bir hastada hangi tipin ağırlıklı olduğunu tespit etmek doğru tedavi açısından gereklidir. Hastada risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra hastayı düşük risk profilinde tutmak veya düşük risk profiline taşımak için PH tedavisi planlanır.

PAH spesifik ilaçlarla SSk-PAH hastalarında yaşam kalitesinde, kardiyak hemodinamiklerde ve yaşam süresinde olumlu etkiler görülmüştür. Bu ilaçlarla erken tedavi ile PAH, henüz geri dönüşümsüz noktaya gelmeden ilerlemesi durdurulabilir. Bu nedenle PAH açısından başlangıçta ve yıllık yapılan taramalar sayesinde PAH tanısı erken konulursa tedaviye yanıt açısından bir fırsat penceresi oluşturulabilir.

PAH'nin hemodinamik tanımlamasında yapılan değişiklik, yeni sınırlara (21-24 mm Hg) giren hastaların tedavi edilmesini, en azından bugün için gerektirmez. Fakat bu hastaların yakın izlenmesinin önemini vurgular. Bu hastaların spesifik PAH tedavisinden fayda görüp görmeyeceğini belirlemek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: M.Ö., Dizayn M.Ö., Literatür Arama: M.Ö., S.G., E.O.A., Yazan: M.Ö., S.G., E.O.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar makalenin içeriği ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

## Kaynaklar

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017;390:1685-99.
2. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-4.
3. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516-22.

4. Almaaitah S, Highland KB, Tonelli AR. Management of Pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Integr Blood Press Control* 2020;13:15-29.
5. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for Pulmonary Arterial Hypertension in Patients With Systemic Sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63:3522-30.
6. Hinchcliff M, Fischer A, Schiopu E, Steen VD. Pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol* 2011;38:2172-9.
7. Hatano S, Strasser T, eds. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva, World Health Organization, 1975.
8. World Health Organization. Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1961;213:35.
9. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888-94.
10. Thomas CA, Anderson RJ, Condon DF, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in the modern era: insights from the 6th world symposium. *Pulm Ther* 2020;6:9-22.
11. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
12. Fayed H, Coghlan JG. Pulmonary Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:173-83.
13. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010;137:376-87.
14. Yang X, Mardekian J, Sanders KN, Mychaskiw MA, Thomas J 3rd. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol* 2013;32:1519-31.
15. Coghlan JG, Denton PC, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340-9.
16. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheumatic Dis* 2019;79:370-8.
17. Nagel C, Marra AM, Benjamin N, et al. Reduced right ventricular output reserve in patients with systemic sclerosis and mildly elevated pulmonary artery pressure. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:805-16.
18. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2018;51:1701197. doi: 10.1183/13993003.01197-2017.
19. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev* 2017;26:170056. doi: 10.1183/16000617.0056-2017.
20. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol* 2014;6:993-1005.
21. Fernandez-Codina A, Simeon-aznar CP, Pinal-Fernandez I, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences

- between clinical subsets and influence on survival. *Rheumatol Int* 2017;37:75-84.
22. Schoenfeld SR, Castellino FV. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:237-48.
  23. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65:3194-201.
  24. Schoenfeld SR, Choi HK, Sayre EC, Avina-zubieta JA. Risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in systemic sclerosis: a general population-based study. *Arthritis Care Res* 2016;68:246-53.
  25. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003;90:372-6.
  26. Pepke-zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973-81.
  27. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. *Int J Rheum Dis* 2017;20:5-24.
  28. Thakkar V, Lau EMT, Connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:22-38.
  29. Frech T, Walker AE, Barrett-o'keefe Z, et al. Systemic sclerosis induces pronounced peripheral vascular dysfunction characterized by blunted peripheral vasoreactivity and endothelial dysfunction. *Clin Rheumatol* 2015;34:905-13.
  30. Schwaiger JP, Khanna D, Gerry Coghlan J. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. *Eur Respir Rev* 2013;22:515-25.
  31. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002;122:524-7.
  32. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1878-84.
  33. Bezante GP, Rollando D, Sessarego M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging detects subclinical right ventricular impairment in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2007;34:2431-7.
  34. Zompatori M, Leone MB, Giannotta M, et al. Pulmonary hypertension and systemic sclerosis: the role of high-resolution computed tomography. *Radiol Med* 2013;118:1360-72.
  35. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:284-91.
  36. de Camargo VM, do Carmo Dos Santos Martins B, Jardim C, Fernandes CJC, Hovnanian A, Souza R. Validation of a treadmill six-minute walk test protocol for the evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension. *J Bras De Pneumol* 2009;35:423-30.
  37. Minai OA, Nguyen Q, Mummadi S, Walker E, McCarthy K, Dweik RA. Heart rate recovery is an important predictor of outcomes in patients with connective tissue disease-associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2015;5:565-76.
  38. Gadre A, Ghattas C, Han X, Wang X, Minai O, Highland KB. Six-minute walk test as a predictor of diagnosis, disease severity, and clinical outcomes in scleroderma-associated pulmonary hypertension: the DIBOSA study. *Lung* 2017;195:529-36.
  39. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801904. doi: 10.1183/13993003.01904-2018.
  40. Huang D, Cheng YY, Chan PH, et al. Rationale and design of the screening of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus (SOPHIE) study. *ERJ Open Res* 2018;4:00135-2017. doi: 10.1183/23120541.00135-2017.
  41. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, 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.
  42. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R193. doi: 10.1186/ar4383.
  43. Hachulla E, Launay D, Boucly A, et al. Survival improved in patients aged ≤ 70 years with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension during the period 2006 to 2017 in France. *Chest* 2020;157:945-54.
  44. Volkov A, Yudkina N, Nikolaeva E, et al. AB0625 Is pulmonary arterial hypertension, associated with systemic sclerosis reversible? *Ann Rheum Dis* 2020;79:1607-8.
  45. Kim N, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801915. doi: 10.1183/13993003.01915-2018.
  46. Kowal-bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1327-39.
  47. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the registry to evaluate early and long-term PAH disease management (REVEAL). *Circulation* 2015;132:2403-11.
  48. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;130:182-9.
  49. Grunig E, Maier F, Ehlken N, et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R148. doi: 10.1186/ar3883.
  50. Miniati I, Guiducci S, Mecacci F, Mello G, Matucci-Cerinic M. Pregnancy in systemic sclerosis. *Rheumatol* 2008;47(Suppl 3):iii16-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken174.
  51. Barnett CF, Machado RF. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:411-22.
  52. Khaybullina D, Patel A, Zerilli T. Riociguat (adempas): a novel agent for the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *P T Peer-Rev J Formulary Manage* 2014;39:749-58.
  53. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007;34:2417-22.

54. Galie N, Denton CP, Dardi F, et al. Tadalafil in idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension (PAH) compared to PAH associated with connective tissue disease. *Int J Cardiol* 2017;235:67-72.
55. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis* 2017;76:422-6.
56. Raina A, Benza RL, Farber HW. Replacing a phosphodiesterase-5 inhibitor with riociguat in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a case series. *Pulm Circ* 2017;7:741-6.
57. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-29
58. Chester AH, Yacoub MH. The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension. *Global Cardiology Sci Pract* 2014;2014:62-78.
59. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
60. Fischer A, Denton CP, Matucci-Cerinic M, et al. Ambrisentan response in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) - A subgroup analysis of the ARIES-E clinical trial. *Respir Med* 2016;117:254-63.
61. Rhee RL, Gabler NB, Sangani S, Praestgaard A, Merkel PA, Kawut SM. Comparison of treatment response in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1111-7.
62. Del Pozo R, Hernandez Gonzalez I, Escribano-subias P. The prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension: a clinical review. *Expert Rev Respir Med* 2017;11:491-503.
63. Klings ES, Hill NS, Jeong MH, Simms RW, Korn JH, Farber HW. Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: short- and long-term effects of epoprostenol (prostacyclin). *Arthritis Rheum* 1999;42:2638-45.
64. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004;126:420-7.
65. Caravita S, Wu SC, Secchi MB, Dadone V, Bencini C, Pierini S. Long-term effects of intermittent Iloprost infusion on pulmonary arterial pressure in connective tissue disease. *Eur J Intern Med* 2011;22:518-21.
66. Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50:1602493. doi: 10.1183/13993003.02493-2016.
67. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, et al. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1102-10.
68. Coghlan JG, Galie N, Barbera JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1219-27.
69. Jansa P, Pulido T. Macitentan in pulmonary arterial hypertension: a focus on combination therapy in the SERAPHIN trial. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18:1-11.
70. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18:37-47.
71. Galie N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;45:1314-22.
72. Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018.
73. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest* 2019;156:323-37.
74. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
75. Mercurio V, Diab N, Peloquin G, et al. Risk assessment in scleroderma patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension: Application of the ESC/ERS risk prediction model. *Eur Respir J* 2018;52:1800497. doi: 10.1183/13993003.00497-2018.
76. Allcock RJ, O'sullivan JJ, Corris PA. Palliation of systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension by atrial septostomy. *Arthritis Rheum* 2001;44:1660-2.
77. Shah RJ, Boin F. Lung transplantation in patients with systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:23.
78. Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3954-61.
79. Attanasio U, Cuomo A, Pirozzi F, et al. Pulmonary hypertension phenotypes in systemic sclerosis: the right diagnosis for the right treatment. *Int J Mol Sci* 2020;21:4430.
80. Cappelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur Respir Rev* 2015;24:411-9.
81. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019;380:2518-28.
82. Saygin D, Domsic RT. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: challenges in diagnosis, screening and treatment. *Open Access Rheumatol* 2019;11:323-33.
83. Clements PJ, Tan M, McLaughlin VV, et al. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. *Ann Rheum Dis* 2012;71:249-52.
84. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3043-50.
85. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:569-77.
86. Bourji KI, Kelemen BW, Mathai SC, et al. Poor survival in patients with scleroderma and pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *Pulm. Circ* 2017;7:409-20.
87. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: assessing the spectrum of pulmonary hypertension Identified at a referral centre. *Eur Respir J* 2012;9:945-55.
88. Lefevre G, Dauchet L, Hachulla E, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2412-23.