



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC



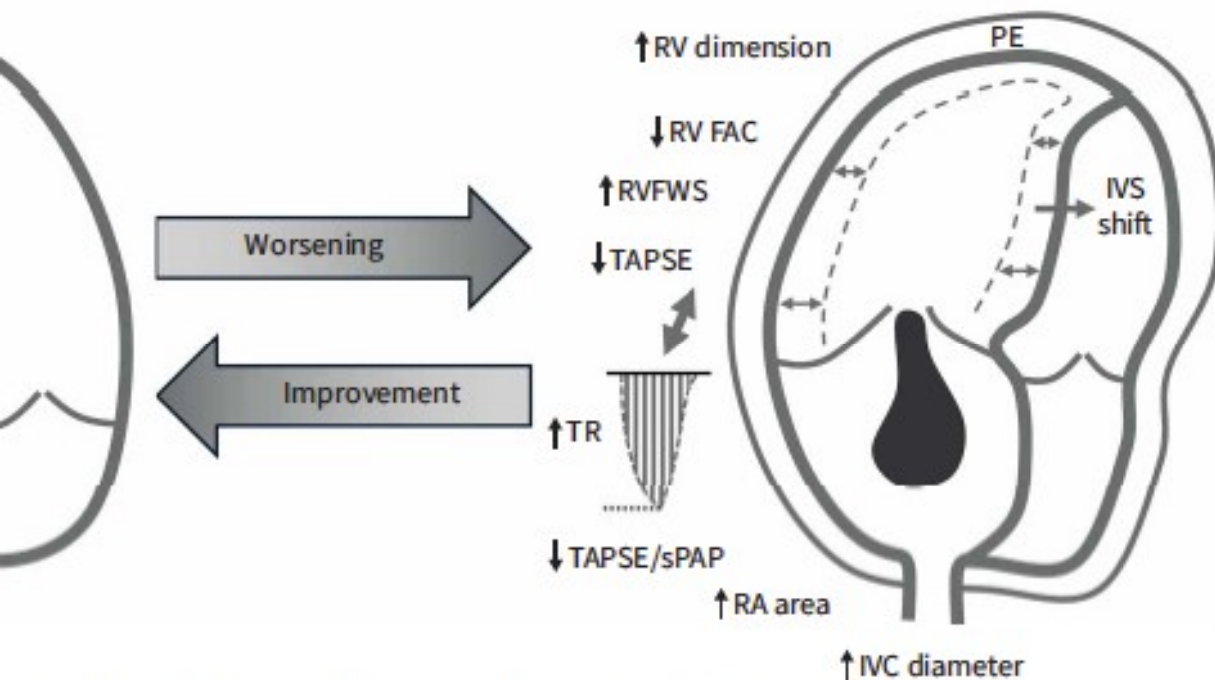
Aktuality ze 7. svět. sympózia

Riziková stratifikace terapeutické cíle a terapeutický algoritmus

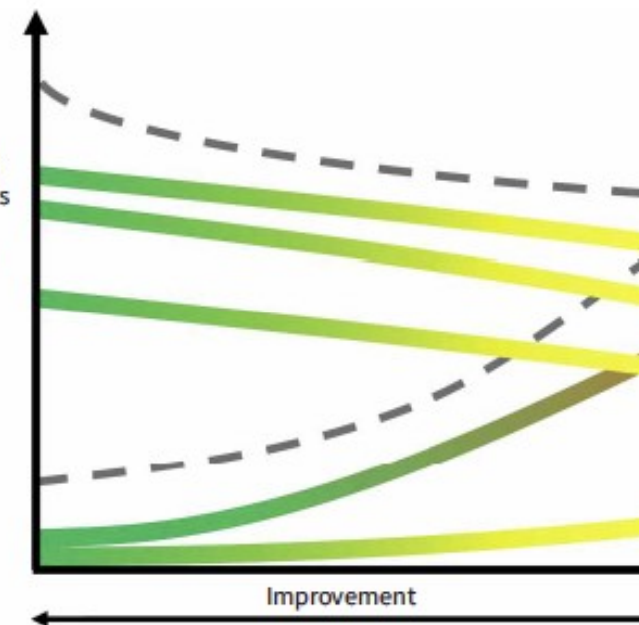
MUDr. Jan Přeček, Ph.D.

and treatment goals in pulmonary arterial

, Raymond Benza , Robert Frantz , Valentina Mercurio,
gran , Lewis J. Rubin and Marius M. Hoeper 



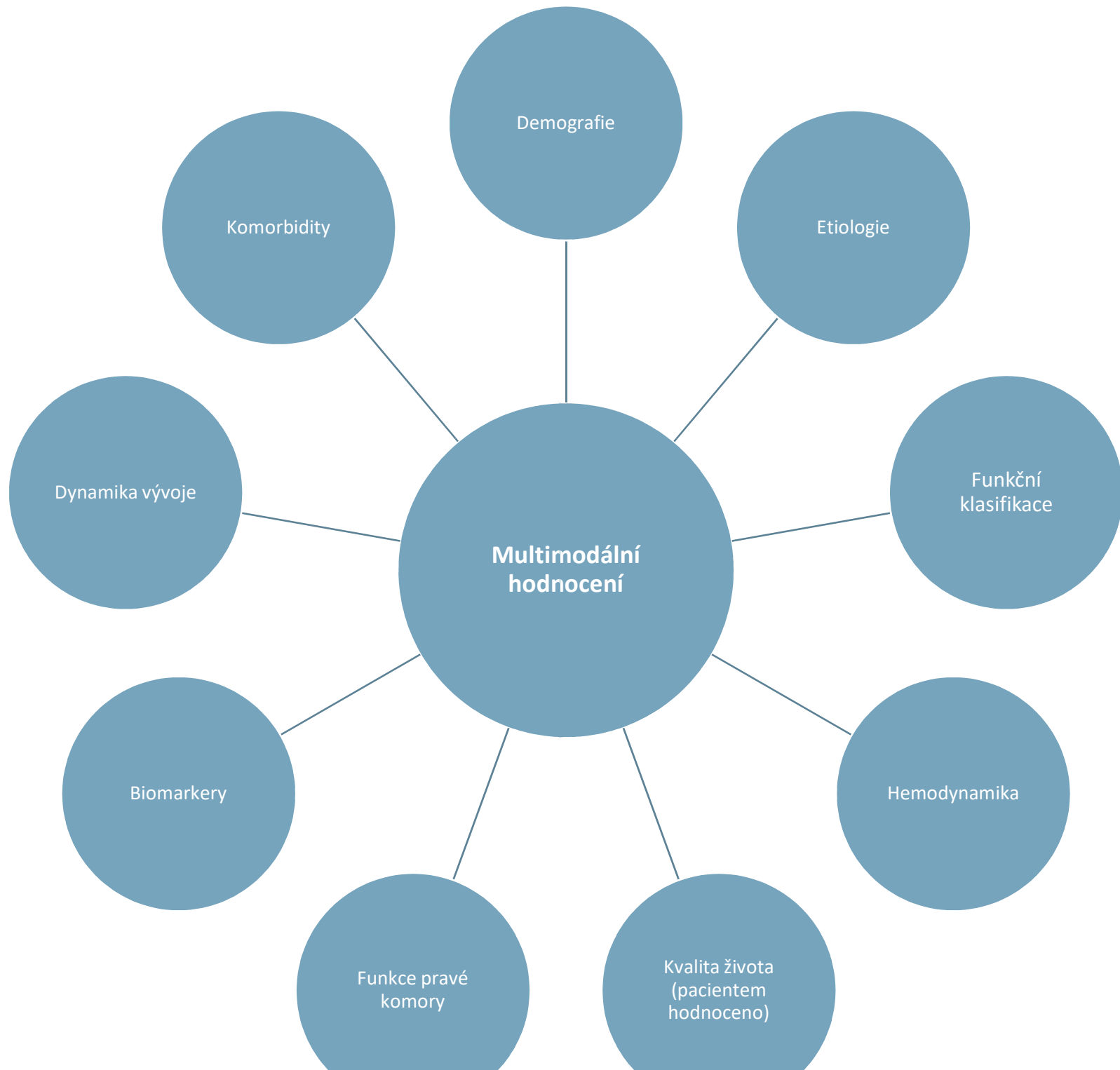
Haemodynamics
(unlikely of added value at
follow-up in low-risk patients
according to
ESC/ERS 4 strata model)



determinants with a less well-defined role as treatment goals



klíčové faktory a parametry



funkční třída

tranného srdečního selhání

TF pro REVEAL score

adále jako zásadní nezávislý prognostický faktor

ezpečný a levný submaximální test k měření fyzické kapacity

ota 6MWD je spojena s prognózou u pacientů s PAH (při diagnóze i při sledování)

však není prediktorem významných klinických událostí a není vhodným náhradním ukazatelem
parametry kvality života

na věku a dalších faktorech

cké faktory – změny TF a desaturace během cvičení - nutné další ověření

6MWT je slibný, ale vyžaduje prognostické potvrzení

biomarkery

riuretic Peptide) a NT-proBNP (N-terminal pro-BNP) jsou nejpoužívanější biomarkery pro
í a dysfunkci PK, korelují s hemodynamikou, 6MWD a přežitím

biomarkery:

škození: Troponin

komory: GDF-15

ěť: CRP, interleukiny, TNF- α

kce: von Willebrandův faktor, adrenomedulin

atrix: MMP-2 (matrixová metaloproteináza 2)

jiné: Kyselina močová, natriémie, endostatin, FGF-23

e v PAH:

kyselina močová, hyponatremie a funkce jater a parametry KO jsou spojeny s rizikem úmrtí

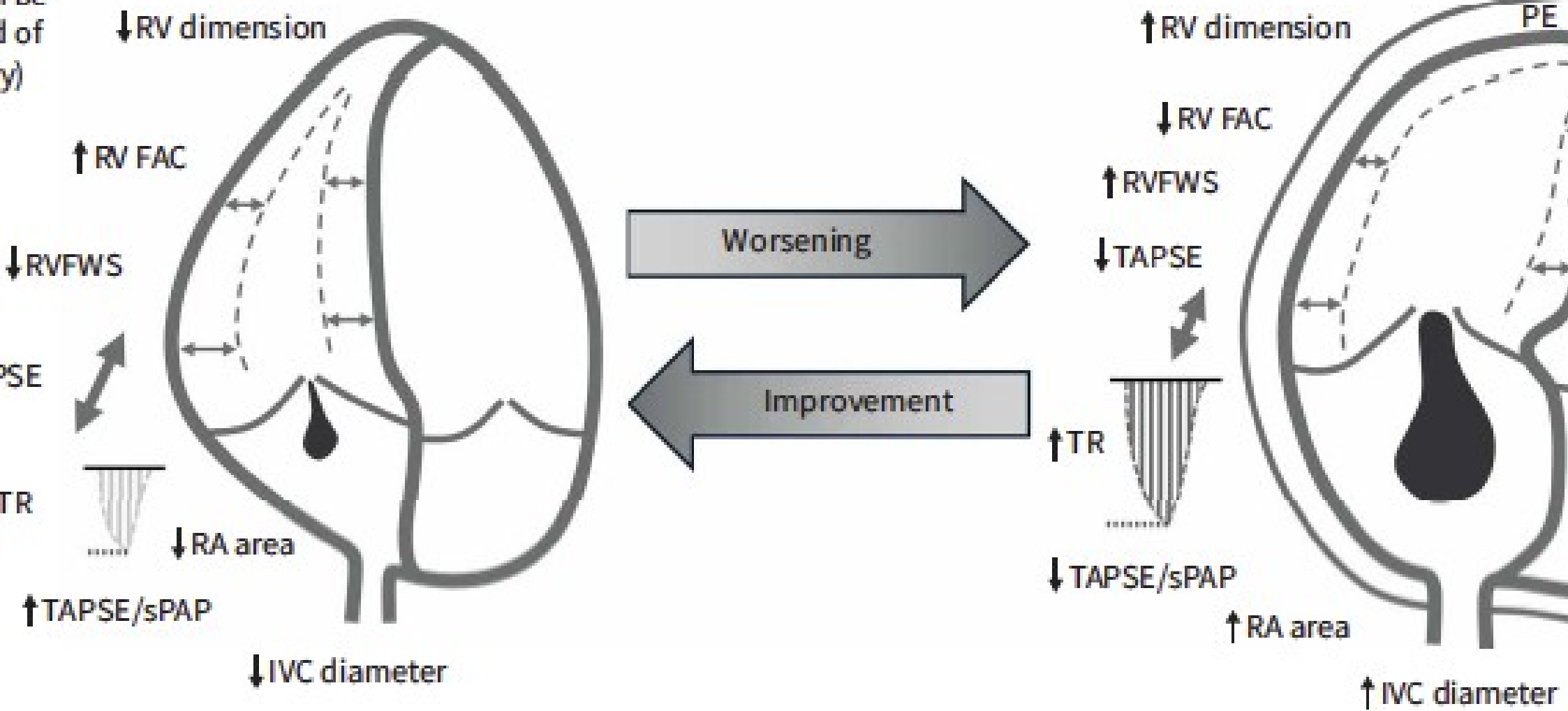
ry end-stage organového selhání

biomarkery:

ro hodnocení rizika (např. β -nerve growth factor, CXC chemokin ligand 9)

nezávislé na současných modelech stratifikace rizika (activin-A, follistatin-like 3)

ny
tre
n be
d of
y)



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

specifické informace o struktuře a funkci RV a je považována za zlatý standard pro neinvazivní

RV:

End-diastolický objemový index (RVESVI): Prediktor úmrtnosti a zhoršení stavu, s významem na z

End-systolický objemový index (RVESVI): Méně konzistentní, ale predikuje úmrtí a progresi one

modelace ke snížení stresu stěny při dilataci RV.

ysokého objemu RV a nízké hmotnosti RV (častější u starších pacientů) je spojena s horš
opností při léčbě PAH.

Stav spojený s levou komorou (LV): Snížený LV end-diastolický objemový index (LVESVI) a
diktory úmrtnosti u PAH.

RVEF):

ktor prognózy, kdy hodnota ≥ 45 % při sledování signalizuje nízké riziko úmrtí.

ování je lepší prediktor než plicní vaskulární rezistence (PVR) a může dříve indikovat pro

MRI:

(např. poměr SVI/RVESVI) a strain parametry (např. PA globální longitudinální strain) m
ukazatele.

ý prognostický faktor neposkytuje dostatečnou diagnostickou a pr

elné komplexní reevaluace

t známek **klinického zhoršení** oproti minulé vizitě

padné klinické zhoršení způsobeno *progresí PAH* nebo jiným *konk*
ocněním

vé komory – stabilita a adekvátnost

tavu spojeného s **dobrou dlouhodobou prognózou** (kritéria nízké

REVEAL 2.0

	-2	-1	0	1	2	3
Group			Other	CTD	Heritable	PoPH
Factors			No		Yes	
Utilisation			No	Yes		
/1.73m ²			No	Yes		
ciency			≥110	<110		
mHg)			≤95	>95		
pm)						
		I	II	III	IV	
)	≥440	320-440	165-320	<165		
1)	<50		50-200	200-800	≥800	
g·L ⁻¹)	<300		300-1100		≥1100	
ogram			No	Yes		
red			No	Yes		
within			No	Yes		
J		Yes	No			

Overall risk= sum of the points +6 =

- 0-6= Low risk
- 7-8= Intermediate risk
- ≥9= High risk

REVEAL Lite 2

	-2	-1	0	
eGFR <60 mL/min/1.73m ² or renal insufficiency			No	
Systolic BP (mmHg)			≥110	
Heart rate (bpm)			≤95	
WHO-FC		I	II	
6MWD (m)	≥440	320-440	165-320	
BNP (ng·L ⁻¹) or NT-proBNP (ng·L ⁻¹)	<50 <300		50-200 300-1100	2

Overall risk= sum of the points +6 =

- 0-5= Low
- 6-7= Interme
- ≥8= High

ECS/ERS 3 risk-strata

Determinants of prognosis (according to 1-year estimated mortality)		Low risk (<5%)	Intermediate risk (5–20%)	High risk (>20%)
Clinical parameters	Signs of right HF	Absent	Absent	Present
	Symptom progression	No	Slow	Rapid
	Syncope	No	Occasional	Repeated
	WHO-FC	I, II	III	IV
Exercise tests	6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
	CPET			
Biomarkers	Peak $V'O_2$	>15 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	11–15 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	<11 mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
	$V'E/V'CO_2$	<36	36–44	>44
Biomarkers	BNP	<50 ng·L ⁻¹	50–800 ng·L ⁻¹	>800 ng·L ⁻¹
	NT-proBNP	<300 ng·L ⁻¹	300–1100 ng·L ⁻¹	>1100 ng·L ⁻¹
Imaging	Echocardiography			
	RA area	<18 cm ²	18–26 cm ²	>26 cm ²
	TAPSE/sPAP	>0.32 mm·mmHg ⁻¹	0.19–0.32 mm·mmHg ⁻¹	<0.19 mm·mmHg ⁻¹
	PE	No	Minimal	Moderate or large
Imaging	cMRI			
	RVEF	>54%	37–54%	<37%
	SVI	>40 mL·m ⁻²	26–40 mL·m ⁻²	<26 mL·m ⁻²
	RVESVI	<42 mL·m ⁻²	42–54 mL·m ⁻²	>54 mL·m ⁻²
RHC	Haemodynamics			
	RAP	<8 mmHg	8–14 mmHg	>14 mmHg
	CI	≥2.5 L·min ⁻¹ ·m ⁻²	2.0–2.4 L·min ⁻¹ ·m ⁻²	<2.0 L·min ⁻¹ ·m ⁻²
	SVI	>38 mL·m ⁻²	31–38 mL·m ⁻²	<31 mL·m ⁻²
	S_{vO_2}	>65%	60–65%	<60%

ECS/ERS 4 risk-strata

Determinants of prognosis	Low	Intermediate-low	Intermediate-high	High
WHO-FC	I, II		III	IV
6MWD	>440 m	320–440 m	165–319 m	<165 m
BNP	<50 ng·L ⁻¹	50–199 ng·L ⁻¹	200–800 ng·L ⁻¹	>800 ng·L ⁻¹
NT-proBNP	<300 ng·L ⁻¹	300–649 ng·L ⁻¹	650–1100 ng·L ⁻¹	>1100 ng·L ⁻¹

ESC/ERS risk calculation

SPAHR/COMPERA 1.0		
Parameters		
Low risk 1 point	Intermediate risk 2 points	High risk 3 points

Overall risk = $\frac{\text{sum of the points}}{\text{n of parameters}}$

- 1.0–1.49 = Low risk
- 1.5–2.49 = Intermediate risk
- ≥2.5 = High risk

FPHR invasive

Low risk parameters	
WHO-FC	I–II
6MWD	>440 m
RAP	<8 mmHg
CI	≥2.5 L·min ⁻¹ ·m ⁻²

Low risk = 4 low risk parameters

FPHR noninvasive

Low risk parameters	
WHO-FC	I–II
6MWD	>440 m
BNP/NT-proBNP	<50/300 ng·L ⁻¹

Low risk = 3 low risk parameters

COMPERA 2.0

Parameters			
Low risk 1 point	Intermediate-low risk 2 points	Intermediate-high risk 3 points	High risk 4 points

Overall risk = $\frac{\text{sum of the points}}{\text{n of parameters}}$

- 1.0–1.49 = Low risk
- 1.5–2.49 = Intermediate-low risk

je klíčová pro léčebný algoritmus podle ESC/ERS a určuje postupy během p

Rizikové stratifikace:

lékařů používá hodnocení rizik, přičemž hlavní překážky jsou časová náročn
o elektronických zdravotních záznamů.

hodnocení rizika:

ily mezi hodnocením založeným na klinickém úsudku a hodnocením podle v
etrických nástrojů, což zdůrazňuje potřebu standardizace pomocí validovan

ři následném sledování:

e jsou nejvíce studována u pacientů s idiopatickou, dědičnou nebo léky ind
mitace u pacientů s kardiopulm. komorbiditami a vyššího věku (nutno zohl

Standardizované hodnocení funkčních omezení v každodenním životě lékařem

ale nemusí být způsobena PAH a jsou ovlivněna dalšími faktory, včetně věku, komorbidit, fyzické zdatnosti

všeobecně přijímaný návod, jak pacienty kategorizovat podle WHO-FC

pacienti mohou spadat do třídy WHO-FC I nebo II, přestože mají závažné hemodynamické postižení

í jako pro FC

měř normální hodnoty indikují dobře kompenzovanou funkci pravého srdce u PAH.

vřující hodnoty BNP/NT-proBNP (věk, nedávná fyzická aktivita, obezita, srdeční rytmus, funkce ledvin a s

skace rizika:

ové skóre zahrnující WHO-FC, 6MWD a BNP/NT-proBNP slouží jako základní nástroj pro
přežití

však **nejsou specifické** pro onemocnění, což může omezit jejich vhodnost pro rozhodov
morbiditami

kané z **hemodynamických měření a srdečního zobrazování** (např. echokardiografie nebo

držet **kategorii nízkého rizika úmrtí** (<5 % během 1 roku) definované splněním alespoň 40 m a BNP <50 ng/L nebo NT-proBNP <300 ng/L

ocenění rizika:

toje **nezohledňují komorbidity**, které mohou ovlivnit schopnost dosáhnout nízkého rizika. Některé studie naznačují, že rizikové skóre není vždy spolehlivým prediktorem klinického zhoršení.

hemodynamických parametrů (např. mPAP, PVR) a zlepšení funkce pravého srdce mohou být ukazatele. Úkazy jsou zatím omezené.

individualizovanou léčbu:



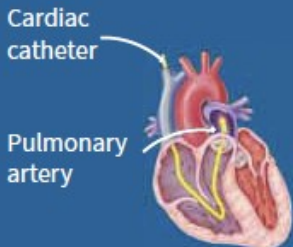
měla být **přizpůsobena individuálním charakteristikám** pacienta včetně typu PAH, závažnosti onemocnění a odpovědi na léčbu.

sažení nízkého rizika úmrtnosti při hodnocení validovaným multiparametrickým nástrojem.

hemodynamických a zobrazovacích parametrů (jako je echokardiografie a cMRI) do rozhodnutí o léčbě.

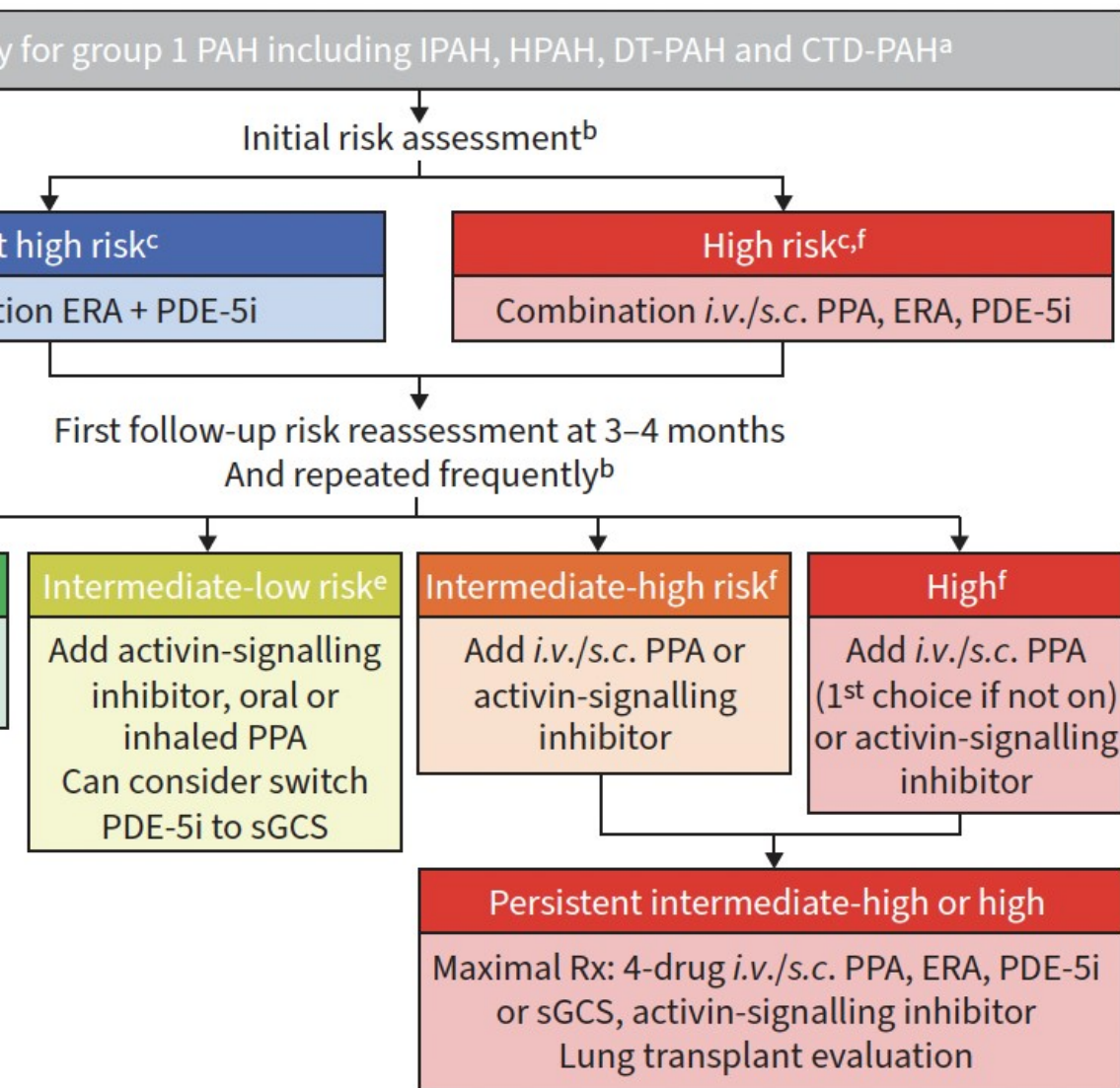
kumu:

řídění a sledování pacientů s nízkým rizikem úmrtí je klíčové pro dosažení cílů léčby.

Domain	Treatment goals	Comments	Limitations
Exercise tolerance 	6MWD >440 m WHO-FC I or II	Not disease-specific, potentially affected by conditions other than PAH	Goals may not be achievable in patients with other conditions limiting exercise capacity
RV function and strain 	BNP <50 ng·L⁻¹ NT-proBNP <300 ng·L⁻¹	Not disease-specific, potentially affected by conditions other than PAH	Goals may not be achievable in patients with interfering conditions
	Need for research prioritisation: RA area <18 cm ² TR, none or trace TAPSE/sPAP >0.32 mm·mmHg ⁻¹	Other imaging parameters from echocardiography and MRI are emerging	TAPSE/sPAP threshold requires further validation
Haemodynamics 	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 L·min⁻¹·m⁻² SVI >37 mL·m⁻² S_{vO₂} >65% PVR <5 WU	Uncertain added value in low-risk patients according to ESC/ERS 4 strata model PVR <5 WU treatment goal may not apply to patients with congenital heart disease	Established prognostic value; however, not necessarily independent of noninvasive parameters
	Need for research prioritisation: mPAP <30–35 mmHg PAC ≥2.5 mL·mmHg ⁻¹	With emerging therapies and effective combination treatment strategies, comprehensive haemodynamic assessment of treatment response is expected to play a prominent role in the	The proposed thresholds may be associated with long-term survival; however, this is not evidence-based and requires further validation

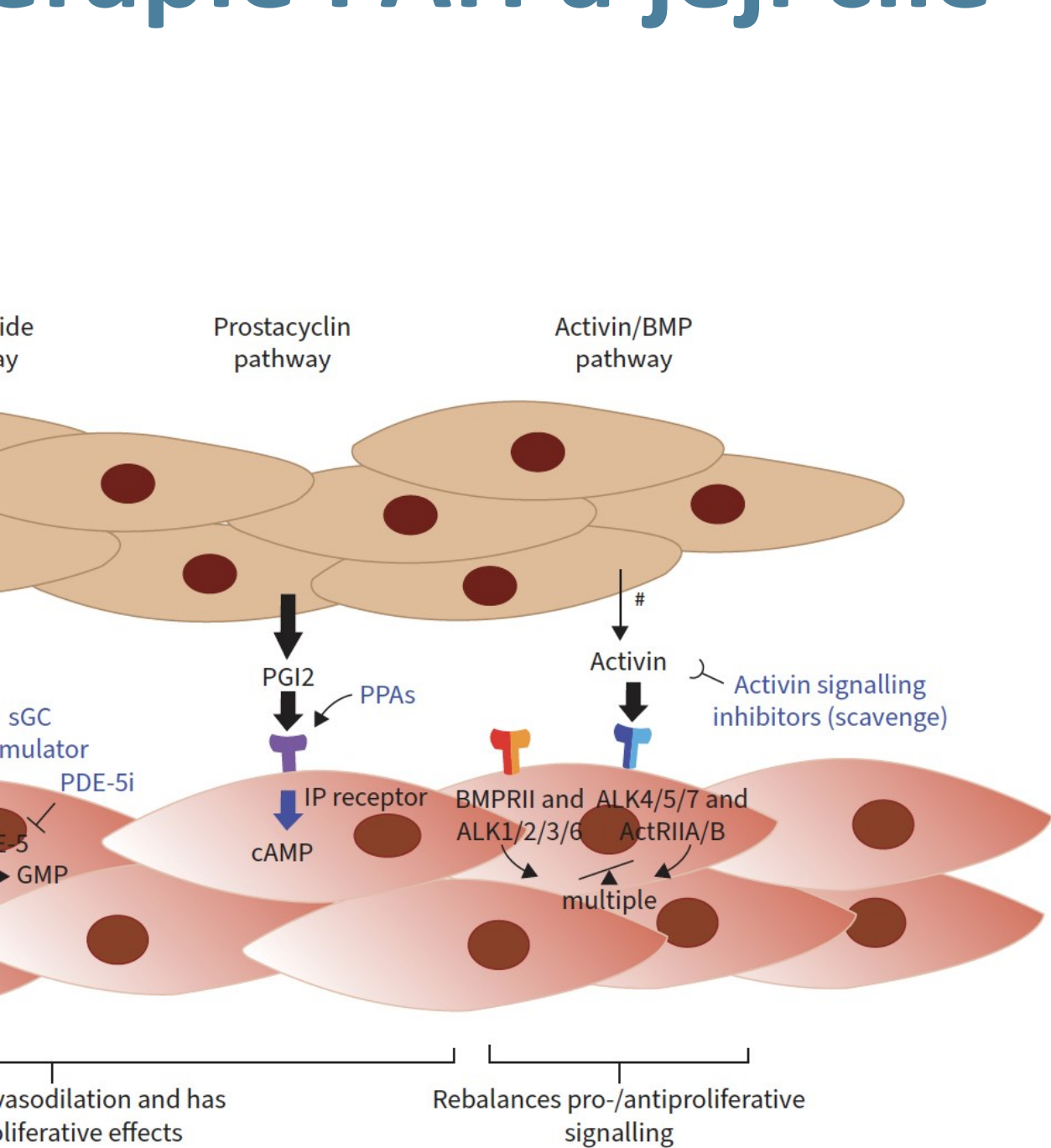
Group 1 pulmonary arterial hypertension

Man Gerges ^{1,3}, Zhi-Cheng Jing ^{1,4}, Stephen C. Mathai ^{1,5},
 ... ^{7,8} and Olivier Sitbon ^{1,9,10}



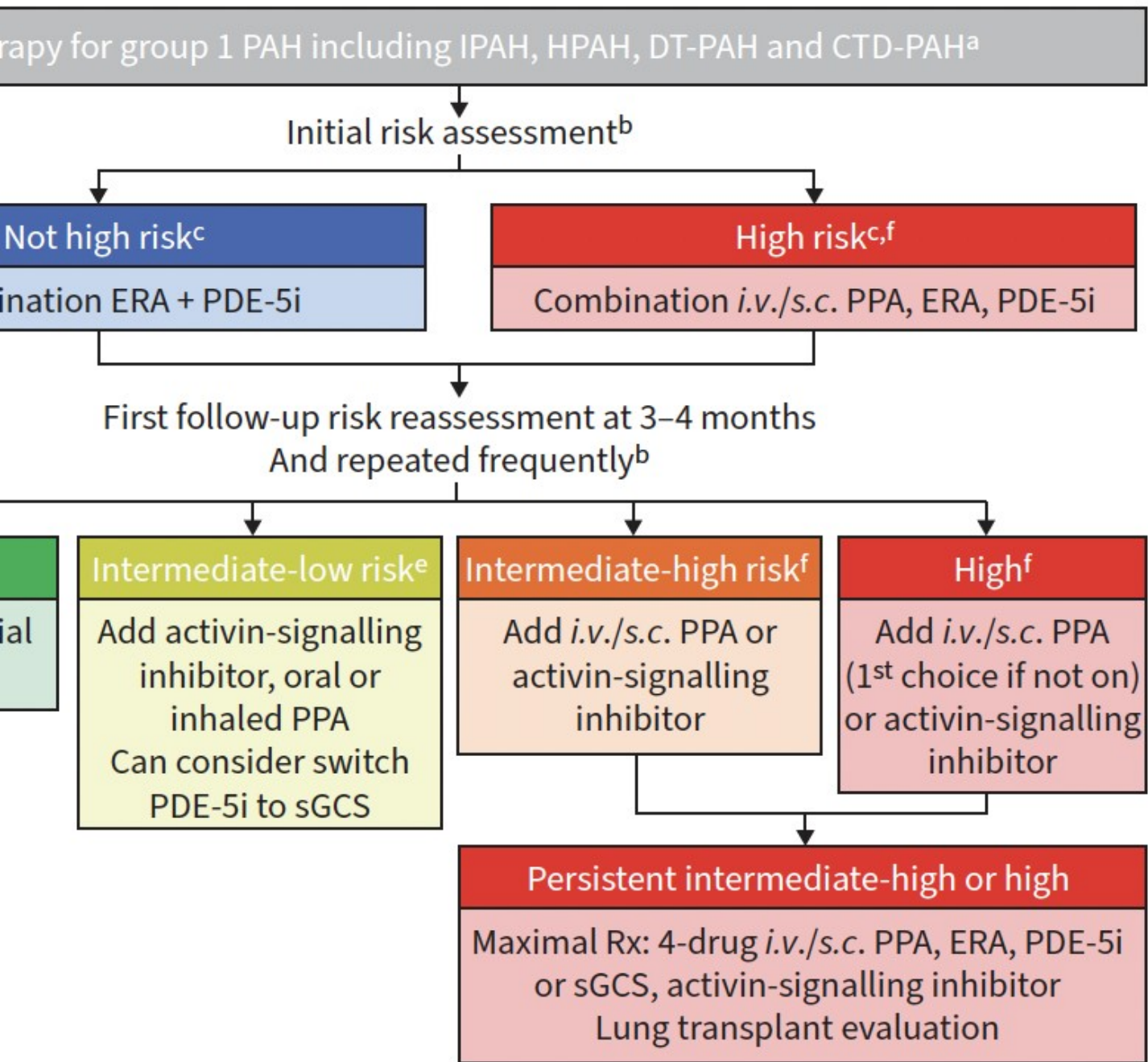
Treatment algorithm key points

- The treatment algorithm is intended for patients with confirmed group 1 PAH (phenotypically clear-cut, including **mPAP ≥25 mmHg and PVR >3 Wood Units** and no significant response on acute vasoreactivity testing). See text for treatment in PAH with complex phenotypes.
- Risk assessment** should be performed at baseline, within 3–4 months and periodically thereafter, and using FC, 6MWD and natriuretic peptides as a part of a validated risk calculator. Haemodynamics, RV imaging and other measures should be used to supplement risk assessment.
- Initial triple therapy** with an *i.v./s.c.* PPA is recommended in high-risk patients and may be considered in non-high risk with severe haemodynamics and/or poor RV function.
- Most **low-risk patients** at follow-up should continue initial therapy.
- Clinical trials with oral and inhaled treprostinil included **only patients on monotherapy**, while studies of selexipag and sotarcept included patients on combination therapy.
- Transplant referral** should be considered for select high-risk patients at diagnosis, and for



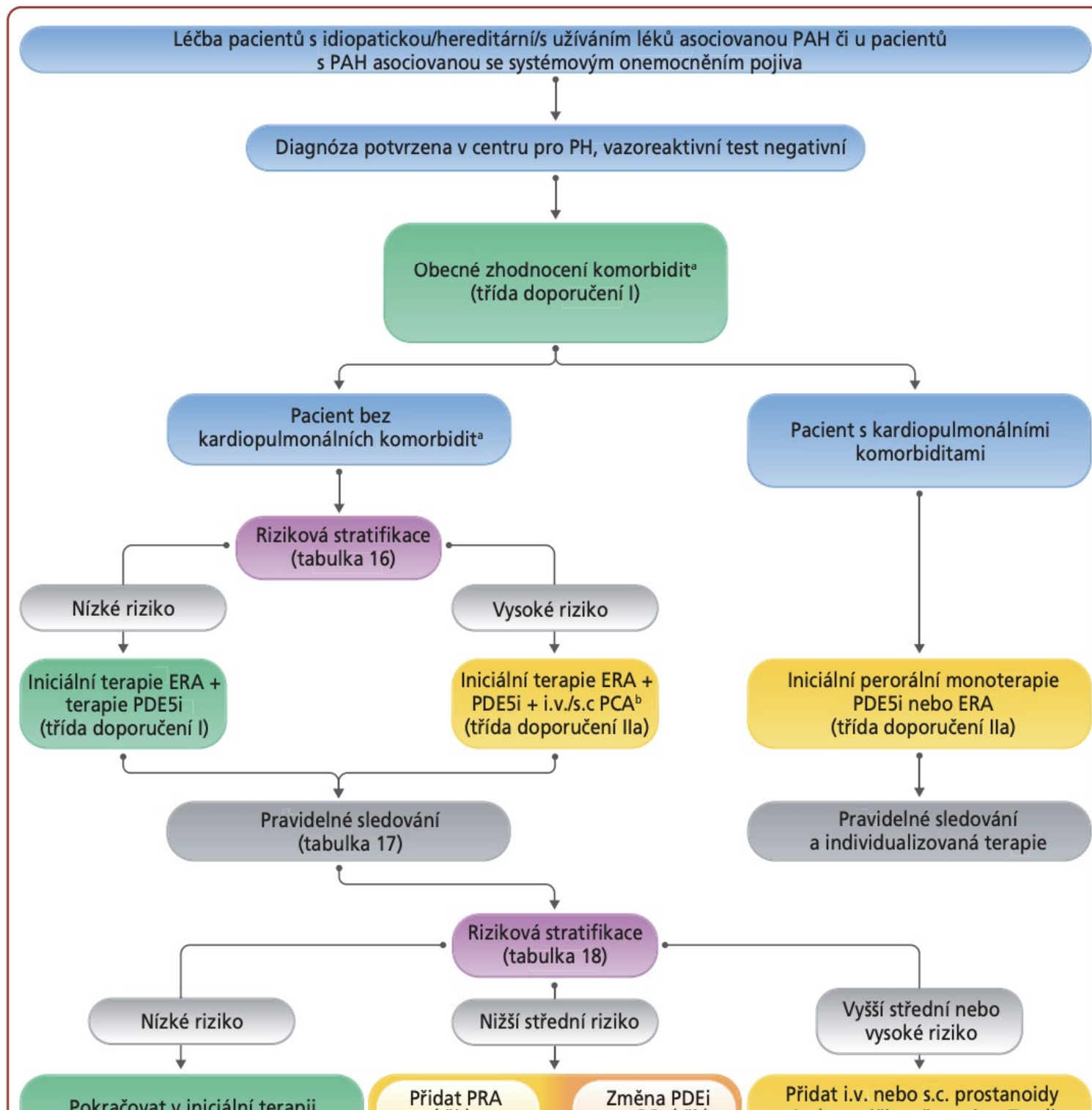
	Medications	Common adverse effects
Oral medications		
PDE-5i [18–21]	Sildenafil, tadalafil	Headache, flushing, dyspepsia, epistaxis
Guanylyl cyclase stimulators [22]	Riociguat	Headache, dyspepsia, dizziness, hypotension
Endothelin-1 receptor antagonists [21, 23–27]	Ambrisentan, bosentan, macitentan	Peripheral edema, nasal congestion, anaemia
Prostacyclin receptor agonists [28]	Selexipag	Prostanoid-type AEs
Prostanoids, <i>p.o.</i> [11, 29–32]	Treprostinil, beraprost	Prostanoid-type AEs
Inhaled medications		
Prostanoids, inhaled [33, 34]	Iloprost, treprostinil	Cough, prostanoid-type AEs
Parenteral medications		
Prostanoids, parenteral [35, 36]	Epoprostenol (<i>i.v.</i>), treprostinil (<i>i.v.</i> , <i>s.c.</i>)	Prostanoid-type AEs
Activin-signalling inhibitor [7, 8]	Sotatercept (<i>s.c.</i>)	Headache, diarrhoea, nosebleeds, bleeding, telangiectasia

PDE-5i: phosphodiesterase-5 inhibitor; SBP: systolic blood pressure; *p.o.*: per oral; *i.v.*: intravenous; *s.c.*: subcutaneous. #: highly reliable contraception and monthly childbearing potential due to risk of teratogenicity; †: when antagonists tend to be class effects, there is some variability in effects considered; ‡: prostanoid-type AEs include flushing, headache,



Treatment algorithm key points

- a. The treatment algorithm is intended for confirmed group 1 PAH (phenotypical including **mPAP ≥25 mmHg and PVR** and no significant response on acute vasoreactivity testing). See text for treatment in PAH phenotypes.
- b. **Risk assessment** should be performed within 3–4 months and periodically thereafter using FC, 6MWD and natriuretic peptide, a validated risk calculator. Haemodynamic imaging and other measures should be used to supplement risk assessment.
- c. **Initial triple therapy** with an *i.v./s.c.* PPA is recommended in high-risk patients and should be considered in non-high risk with severe haemodynamics and/or poor RV function.
- d. Most **low-risk patients** at follow-up should remain on initial therapy.
- e. Clinical trials with oral and inhaled treatment included **only patients on monotherapy**. Studies of selexipag and sotarcept included patients on combination therapy.
- f. **Transplant referral** should be considered for high-risk patients at diagnosis, and for intermediate-high and high-risk patients.



Recommended supportive measures [47–49]

Exercise training

Support

Vaccination against SARS-CoV-2, influenza, *Streptococcus pneumoniae* and consider vaccination

Diuretic treatment in patients with fluid retention

ECMO when arterial blood oxygen pressure is consistently <8 kPa (60 mmHg)

Check iron status in patients with iron-deficiency anaemia

Contraception during pregnancy

Contraceptive advice

Contraceptive counselling

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; RSV: respiratory syncytial virus; COVID-19: coronavirus disease 2019.

filů:

zažení nízkého rizikového profilu (<5% úmrtnost během 1 roku), s doporučením na agresivní kombinovanou léčbu.

y:

ni terapie zaměřená na čtyři klíčové signální cesty (endothelin-1, oxid dusnatý, prostacyklin a aktivin/BMP-2).
ý inhibitor signalizace aktivinu, je přidán jako čtvrtá možnost a poskytuje nové terapeutické příležitosti.

hájení kombinované terapie od diagnózy, která vykazuje vyšší účinnost než monoterapie.

čbě:

něly být přizpůsobeny individuálním potřebám pacienta, včetně faktorů jako věk, komorbidity a specifické

ní a riziková stratifikace:

vá klasifikace rizika (nízké, středně nízké, středně vysoké a vysoké riziko) je integrována do léčebného algoritmu pro pacienty s vyšším rizikem.

dobé studie, které mají za cíl lépe porozumět přínosům a bezpečnostním profilům nových léků, jako je so

DĚKUJEME ZA POZORNOST

FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci