

Chronická tromboembolická plicní hypertenze

Michael Aschermann, Pavel Jansa, David Ambrož, Jaroslav Lindner

II. interní klinika
kardiologie a angiologie
VFN a 1. LF UK Praha

Komplexní kardiovaskulární centrum



Symposium PS Plicní cirkulace ČKS
Lednice 2018



Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti/Evropské respirační společnosti pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze, verze 2015.

1. Plicní arteriální hypertenze	3. Plicní hypertenze v důsledku plicních onemocnění a/nebo hypoxie
<ul style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopatická 1.2 Dědičná <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 Mutace v genu pro BMPR2 1.2.2 Jiné mutace 1.3 Indukovaná léky a toxiny 1.4 Spojena s: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 onemocněním pojivové tkáně 1.4.2 infekcí virem lidské imunodeficiency (human immunodeficiency virus, HIV) 1.4.3 portální hypertenzí 1.4.4 vrozenou srdeční vadou (tabulka 3) 1.4.5 schistosomiázou 	<ul style="list-style-type: none"> 3.1 Chronická obstrukční plicní nemoc 3.2 Intersticiální plicní nemoc 3.3 Jiná plicní onemocnění se smíšenou restriktivní a obstruktivní formou 3.4 Poruchy dýchání ve spánku 3.5 Alveolární hypoventilace 3.6 Chronická expozice vysokým nadmořským výškám 3.7 Plicní onemocnění v období vývoje (webová tabulka III)
1'. Plicní venookluzivní choroba a/nebo plicní kapilární hemangiomatóza	4. Chronická tromboembolická plicní hypertenze a jiné typy obstrukce plicnice
<ul style="list-style-type: none"> 1'.1 Idiopatická 1'.2 Dědičná <ul style="list-style-type: none"> 1'.2.1 Mutace v genu pro EIF2AK4 1'.2.2 Jiné mutace 1'.3 Indukovaná léky, toxiny a ozařováním 1'.4 Spojena s: <ul style="list-style-type: none"> 1'.4.1 onemocněním pojivové tkáně 1'.4.2 infekcí HIV 	<ul style="list-style-type: none"> 4.1 Chronická tromboembolická plicní hypertenze 4.2 Jiné typy obstrukce plicnice <ul style="list-style-type: none"> 4.2.1 Angiosarkom 4.2.2 Jiné intravaskulární nádory 4.2.3 Arteritida 4.2.4 Vrozené stenózy plicnice 4.2.5 Parazitě (hydatidóza)
1". Perzistentní plicní hypertenze novorozenců	5. Plicní hypertenze nejasného a/nebo multifaktoriálního původu
2. Plicní hypertenze v důsledku postižení levého srdce	<ul style="list-style-type: none"> 5.1 Hematologické poruchy: chronická hemolytická anemie, myeloproliferativní poruchy, splenektomie 5.2 Systémové poruchy: sarkoidóza, plicní histiocytóza, lymfangioleiomyomatóza, neurofibromatóza 5.3 Metabolické poruchy: poruchy glykogenózy, Gaucherova choroba, poruchy funkce štítné žlázy 5.4 Jiné: trombotická mikroangiopatie při plicním tumoru, fibrotizující mediastinitida, chronické renální selhání (s dialýzou/bez dialýzy), segmentární plicní hypertenze
<ul style="list-style-type: none"> 2.1 Systolická dysfunkce levé komory 2.2 Diastolická dysfunkce levé komory 2.3 Chlopenní vady 2.4 Vrozená/získaná obstrukce vtokového/výtokového traktu levého srdce a vrozené kardiomyopatie 2.5 Vrozená/získaná stenóza plicních žil 	

DEFINICE CTEPH

- PH potvrzená katetrizací ≥ 25 PAP, ≤ 15 PCW
- mismatch ve V/Q scanu alespoň 1 segment
- nebo průkaz lézí MR, CT angio, angiografie
- tyto nálezy minimálně po 3 měsících účinné antikoagulační léčby
- CTPVD – chronické TE plicní vaskulární onemocnění bez PH



Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature

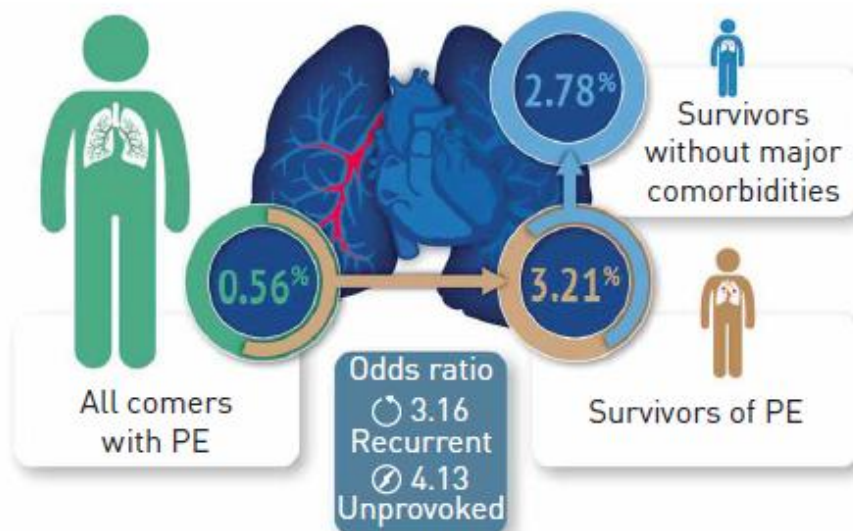
Yvonne M. Ende-Verhaar¹, Suzanne C. Cannegieter², Anton Vonk Noordegraaf³, Marion Delcroix⁴, Piotr Pruszczyk⁵, Albert T.A. Mairuhu⁶, Menno V. Huisman¹ and Frederikus A. Klok¹

16 studií, 4047 pacientů s PE

„survivors“ – přežili 6 měsíců

„major comorbidities“

– kardiopulmonální, onkologické a revmatologické onemocnění



Reperfusion after pulmonary embolism – long-term follow-up, risk factors, clinical impact

Jan Mrozek^{a,b}, Jana Petrova^b, Jana Vaclavkova^c, Vladimir Janovsky^c, Lubos Kraus^d, Pavel Jansa^e

85 pacientů s první příhodou PE, 4 centra
41 % low risk, 49% intermed risk, 10 % high risk
Porucha perfúze 6 – 12 - 24M: 26 - 25 - 19 %: CTEPH: 4 %

Table 2. Characteristics of CTEPH patients.

Patient	Sex	Age (years)	DVT history	PE risk class	Initial PE treatment	No. of initial perfusion defects	No. of perfusion defects after 24 months	Initial PASP estimate (mmHg)	PASP estimate after 24 months (mmHg)
1	Female	69	Yes	Intermediate	Anticoagulation	4	4	42	55
2	Male	36	Yes	Intermediate	Anticoagulation	5	5	80	45
3	Female	80	No	High	Thrombolysis	2	2	62	47

INCIDENCE CTEPH

Česká republika, ~ 10 mil. obyvatel

Akutní PE	15.000 případů/rok
CTEPH odhad	100-200/rok
CTEPH dg	~40-50 případů/rok

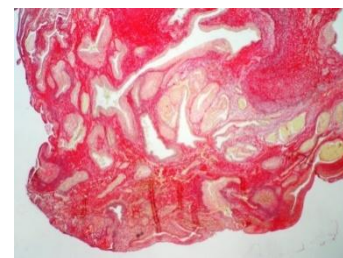
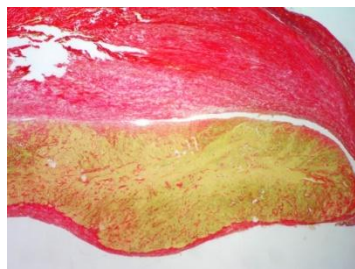


Co je nového v problematice CTEPH

1. klasifikace lézí
2. patofyziologie
3. farmakoterapie
4. balónková angioplastika



Původní Jamiesonova klasifikace



Klasifikace lézí

typ I (20 %)

centrální thrombus postižení hlavních větví

typ II (70 %)

ztluštělá intima, pruhy, struny

typ III (10 %)

distální postižení ,pouze segmentální
nebo subsegmentální postižení

typ IV

PPH + sekundární stagnační tromby



Nová peroperační klasifikace UCSD

- Original (Jamieson) klasifikace (1), používá dělení na 4 typy (1-4), ale nerozděluje nálezy podle současných klinických potřeb
- Nová perioperační klasifikace z UCSD je založena na místě postižení a jeho úrovni ve větvení plicnice ne na typu postižení

Levels 0 – IV and subcategory C

- Level 0 no evidence CTEPH, (old type 4),
- Level I disease main PA (old type 1 or 2)
- Level I C (new) complete occlusion one lung
- Level II disease starting the level of lobar arteries (old type 1 or 2)
- Level III disease starting in segmental branches (old type 3)
- Level IV disease starting in sub segmental branches (old type 3)



Patofyziologie

duální vaskulární onemocnění

- prekapilární plicní hypertenze způsobená trombotickým postižením plicních cév
- prvotní impulz - obliterace velkých tepen
- sekundární - arteriopatie a mikrovaskulární postižení
- u části nemocných je tedy přítomna nejen trombotická obstrukce plicních cév, ale i postižení obdobné PAH + funkční složka



Patofyziologie CTEPH

žilní trombóza

plicní embolie

neúplná rezoluce trombu

fibrotizace trombu

sítě, proužky, zpomalený průtok

in situ trombóza

okluze větví, bronchiální kolaterály

adaptační remodelace rezistenčních cév

chronická tromboembolická plicní hypertenze



Rizikové faktory (1)

- plicní embolie (PE)
 - vyšší riziko:
 1. idiopatická PE
 2. recidiva PE
 3. velký perfúzní defekt



Rizikové faktory (2)

- hematologické abnormality
 - vysoká hladina faktoru VIII
 - mutace fibrinogenu Thr312Ala
 - krevní skupina jiná než 0
 - antifosfolipidový syndrom



Rizikové faktory (3)

- ostatní rizikové faktory:
 - splenektomie
 - ventrikulo-atriální shunt
 - chronické zánětlivé onemocnění
 - nespecifické střevní záněty
 - osteomyelitida
 - onkologické onemocnění



Diagnostický algoritmus

1. při podezření na CTEPH
 - ECHO
 - V-P scan
2. potvrzení diagnózy
 - pravostranná srdeční katetrizace
 - DSA plicnice; CTA plicnice
3. rozhodnutí o operabilitě
 - proporcionalita tíže PH a obstrukce
 - komorbidity



Strategie léčby CTEPH

- operabilní – **plicní endarterektomie** – stále jasně primární - sx a prognostický benefit, nízká mortalita
- inoperabilní – distální vaskulopatie
⇒ farmakoterapie
- intermediální – PVR mimo proporce - částečně segmentální postižení - 4 možnosti:
 1. PEA s vyšším rizikem, bude zřejmě reziduální PH, dále farmaka
 2. PEA s vyšším rizikem, hybridní BPA, nebo následující BPA
 3. farmakoterapie následovaná PEA
 4. BPA nahrazující chirurgické řešení



Farmakoterapie jako „bridge“ k PEA

- léky snižují PVR (úroveň důkazů B, 1 RCT)
- léky „oddálí“ PEA (úroveň důkazů B, 1 registr, 1 retro)
- farmaka mohou ovlivňovat chirurgické řešení negativně materiál k odstranění více fragilní (úroveň důkazů C – pozorování chirurgů)
- užití farmak před PEA v praxi časté, 18-69% - off-label používání!



Operabilita

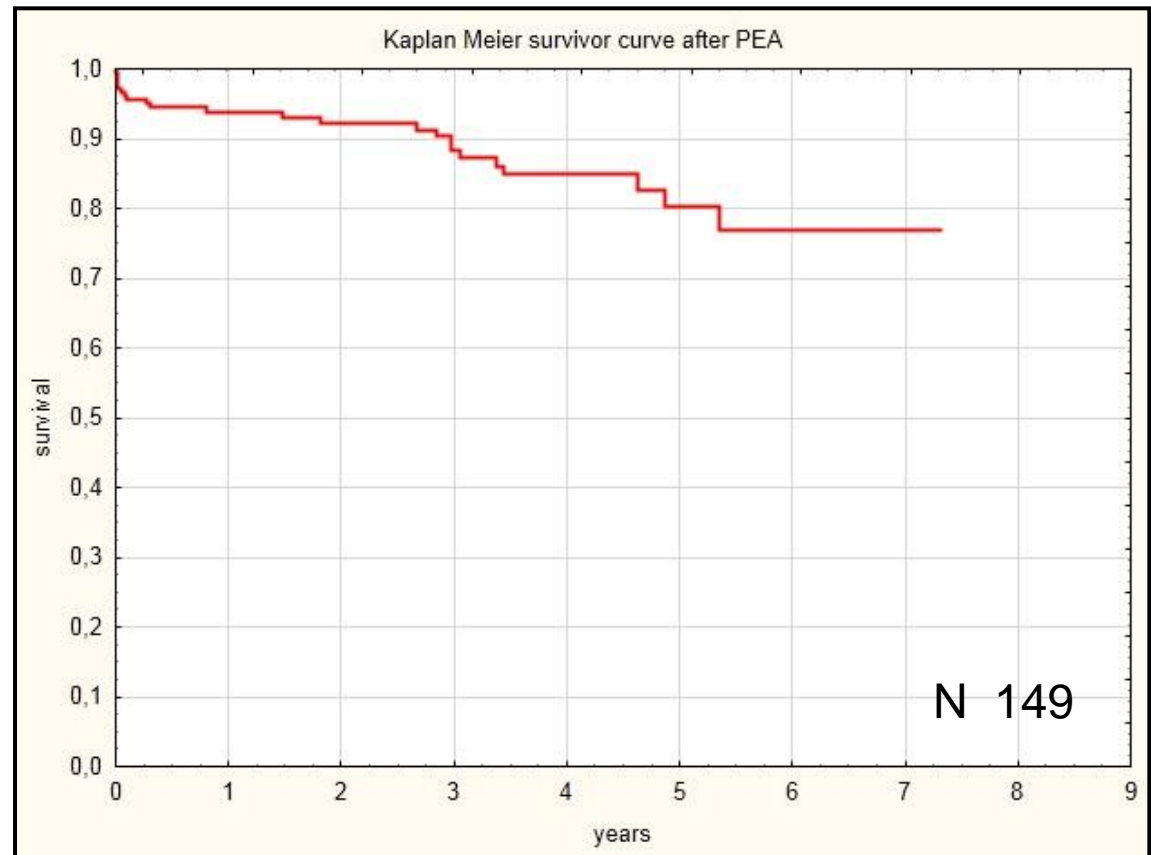
- CTEPH je jediná z chronických prekapilárních plicních hypertenzí, která je potenciálně plně vyléčitelná.
- přibližně 63% nemocných je operabilní¹.
- v ČR jsme označili 67% pacientů jako operabilní a z toho 75% bylo operováno.

¹ Pepke Zaba at all; *Circulation* 2011 Nov 1; 124(18):1973-81

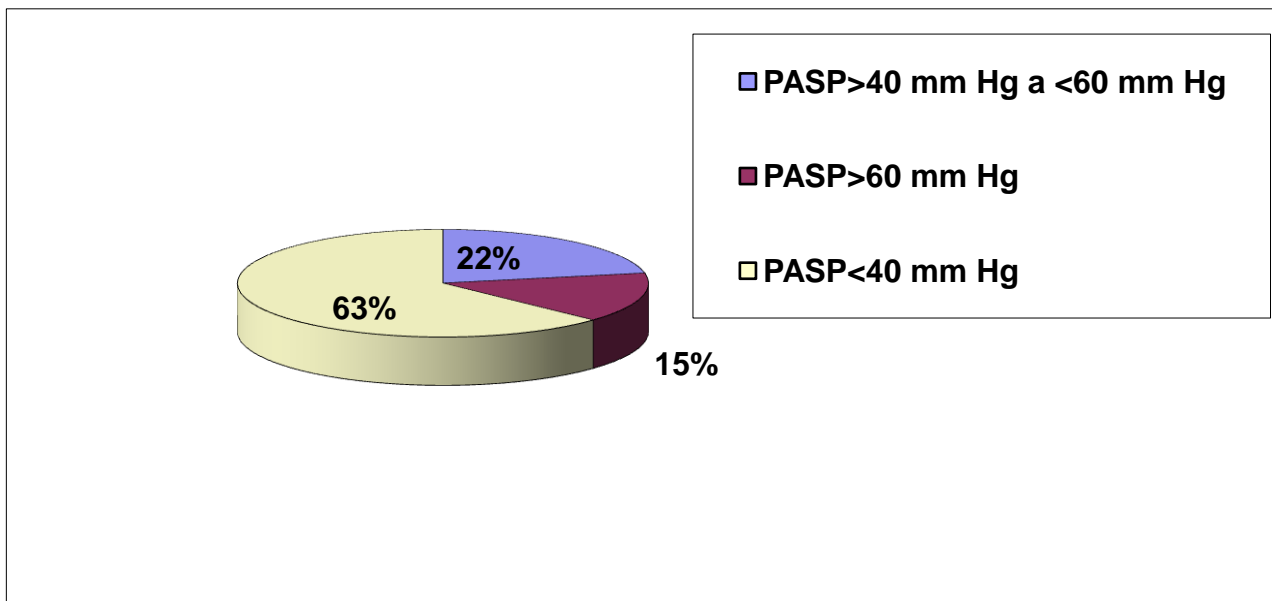


Výsledky PEA

- dlouhodobé přežívání:
 - 1 rok: 94%
 - 3 roky: 90%
 - 5 let: 80%



Reziduální plicní hypertenze

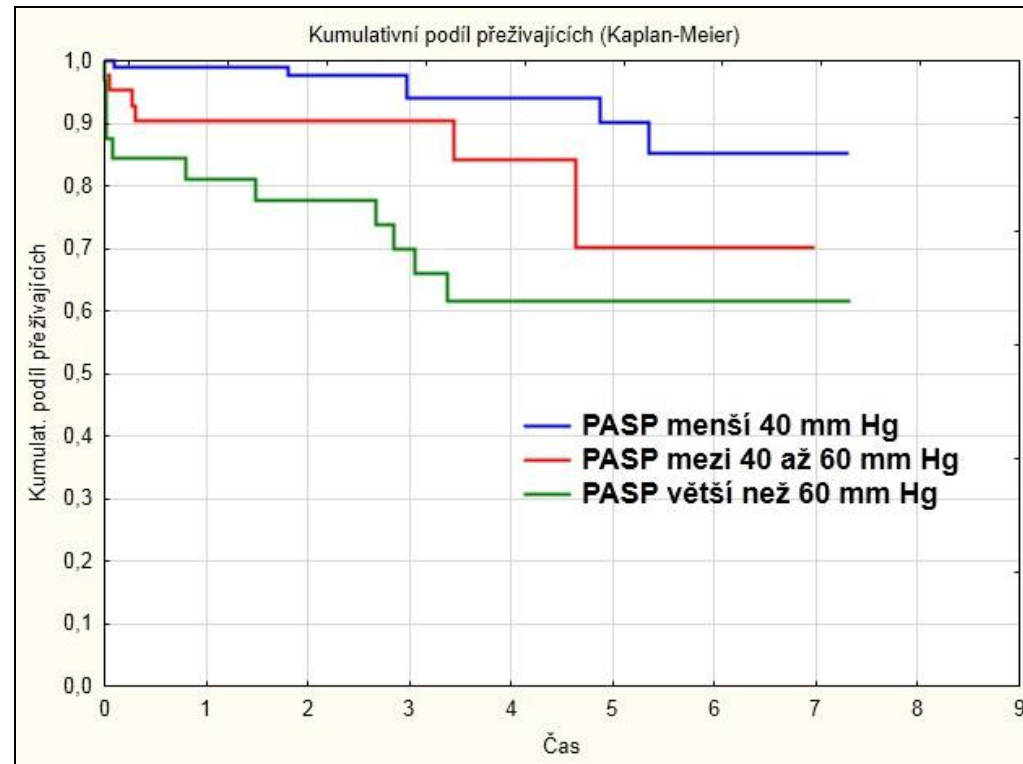


N 149 pacientů



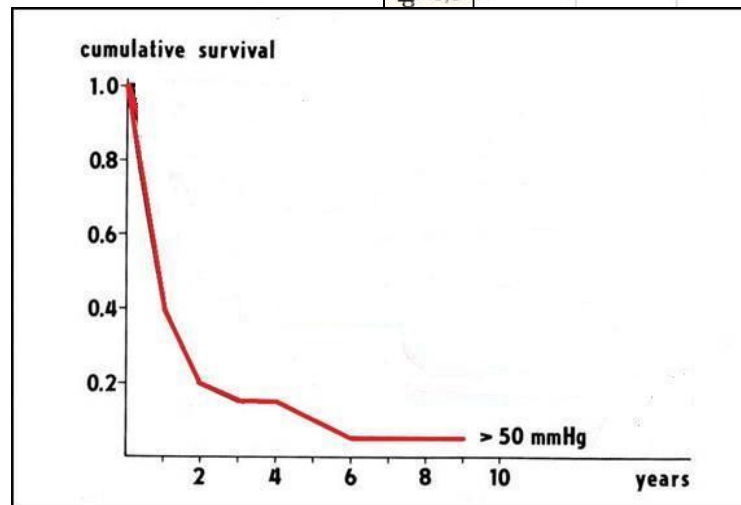
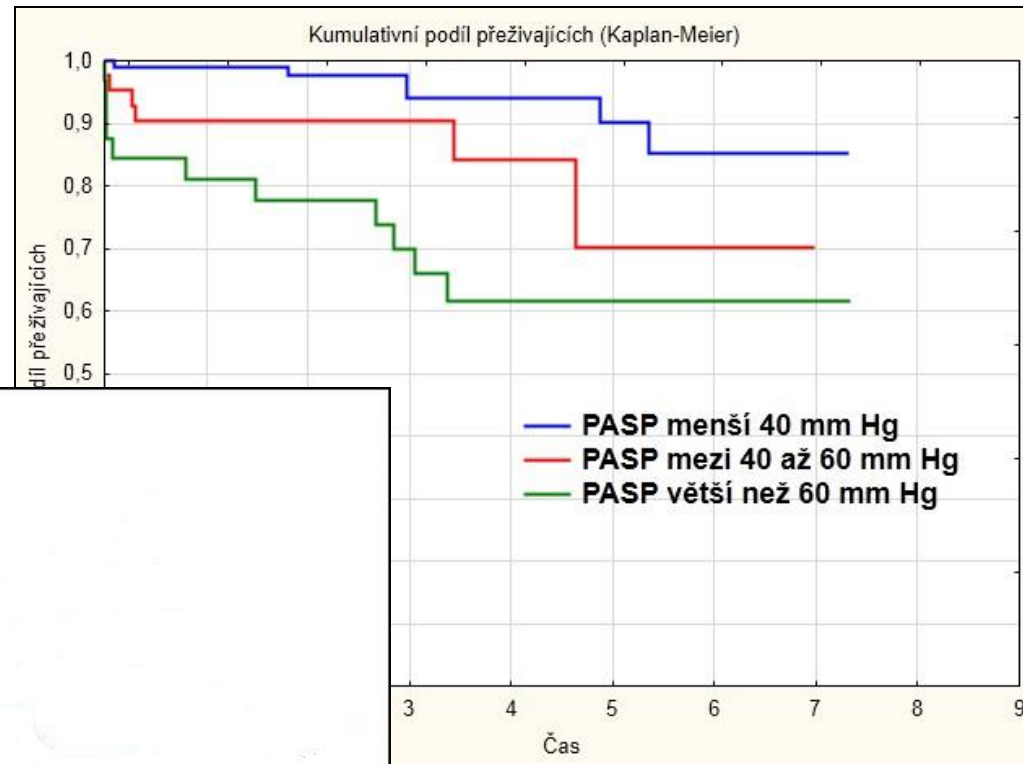
Reziduální plicní hypertenze

- přežívání pacientů bez plicní hypertenze:
 - 1. rok: 98%
 - 3. rok: 95%
 - 5. rok: 90%
- přežívání pacientů s PASP > 60 mm Hg:
 - 1. rok: 84%
 - 3. rok: 70%
 - 5. rok: 62%



Reziduální plicní hypertenze

- přežívání pacientů bez plicní hypertenze:
 - 1. rok: 98%
 - 3. rok: 95%
 - 5. rok: 90%
- přežívání pacientů s PASP > 60 mm Hg:
 - 1. rok: 84%
 - 3. rok: 70%
 - 5. rok: 62%



Farmakoterapie CTEPH

- doživotní antikoagulace, diuretika
 - inoperabilní nemocní
 - nemocní s residuální PH (RHC 3-6 m po operaci)
 - nemocní s rekurencí PH
- ⇒ specifická léčba
- ovlivnění prognózy ??



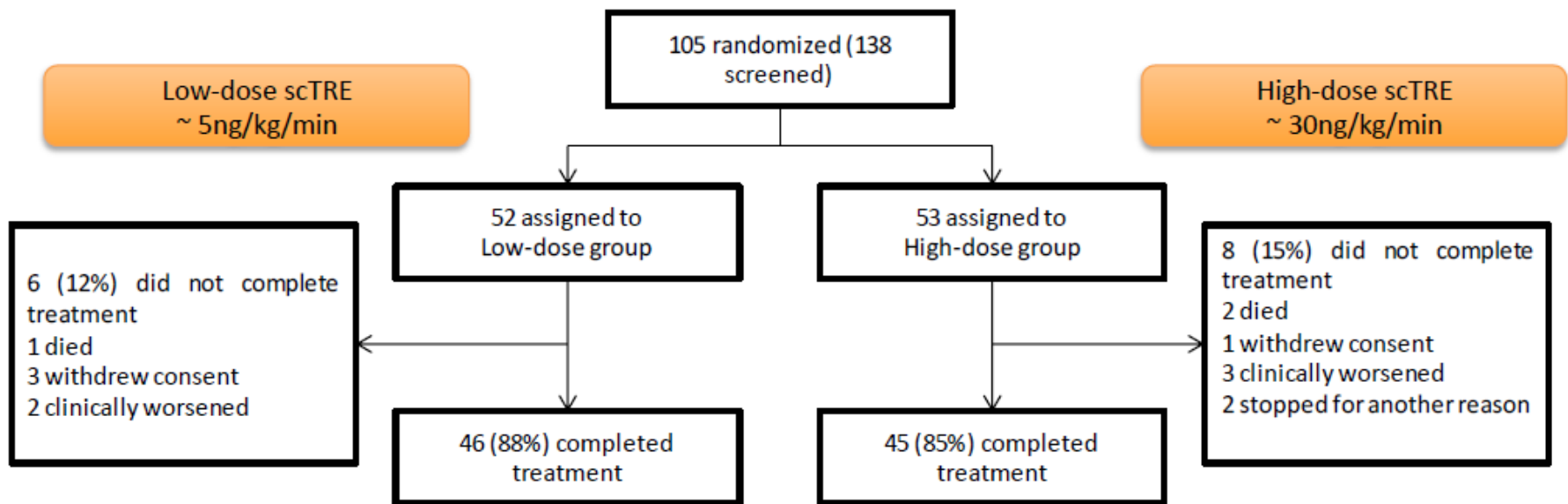
Farmakoterapie dnes

- **riociguat** – aktivátor solubilní guanylát cyklázy inoperabilní, perzistující/rekurentní PH
- extenze CHEST studie – efekt 2 roky (6MWT a NT-proBNP)
- **macitentan** – duální inhibice endotelin-receptory
- MERIT studie – zlepšení 6MWT, NT-proBNP, hemodynamiky
- **treprostinil** – studie CTREPH



Subcutaneous **tre**prostini**l** for the treatment of non-operable chronic thromboembolic **p**ulmonary **h**ypertension: a randomized, controlled trial

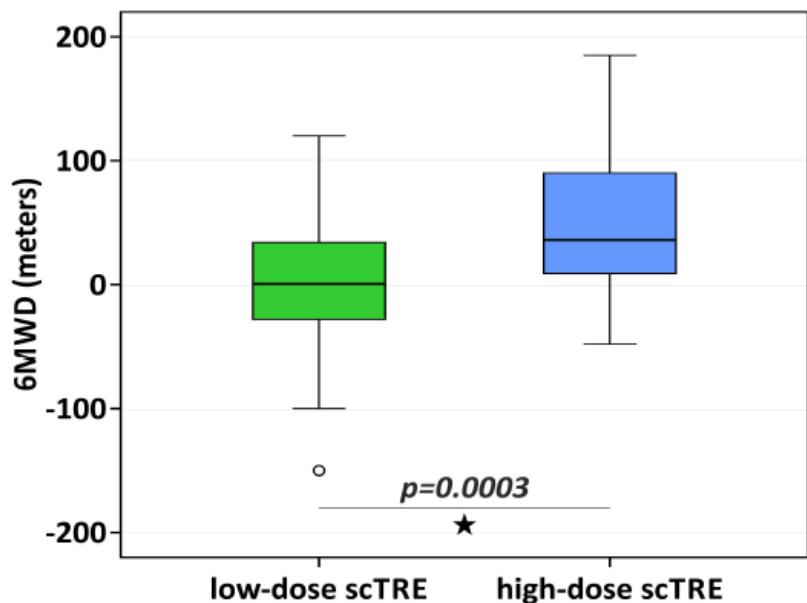
CTREPH



Subcutaneous **tre**prostnil for the treatment of non-operable chronic thromboembolic **p**ulmonary **h**ypertension: a randomized, controlled trial

CTREPH

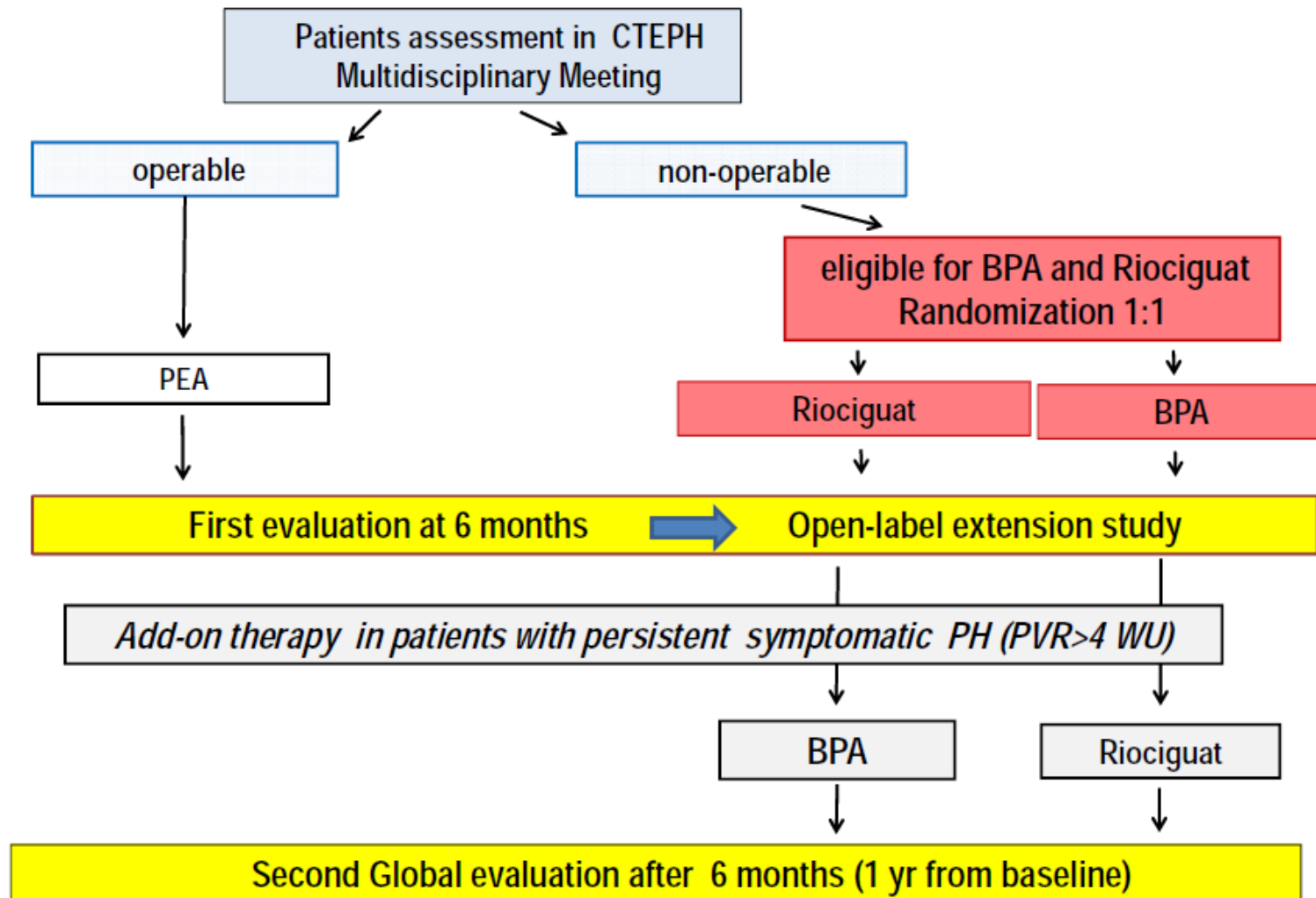
Change from baseline to end of week 24 in 6MWD (primary endpoint)



- Green boxplot (low-dose scTRE): improvement of 3m at week 24
- Blue boxplot (high-dose scTRE): improvement of 45m at week 24



Riociguat versus balloon pulmonary Angioplasty in non-operable Chronic thromboEmbolic pulmonary hypertension: **RACE** study

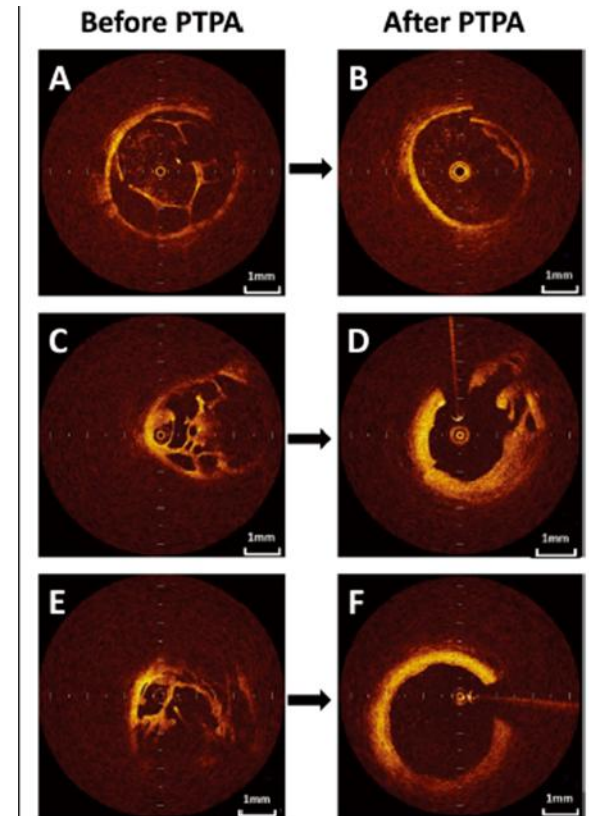


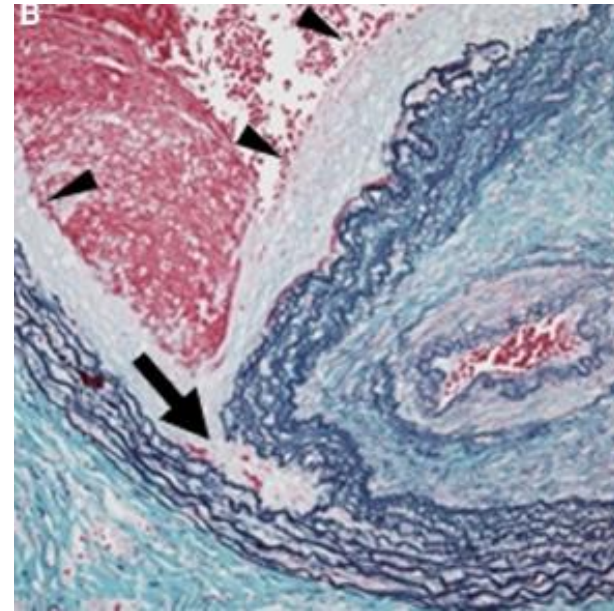
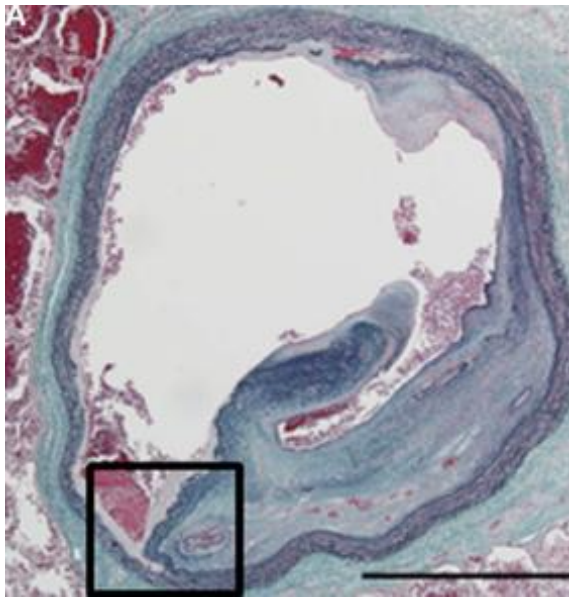
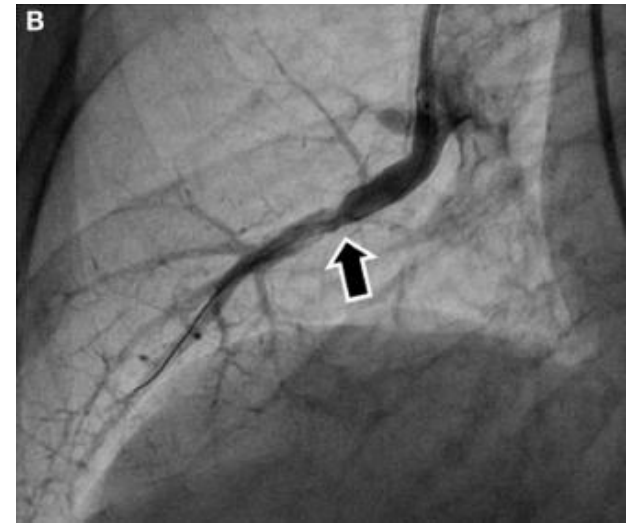
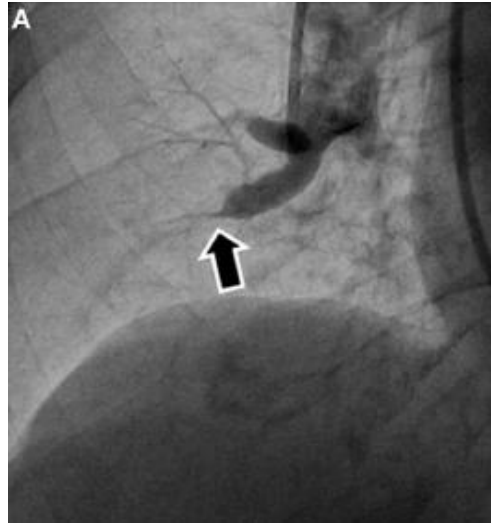
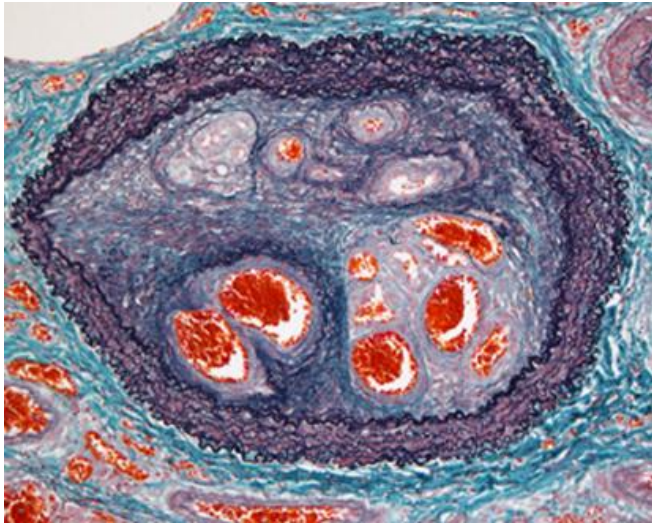
Balónková angioplastika plicnice

- účinná léčba CTEPH - v Evropě již 3500 výkonů
- snižuje PAP a zvyšuje CO
- výsledky lepší, než bylo očekáváno
- nezbytné: kvalitní zobrazovací možnosti
zkušený tým, který BPA provádí
centra s maximálním pozit. efektem
centra s minimem komplikací



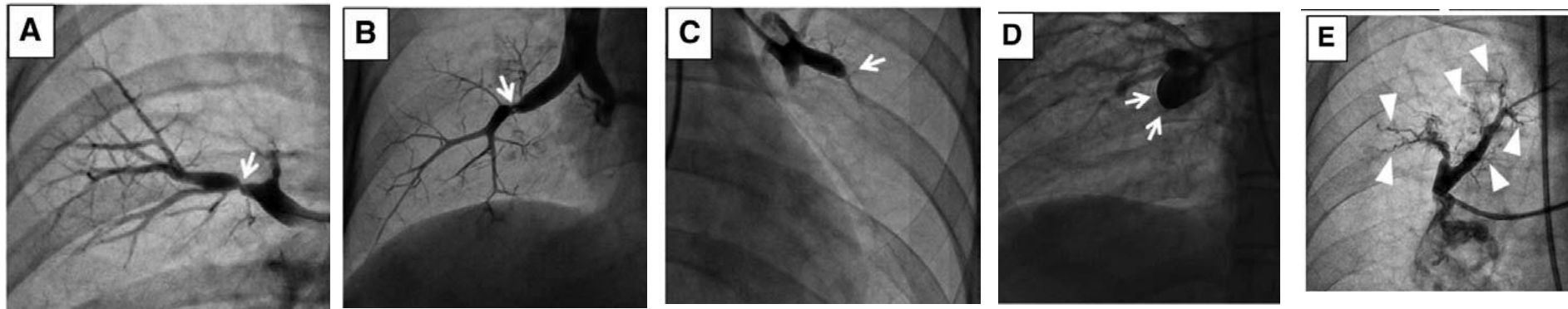
Balónková angioplastika plicnice





Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty

Takashi Kawakami, MD, PhD; Aiko Ogawa, MD, PhD; Katsumasa Miyaji, MD, PhD; Hiroki Mizoguchi, MD, PhD; Hiroto Shimokawahara, MD, PhD; Takanori Naito, MD; Takashi Oka, MD; Kei Yunoki, MD, PhD; Mitsuru Munemasa, MD, PhD; Hiromi Matsubara, MD, PhD



A Ring-like, B Web, C Subtotal lesion, D Total occlusion, E Tortuous lesion

Proximal to subsegmental artery

Distal to subsegmental artery

↑ success rate, ↓ complication rate

Souhrn BPA ze specializovaných center

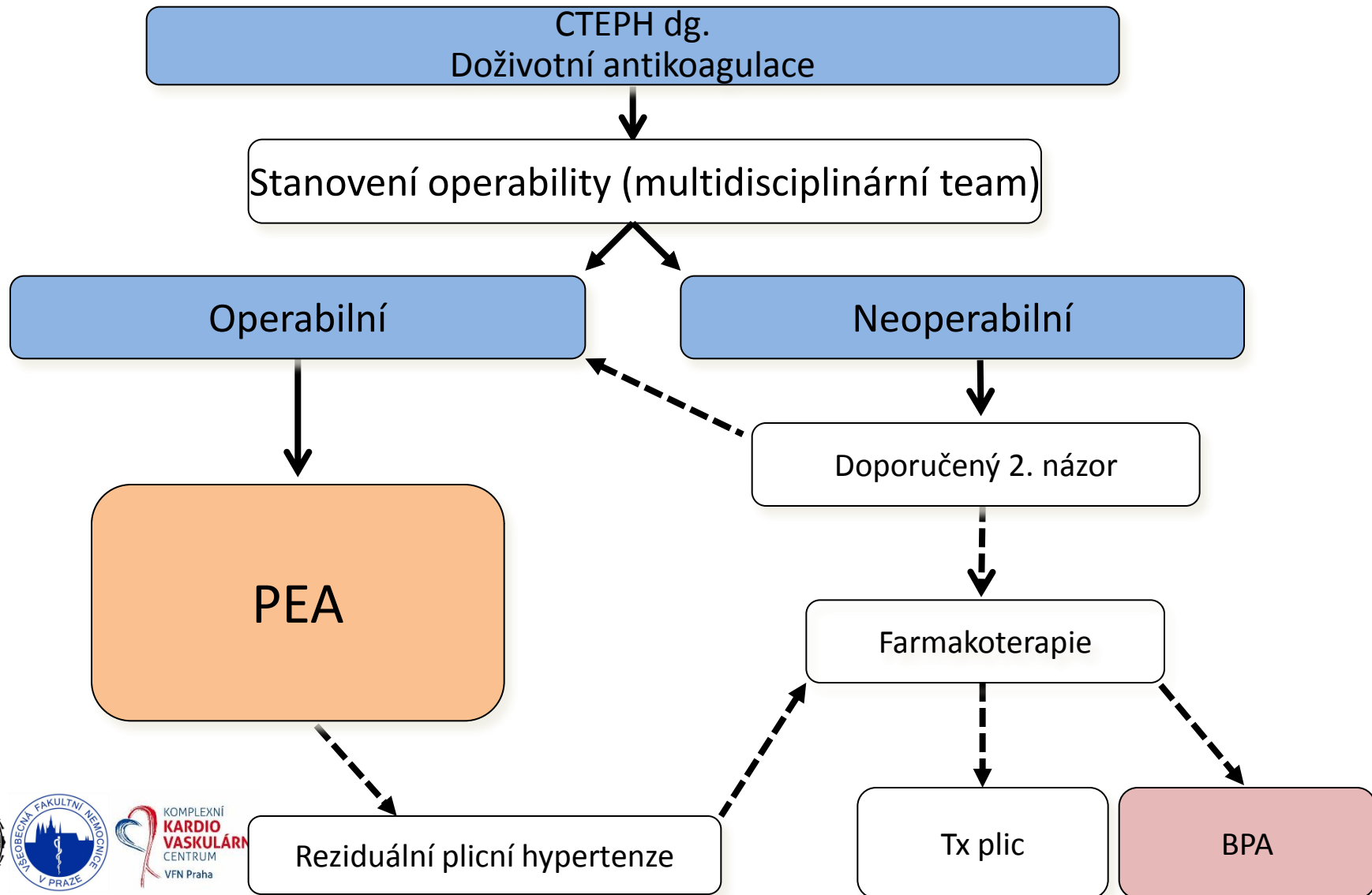
N / rok	Počet výkonů	pre-BPA farmaka	PAMP snížení mmHg
97 (Jap)/2016	500 procedur 5.2/pacient 1936 lézí	ERA 47.4% PDE-5i 36.1% oral prosta 50.5% i.v. 9.3%	45 - 23 (p<0.01)
66 (Jap)/2016	6.8 per patient 13.1 vessels/patient	ERA 41% PDE-5i 55% prosta 29% rio 11%	39 - 21 (p<0.001)
80 (Jap)/2016	385 procedur 4.8 /pacient 1155 lézí	ERA 23% PDE-5i 25% oral prosta 42% i.v. prosta 6% rio 6%	42 - 25 (p<0.01)

Cíle BPA léčby

- hemodynamika – střední PAP ≤ 30 mmHg
- symptomy
- zlepšení 6 MWD – tolerance zátěže
- zlepšení WHO třídy klasifikace
- funkce pravé komory srdeční (≤ 30 je dost?)
- oxygenace
- přežívání (< 5 let zatím)



Terapeutický algoritmus



Závěrečná doporučení

- dušnost po PE - myslet na CTEPH
- doživotní antikoagulace pro všechny
- u všech posouzení operability – multi-tým
- PEA v expertním centru (30-50 pacientů/rok)
- pokud inoperabilní nebo reziduální PH + sx po PEA – riociguat ev. off label farmaka
- inoperabilní a vhodní k BPA – expertní centra
- screening pro CTEPH po asx přežití PE ne



Závěry

- CTEPH je pravděpodobně pozdní komplikací TEN u predisponovaných jedinců
- plicní endarterektomie léčba volby
- farmakoterapie má dnes léčbě indikovaných nemocných jasné místo
- balónková angioplastika plicnice již patří ke standardní léčbě ve vysoce specializovaných centrech

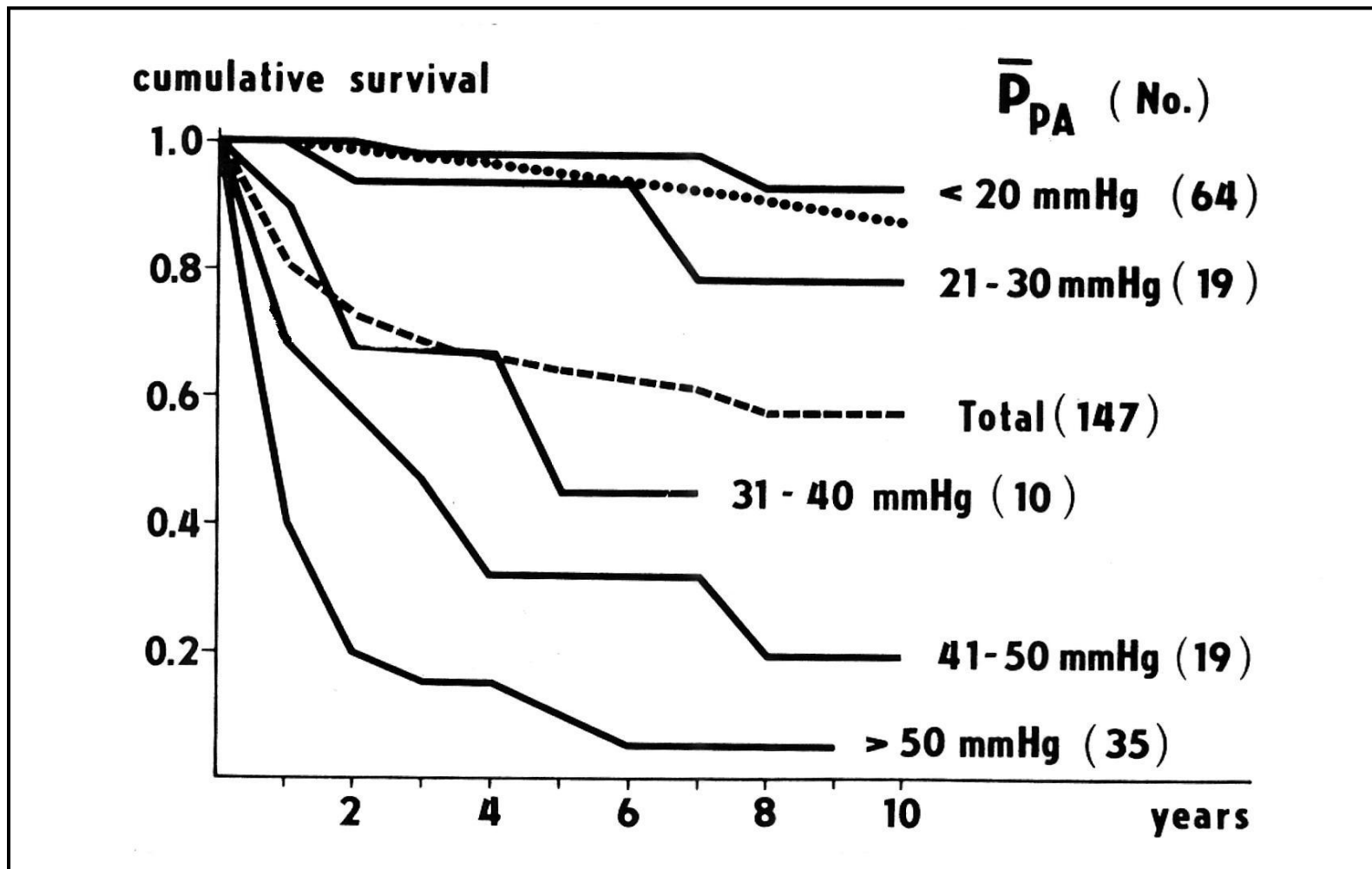




Prognóza

- Před érou operačního řešení CTEPH se úmrtnost blížila 100%
- Pravděpodobnost úmrtí roste s tíží plicní hypertenze.

Prognóza



V-P scan

- Základní vyšetření k verifikaci CTEPH.
 - Senzitivita 90%; specifická 97,4%
 - Negativní prediktivní hodnota 98,5%
- CT angiografie plicnice
 - Senzitivita 51%; specifická 99%

(Tunariu N; J Nucl Med. 2007;48:680-684)

CTA plicnice

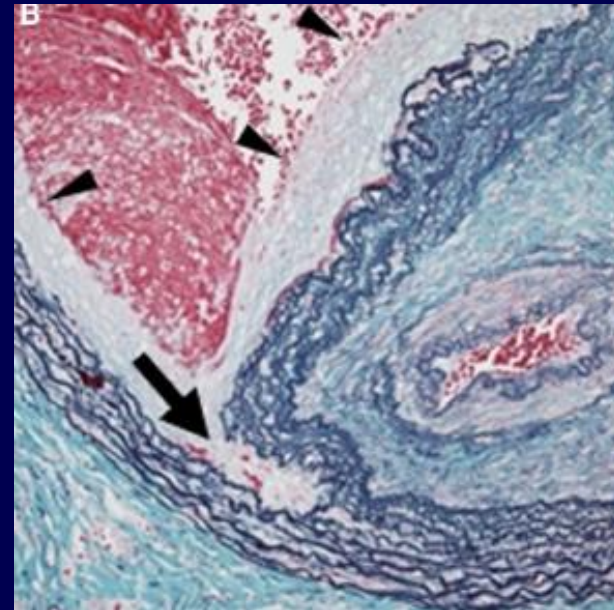
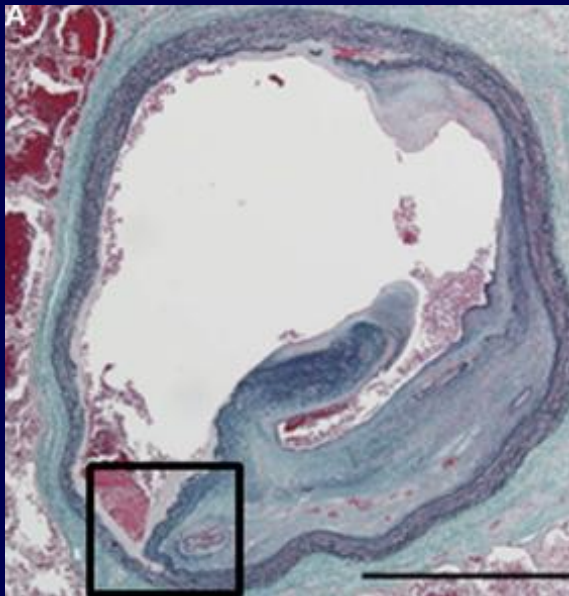
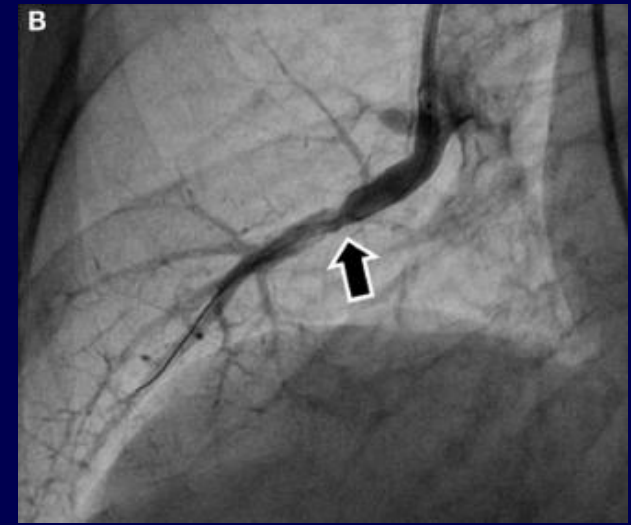
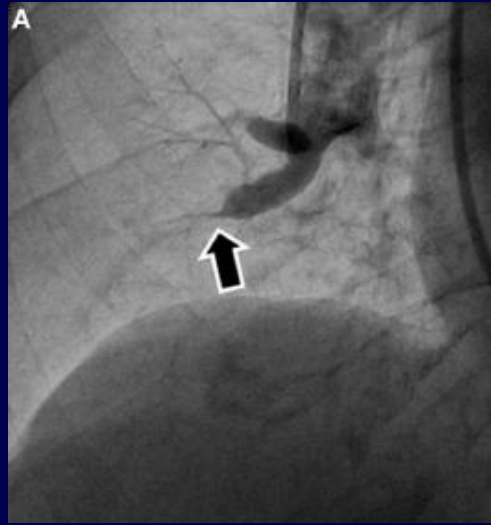
- Neměla by sloužit k stanovení diagnózy.
- Slouží k posouzení operability.

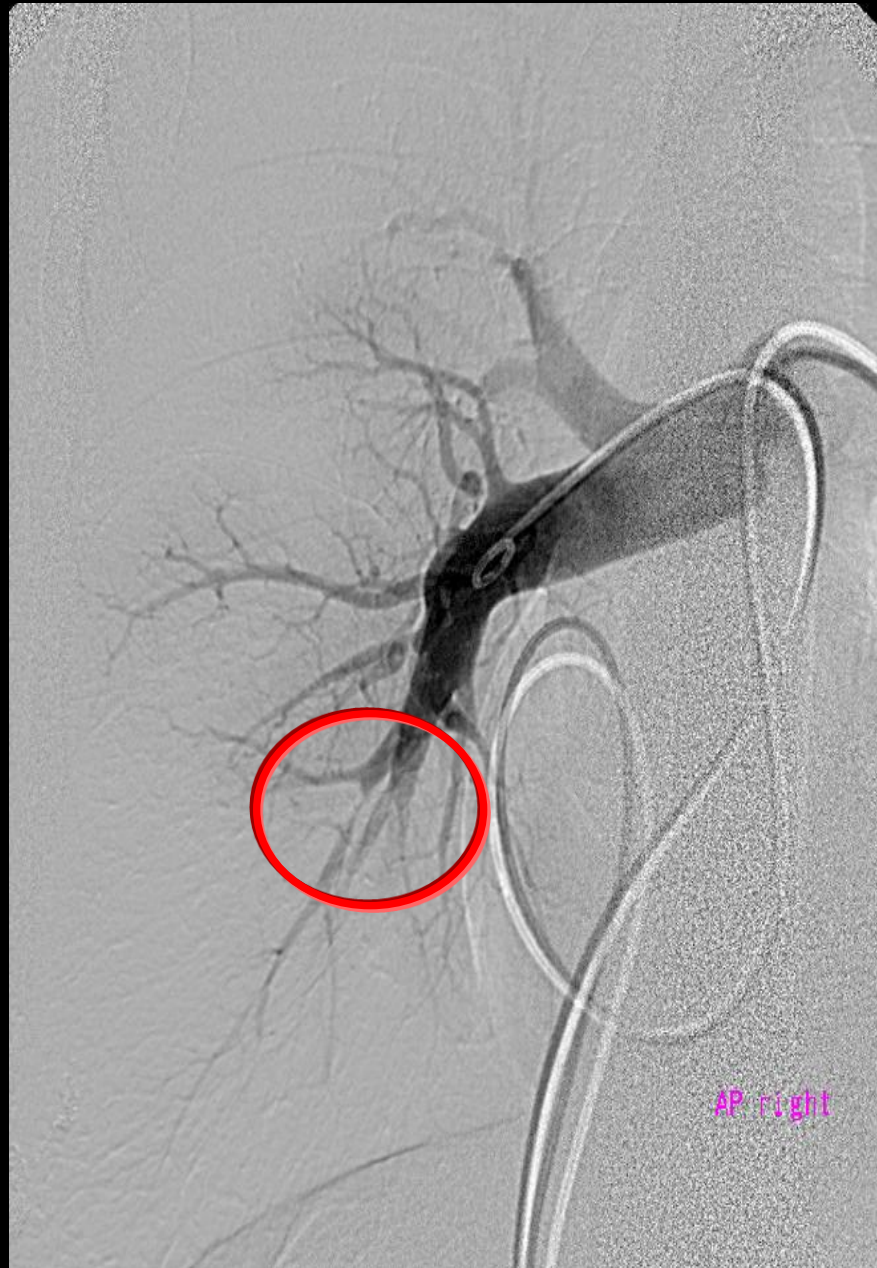


DSA plicnice

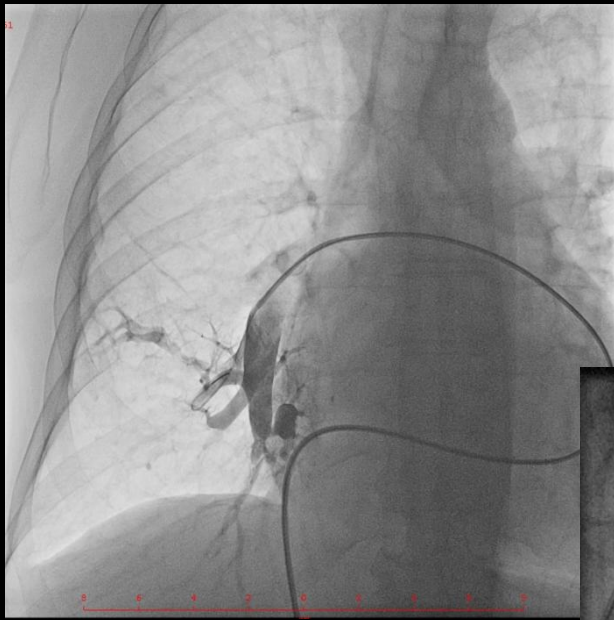
- Klíčové vyšetření:
 1. potvrzuje diagnózu CTEPH
 2. rozhoduje o operabilitě nemocného







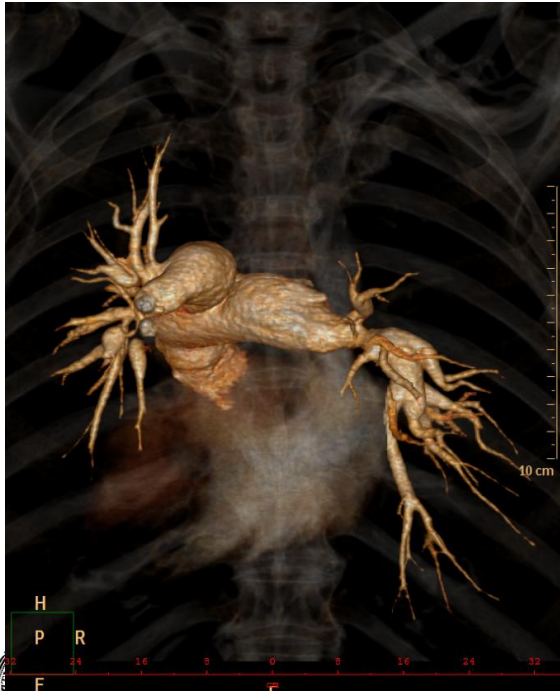
AP right



Plicní endarterektomie (PEA)

- Strategie operace spočívá v selektivní endarterektomii pravé a levé plicnice v totální zástavě oběhu (i mimotělního).
- Totální zástava oběhu vyžaduje provedení v hluboké hypotermii pro ochranu zejména mozku.





VASKULÁRNÍ
CENTRUM
VFN Praha



Srovnání PEA a angioplastiky

	PEA	Angioplastika
Zkušenosti	>7000 případů desítky publikací	127 případů 4 soubory
Zlepšení hemodynamiky	+++	+ u selektovaných „inoperabilních“
Zátěž pro pacienty	+++	++
Dlouhodobé sledování	>5 let	3 roky
Doporučení	Léčba volby Reprodukovatelné výsledky Guidelines	Experimentální Potřeba studií