

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

**Postgraduální doktorské studium v biomedicině**

**Oborová rada: Experimentální chirurgie**

**předseda: prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.**



**MUDr. Matúš Nižnanský**

**Prognostické faktory chirurgické léčby chronické  
tromboembolické plicní hypertenze**

**Prognostic factors of surgical treatment of chronic  
thromboembolic pulmonary hypertension**

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.

Konzultant: prof. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D.

Praha, 2022

## **Čestné prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne

---

MUDr. Matúš Nižnanský

**Identifikační záznam:**

NIŽNANSKÝ, Matúš. *Prognostické faktory chirurgické léčby chronické tromboembolické plicní hypertenze. [Prognostic factors of surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension]*. Praha, 2022. Počet stran 117, počet příloh 4. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie. Školitel: Lindner, Jaroslav.

# Obsah

Obsah.....	1
Poděkování .....	4
Souhrn .....	5
Summary .....	7
Seznam použitých zkratk (seřazeno abecedně) .....	9
1. Úvod do problematiky.....	11
1.1. Chronická tromboembolická plicní hypertenze.....	11
1.1.1. Úvod.....	11
1.1.2. Patofyziologie.....	11
1.1.3. Epidemiologie .....	12
1.1.4. Klinický obraz .....	13
1.1.5. Diagnostický proces .....	13
1.1.6. Možnosti terapie .....	17
1.1.7. Endarterektomie plicnice.....	21
1.1.8. Chirurgická klasifikace CTEPH.....	24
1.1.9. Výsledky PEA.....	27
1.2. Reziduální plicní hypertenze po PEA.....	30
1.2.1. Úvod.....	30
1.2.2. Predikce reziduální plicní hypertenze po PEA.....	31
1.2.3. Možnosti terapie reziduální plicní hypertenze .....	32
2. Hypotézy a cíle práce .....	33
2.1. Hypotézy práce .....	33
2.2. Cíle práce.....	33
3. Role CT angiografie plicních tepen v predikci reziduální plicní hypertenze u pacientů po endarterektomii plicnice.....	34

3.1.	Design studie .....	34
3.2.	Studijní populace .....	34
3.3.	Sběr dat .....	34
3.5.	Metodika měření v CT obrazech .....	36
3.7.	Statistická analýza .....	40
3.8.	Výsledky .....	41
3.8.1.	Charakteristiky studijní populace .....	41
3.8.2.	Analýza predikce reziduální plicní hypertenze .....	43
3.8.3.	Analýza predikce poklesu PASP .....	44
3.8.4.	Aortopulmonální index .....	45
3.8.5.	Funkční třída NYHA .....	46
3.8.6.	6MWT .....	47
3.9.	Diskuze .....	48
3.10.	Závěr .....	51
4.	Srovnání chirurgických klasifikací v predikci reziduální plicní hypertenze a vývoje klinického stavu pacientů po PEA .....	52
4.1.	Design studie .....	52
4.2.	Studijní populace .....	52
4.3.	Sběr dat .....	52
4.4.	Zpracování dat a statistická analýza .....	53
4.5.	Metodika klasifikace odstraněných plicnicových endarterií .....	53
4.6.	Výsledky .....	54
4.6.1.	Charakteristiky studijní populace .....	54
4.6.2.	Zastoupení pacientů dle stupňů Jamiesonovy a UCSD klasifikace u pooperačně sledovaných parametrů .....	57
4.6.3.	Prediktivní hodnota Jamiesonovy a UCSD klasifikace .....	60
4.7.	Diskuze .....	63
4.8.	Závěr .....	64

5.	Závěrečné shrnutí .....	65
6.	Literatura (seřazeno abecedně).....	66
7.	Vlastní publikační aktivita .....	81
7.1.	Publikace ve vztahu k tématu disertační práce .....	81
7.2.	Ostatní publikace .....	81
8.	Přílohy .....	83

## Poděkování

Poděkovat bych chtěl především mému školiteli prof. MUDr. Jaroslavu Lindnerovi, CSc. za možnost být součástí jeho týmu chirurgické léčby plicní hypertenze a za podnícení zájmu a příležitost podílet se na výzkumné činnosti v této oblasti. Chci mu poděkovat za veškerou podporu, vedení a také za pomoc při sloučení odborné práce s výzkumem a studiem.

Dále bych chtěl poděkovat školiteli-konzultantovi prof. MUDr. Pavlu Jansovi, Ph.D. za cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích ohledně publikací a mé disertační práce. MUDr. Janu Kavanovi a MUDr. Patriku Matrasovi bych rád poděkoval za pomoc při tvorbě metodiky měření v CT obrazech a za následnou kontrolu výsledků.

Chtěl bych poděkovat celému týmu pečujícímu o pacienty s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí, zvláště MUDr. Davidu Ambrožovi za pomoc při sběru dat z pooperačního sledování pacientů.

Za statistické zpracování dat použitých v této práci patří velké poděkování Mgr. Petře Zemánkové, Ph.D.

V neposlední řadě bych rád poděkoval své rodině. Rodičům, prarodičům a bratrovi za vytvoření pozitivního vztahu k vzdělání a k vědě, který jsem díky jejich podpoře mohl rozvíjet. Mé manželce a dětem chci vyjádřit obrovskou vděčnost za veškerou podporu a trpělivost a za vytvoření úžasného zázemí, díky kterému mohla tato práce vzniknout.

## Souhrn

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je onemocnění charakterizované vzestupem tlaku v plicním řečišti na podkladě intraluminálně organizovaných trombů, stenóz a uzávěrů jednotlivých větví plicnice a periferní cévní remodelace. Jedná se o chronickou komplikaci akutní plicní embolie. Důsledkem obstrukce plicnice je vzestup plicní vaskulární rezistence (PVR) vedoucí k zatížení pravé komory srdeční a k pravostrannému srdečnímu selhání. Metodou volby v léčbě pacientů s CTEPH je chirurgická endarterektomie plicnice (PEA), výkon prováděný v hluboké hypotermii, v cirkulační zástavě. Pacienti s periferním typem postižení, u nichž nález není operabilní, a zároveň pacienti po PEA s reziduální plicní hypertenzí, jsou indikováni k balónkové plicní angioplastice (BPA) a ke specifické vasodilatační terapii. V indikovaných případech lze uvažovat o transplantaci plic.

I přes vysokou efektivitu PEA je nemalá část pacientů, u kterých i po chirurgické terapii přetrvává zvýšený tlak v plicním řečišti, který hraje klíčovou roli v pooperační mortalitě a morbiditě. Incidence reziduální plicní hypertenze se v literatuře uvádí v rozmezí 16-51 %. Tato skutečnost vede ke snaze o nalezení nástrojů k predikci vzniku reziduální plicní hypertenze po PEA. Cílem této práce bylo ověřit možnost predikce klinického a hemodynamického vývoje u pacientů po PEA na základě analýzy předoperační CT angiografie plicních tepen (CTPA) a také na základě peroperační klasifikace odstraněného plicního endarteria (dle Jamiesona a dle UCSD).

V naší práci jsme prokázali, že parametry z měření plicních tepen v předoperačních obrazech z CTPA je možné použít v klinické praxi u pacientů s CTEPH k predikci reziduální plicní hypertenze po PEA. Zjistili jsme, že nejlepším prediktorem ze sledovaných parametrů je aortopulmonální index (poměr velikosti průměru ascendentní, případně descendentní aorty a velikosti průměru kmene plicnice měřené v axiálních řezech v úrovni bifurkace kmene plicnice, kolmo na dlouhou osu tepny), pomocí kterého je možné predikovat jak přítomnost reziduální plicní hypertenze po PEA, tak efekt této chirurgické léčby charakterizovaný poklesem systolického tlaku v plicnici. Dále jsme zjistili, že nižší hodnota aortopulmonálního indexu ( $\leq 0,88$  v případě poměru k velikosti ascendentní a  $\leq 0,64$  v případě poměru k velikosti descendentní aorty) predikuje lepší výsledek chirurgické léčby CTEPH. Tato zjištění je možné aplikovat v klinické praxi v indikační rozvaze u hraničních pacientů (jak z pohledu splnění indikačních kritérií, tak z pohledu únosnosti rizika operace) a také může vést k přesnějšímu



pooperačnímu sledování rizikových pacientů s cílem časného odhalení přítomnosti reziduální plicní hypertenze a její terapie.

Dále jsme prokázali že obě v klinické praxi běžně používané chirurgické klasifikace endarteria odstraněného z plicních tepen při PEA (Jamiesonova klasifikace a UCSD klasifikace) mají prediktivní hodnotu ve vztahu k hemodynamickým a klinickým pooperačním parametrům. Při snaze o porovnání prediktivní hodnoty obou klasifikací jsme zjistili, že každá z uvedených klasifikací je lepším prediktorem pro určité sledované parametry (Jamiesonova klasifikace pro predikci systolického a středního tlaku v plicnici, UCSD klasifikace pro predikci plicní vaskulární rezistence, pooperačního krvácení do dýchacích cest, časné nemocniční mortality a dlouhodobého přežití pacientů). Při analýze kumulativní prediktivní hodnoty obou klasifikací se nicméně nepotvrdila superiorita ani jedné z klasifikací. Klinická aplikace prediktivní hodnoty těchto klasifikací je předmětem dalšího výzkumu.

Zjištění, která tato práce přinesla, by se měly stát příspěvkem do komplexní mozaiky obrazu pacientů s CTEPH a pomoci tak k lepším výsledkům jejich léčby.

**Klíčová slova:** chronická tromboembolická plicní hypertenze, endarterektomie plicnice, CT angiografie, reziduální plicní hypertenze, aortopulmonální index, endarterium, Jamiesonova klasifikace, UCSD klasifikace

## Summary

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a disease characterized by increased pulmonary artery pressure. It is caused by intraluminal thrombi organisation, stenoses and occlusions of pulmonary artery and its branches and peripheral vascular remodeling. It is a chronic complication of acute pulmonary embolism. The obstruction of pulmonary artery branches increases pulmonary vascular resistance (PVR) and this leads to the right ventricular overload and right-sided heart failure. The treatment of choice is surgical pulmonary endarterectomy (PEA), a procedure that is performed in deep hypothermic cardiac arrest. Patients with peripheral type of CTEPH, who are not indicated for operation and also patients with residual pulmonary hypertension after PEA can be indicated for specific vasodilatation therapy. In indicated cases the treatment may involve the balloon pulmonary angioplasty or lung transplantation.

Despite the high effectivity of PEA, there is a number of patients, whose pulmonary arterial pressure remains high and this plays a key role in postoperative mortality and morbidity. Incidence of residual pulmonary hypertension is according to literature between 16 and 51%. This leads to a pursuit of finding possible tools to predict residual pulmonary hypertension after PEA. The aim of this work was to evaluate the possibility of prediction of clinical and hemodynamic outcome of patients after PEA by using analysis of preoperative CT pulmonary angiography (CTPA) and also by using peroperative classification of pulmonary endarterium removed during PEA (according to Jamieson and UCSD).

We have proven that the diameter of pulmonary artery and its indices measured in preoperative CTPA images can be used for prediction of residual pulmonary hypertension after PEA. We have found out that the best predictor out of all analysed parameters is the aortopulmonary index (the ratio between the diameter of ascending or descending aorta and the diameter of the main pulmonary artery measured at the level of its bifurcation, perpendicular to its long axis, on an axial slices). The aortopulmonary index can be used for prediction of residual pulmonary hypertension after PEA and also for the prediction of the effect of PEA characterised by the pulmonary artery systolic pressure decrease.

We have also found out that the lower value of aortopulmonary index ( $\leq 0,88$  when indexed to the diameter of ascending aorta and  $\leq 0,64$  when indexed to the diameter of descending aorta) is associated with a better result of surgical treatment of CTEPH. These findings can be used in clinical practice in the indication process of borderline patients (regarding both meeting the indication criteria and surgical risk stratification) and can lead to a better follow up with aim

for early identification of the presence of residual pulmonary hypertension and for early initiation of its treatment.

We have also proven that both classifications of pulmonary endarterium removed during PEA that are currently used (Jamieson classification and UCSD classification) have predictive value regarding postoperative hemodynamic and clinical parameters. When comparing the predictive value of both classifications, we found out that each of them is a better predictor for some parameters (Jamieson's classification in prediction of pulmonary artery systolic and mean pressure, UCSD classification in prediction of pulmonary vascular resistance, postoperative endobronchial bleeding, early hospital mortality and long-term survival). The analysis of cumulative predictive value of both classifications, however, did not prove superiority of any of them. The clinical application of predictive values of these classifications is a matter of further research.

The findings presented in this work should become one of the pieces in the complex mosaic image of patients with CTEPH and thus help to improve the results of their treatment.

**Key words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, computed tomography angiography, residual pulmonary hypertension, aortopulmonary index, endarterium, Jamieson classification, UCSD classification

## Seznam použitých zkratek (seřazeno abecedně)

Ao	ascendentní aorta
Ao/PA	aortopulmonální index (indexovaný na velikost ascendentní aorty)
BMI	body mass index
BPA	balónková plicní angioplastika
BSA	povrch těla
CI	srdeční index
CO	srdeční výdej
CTEPH	chronická tromboembolická plicní hypertenze
CTPA	CT angiografie plicních tepen
DAo	descendentní aorta
DAo/PA	aortopulmonální index (indexovaný na velikost descendentní aorty)
DHCA	cirkulační zástava v hluboké hypotermii
DOAC	přímá orální antikoagulancia
DSA	digitální subtrakční angiografie
ESC	Evropská kardiologická společnost
ERS	Evropská respirační společnost
HU	Hounsfieldova jednotka
INR	international normalized ratio
LPA	levá větev plicnice
MO	mimotělní oběh
NIRS	blízko-infračervená spektroskopie
NO	oxid dusnatý
NT-proBNP	N-terminální natriuretický propeptid typu B
NYHA	New York Heart Association
PA	kmen plicnice
PAH	plicní arteriální hypertenze
PAMP	střední tlak v plicnici
PaO <sub>2</sub>	parciální tlak kyslíku
PASP	systolický tlak v plicnici
PAWP	tlak v zaklínění
PEA	endarterektomie plicních tepen
PEEP	pozitivní tlak na konci výdechu

PVR	plicní vaskulární rezistence
RPA	pravá větev plicnice
6MWT	test šestiminutovou chůzí
TRmax	maximální trikuspidální regurgitace
UCSD	University of California San Diego
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice
VKA	antagonista vitamínu K
WHO	světová zdravotnická organizace
WU	Woodova jednotka

# 1. Úvod do problematiky

## 1.1. Chronická tromboembolická plicní hypertenze

### 1.1.1. Úvod

CTEPH je chronické onemocnění definované vzestupem středního tlaku v plicním řečišti  $\geq 25$  mmHg. CTEPH je třetí nejčastější příčinou chronické plicní hypertenze. Jedná se o chronickou komplikaci akutní plicní embolie u pacientů, u kterých trombolytická anebo antikoagulační terapie nevede ke kompletnímu rozpuštění trombotických hmot a dochází k jejich intraluminální organizaci s následným vznikem stenóz a uzávěrů jednotlivých větví plicnice. Zároveň dochází k periferní cévní remodelaci a oba tyto mechanismy vedou k vzestupu plicní vaskulární rezistence. Jako chronická tromboembolická plicní nemoc se označuje stav spojený s obdobným nálezem v plicních cévách a obdobnými příznaky jako u CTEPH, ale bez přítomnosti plicní hypertenze.

### 1.1.2. Patofyziologie

Patofyziologie CTEPH souvisí s akutní plicní embolií, tento vztah nicméně zatím nebyl zcela objasněn. Absence rozpuštění embolizovaných trombotických hmot, ke kterému jinak dochází u většiny pacientů po plicní embolii, není totiž jediným vysvětlením vzniku onemocnění.

Anamnéza plicní embolie chybí u více než 20 % nemocných s CTEPH (Kim et al., 2013). Teorie opakovaných embolizací do plic rovněž nejsou spolehlivým vysvětlením vzniku CTEPH, jelikož za recidivy plicní embolie jsou často mylně považovány epizody dušnosti, což je většinou v rozporu se stacionárním nálezem na plicní perfuzní scintigrafii. Je tedy zřejmé, že v patofyziologii vzniku CTEPH se musí kromě embolizačního mechanismu uplatňovat i mechanismus neembolizační. V souvislosti s CTEPH jsou anatomicky popisovány 2 různé mechanismy cévních lézí, které se společně podílejí na vzestupu PVR. Prvním mechanismem je vznik stenóz a obstrukcí větví plicnice nerozpuštěným a do cévní stěny organizovaným, embolizovaným materiálem. Zde se uplatňuje lokální zánět, sekundární in situ trombotizace a genetická predispozice cévního endotelu (Humbert et al., 2019). Druhým mechanismem je sekundární mikrovaskulopatie, která způsobuje rozvoj remodelačních změn v oblasti zejména malých plicních cév. Sekundární mikrovaskulopatie postihuje stěnu plicních tepen muskulárního typu, jejichž lumen má průměr 50-500  $\mu\text{m}$  a léze jsou histologicky podobné

arteriopatii u PAH. Tyto léze se dominantně vyskytují v oblastech plic nepostížených primárně embolizovanými hmotami. V případě přítomnosti obstrukce proximálních větví plicnice dochází k redistribuci krevního toku do neobturovaných částí plicního řečiště. V těchto oblastech se tak zvyšuje průtok a tlak a zvyšuje se také smykové napětí endotelu (Moser KM, Bloor CM, 1993). Přítomnost sekundární mikrovaskulopatie u pacientů s CTEPH může být jedním z vysvětlení pro perzistující a rekurentní plicní hypertenzi a pro nedostatečný efekt PEA (Simonneau et al., 2017) a také podporuje opodstatněnost použití specifické farmakoterapie schválené pro pacienty s PAH. Také rozvoj reperfuzního plicního edému u pacientů po PEA a BPA může souviset s obnovou průtoku v dříve uzavřených částech plic, které jsou postiženy mikrovaskulopatií.

V důsledku obstrukce plicních tepen dochází k vzestupu tlaku v plicním řečišti, k vzestupu PVR a následně k dilataci a dysfunkci pravé komory srdeční. Ačkoliv je pravá komora u pacientů s CTEPH vystavena podobným podmínkám jako u PAH, její adaptace je vyjádřena v daleko menší míře (Axell et al., 2017). Dokazují to data z hemodynamických srovnání, kdy u pacientů s CTEPH je při srovnatelné hodnotě PVR nižší PAMP (Polanowski et al., 2000, Quarck et al., 2009). Je to způsobeno vyšším průměrným věkem pacientů s CTEPH a také výrazně rychlejším vznikem tlakového přetížení – často akutně v souvislosti s plicní embolií. Naproti tomu vlivem snížení tlakového přetížení po úspěšné PEA dochází u pacientů s CTEPH k redukci velikosti pravé komory a k obnovení její systolické funkce (Menzel et al., 2000).

U pacientů s CTEPH je známý vyšší výskyt prokoagulačních stavů (např. vyšší hladina antifosfolipidových protilátek, přítomnost lupus antikoagulans).

### 1.1.3. Epidemiologie

Prevalence CTEPH se v literatuře uvádí v relativně širokém rozmezí. Asi nejpřesnější údaje poskytují národní registry plicní hypertenze, které uvádějí prevalenci v rozmezí od 3 do 38 nemocných na milión obyvatel (Escribano-Subias et al., 2012, Gibbs S., 2019). CTEPH je považovaná za chronickou komplikaci akutní plicní embolie. Anamnéza plicní embolie je přítomná v evropské a severoamerické populaci u 50-70 % pacientů s CTEPH (Moser et al., 1992, Pepke-Zaba et al., 2011, Lang et al. 2014). Naproti tomu japonští autoři uvádějí anamnézu plicní embolie u pouze 15 % pacientů s CTEPH (Ogawa et al., 2017) a předpokládají zcela jiný fenotyp CTEPH v asijské populaci, která se liší také vyšším výskytem CTEPH u žen, menší incidencí koagulopatií a menší incidencí přítomnosti čerstvých trombů v odstraněném plicním endarteriu (Chausheva et al., 2019). Kumulativní incidence CTEPH po akutní plicní embolii je

uváděna v rozmezí od 0,1 % do 12 % v prvních 2 letech po prodělání symptomatické plicní embolie (Pengo et al., 2004, Golpe et al., 2010, Guerin et al., 2014, Simonneau et al., 2017, Ende-Verhaar et al., 2017). Meta-analýza vypracovaná týmem z Leidenské Univerzity, která zahrnovala celkem 16 studií a v nich 4047 pacientů po plicní embolii, kteří byli sledováni po dobu nejméně 2 let, prokázala celkovou incidenci CTEPH 0,56 %. Nicméně, u přeživších pacientů byla incidence 3,2 % a 2,8 % u pacientů, kteří přežili akutní plicní embolii bez závažných následných komorbidit. Autoři na základě toho navrhli pro klinickou praxi uvádět incidenci CTEPH u přeživších pacientů po plicní embolii na úrovni 3 % (Ende-Verhaar et al., 2017).

V České republice byla v letech 2006-2016 kumulativní incidence CTEPH 4,47 pacientů na milión obyvatel za rok. Prevalence v roce 2016 byla 37,43 pacientů na milión obyvatel (Jansa et al., 2021)

CTEPH je 3. nejčastější příčinou chronické plicní hypertenze a v klasifikaci plicní hypertenze se řadí do 4. skupiny, do níž jsou zahrnuty i další příčiny obstrukce plicních cév, jako angiosarkom, jiné intravaskulární tumory, arteritidy, vrozené stenózy plicnice a parazitární onemocnění (Kim et al., 2013, Aschermann et al., 2013).

#### 1.1.4. Klinický obraz

Příznaky CTEPH se u pacientů po prodělané akutní plicní embolii typicky začínají projevovat po bezpříznakovém období, které může trvat měsíce až roky. Jindy lze pozorovat perzistenci příznaků od prodělané plicní embolie bez jakéhokoli bezpříznakového období. U pacientů bez anamnézy plicní embolie jsou to právě tyto příznaky, které by měly vést k podezření na onemocnění a k dovyšetření. Symptomatologie pacientů s CTEPH je identická jako u jiných forem chronické plicní hypertenze a zahrnuje zejména progredující námahovou dušnost, únavu, presynkopy až synkopy, sníženou fyzickou výkonnost. Mohou se objevit i bolesti na hrudi. V pokročilém stadiu onemocnění dochází k otokům dolních končetin, zvýšené náplni krčních žil a k cyanóze.

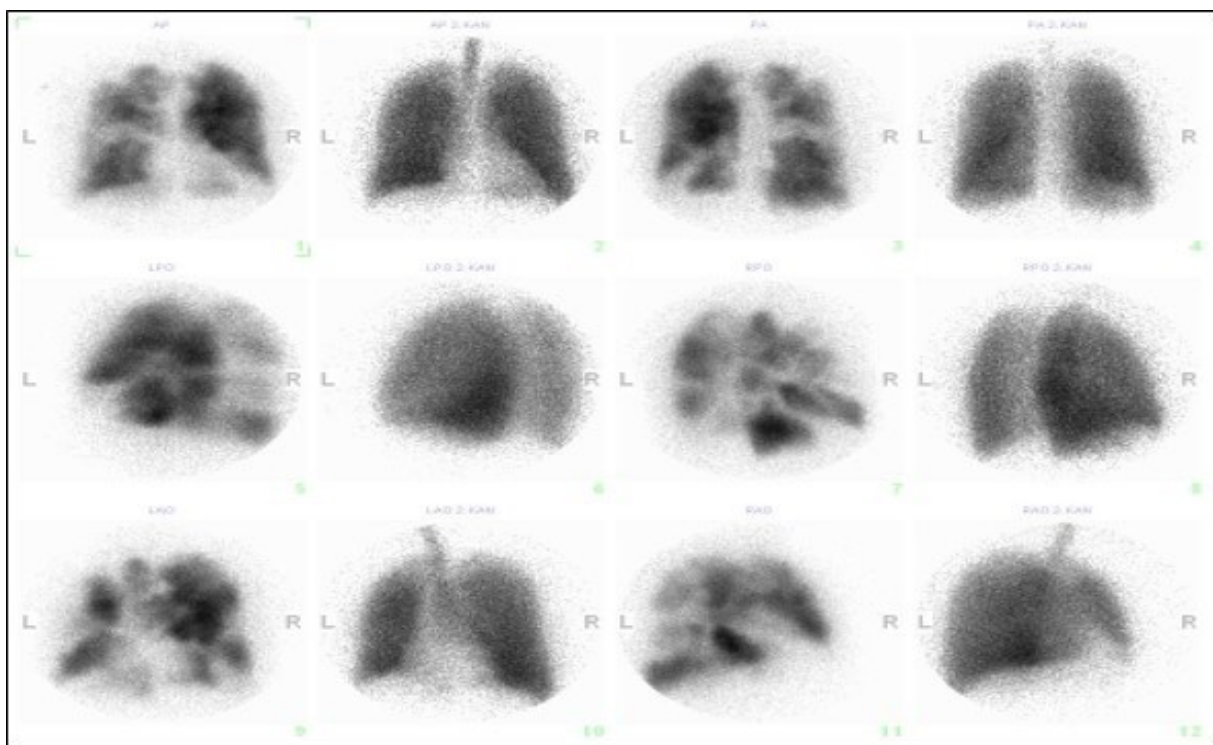
#### 1.1.5. Diagnostický proces

Základní vyšetřovací metodou vedoucí k podezření na CTEPH je echokardiografické vyšetření, které prokáže známky plicní hypertenze. Echokardiografie by měla být provedena u všech pacientů na konci hospitalizace pro akutní plicní embolii. Při průkazu plicní hypertenze je nutno nemocného opět vyšetřit během 3–6 měsíců. Pokud nález plicní hypertenze není vysvětlitelný



srdečním nebo plicním onemocněním, měl by pacient podstoupit ventilačně-perfuzní scintigrafii plic (Obrázek 1). Normální nálezy na ventilačně-perfuzní scintigrafii plic diagnózu CTEPH prakticky vylučuje a to se senzitivitou 90-100 % a specificitou 94-100 % (Tunariu et al., 2007, He et al. 2012). Studie autorů z Velké Británie prokázala u pacientů s potvrzenou diagnózou CTEPH výrazně vyšší senzitivitu plicní scintigrafie (97,4 %) ve srovnání s CTPA (51 %) (Tunariu et al., 2007). Tento rozdíl se, nicméně, s rozvojem technologie CT přístrojů a zpracování pořízených dat výrazně snížil. To potvrzuje i novější studie čínských autorů, která prokázala vysokou přesnost v detekci CTEPH u obou metod: pro plicní scintigrafii 100 % senzitivitu a 93,7 % specificitu, pro CTPA 96,1 % senzitivitu a 95,2 % specificitu (He et al. 2012). Ventilačně-perfuzní scintigrafie plic však i nadále zůstává preferovanou iniciální zobrazovací metodou pro screening CTEPH, především pro jednoduchost jejího hodnocení. (Kim et al., 2013, McLaughlin et al., 2013)

**Obrázek 1:** Ventilační a perfuzní scintigrafie plic u nemocného s CTEPH zobrazující četné defekty v přítomnosti radiofarmaka na perfuzních scanech oboustranně

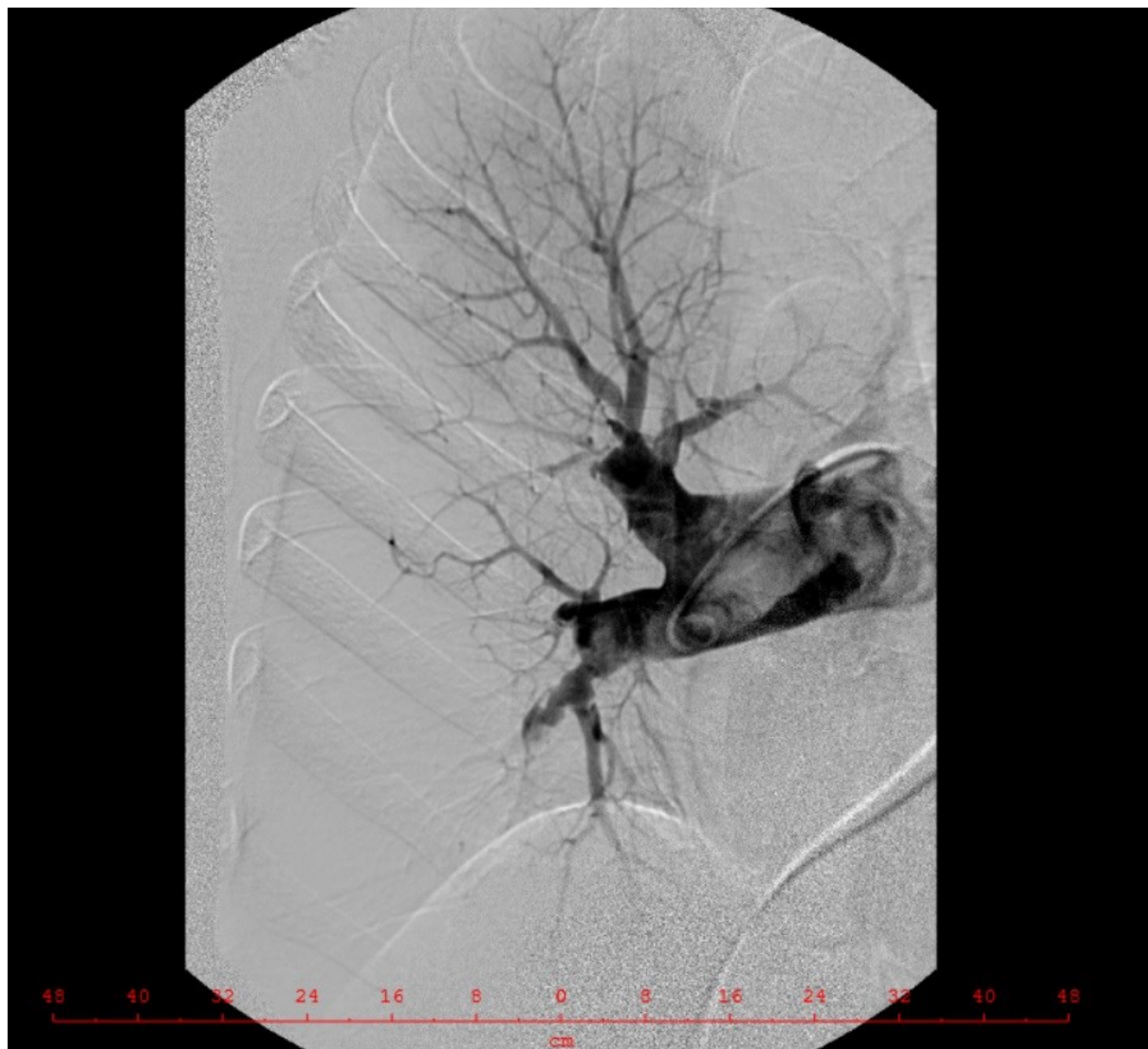


Zdroj: VFN v Praze

V případě pozitivního nálezu na ventilačně-perfuzní scintigrafii plic by měl být pacient referován do centra zabývajícího se diagnostikou a léčbou plicní hypertenze k dovyšetření.

Provedení dalších podrobných vyšetření by měla předcházet nejméně 3měsíční účinná antikoagulační terapie. U pacientů po plicní embolii s perzistencí symptomů podezřelých z plicní hypertenze, stejně jako u asymptomatických jedinců po plicní embolii, kteří mají rizikový profil pro rozvoj CTEPH, pátráme po této komplikaci plicní embolie aktivně. Zlatým standardem pro zobrazení morfologie plicních tepen u pacientů s CTEPH je konvenční DSA plicních tepen (Obrázek 2), která je nezbytná pro posouzení lokalizace obstrukcí a stenóz plicního řečiště, a tedy i pro posouzení vhodnosti pacienta k chirurgickému řešení. Angiografie se provádí současně s pravostrannou srdeční katetrizací, která umožňuje posouzení hemodynamických parametrů. Nezbytná je rovněž selektivní koronarografie.

**Obrázek 2:** Angiogram zobrazující anatomicky operabilní nález u nemocného s CTEPH

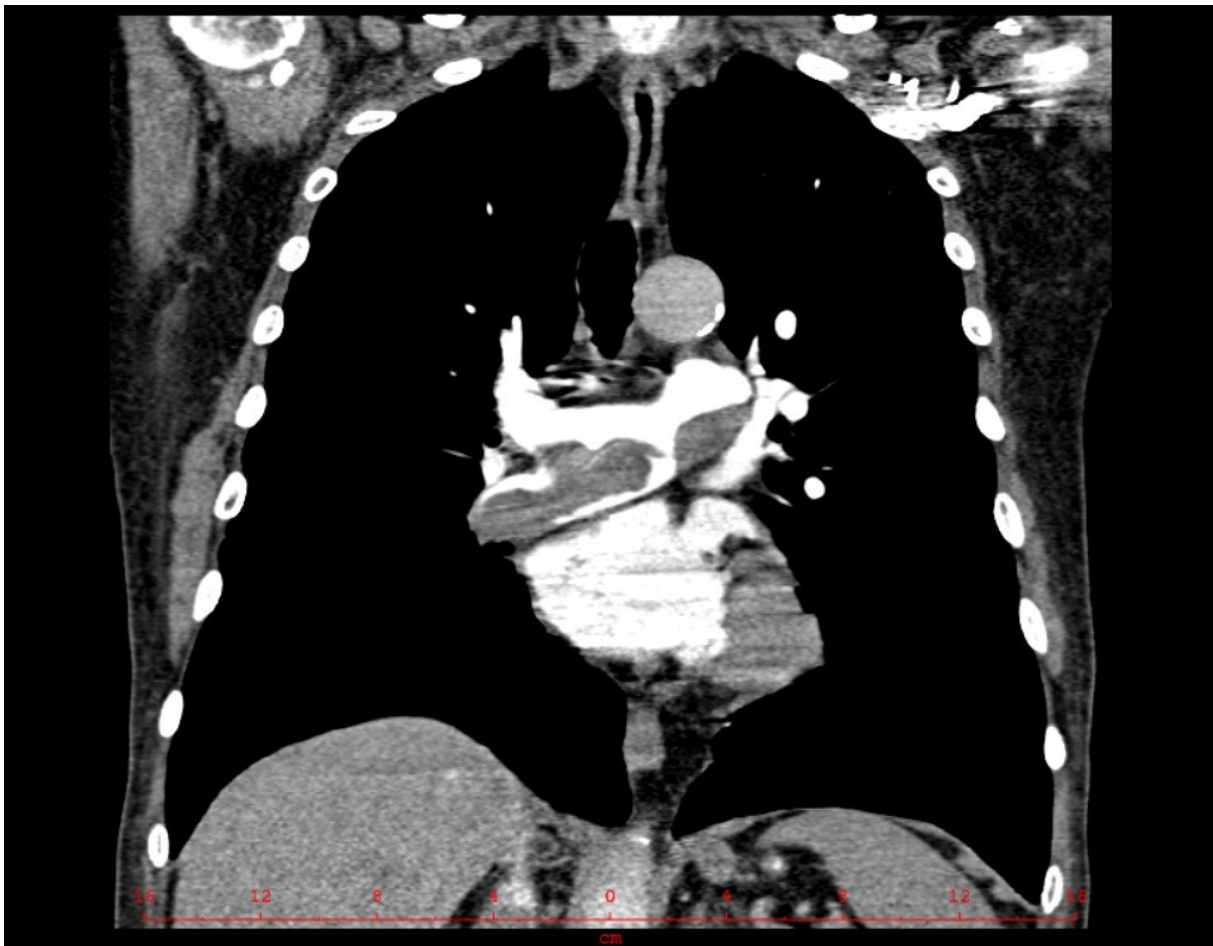


*Zdroj: VFN v Praze*

DSA je doplněna CTPA (Obrázek 3), která umožňuje víceprojekční zobrazení plicního řečiště včetně rekonstrukcí. CTPA prokazuje vysokou senzitivitu a specificitu v detekci chronických tromboembolických lézí: na úrovni hlavních a lobárních větví senzitivitu 89-100 % a specificitu 95-100 %, na úrovni segmentárních větví senzitivitu 84-100 % a specificitu 92-99 % (Ley et al., 2011, Reichelt et al., 2008, Sugiura et al., 2013). CTPA je rovněž přínosná při zobrazení bronchopulmonálních kolaterál, plicního parenchymu a mediastina.

Pacienti dále podstupují celotělovou bodypletysmografii, podrobné echokardiografické vyšetření, sonografii krčních tepen a podrobné interní vyšetření včetně genetického vyšetření prokoagulačních stavů.

**Obrázek 3:** CT angiogram zobrazující objemný obtékaný trombus v pravé větvi plicnice u nemocného s CTEPH



*Zdroj: VFN v Praze*

Pacienti s potvrzenou diagnózou CTEPH jsou indikováni k dlouhodobé antikoagulační terapii. V případě, že po 3 měsících účinné antikoagulace dojde ke zlepšení funkční třídy a

hemodynamických parametrů, je u asymptomatických a oligosymptomatických pacientů s normálními nebo s hraničními tlaky v plicnici indikován většinou konzervativní postup a pravidelná klinická a echokardiografická monitorace. V opačném případě prochází pacient indikačním seminářem, na kterém je na základě výsledků vyšetření hodnocena jeho vhodnost ke kauzální terapii – k PEA. Posouzení operability pacienta je komplexní proces (Galiè et al., 2016, Kim et al., 2013), ačkoliv v současnosti kritéria operability nejsou standardizována (Jenkins et al., 2017). Zásadní je lokalizace obstrukce plicního cévního řečiště, a tedy chirurgická dostupnost lézí, dále odhad přítomnosti periferních remodelačních změn, které i po úspěšně provedené endarterektomii plicních tepen mohou vést k významné reziduální plicní hypertenzi. Důležitý je rovněž biologický stav pacienta a přítomnost případných komorbidit. Kritéria technicky možné operability splňuje přibližně 60 % pacientů (Pepke-Zaba et al., 2011). Mezi hlavní příčiny inoperability patří periferní lokalizace trombotických obstrukcí, jelikož jsou tyto léze chirurgicky nedostupné, dále závažné komorbidity, případně odmítnutí operačního výkonu pacientem (Mayer et al., 2011).

#### 1.1.6. Možnosti terapie

Metodou volby v léčbě pacientů s CTEPH je PEA, která je jedinou kurabilní terapeutickou metodou v případě chirurgicky dostupných lézí. U pacientů, kteří nesplňují indikační kritéria pro PEA, tuto léčbu odmítají a také u pacientů, kteří podstoupili PEA, nicméně je u nich diagnostikována reziduální či rekurentní plicní hypertenze, se uplatňuje specifická farmakoterapie, BPA a v ojedinělých případech transplantace plic.

#### **Chirurgická léčba**

PEA je metodou volby v terapii CTEPH a dle aktuálních ESC/ERS doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze má doporučení v třídě I (Galiè et al., 2015). Chirurgická léčba CTEPH se začala rozvíjet v druhé polovině 20. století. O největší rozvoj PEA se zasloužili především autoři z UCSD, kteří standardizovali chirurgickou techniku PEA a přispěli k jejímu rozšíření do center po celém světě (Jamieson SW, Kapelanski DP, 2000).

Chirurgická technika PEA je postavena na 4 základních principech (Madani MM., 2016):

- bilaterální provedení endarterektomie
- výborná přehlednost operačního pole pro bezpečnost a efektivitu PEA
- identifikace správné vrstvy pro provedení disekce stěny tepny
- provedení kompletní endarterektomie

PEA je chirurgický výkon prováděný ze střední sternotomie na mimotělním oběhu s periodami cirkulační zástavy v hluboké hypotermii (DHCA) trvajícími kolem 20 minut při teplotě v rozmezí 18-20°C. Střední sternotomie poskytuje přístup k provedení bilaterální endarterektomie. Cirkulační zástava poskytuje přehlednost operačního pole, která by jinak byla výrazně snížena retrográdním přítokem krve z plicních tepen vzhledem k bohatému zastoupení bronchopulmonálních kolaterál. Bezpečné provedení cirkulační zástavy umožňuje hluboká hypotermie, která snižuje metabolické nároky tkání včetně mozku a minimalizuje tak riziko neurologického poškození pacienta. Důležitá je rovněž délka cirkulační zástavy, která by neměla překročit 20-25 minut. Bezpečnost DHCA je dále zvýšena monitorací saturace kyslíkem ve frontálních lalocích pomocí NIRS, jehož hodnota by neměla klesnout pod 40 %. V opačném případě je nutná obnova cirkulace a pokračování DHCA po reperfučním intervalu. V studii PEACOG byla provedena randomizace pacientů indikovaných k PEA k provedení výkonu v DHCA anebo za použití antegrádní cerebrální perfuze. Primárním endpointem studie byly změny kognitivních funkcí u pacientů 12 týdnů po PEA. Byly prokázány srovnatelné výsledky obou technik, čím byla potvrzena bezpečnost použití DHCA při PEA (Vuylsteke et al. 2011).

Podstatou výkonu je skutečná endarterektomie, nikoliv embolektomie. V průběhu endarterektomie je totiž odstraněna intimální vrstva tepny s organizovanými trombotickými hmotami, na rozdíl od embolektomie, u které se zpravidla odstraňují čerstvé tromby.

Důležitým kritériem pro indikaci k PEA je lokalizace obstrukce plicního řečiště. Zatímco proximálně lokalizované stenózy a uzávěry jsou chirurgické léčbě přístupné a pomocí PEA tedy dobře řešitelné, periferně lokalizované léze (distálně od subsegmentárních větví) chirurgicky přístupné nejsou a pacienti s tímto nálezem jsou proto považováni za technicky inoperabilní.

### **Specifická farmakoterapie**

Specifická farmakoterapie ovlivňující plicní cévní remodelaci je indikována u inoperabilních pacientů a u pacientů s reziduální plicní hypertenzí po PEA (Pepke-Zaba et al., 2013). U pacientů s PAH, kde farmakoterapie představuje jedinou možnost terapie, je standardně používaných 5 tříd farmak: stimulatory solubilní guanylátcyklázy, inhibitory fosfodiesterázy 5, analoga prostacyklinů, agonisté prostacyklinových receptorů a antagonisté endotelinových receptorů (Humbert et al., 2015, Lan et al., 2018). Podobnost některých charakteristik pacientů s PAH s pacienty s CTEPH vedla ke zkoumání možnosti použití specifické farmakoterapie používané u pacientů s PAH i u pacientů s CTEPH. Jedná se o již zmíněnou podobnost

sekundární mikrovaskulopatie u pacientů s CTEPH s arteriopatií pacientů s PAH. Mezi další společné charakteristiky patří snížená hladina NO vedoucí k snížení průtokem indukované vazodilatace v plicích (Stasch et al., 2013), zvýšená hladina endotelinu-1 (Reesink et al., 2016), a vazoreaktivita spojená s hemodynamickým efektem inhalačních prostanoidů (Ulrich et al., 2006, Krug et al., 2008, Voswinckel et al., 2008).

Proběhlo již několik randomizovaných klinických studií zaměřených na využití specifické farmakoterapie u inoperabilních pacientů s CTEPH, případně u pacientů s perzistující či rekurentní plicní hypertenzí po PEA. První ze studií byla studie AIR (Aerosolized Iloprost Randomized) publikovaná v roce 2002 (Olschewski et al., 2012). Výsledky studie nicméně nevedly k registraci iloprostu pro pacienty s CTEPH. Bez efektu na registraci zkoumaného preparátu pro pacienty s CTEPH byla i studie zaměřená na dlouhodobé užívání sildenafilu u inoperabilních pacientů (Suntharalingam et al., 2008), studie BENEFiT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronIc Thromboembolic PH) zkoumající efekt Bosentanu u inoperabilních pacientů (Jaïs et al., 2008), studie MERIT-1 zaměřená na efekt macitentanu (Ghofrani et al., 2017), či studie Amber-1 zkoumající účinek ambrisentanu (Escribano-Subias et al., 2019). Studie CTREPH (Sadushi-Kolici et al., 2019) zaměřená na efekt subkutánně podávaného treprostinilu u inoperabilních pacientů s CTEPH, prokázala zlepšení výsledku 6MWT po 24 týdnech terapie. Jednou ze zásadních limitací studie, nicméně, bylo právě posouzení inoperability, jelikož do studie byli zařazeni i technicky operabilní pacienti, kteří operaci odmítli.

V současné době jsou u CTEPH nejčastěji indikovanou skupinou léků specificky zasahujících do remodelačních změn u CTEPH stimulatory guanylátcyklázy. Mechanismus působení je v zesílení účinku oxidu dusnatého na guanylátcyklázu a zároveň ve zvýšení senzitivity guanylátcyklázy na nízkou hladinu NO. Jediným registrovaným přípravkem pro léčbu inoperabilní CTEPH nebo reziduální plicní hypertenze po PEA je perorální preparát riociguat. Jeho účinnost a bezpečnost byla ověřena v randomizované multicentrické placebem kontrolované klinické studii CHEST-1 (Ghofrani et al., 2013) a v navazující studii CHEST-2 (Simonneau et al., 2015).

Riociguat je dle aktuálních ESC/ERS doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze (Galiè et al., 2015) doporučen u inoperabilních pacientů a pacientů s reziduální či rekurentní plicní hypertenzí (třída I, úroveň důkazů B), ostatní preparáty používané primárně v terapii PAH mohou být zváženy (třída IIb, úroveň důkazů B).

## **Balonková plicní angioplastika**

BPA je endovaskulární intervence zahrnující dilatace prováděné na řadě stenotických segmentů plicního řečiště v průběhu několika samostatných výkonů. BPA se v léčbě CTEPH začala uplatňovat již od roku 1988 (Voorburg et al., 1988), i když zpočátku pouze velmi sporadicky. Výraznější rozvoj této metody nastal až v druhé dekádě nového tisíciletí. Dle aktuálních ESC/ERS doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze má BPA v terapii pacientů s CTEPH doporučení třídy IIb, tedy může být zvážena u technicky inoperabilních pacientů a u pacientů s vysokou rizikovostí PEA (Galiè et al., 2015). Je rovněž kladen důraz na provádění těchto výkonů v centrech specializovaných na komplexní terapii CTEPH, včetně zkušenosti s řešením případných periprocedurálních a postprocedurálních komplikací. Mezi hlavní komplikace patří poranění plic s či bez hypoxémie a hemoptýza (Kawakami, 2016).

První výsledky BPA terapie publikovali v roce 2001 autoři z Harvardské Univerzity, kteří prezentovali mírné zlepšení hemodynamických parametrů u souboru 18 pacientů, to ovšem za cenu relativně vysokého procenta potenciálně fatálních komplikací (Feinstein et al., 2001). V současnosti několik japonských center publikovalo výsledky menších souborů pacientů s výrazným zlepšením výsledků stran efektivity a bezpečnosti, a to zejména na podkladě zlepšení techniky intervence (Kimura et al., 2016, Ogo et al., 2017). V roce 2017 byly prezentovány výsledky multicentrického registru, který zahrnoval celkem 308 pacientů ze 7 japonských center, u kterých byl pozorován více než 50 % pokles PVR po sérii BPA intervencí (Ogawa et al., 2017). Tento trend je díky převzetí techniky japonských autorů pozorován i v Evropě, kde se rozrůstají centra poskytující BPA terapii, zejména v Polsku, Německu, Francii a Velké Británii. (Kurzyňa et al., 2015, Olsson et al., 2017, Brenot et al., 2019, Hoole et al., 2020). V jedné z nejrecentnějších studií srovnávali polští autoři výsledky BPA u inoperabilních pacientů s periferním typem CTEPH s výsledky technicky operabilních pacientů s centrálním typem onemocnění. Soubor zahrnoval celkem 70 pacientů, z toho 16 pacientů bylo hodnoceno jako operabilních, celkem bylo provedeno 377 intervencí. U obou skupin bylo pozorováno zlepšení PAMP, PVR, 6MWT a NT-proBNP. Míra zlepšení mezi sledovanými skupinami se statisticky významně nelišila, stejně tak četnost komplikací (poranění plic, hemoptýza) a celkové přežití (Daroča et al., 2021).

V České republice byla terapie BPA zahájena v Centru pro plicní hypertenzi VFN v Praze v roce 2013. V roce 2020 byl publikován soubor prvních 64 pacientů, u kterých bylo provedeno celkem 160 BPA intervencí. Bylo pozorováno signifikantní zlepšení funkční třídy NYHA, vzdálenosti dosažené v 6MWT, dále zlepšení rizikového profilu, PAMP, PVR, tepového

objemu a kvality života. Byla zaznamenána 1 fatální periprocedurální komplikace, 19 nefatálních komplikací spojených s BPA, které zahrnovaly převážně hemoptýzu. Celkové přežití po 12 měsících bylo 94,6 % (Jansa et al., 2020).

BPA nenahrazuje PEA a měla by být indikována v přísně selektovaných případech u pacientů nevhodných k PEA pro vysoké riziko operace nebo v případě chirurgicky nedosažitelného, nicméně k BPA vhodného nálezu. BPA může být rovněž kombinována s PEA, a to jak formou hybridního, tak sekvenčního výkonu.

## **Transplantace**

Transplantace plic, případně kombinované transplantace srdce a plic přichází v úvahu u nemocných nevhodných k PEA po vyčerpání možností léčby pomocí farmakoterapie a BPA. Další indikací je selhání PEA. Dlouhodobé přežití po transplantaci plic je horší než po PEA.

### **1.1.7. Endarterektomie plicnice**

Operační výkon je prováděn v celkové anestezii. U pacientů je kromě standardní peroperační monitorace sledován také tlak v plicnici pomocí Swanova-Ganzova katétru a saturace ve frontálních lalocích mozku pomocí NIRS. Operačním přístupem je střední sternotomie. Pacient je napojen na MO. Arteriální kanyla je zavedena do ascendentní aorty, 2 samostatné žilní kanyly do horní a dolní duté žíly, sací venty do kmene plicnice a cestou pravé horní plicní žíly do levé síně. Po spuštění MO je pacient uveden do hluboké hypotermie. Referenční je teplota v močovém měchýři, v němž dosahuje 18-20 °C. Teplota je dále monitorována i z čidel v rektu a v jícnu. Doba chlazení je individuální, závisí na hmotnosti a tělesné konstituci pacienta, většinou se pohybuje kolem 45–60 minut. Dodržuje se protokol chlazení pacienta s teplotním gradientem 10 °C. Na chlazení se kromě mimotělního oběhu podílí i nižší teplota na operačním sále, termopodložka s cirkulující tekutinou uložená pod pacientem a selektivně je chlazená také hlava a srdce pomocí speciálního obložení s cirkulující tekutinou. Po zchlazení pacienta je na ascendentní aortu naložena příčná svorka a do kořene aorty pomocí Cooleyho jehly aplikována studená krystaloidní kardioplegie (Custodiol).

Následně se začíná endarterektomií vpravo. Pomocí speciálního rozvěračku (Obrázek 4) je odtažena horní dutá žíla od aorty a je vypreparována viditelná část pravé větve plicnice k hraně perikardu (Obrázek 5). Je provedena podélná tomie tepny a zahájena endarterektomie ve viditelném rozsahu. Po zastavení MO je pomocí několika manuálních dechových exkurzí vytlačena reziduální krev z plicního řečiště. V nyní již přehledném operačním poli může



proběhnout samotná endarterektomie. Ta se provádí everzní technikou pomocí speciálního mikroraspatoria, chirurgicky dostupné jsou většinou lobární, segmentární a částečně subsegmentární větve plicnice. Vzhledem ke kalibru tepen a hloubce, ve které se nacházejí, je potřeba používat speciální pinzety s kloubem, umožňující otevření branží i v úzkém prostoru.

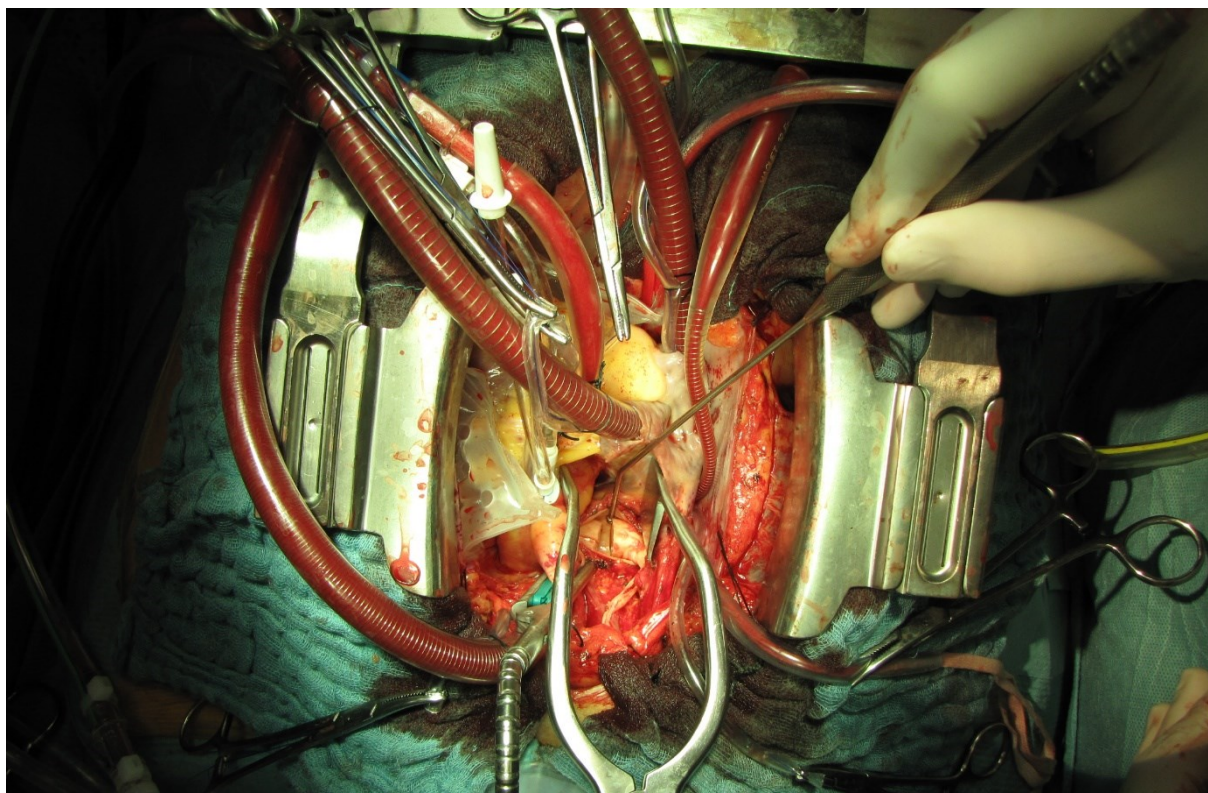
**Obrázek 4:** Speciální instrumentarium používané v průběhu PEA



*Zdroj: archiv autora*

Po ukončení endarterektomie je znovu spuštěn MO za účelem reperfuze, která trvá zpravidla 10–15 min. V průběhu reperfuze je provedena sutura arteriotomie pomocí polypropylenového stehu (6/0). Místo sutury je zpevněno pomocí tkáňového lepidla. Následuje endarterektomie vlevo, srdce se rotuje pomocí speciálního retraktoru, aby se vizualizovala levá větev plicnice, která je podélně otevřena k okraji perikardu. Obdobně jako vpravo se začíná bez zástavy oběhu v rozsahu, který závisí na přehlednosti operačního pole. Po zástavě oběhu pokračuje endarterektomie standardním způsobem, dokud není kompletní. Následně je spuštěn MO, je zahájeno ohřívání pacienta, v průběhu kterého je provedena sutura tepny stejnou technikou jako na pravé straně.

**Obrázek 5:** Operační pole v průběhu PEA. Nástroj směřuje do otevřené obturované pravé větve plicnice



*Zdroj: archiv autora*

Ohřívání trvá 1,5–2násobek doby chlazení za dodržení teplotních gradientů. V průběhu ohřívání pacienta je zároveň prostor pro kombinované kardiochirurgické výkony, jako jsou aortokoronární bypassy, výkony na srdečních chlopních, sutura defektu septa síní, či MAZE při fibrilaci síní. Následně je odstraněna svorka z ascendentní aorty a zahájena reperfuze srdce společně s reperfuzí plic za trvalého odlehčení průtoku odsáváním plicnicovým ventem.

Časně je zahájena šetrná tlaková ventilace s pomalou frekvencí a nízkými dechovými objemy s PEEP. Tato opatření snižují riziko reperfuzního edému plic, který může vést i ke krvácení do dýchacích cest. Po ohřátí pacienta na 36 °C jsou zavedeny 2 síňové a 2 komorové dočasné stimulační elektrody, postupně je ukončen a dekanylován MO. Dříve užívaný levosíňový katétr k podávání noradrenalinu se v současnosti již nepoužívá. Následuje úprava koagulace, stavění krvácení, do hrudníku je zaveden retrokardiální a retrosternální drén, v případě otevření pleury také silastikový drén do pleurální dutiny. Je provedena sutura sternotomie po anatomických vrstvách a pacient je transportován na pooperační oddělení.

Na pooperačním oddělení je v případě přiměřených krevních ztrát s odstupem 4–6 hodin po operačním výkonu zahájena antikoagulace heparinem, pacient je extubován standardně po 12–18 hodinách. V průměru 3.–6. pooperační den je pacient přeložen na standardní oddělení, na němž je zahájena intenzivní rehabilitace. Po odstranění elektrod a drénů je pacient převeden na perorální antikoagulaci, preferenčně na Warfarin s cílovou hodnotou INR v rozmezí 2,5–3,0 (kapitola převzata z autorova článku: Nižnanský et al., 2019).

#### 1.1.8. Chirurgická klasifikace CTEPH

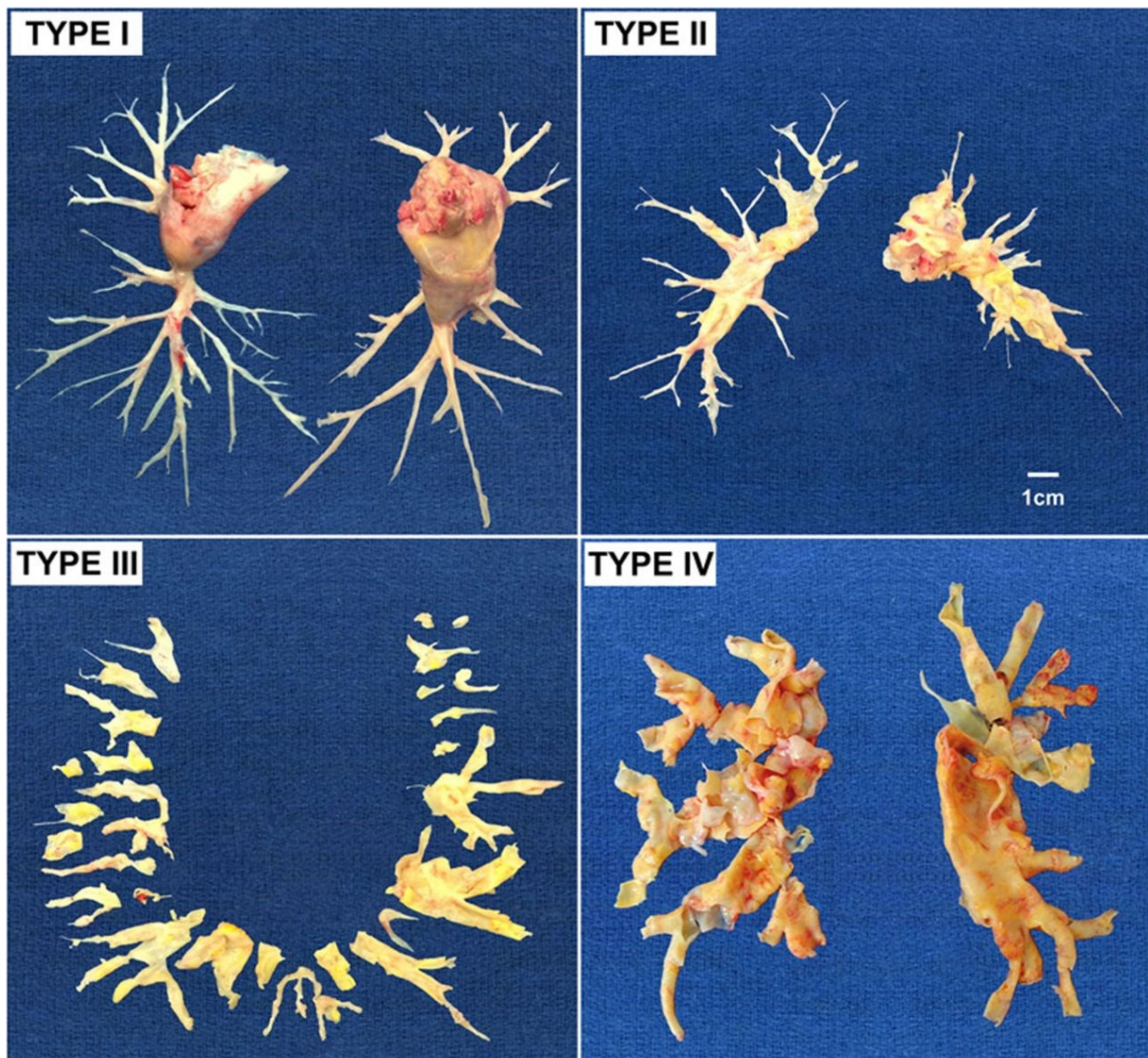
Rozdíly ve výsledcích PEA v závislosti od lokalizace a typu postižení plicního řečiště vedly k vytvoření chirurgické klasifikace, pomocí které by byl operující chirurg schopný popsat materiál odstraněný z plicních tepen v průběhu operace. Profesorem Jamiesonem z UCSD byla navržena klasifikace rozdělující odstraněné endarterium na 4 typy na základě lokalizace a druhu postižení (Jamieson et al., 1998). Jako typ 1 označil přítomnost čerstvého trombu v hlavních nebo lobárních větvích plicnice. Typ 2 označuje ztlustění intimy a fibrózu s nebo bez organizace trombu proximálně od segmentárních větví plicnice. Typ 3 označuje ztlustění intimy a fibrózu s nebo bez organizace trombu v segmentárních větvích plicnice a distálně od nich. Jako typ 4 byla označena distální mikroskopická arteriolární vaskulopatie, bez přítomnosti známek tromboembolické nemoci v operačním poli, tedy inoperabilní nález. Podrobně viz Tabulka 1 a Obrázek 6.

**Tabulka 1:** Jamiesonova klasifikace

Typ	Popis
1	Přítomnost čerstvého trombu v hlavních / lobárních větvích plicnice
2	Ztlustění intimy a fibróza s/bez organizace trombu proximálně od segmentárních větví plicnice
3	Ztlustění intimy a fibróza s/bez organizace trombu v segmentárních větvích plicnice a distálně od nich
4	Distální mikroskopická arteriolární vaskulopatie, bez přítomnosti známek tromboembolické nemoci

*Upraveno podle: Jamieson et al., 1998*

**Obrázek 6:** Jamiesonova klasifikace endarterií odstraněných u pacientů s CTEPH při PEA



*Převzato z: Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation. 2014 Aug 5;130(6):508-18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309. PMID: 25092279.*

S postupným zlepšením chirurgické techniky se rozšířila i možnost operovat pacienty s distálnějším typem postižení, lokalizovaným na úrovni segmentárních a subsegmentárních větví plicnice. Obě tyto lokality nicméně spadají pod typ 3 Jamiesonovy klasifikace a není tedy možné je od sebe odlišit. Právě z důvodu možnosti odlišit pacienty se subsegmentárním typem postižení byla profesorem Madaním, žákem profesora Jamiesona, navržena v roce 2014 nová chirurgická klasifikace, která odstraněné endarterium klasifikuje čistě na základě anatomické lokalizace postižení (Madani MM., 2016). Level 0 označuje nepřítomnost viditelného postižení

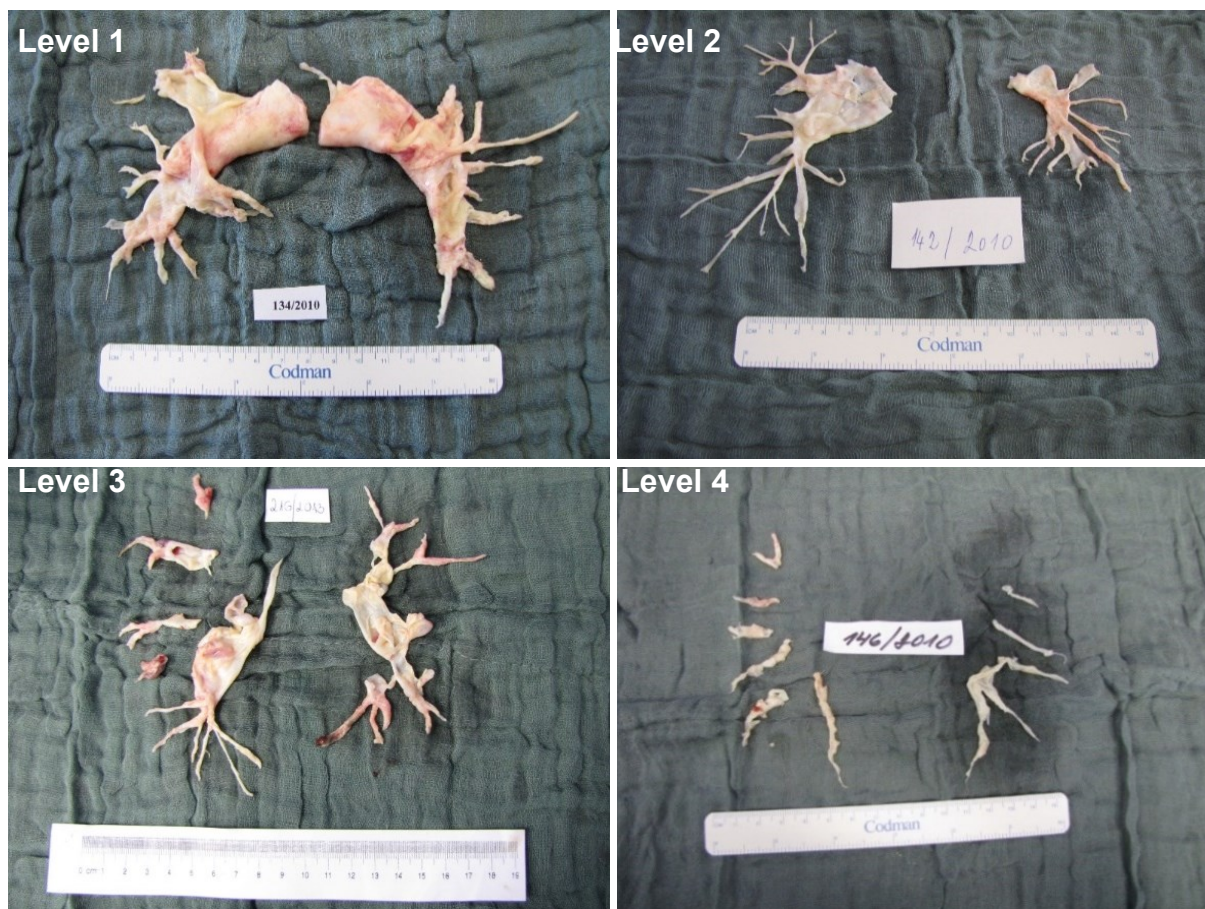
plicních tepen. Level I lokalizuje postižení v úrovni kmene plicnice, přičemž jeho podtyp Level IC označuje kompletní tepenný uzávěr jednoho z plicních křídel. Level II označuje postižení na úrovni lobárních větví, Level III na úrovni segmentárních větví a Level IV na úrovni subsegmentárních větví plicních tepen. Podrobně viz Tabulka 2 a Obrázek 7.

**Tabulka 2:** UCSD klasifikace

Level	Popis
0	Bez viditelného postižení plicních tepen
I	Postižení začínající v kmeni plicnice
IC	Kompletní uzávěr tepen jednoho plicního křídla
II	Postižení začínající v lobárních větvích plicnice
III	Postižení začínající v segmentárních větvích plicnice
IV	Postižení začínající v subsegmentárních větvích plicnice

*Upraveno podle: Madani MM., 2016*

**Obrázek 7:** UCSD klasifikace endarterií odstraněných u pacientů s CTEPH při PEA



*Zdroj: archiv autora*

Madani ve své původní práci publikoval změnu klasifikace u 28,8 % pacientů. Ve 45 % byla změna způsobena přítomností čerstvého trombu, kdy Jamiesonova klasifikace (Typ 1) nezohledňuje lokalitu lézí. Více než 26 % pacientů klasifikovaných jako Typ 3 dle Jamiesonovy klasifikace mělo subsegmentární postižení a bylo tedy reklasifikováno jako level IV. Pacienti v této skupině zaznamenali výrazný pokles tlaku v plicním řečišti, žádný z pacientů nezemřel. Tím byla potvrzena efektivita PEA i u subsegmentárně lokalizovaných lézí.

### 1.1.9. Výsledky PEA

PEA je nejefektivnější terapeutická metoda v léčbě CTEPH. Přežití pacientů po PEA dosahuje 93 % po 1 roce, 90 % po 2 letech a 89 % po 3 letech, zatímco 3leté přežití neoperovaných pacientů se pohybuje na úrovni pouze 70 % (Delcroix et al., 2016). Dlouhodobé sledování velkého souboru pacientů z Velké Británie přineslo výsledek 10letého přežití u pacientů po PEA na úrovni 72 %, přičemž 49 % úmrtí nebylo v souvislosti s CTEPH (Cannon et al., 2016). Provedená PEA byla rovněž prokázána jako nejsilnější nezávislý prediktor přežití, se snížením relativního rizika smrti o 63 % (Delcroix et al., 2016).

Efektivitu PEA dokazuje i zlepšení hemodynamických parametrů. Hodnota PAMP je po úspěšné operaci snížena v průměru o 21 mmHg, hodnota PVR v průměru o  $561 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  a pacienti dosahují v 6MWT průměrně o 96 m delší vzdálenost (Hsieh et al., 2018). Další práce uvádějí zlepšení těchto parametrů v průměru o 65 % (Madani et al., 2012, Mayer et al., 2011). Zlepšení je také pozorováno ve funkční třídě NYHA a vzdálenosti dosažené v 6MWT (Mayer et al., 2011), v toleranci zátěže (D'Armini et al., 2014), kvalitě života (Taboada et al., 2014) a v remodelaci pravé komory asociované se zlepšením její funkce (D'Armini et al., 2007).

Na základě mezinárodního CTEPH registru, který zahrnuje data z celkem 17 center provádějících PEA, byla navržena cílová chirurgická mortalita PEA expertních center na úrovni pod 5 % (Mayer et al., 2011). Autoři z UCSD publikovali výsledky svého souboru 500 pacientů, u kterých byla pozorována mortalita pouze 2,2 % (Madani et al., 2012). Vyšší mortalita je asociována zejména s vyšší předoperační hodnotou PVR. Autoři z UCSD uvádějí mortalitu PEA 4,1 % u pacientů s  $\text{PVR} > 1000 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ , zatímco pouze 1,6 % u pacientů s  $\text{PVR} < 1000 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  (Madani et al., 2012). Data z mezinárodního CTEPH registru prokazují trojnásobně vyšší mortalitu u pacientů s předoperační PVR  $> 1200 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  ve srovnání s pacienty s předoperační hodnotou PVR v rozmezí 400-800  $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  (Mayer et al., 2012).

Pacienti s reziduální plicní hypertenzí po PEA mají dle dat mezinárodního CTEPH registru 3,66krát vyšší riziko mortality než pacienti bez reziduální hypertenze (Delcroix et al., 2016).

Prospektivní observační studie Papworthské nemocnice v Cambridge nicméně dříve neprokázala signifikantní rozdíl v střednědobém přežití pacientů po PEA s PAMP <30 mmHg ve srovnání s pacienty s PAMP ≥30 mmHg. V první skupině bylo 5leté přežití 90,3 %, v druhé 89,9 % (Freed et al., 2010). Rozpor ve výsledcích byl vysvětlen na základě dat z největšího a nejrozsáhlejšího souboru dat z pooperačního sledování pacientů po PEA, který jako hraniční hodnoty pro stupeň reziduální hypertenze ovlivňující přežití pacientů stanovil PAMP >38 mmHg a PVR >450 dyn·s·cm<sup>-5</sup> (Cannon et al., 2016)

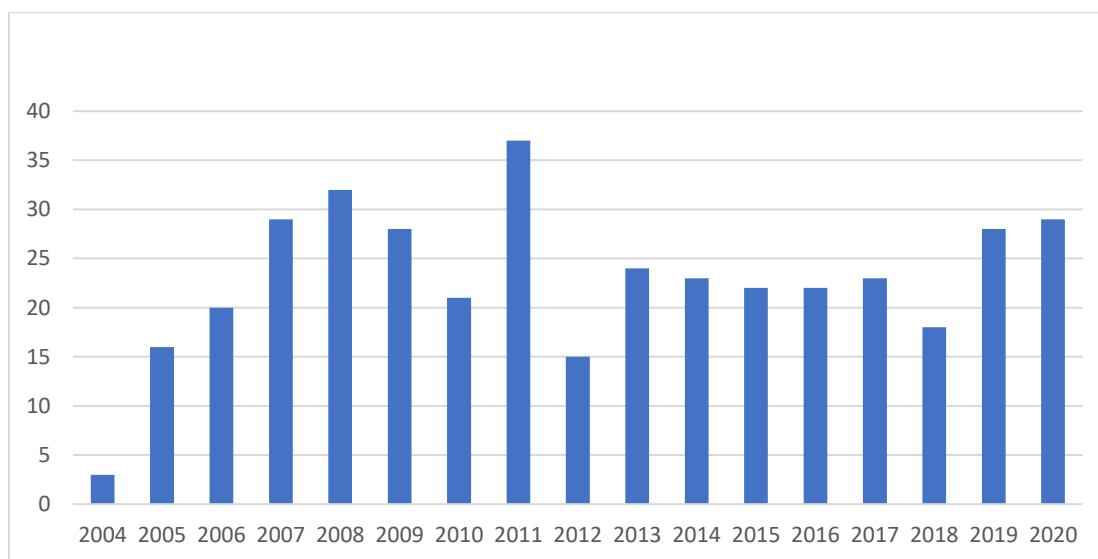
V kardiocentru VFN v Praze byla CTEPH v letech 2006-2016 diagnostikována u 453 pacientů. Celkem 236 pacientů (52,1 %) podstoupilo PEA. Inoperabilních bylo v souboru 217 pacientů (47,9 %), z toho 129 pacientů (59,4 %) bylo hodnoceno jako technicky inoperabilní, 88 pacientů (40,6 %) bylo hodnoceno jako inoperabilní z důvodu komorbidit či z důvodu odmítnutí operace. V souboru operovaných pacientů bylo 6 měsíců po PEA 65,9 % pacientů bez reziduální plicní hypertenze, u 34,1 % pacientů byla reziduální plicní hypertenze přítomna.

Pomocí Kaplan-Meierových křivek byla provedena analýza pravděpodobnosti 5letého přežití. U operovaných pacientů bez reziduální hypertenze činila 95,3 %, u operovaných s reziduální hypertenzí 86,3 %, u technicky inoperabilních 65,3 % a u inoperabilních z jiných důvodů 55,2 % (Jansa et al., 2021).

U pacientů po CTEPH je doporučena doživotní antikoagulační terapie (Galiè et al., 2015). U pacientů po PEA je standardně indikován VKA. V multicentrické studii srovnávající bezpečnost a efektivitu VKA a DOAC u pacientů po PEA byl prokázán srovnatelný výskyt krvácivých komplikací a srovnatelné přežití v obou skupinách, nicméně výrazně vyšší výskyt recidiv tromboembolických příhod byl ve skupině užívající DOAC (Bunclark et al., 2020).

V kardiocentru VFN v Praze byl program chirurgické léčby CTEPH zahájen v roce 2004. Od zahájení programu do konce roku 2020 provedeno celkem 390 PEA, z toho 58 pacientů bylo ze Slovenské republiky a 8 z Rumunska. Roční počty provedených PEA jsou uvedeny v Grafu 1. Průměrný věk operovaných pacientů byl 59 let (věkové rozmezí 22 až 80 let). Operovaných bylo celkem 241 mužů a 149 žen. Průměrná délka operace činila 378 minut, délka cirkulační zástavy 32 minut (16 minut pro každou stranu) při tělesné teplotě 18,1 °C. Ze závažných komplikací se u pacientů po PEA nejčastěji vyskytují: reperfuční edém (5,5 %), krvácení/srdeční tamponáda s nutností chirurgické revize (4,5 %), krvácení do dýchacích cest (4,1 %), neurologické komplikace (3,1 %), infekce operační rány (2,4 %). Kardiocentrum VFN v Praze je jedním z 27 center zapojených do Evropského registru CTEPH.

**Graf 1:** Roční počet PEA provedených v Kardiocentru VFN v Praze





## 1.2. Reziduální plicní hypertenze po PEA

### 1.2.1. Úvod

Reziduální plicní hypertenze je jedním z důležitých ukazatelů úspěchu chirurgické léčby CTEPH. I přes vysokou efektivitu PEA je nemalá část pacientů, u kterých i po chirurgické terapii přetrvává zvýšený tlak v plicním řečišti, který hraje klíčovou roli v pooperační mortalitě a morbiditě (Freed et al., 2011, Delcroix et al., 2016). Incidence reziduální plicní hypertenze se v literatuře uvádí v rozmezí 16-51 % (Condliffe et al. 2008, Mayer et al. 2011, Freed et al., 2011, Cannon et al., 2016). V doposud nejrozsáhlejší metaanalýze, která se zabývala reziduální plicní hypertenzí po PEA a byla vypracována týmem z našeho centra, byla zjištěna incidence reziduální plicní hypertenze 25 % (Hsieh et al., 2018). I přes tato nezanedbatelná čísla je reziduální plicní hypertenze pořád spojena s velkým množstvím nejasností. Ani u samotné definice reziduální plicní hypertenze totiž není konsenzus. Většina velkých randomizovaných studií zkoumající efekt specifické farmakoterapie u inoperabilních pacientů s CTEPH a u pacientů s reziduální plicní hypertenzí po PEA používá jako inkluzní kritéria hodnotu PAMP  $> 25$  mmHg a hodnotu PVR  $\geq 300$  dyn $\cdot$ s $\cdot$ cm $^{-5}$  (Jaïs et al., 2008, Ghofrani et al., 2013). Na 6. Světovém sympóziu o plicní hypertenzi byla pracovní skupinou navržena nová hemodynamická definice pro prekapilární plicní hypertenzi, a to kombinace PAMP  $> 20$  mmHg, PAWP  $\leq 15$  mmHg a PVR  $\geq 3$ WU (Simonneau et al., 2019).

Další důležitou skutečností je stratifikace reziduální plicní hypertenze na základě její etiologie. Z hlediska prognózy i terapeutických možností je totiž nutné odlišit, zda se opravdu jedná o reziduální hypertenzi po nekompletně provedené PEA, anebo se jedná o relaps CTEPH po kompletní PEA, případně jestli je to hypertenze perzistentní, způsobena současnou periferní arteriopatií (Luciani GB, 2018).

Ačkoliv v současných doporučeních nenajdeme žádné doporučení stran posuzování rizika u pacientů s reziduální plicní hypertenzí po PEA, retrospektivní analýza dat z rozsáhlého národního registru ve Velké Británii naznačuje, že nejlepším prediktorem mortality asociované s CTEPH jsou hodnoty PAMP  $\geq 38$  mmHg a PVR  $\geq 425$  dyn s cm $^{-5}$  měřené 3-6 měsíců po PEA (Cannon et al., 2016). V případě plicní arteriální hypertenze je již několik nástrojů k posouzení rizika morbiditě a mortality v průběhu onemocnění (Boucly et al., 2017, Kylhammar et al., 2018, Benza et al., 2019) Podobné snahy byly i v případě CTEPH a to zejména v registru Compera (Delcroix et al., 2018) a v studii CHEST-1 (Ghofrani et al., 2013) a v navazující studii CHEST-2 (Simonneau et al., 2015). V těchto studiích, nicméně, bylo pouze malé zastoupení

pacientů, kteří podstoupili PEA a většina pacientů byla ze skupiny inoperabilních, ať již z chirurgických či jiných důvodů.

Recentní práce italských autorů (Ghio et al., 2021) potvrdila jako prediktor nepříznivého vývoje po PEA výše uvedené hodnoty PAMP  $\geq 38$  mmHg a PVR  $\geq 425$  dyn s cm<sup>-5</sup> a jako další možné prediktory přinesla hodnotu poddajnosti plicních tepen  $\leq 1.8$  ml/mmHg a hodnotu PaO<sub>2</sub>  $\leq 75$  mmHg. Studie zároveň prokázala výborný prognostický potenciál kombinace těchto faktorů.

### 1.2.2. Predikce reziduální plicní hypertenze po PEA

Mimo stratifikaci rizika morbidity a mortality asociované s reziduální plicní hypertenzí po PEA je snaha o nalezení nástrojů k predikci rizika reziduální plicní hypertenze již před operací. To může hrát důležitou roli v indikační rozvaze u hraničních pacientů (jak z pohledu splnění indikačních kritérií, tak z pohledu únosnosti rizika operace) a také může vést k přesnějšímu pooperačnímu sledování rizikových pacientů s cílem časného odhalení přítomnosti reziduální plicní hypertenze a její terapie.

V klinické praxi již existuje několik metod, které je možné použít k predikci reziduální plicní hypertenze, nicméně ty jsou buďto invazivní (pravostranná srdeční katetrizace, analýza tlakové křivky v plicnici, analýza křivky tlaku v zaklínění, vasodilatační testy) anebo nejsou dostatečně přesné (například echokardiografické vyšetření).

Bylo publikováno již vícero prací, které se zabývaly predikcí hemodynamického zlepšení pacientů s CTEPH po PEA využitím neinvazivních zobrazovacích metod. Práce holandských autorů (Scholzel et al., 2015) analyzovala data 52 pacientů s CTEPH a přinesla zjištění, že velikost průměru kmene plicnice indexovaná na BSA je jediným nezávislým prediktorem zlepšení hemodynamických parametrů po PEA. Tým profesora Shaferse z Univerzity v Homburgu ve své práci (Heinrich et al., 2005) prezentoval, že předoperačně změřená velikost průměru kmene plicnice a také hodnota tohoto rozměru indexovaná na velikost průměru ascendentní aorty koreluje s předoperační hodnotou PAMP. Zároveň, pooperačně změřená hodnota PVR negativně koreluje s přítomností a rozsahem centrálně uložených trombů v plicním řečišti a s dilatací bronchiálních tepen, která byla pozorována v předoperačních CT obrazech.

Asi nejkompaktnější radiologickou studií zaměřenou na reziduální plicní hypertenzi po PEA je práce italských autorů z Boloňské Univerzity (Leone et al., 2017). Práce analyzovala data 145 pacientů s CTEPH. Autoři navrhli nový skórovací systém, který zahrnoval distribuci postižení plicních tepen, velikost kmene plicnice, přítomnost mozaikové perfuze a stupeň trikuspidální

regurgitace. Byla zjištěna statisticky významná korelace mezi předoperačně takto vypočítaným skóre a pooperační hodnotou PAMP a PVR. Limitací studie nicméně je fakt, že PEA podstoupila pouze méně než polovina (69) pacientů zařazených do studijní kohorty.

### 1.2.3. Možnosti terapie reziduální plicní hypertenze

Terapeutické možnosti v léčbě reziduální plicní hypertenze se prakticky neliší od terapie primární CTEPH. Rozdílné je ovšem zastoupení jednotlivých terapeutických postupů. Klíčovou roli v terapii reziduální plicní hypertenze sehrává specifická farmakoterapie. U většiny pacientů vede ke snížení tlaku v plicním řečišti a také ke zmírnění symptomů. Následují v posledních letech výrazně se rozvíjející techniky intervenční kardiologie (BPA), které umožňují řešení reziduálních lézí u pacientů po nekompletní PEA (zejména v případě periferně lokalizovaných lézí) a také u pacientů s rekurencí CTEPH po PEA. Chirurgická léčba, tedy reoperace po PEA, se týká pouze malé části pacientů po pečlivé indikační rozvaze zahrnující vyloučení případných příčin selhání PEA a také zohledňující vysoké riziko morbidity a mortality související s reoperací. Incidence reoperace PEA se v literatuře uvádí v rozmezí 0,7 % (Ali et al., 2018) až 1,5 % (Mo et al., 1999), hospitalizační mortalita v rozmezí 8 % (Ali et al., 2018) až 40 % (Merli et al., 2017). Transplantace plic, případně kombinovaná transplantace srdce a plic se podobně jako v primární terapii CTEPH podílí na terapii u pouze velmi okrajové části pacientů.

## 2. Hypotézy a cíle práce

### 2.1. Hypotézy práce

- Velikost kmene plicnice a hlavních větví plicnice koreluje s rizikem reziduální plicní hypertenze po PEA.
- Na základě měření rozměrů velikosti kmene plicnice, hlavních větví plicnice a jejich indexů v obrazech z CTPA je možné predikovat reziduální plicní hypertenzi po PEA a je možné kvantitativně stanovit hranice pro diferenciaci jejího rizika a závažnosti.
- Takto zjištěné mezní hodnoty pro predikci reziduální plicní hypertenze je možné implementovat mezi indikační kritéria chirurgické léčby CTEPH.
- Na základě peroperační klasifikace odstraněného plicního endarteria je možné predikovat vývoj hemodynamických a klinických parametrů u pacientů po PEA.

### 2.2. Cíle práce

- Připravit protokol měření velikosti kmene plicnice, hlavních větví plicnice a výpočtu jejich indexů v obrazech z předoperační CTPA.
- Provést analýzu korelace mezi velikostí kmene plicnice, hlavních větví plicnice a jejich indexů v obrazech z předoperační CTPA a rizikem reziduální plicní hypertenze po PEA.
- Definovat hranice velikosti kmene plicnice, hlavních větví plicnice a jejich indexů v obrazech z předoperační CTPA, na základě kterých je možné diferencovat riziko a závažnost reziduální plicní hypertenze po PEA.
- Provést analýzu korelace mezi peroperační klasifikací odstraněného plicního endarteria a hodnotou sledovaných hemodynamických a klinických parametrů po PEA.
- Porovnat prediktivní hodnotu obou používaných klasifikací ve vztahu k sledovaným hemodynamickým a klinickým parametrům a posoudit tak potenciál jejich využití v klinické praxi.

## 3. Role CT angiografie plicních tepen v predikci reziduální plicní hypertenze u pacientů po endarterektomii plicnice

### 3.1. Design studie

Tato práce byla navržena jako retrospektivní observační studie. Studie byla schválena etickou komisí VFN v Praze (číslo protokolu: 1141/20 S-IV). Vzhledem k povaze studie nebyl nutný informovaný souhlas pacientů. Ověření hypotéz práce a naplnění jejich cílů bylo postaveno na měření velikosti příčného rozměru kmene plicnice, hlavních větví plicnice a jejich indexů u pacientů s CTEPH v obrazech z CTPA a následné analýze těchto měření v korelaci s hemodynamickými a klinickými výsledky pacientů.

### 3.2. Studijní populace

Do této studie byli primárně zahrnuti všichni pacienti z České republiky, kteří podstoupili PEA v našem centru v období mezi květnem 2008 a prosincem 2015. Ze studie byli vyřazeni pacienti původem ze zemí mimo Českou republiku z důvodu nedostatečných dat z pooperačního sledování. Tito pacienti jsou totiž dále sledováni v zemích svého bydliště, kde formát pooperačního sledování, rozsah provedených vyšetření a časové odstupy mezi jednotlivými kontrolami nemusí odpovídat standardu zavedeném v našem centru. Vyřazeni byli také pacienti, kteří zemřeli v prvních šesti měsících po operaci, jelikož u nich pooperační výsledky rovněž nebyly k dispozici. Všichni pacienti, kteří byli do studie zařazeni, byli k chirurgickému výkonu indikováni na indikačním semináři multioborovým týmem, kterého součástí je kardiochirurg se zkušeností s PEA, kardiolog – specialista na plicní hypertenzi a radiolog. Indikačnímu semináři předcházelo komplexní klinické a hemodynamické vyšetření všech pacientů. Toto vyšetření zahrnovalo echokardiografické vyšetření, ventilačně perfuzní scintigrafii plic, pravostrannou srdeční katetrizaci, DSA plicních tepen a CTPA.

### 3.3. Sběr dat

Demografické, klinické a hemodynamické údaje pacientů byly sesbírány z naší databáze pacientů s CTEPH a z nemocničního informačního systému Medea. U všech pacientů jsme zaznamenali jejich věk, výšku, váhu, BMI, BSA, předoperační funkční třídu NYHA, vzdálenost dosaženou v 6MWT a PASP odhadovaný pomocí echokardiografie. PASP byl vypočten sčítáním hodnoty odhadovaného tlaku v pravé síni s hodnotou rozdílu mezi tlakem v pravé

komoře a v pravé síni. Ke změření tohoto rozdílu bylo použito kontinuální dopplerovské měření trikuspidální regurgitace a k výpočtu rozdílu byla použita zjednodušená Bernoulliho rovnice  $P = 4[TR_{max}]^2$  s využitím vrcholové rychlosti trikuspidální regurgitace.

Dále byly zaznamenány údaje z předoperační pravostranné srdeční katetrizace: PASP, PAMP, PVR a hodnota srdečního indexu. Data z pooperačního sledování zahrnovala pooperační hodnotu PASP odhadovanou při echokardiografickém vyšetření, funkční třídu NYHA a vzdálenost dosaženou v 6MWT. Tyto hodnoty byly zaznamenány jeden, dva a tři roky po operaci.

### 3.4. Protokol CT angiografie plicních tepen

CTPA byla provedena u všech pacientů jako součást předoperačních vyšetření před PEA. Multidetektorová počítačová tomografie s multiplanární rekonstrukcí a technikou objemového renderingu byla od roku 2008 do roku 2012 prováděna na přístroji Siemens Somatom Sensation 16 Cardiac CT scanner (Siemens AG, Mnichov, Německo). CTPA byla provedena u pacientů ležících v poloze na zádech po intravenózní aplikaci 80 ml kontrastní látky (Optiray 350, Guebert, USA nebo Iomeron 350, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Německo). Kontrastní látka byla podána do žíly v kubitě automatickým injektorem (EnVision CT EDU 700, MedRad, Pittsburg, USA) rychlostí 4,0 ml/s. Skenování bylo zahájeno automaticky po 6 sekund trvajícím postinjekčním zpoždění technikou bolus tracking v kmeni plicnice s prahem nastaveným na 100 HU. Rychlost rotace rentgenky byla 0,5 s/otáčka. CT skeny byly pořízeny při nastavení přístroje na 100 mAs a 120 kV. Pro výpočet výsledných CT obrazů byl použit rekonstrukční algoritmus B20f nebo B30f.

Od roku 2012 do roku 2015 byla CTPA prováděna na přístroji Philips Brilliance iCT 256 Essential Cardiac CT scanner (Koninklijke Philips Electronics N.V., Holandsko). CTPA byla provedena u pacientů v poloze na zádech po intravenózní aplikaci 50-60 ml kontrastní látky (Optiray 350, Guebert, USA or Iomeron 350, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Německo). Kontrastní látka byla podána do žíly v kubitě automatickým injektorem (Stellant, MedRad, Pittsburg, PA, USA) rychlostí 4,0 ml/s s následnou aplikací 60 ml fyziologického roztoku rychlostí 5,0 ml/s. Skenování bylo zahájeno automaticky po 6 sekund trvajícím postinjekčním zpoždění technikou bolus tracking v kmeni plicnice s prahem nastaveným na 130 HU. Rychlost rotace rentgenky byla 0,5 s/otáčku. CT skeny byly pořízeny při nastavení přístroje na 180 mAs and 100 kV. Výsledné obrazy byly následně rekonstruovány pomocí filtru B a iterativní rekonstrukční techniky iDose 6.

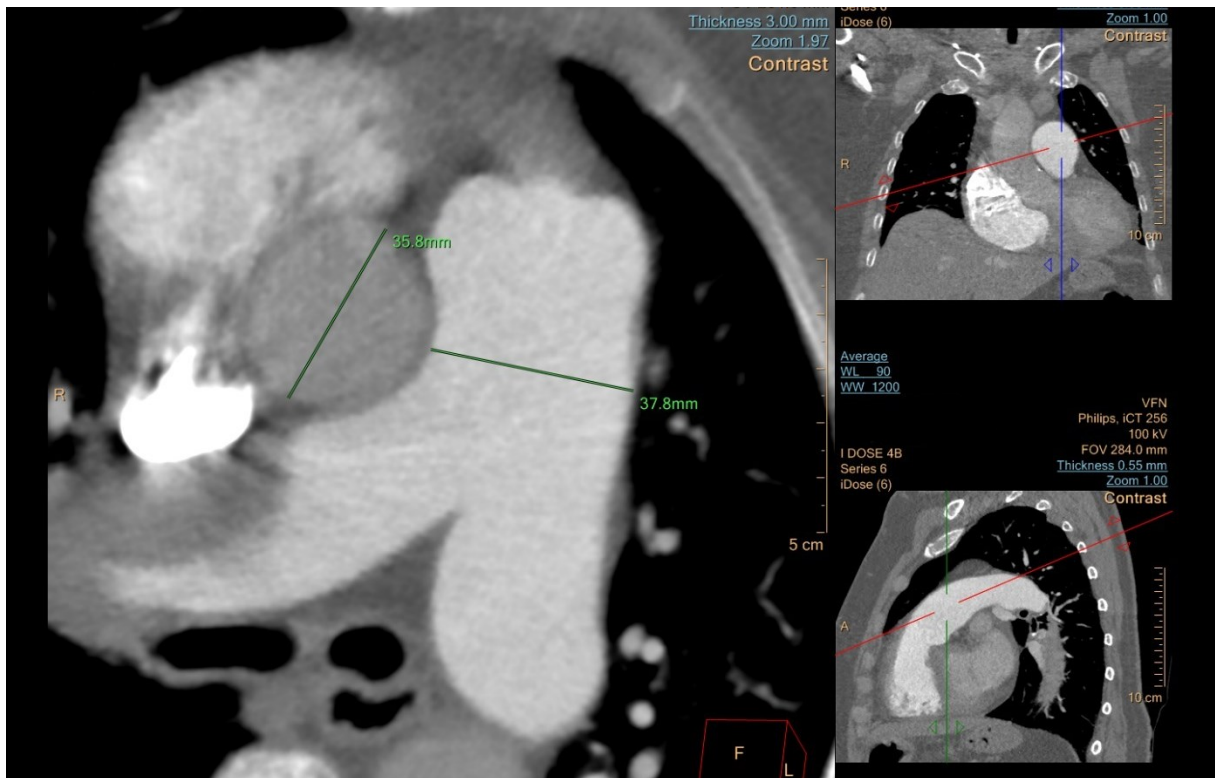
### 3.5. Metodika měření v CT obrazech

Obrazy z CTPA byly analyzovány pomocí prohlížeče Dicompass Gateway WebViewer (Medoro s.r.o., Pardubice, ČR) jediným chirurgem z našeho týmu chirurgické léčby plicní hypertenze (autorem disertační práce), který byl proškolen v prohlížení, analýze a měření v CTPA obrazech. Tato měření byla následně reanalyzována v nahodilém pořadí 2 zkušenými radiology, kterým byla známa diagnóza CTEPH u analyzovaných pacientů, nicméně neměli přístup k jejich klinickým a hemodynamickým výsledkům. Případné nesrovnalosti v naměřených hodnotách byly vyřešeny konsenzuálně.

Měřili jsme velikost průměru kmene plicnice (PA), pravé větve plicnice (RPA), levé větve plicnice (LPA), ascendentní aorty (Ao) a descendentní aorty (DAo). Zároveň jsme s využitím těchto hodnot spočítali následující indexy: Ao/PA, DAo/PA, PA/BSA, PA/BMI, RPA/BSA, RPA/BMI, LPA/BSA, and LPA/BMI.

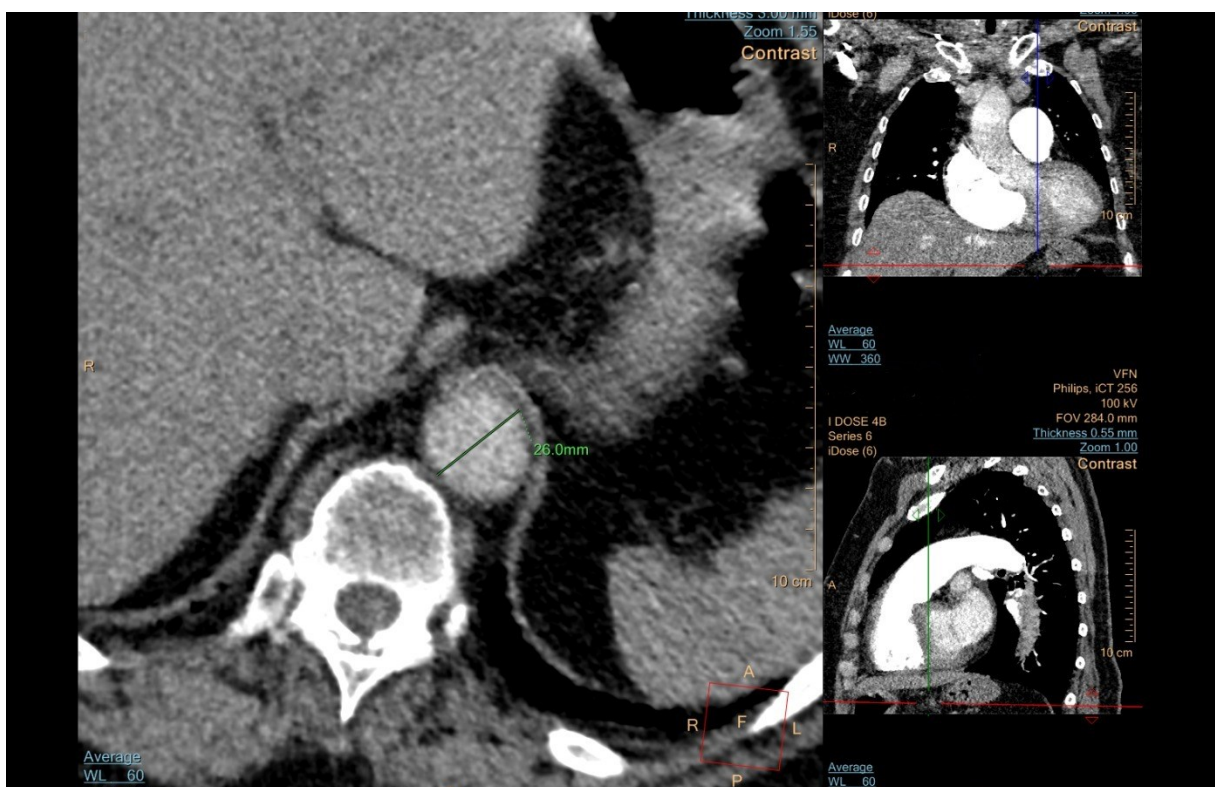
Průměr PA byl měřen v axiálních řezech v úrovni bifurkace kmene plicnice, kolmo na dlouhou osu tepny (Obrázek 8). Průměr Ao byl měřen rovněž axiálních řezech v úrovni bifurkace kmene plicnice (Obrázek 8), průměr DAo byl měřen v axiálních řezech v úrovni bránice (Obrázek 9). Průměr RPA (Obrázek 10) a LPA (Obrázek 11) byl měřen v axiálních řezech v úrovni nejširší části tepny za bifurkací kmene plicnice, kolmo na dlouhou osu tepny.

**Obrázek 8:** Měření velikosti průměru kmene plicnice (37,8 mm) a ascendentní aorty (35,8 mm)



Zdroj: VFN v Praze

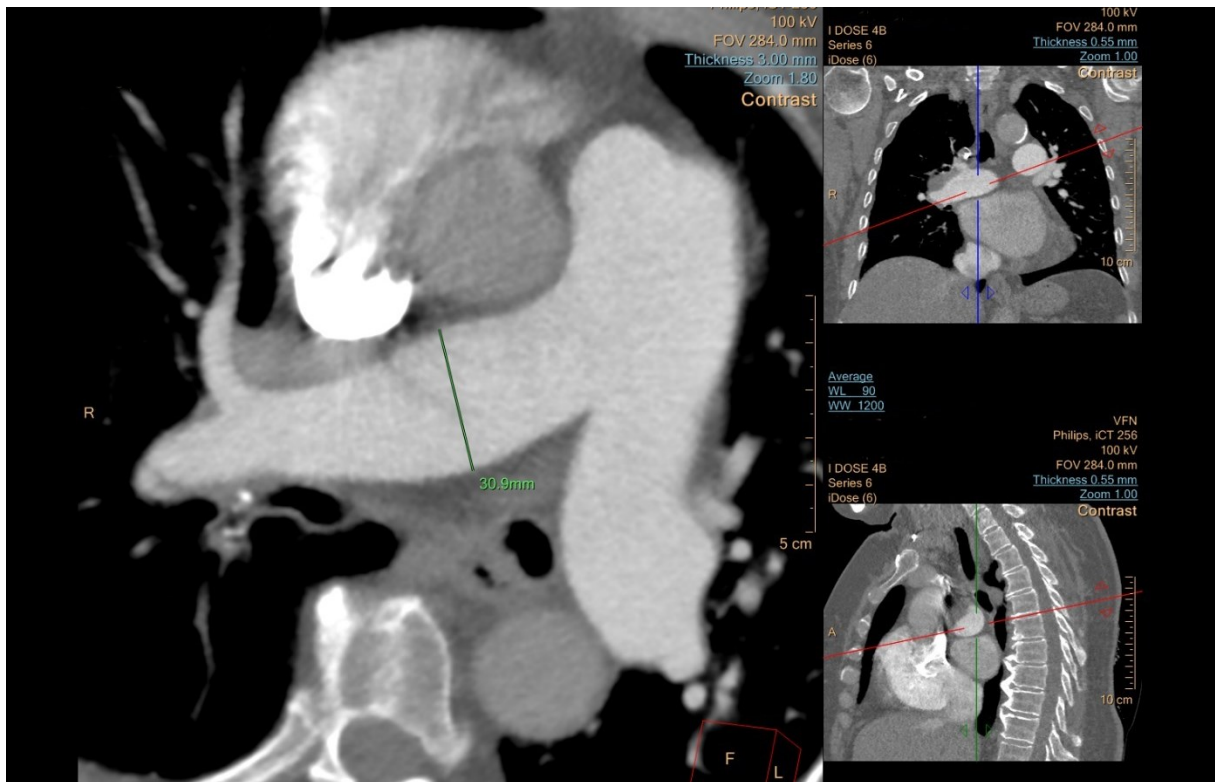
**Obrázek 9:** Měření velikosti průměru descendentní aorty (26,0 mm).



Zdroj: VFN v Praze

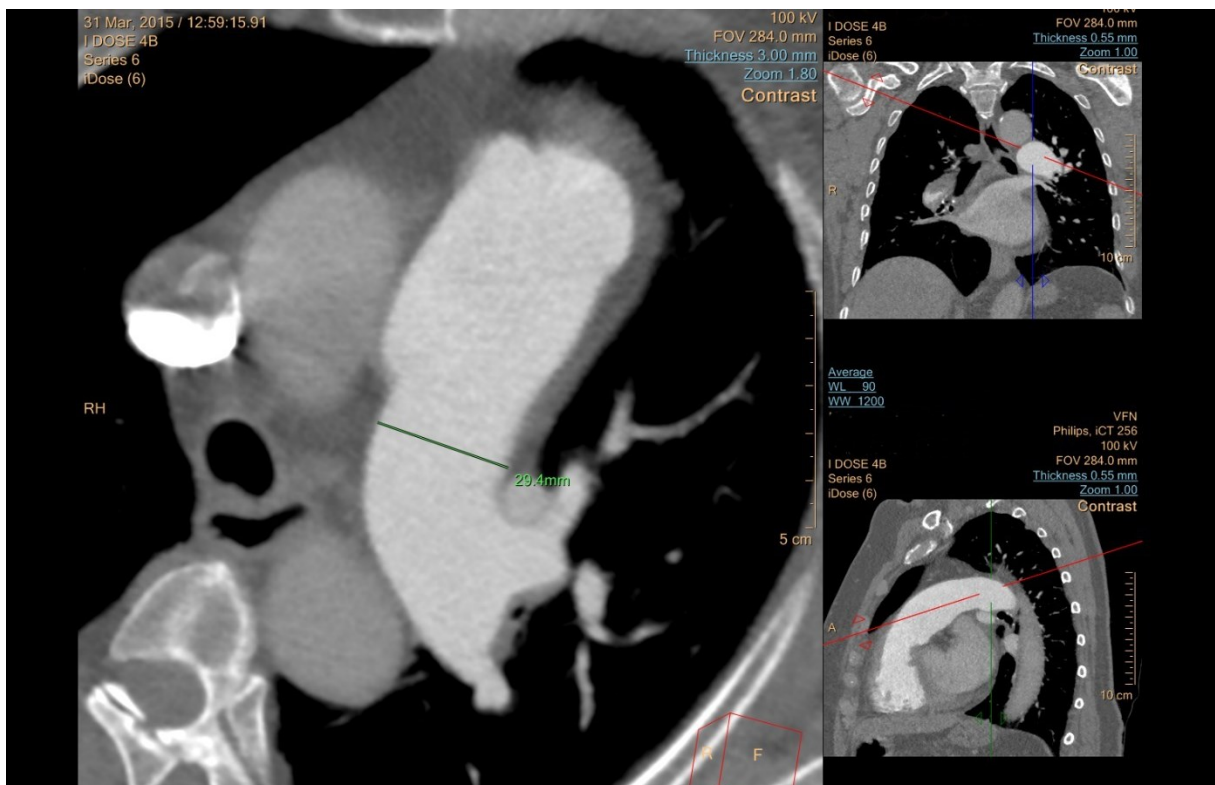


**Obrázek 10:** Měření velikosti průměru pravé větve plicnice (30,9 mm)



Zdroj: VFN v Praze

**Obrázek 11:** Měření velikosti průměru levé větve plicnice (29,4 mm)



Zdroj: VFN v Praze

### 3.6. Zpracování dat

Analyzovali jsme vztah mezi velikostí PA, RPA a LPA a jejich indexů (vztaženo k velikosti Ao, DAo, BMI a BSA) a reziduální plicní hypertenzí charakterizovanou echokardiograficky odhadovanou hodnotou PASP. Pooperační data pacientů jsme analyzovali jeden, dva a tři roky po operaci.

Reziduální plicní hypertenze byla definována jako hodnota PASP > 35 mmHg na základě echokardiografického měření. Pacienty jsme rozdělili do 4 skupin na základě závažnosti jejich reziduální plicní hypertenze (skupina 0: bez hypertenze, skupina 1: mírná hypertenze, skupina 2: střední hypertenze, skupina 3: těžká hypertenze), jak je vidět v Tabulce 3. Za pomoci Coxova regresního modelu jsme hodnotili vztah mezi rozměry a indexy z CTPA a reziduální plicní hypertenzí. Snažili jsme se vyhodnotit, jestli je možné predikovat přítomnost jakékoliv reziduální plicní hypertenze (PASP > 35 mmHg) a proto jsme porovnali výsledky pacientů ze skupiny 0 s výsledky pacientů ze skupin 1, 2 a 3. Pro predikci střední a těžké reziduální plicní (PASP > 45 mmHg) jsme porovnali výsledky pacientů ze skupiny 0 a 1 s výsledky pacientů ze skupin 2 a 3. Pro predikci pouze těžké reziduální plicní (PASP > 60 mmHg) jsme porovnali výsledky pacientů ze skupin 0, 1 a 2 s výsledky pacientů ze skupiny 3.

**Tabulka 3:** Skupiny pacientů dle reziduální plicní hypertenze

Skupina	Plicní hypertenze	PASP (mmHg)
S0	Žádná	≤ 35
S1	Mírná	36-45
S2	Střední	46-60
S3	Těžká	> 60

Jelikož se výsledky Ao/PA a DAo/PA indexu jeví v několika testech jako významné, pokusili jsme se stanovit hraniční hodnoty pro stratifikaci rizika reziduální plicní hypertenze. Hraniční hodnoty byly stanoveny na základě distribuce dat (dolní kvartil, medián, horní kvartil). Analyzovali jsme distribuci pacientů s a bez reziduální plicní hypertenze jeden rok po endarterektomii plicnice uvnitř těchto intervalů. Pro tyto indexy jsme pomocí bodových grafů analyzovali rovněž možnost predikce poklesu PASP po PEA a to hodnocením vztahu mezi aortopulmonálním indexem (Ao/PA i DAo/PA) a rozdílem mezi pooperační a předoperační hodnotou PASP (odhadovanou echokardiograficky)

Pacienty jsme rovněž rozdělili do 4 skupin na základě pooperační funkční třídy NYHA (NYHA I-IV), jak je vidět v Tabulce 4. Za pomoci Coxova regresního modelu jsme hodnotili vztah mezi rozměry a indexy z CTPA a funkční třídou NYHA po operaci. Snažili jsme se vyhodnotit, jestli je možné predikovat přítomnost jakýchkoliv symptomů (porovnáním skupiny N I se skupinami N II, III a IV). Dále jsme hodnotili, jestli je možné predikovat přítomnost středně významných a významných symptomů (porovnáním skupin N I a II se skupinami N III a IV).

**Tabulka 4:** Skupiny pacientů dle funkční třídy NYHA

Skupina	Symptomy / Obtíže	NYHA
N I	Žádné	I
N II	Mírné	II
N III	Střední	III
N IV	Těžké	IV

Podobně jako u PASP jsme se rozhodli analyzovat i možnost predikce poklesu ve funkční třídě NYHA po PEA. Pomocí ANOVA testu jsme hodnotili vztah mezi aortopulmonálním indexem (Ao/PA i DAo/PA) a rozdílem mezi pooperační a předoperační funkční třídou NYHA.

Posledním hodnoceným pooperačním parametrem byla vzdálenost dosažená v 6MWT. Zajímala nás možná korelace mezi naměřenými rozměry plicnice a jejich indexy a pooperační vzdáleností dosaženou v 6MWT. Počítali jsme rovněž korelaci s rozdílem mezi pooperační a předoperační hodnotou, abychom mohli hodnotit efekt PEA na výsledek v tomto testu.

### 3.7. Statistická analýza

Veškeré statistické analýzy byly provedeny pomocí programu STATISTICA 12 (StatSoft ČR s.r.o., Praha, ČR). Jako statisticky významné byly hodnoceny p hodnoty <0,05 zaokrouhlené na 2 desetinná místa. U demografických dat byla spočtena základní statistika (průměr ± směrodatná odchylka). Coxův regresní model proporcionálních rizik pro zhodnocení efektu vícero proměnných na určitou událost v čase byl použit při analýze vztahu rozměrů a indexů plicnice měřených v CT obrazech a pooperačních hodnot PASP a funkční třídy NYHA. Při analýze vztahu mezi Ao/PA a DAo/PA indexy a rozdílem mezi předoperační a pooperační hodnotou PASP byly použity korelační koeficienty a bodové grafy. Pro analýzu distribuce hraničních hodnot aortopulmonálního indexu byl použit Chí-kvadrát test. K analýze vztahu mezi aortopulmonálním indexem a poklesem ve funkční třídě NYHA (rozdíl mezi pooperační a předoperační hodnotou) jsme použili ANOVA test.

## 3.8. Výsledky

### 3.8.1. Charakteristiky studijní populace

Studijní skupina obsahovala 78 mužů a 53 žen. Průměrný věk v skupině byl 61 let (rozsa: 29–80 let). Průměrná předoperační echokardiograficky odhadovaná hodnota PASP byla 82 mmHg, katetrizačně byla naměřená hodnota PASP 83 mmHg. Průměrná předoperační hodnota PVR byla 766 dyn.s.cm<sup>-5</sup>, hodnota CI 2,2 l/min/m<sup>2</sup>. Před operací bylo 13 % pacientů ve funkční třídě NYHA II, 81 % v třídě NYHA III a 6 % v třídě NYHA IV. Průměrná vzdálenost dosažená v 6MWT byla před operací 370 m. Detailní předoperační charakteristiky pacientů ze studijní skupiny jsou uvedeny v Tabulce 5.

**Tabulka 5:** Předoperační charakteristiky pacientů

<b>n = 131</b>	
Věk (roky)	61 ± 11
Mužské pohlaví	78 (60)
Hmotnost (kg)	83 ± 15
Výška (cm)	172 ± 9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 4
BSA (m <sup>2</sup> )	2,0 ± 0,2
Pravostranná srdeční katetrizace:	
PASP (mmHg)	83 ± 17
PAMP (mmHg)	50 ± 11
PVR (dyn.s.cm <sup>-5</sup> )	766 ± 290
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2,2 ± 0,5
NYHA funkční třída	2,9 ± 0,4
NYHA I	0 (0)
NYHA II	17 (13)
NYHA III	106 (81)
NYHA IV	8 (6)
6MWT (m)	370 ± 116
PASP – echokardiograficky (mmHg)	82 ± 20

*Kategoriální proměnné jsou uvedeny jako počet a procento.*

*Spojité proměnné jsou popsány jako průměr ± směrodatná odchylka*

Průměrné hodnoty naměřených rozměrů z předoperační CTPA jsou uvedeny v Tabulce 6. Kmen plicnice měřil v průměru 37,2 mm, pravá větev plicnice 29,2 mm, levá větev plicnice 28,1 mm, ascendentní aorta 34,0 mm a descendentní aorta 26,0 mm.

**Tabulka 6:** Výsledky měření rozměrů v CT obrazech

	<b>n = 131</b>
Kmen plicnice (mm)	37,2 ± 5,4
Pravá větev plicnice (mm)	29,2 ± 3,9
Levá větev plicnice (mm)	28,1 ± 3,3
Ascendentní aorta (mm)	34,0 ± 4,3
Descendentní aorta (mm)	26,0 ± 3,6

*Spojité proměnné jsou popsány jako průměr ± směrodatná odchylka*

Základní pooperační charakteristiky pacientů 1, 2 a 3 roky po PEA jsou uvedeny v Tabulce 7.

**Tabulka 7:** Pooperační klinické a hemodynamické charakteristiky pacientů

	<b>1 rok po PEA</b>	<b>2 roky po PEA</b>	<b>3 roky po PEA</b>
PASP ≤ 35 mmHg	54 (48)	49 (54)	41 (64)
PASP 36-45 mmHg	25 (22)	20 (22)	10 (16)
PASP 46-60 mmHg	19 (17)	9 (10)	8 (12)
PASP > 60 mmHg	15 (13)	12 (13)	5 (8)
NYHA funkční třída	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,6	1,6 ± 0,6
NYHA I	50 (44)	50 (47)	38 (45)
NYHA II	60 (52)	44 (42)	37 (44)
NYHA III	5 (4)	12 (11)	10 (11)
NYHA IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)
6MWT (m)	483 ± 100	478 ± 139	481 ± 96

*Kategoriální proměnné jsou uvedeny jako počet a procento.*

*Spojité proměnné jsou popsány jako průměr ± směrodatná odchylka*

Bez reziduální hypertenze bylo po 1 roce 48 % pacientů, po 2 letech 54 % pacientů a po 3 letech 64 % pacientů. Lehkou reziduální plicní hypertenzi mělo po 1 roce 22 % pacientů, po 2 letech 22 % pacientů a po 3 letech 16 % pacientů. Středně těžkou reziduální plicní hypertenzi mělo po 1 roce 17 % pacientů, po 2 letech 10 % pacientů a po 3 letech 12 % pacientů. Těžkou

reziduální plicní hypertenzi mělo po 1 roce 13 % pacientů, po 2 letech 13 % pacientů a po 3 letech 8 % pacientů. Průměrná hodnota funkční třídy NYHA byla po jednom a dvou letech 1,5, po třech letech 1,6. V 6MWT pacienti dosahovali v průměru 483 m po jednom roce, 478 m po 2 letech a 481 m po 3 letech.

### 3.8.2. Analýza predikce reziduální plicní hypertenze

Analýza měření a výsledků prokázala statistickou významnost vztahu mezi aortopulmonálním indexem a pooperační hodnotou PASP, jakožto ukazatelem reziduální plicní hypertenze. Na základě hodnoty aortopulmonálního indexu je tedy možné predikovat přítomnost jakékoliv reziduální plicní hypertenze (PASP > 35 mmHg) 1 rok po operaci ( $p = 0,033$ ), přítomnost střední a těžké reziduální plicní hypertenze (PASP > 45 mmHg) 1 rok po operaci ( $p = 0,032$ ) a přítomnost pouze těžké reziduální plicní hypertenze (PASP > 60 mmHg) dva roky po operaci ( $p = 0,033$ ). Byl také pozorován statisticky významný vztah mezi DAo/PA indexem a pooperační hodnotou PASP. Na základě tohoto indexu je tedy možné predikovat přítomnost jakékoliv reziduální plicní hypertenze jeden rok po operaci ( $p = 0,010$ ), přítomnost střední a těžké plicní hypertenze 1 rok po operaci ( $p = 0,044$ ), přítomnost jakékoliv plicní hypertenze 2 roky po operaci ( $p = 0,025$ ) a přítomnost těžké plicní hypertenze ( $p = 0,026$ ) rovněž 2 roky po operaci. Analýza indexu PA/BMI prokázala statisticky významnou hodnotu indexu v predikci střední a těžké reziduální plicní hypertenze 2 roky po operaci ( $p = 0,021$ ). Analýza dalších měřených rozměrů a jejich indexů neprokázala statisticky významné výsledky. Přehled výsledků analýzy je možné vidět v Tabulce 8.

**Tabulka 8:** Predikce PASP 1, 2 a 3 roky po operaci

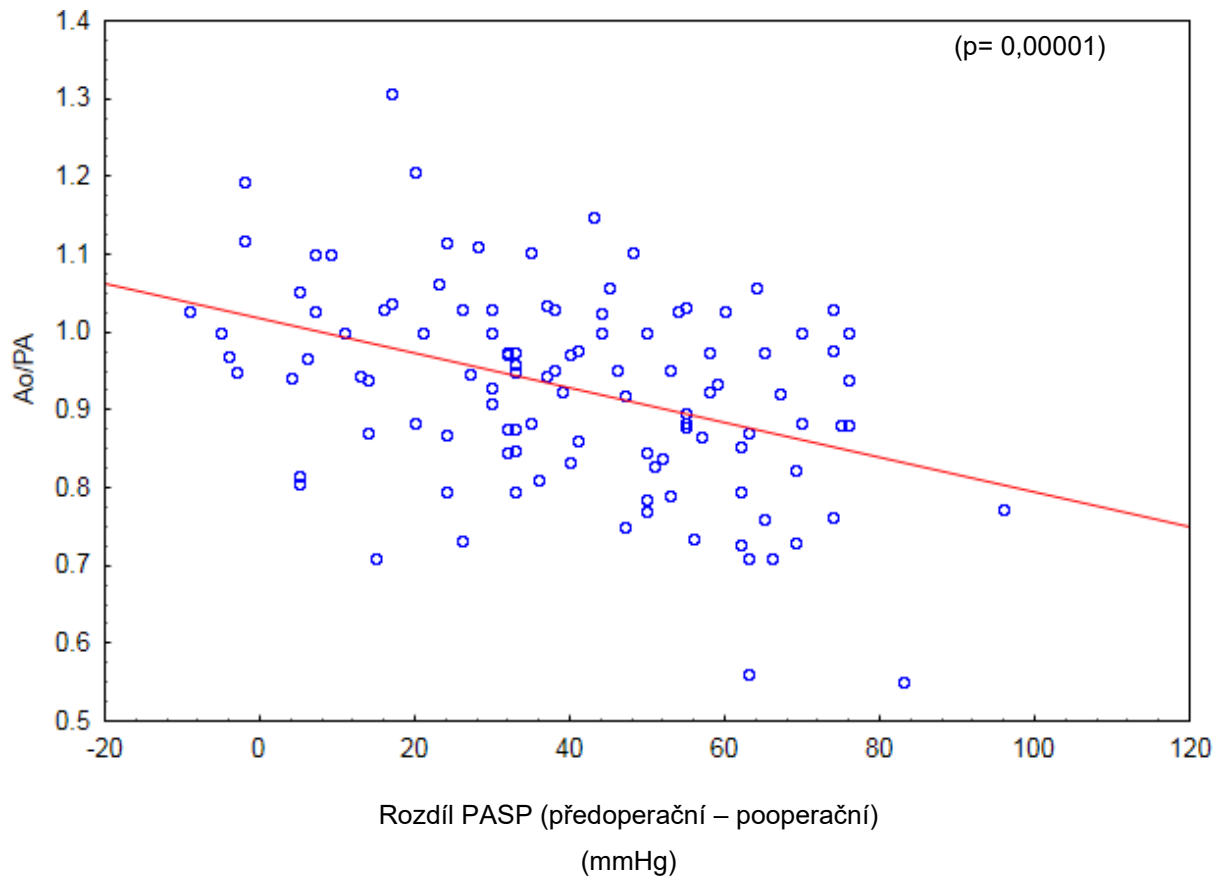
	1 rok			2 roky			3 roky		
	> 35 mmHg	> 45 mmHg	> 60 mmHg	> 35 mmHg	> 45 mmHg	> 60 mmHg	> 35 mmHg	> 45 mmHg	> 60 mmHg
PA	0,199	0,216	0,443	0,559	0,832	0,096	0,726	0,781	0,408
Ao/PA	<b>0,033</b>	<b>0,032</b>	0,210	0,137	0,320	<b>0,033</b>	0,601	0,507	0,072
DAo/PA	<b>0,010</b>	<b>0,044</b>	0,330	<b>0,025</b>	0,416	<b>0,026</b>	0,737	0,840	0,193
PA/BSA	0,312	0,495	0,638	0,648	0,208	0,283	0,621	0,810	0,331
PA/BMI	0,981	0,577	0,335	0,194	<b>0,021</b>	0,728	0,302	0,366	0,765

*V tabulce jsou uvedeny p hodnoty. Statisticky významné výsledky jsou označeny tučně.*

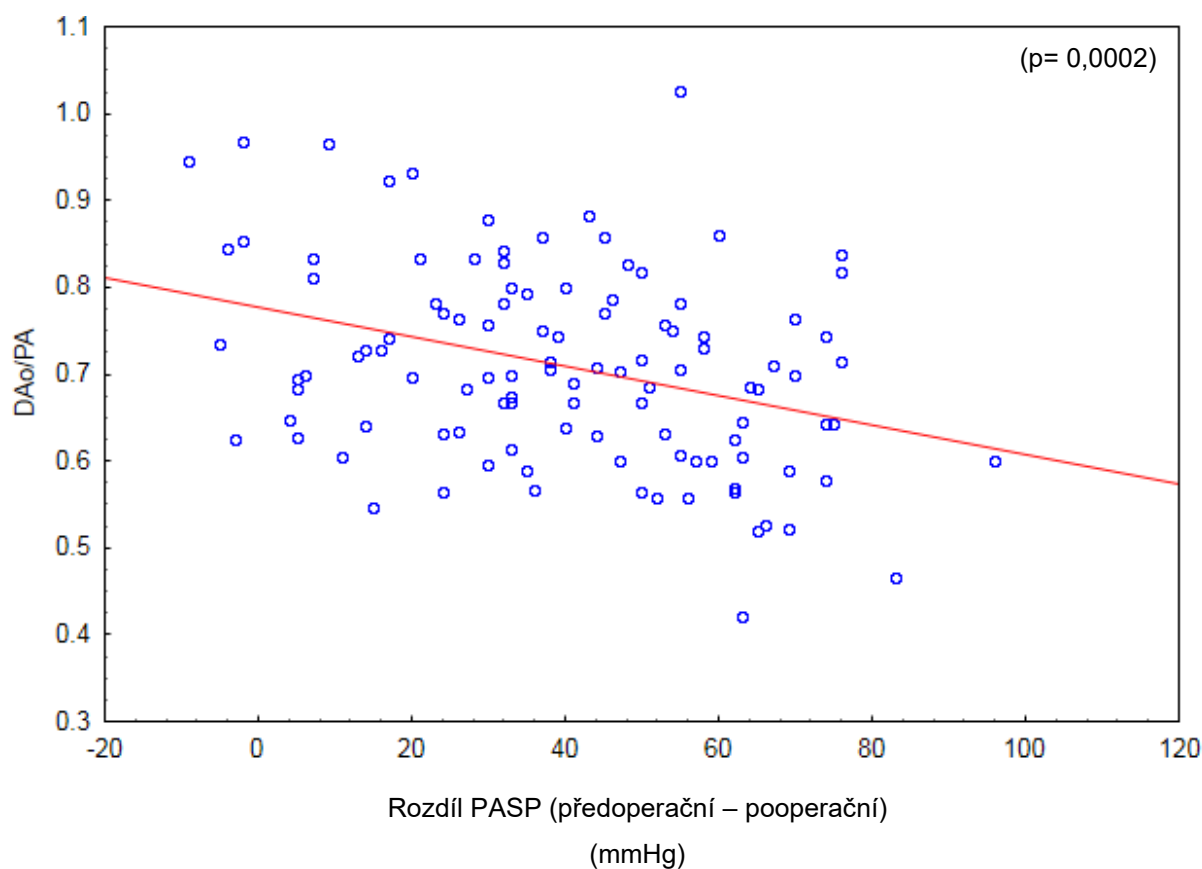
### 3.8.3. Analýza predikce poklesu PASP

Kromě možnosti predikce reziduální plicní hypertenze charakterizované hodnotou PASP nás zajímala rovněž možnost predikce efektu provedené operace na pokles PASP po operaci, bez ohledu na jeho absolutní hodnotu a kategorizaci výsledného stupně plicní hypertenze. Pomocí bodových grafů jsme hodnotili vztah mezi rozdílem předoperační a pooperační (1 rok po operaci) hodnoty PASP (odhadované echokardiograficky) a indexy Ao/PA a DAo/PA, jejichž analýza v předchozích hodnoceních přinesla statisticky významné výsledky. Zjistili jsme statisticky významnou korelaci pro Ao/PA index ( $p < 0,001$ , Graf 2) a také DAo/PA index ( $p < 0,001$ , Graf 3) s rozdílem mezi předoperační a pooperační hodnotou PASP.

**Graf 2:** Vztah Ao/PA a rozdílu mezi předoperační a pooperační hodnotou PASP



**Graf 3:** Vztah DAo/PA a rozdílu mezi předoperační a pooperační hodnotou PASP



#### 3.8.4. Aortopulmonální index

Jedním z cílů práce bylo stanovit mezní hodnoty měřených hodnot, na základě kterých by bylo možné předoperačně predikovat riziko reziduální plicní hypertenze po PEA. Opět jsme zvolili hodnoty aortopulmonálního indexu a to jak Ao/PA, tak i DAo/PA. Mezní hodnoty aortopulmonálního indexu pro ascendentní i descendentní aortu byly určeny na základě distribuce dat (dolní kvartil, medián, horní kvartil). Pro Ao/PA tak vznikly intervaly  $\leq 0,88$ ,  $0,89-1,03$ ,  $>1,03$ . Pro DAo/PA vznikly intervaly  $\leq 0,64$ ,  $0,65-0,82$ ,  $>0,82$ . Pomocí Chí-kvadrát testu jsme prokázali statisticky významnou distribuci mezních hodnot pro Ao/PA ( $p = 0,01$ ), nicméně nevýznamný výsledek pro DAo/PA ( $p = 0,08$ ).

Hodnoty aortopulmonálního indexu v rozmezí dolního kvartilu ( $\leq 0,88$  v případě ascendentní aorty a  $\leq 0,64$  v případě descendentní aorty) byly spojeny s nižší hodnotou PASP po PEA. Jeden rok po operaci tak nemělo žádnou reziduální plicní hypertenzi až 72,3 % pacientů v dolním kvartilu aortopulmonálního indexu v případě Ao/PA a 68,3 % v případě DAo/PA (Tabulka 9).



**Tabulka 9:** Analýza mezních hodnot aortopulmonálního indexu (Ao/PA a DAo/PA)

	Bez reziduální hypertenze	S reziduální hypertenzí
Ao/PA interval (p = 0,0098)		
Ao/PA ≤ 0,88	34 (72,3)	13 (27,7)
0,88 > Ao/PA ≤ 1,03	26 (43,3)	34 (56,3)
Ao/PA > 1,03	12 (50)	12 (50)
DAo/PA interval (p = 0,08316)		
DAo/PA ≤ 0,64	28 (68,3)	13 (31,7)
0,64 > DAo/PA ≤ 0,82	34 (51,5)	32 (48,5)
DAo/PA > 0,82	10 (41,7)	14 (58,3)

Kategoriální proměnné jsou uvedeny jako počet a procento.

### 3.8.5. Funkční třída NYHA

Analýza predikce funkční třídy NYHA 1, 2 a 3 roky po operaci přinesla pouze jeden statisticky významný výsledek a to možnost predikce středních a těžkých symptomů (NYHA III a IV) tři roky po PEA (p = 0,025), všechny ostatní výsledky byly statisticky nevýznamné (Tabulka 10). Pomocí ANOVA testu jsme hodnotili vztah mezi aortopulmonálním indexem (Ao/PA i Dao/PA) a rozdílem mezi předoperační a pooperační hodnotou NYHA. Tyto výsledky byly statisticky nevýznamné (p = 0,23 pro Ao/PA a p = 0,40 pro Dao/PA).

**Tabulka 10:** Predikce NYHA 1, 2 a 3 roky po operaci

	1 rok		2 roky		3 roky	
	NYHA 2-4	NYHA 3-4	NYHA 2-4	NYHA 3-4	NYHA 2-4	NYHA 3-4
PA	0,406	0,807	0,731	0,694	0,849	0,283
Ao/PA	0,226	0,321	0,571	0,153	0,856	<b>0,025</b>
DAo/PA	0,211	0,313	0,478	0,114	0,778	0,169
PA/BSA	0,772	0,582	0,980	0,592	0,467	0,339
PA/BMI	0,597	0,179	0,439	0,448	0,244	0,932

V tabulce jsou uvedeny p hodnoty. Statisticky významné výsledky jsou označeny tučně.

### 3.8.6. 6MWT

Analýza korelace mezi naměřenými rozměry plicnice či jejich indexy a pooperační vzdáleností dosaženou v 6MWT nepřinesla žádné statisticky významné výsledky. Při analýze korelace mezi naměřenými rozměry plicnice či jejich indexy a rozdílem mezi pooperační a předoperační hodnotou byl pozorován jeden statisticky významný výsledek a to mezi velikostí kmene plicnice indexované na BSA ( $p = 0,043$ ). Tyto výsledky jsou v Tabulce 11.

**Tabulka 11:** Predikce rozdílu mezi pooperační a předoperační vzdáleností dosaženou v 6MWT

	PA	Ao/PA	DAo /PA	PA/BMI	PA/BSA
6MWT rozdíl	0,186	0,194	0,286	0,055	<b>0,043</b>

*V tabulce jsou uvedeny p hodnoty. Statisticky významné výsledky jsou označeny tučně.*

### 3.9. Diskuze

Analýzou dat pacientů operovaných v našem centru jsme posoudili možnost využití neinvazivní zobrazovací metody, CTPA, k predikci pooperačního vývoje onemocnění po PEA. Naše studie potvrdila, že CTPA je užitečným nástrojem nejen pro předoperační anatomické zhodnocení nálezu na plicních tepnách, ale že poskytuje také užitečnou prediktivní hodnotu ohledně reziduální plicní hypertenze po provedení chirurgického výkonu.

Cílem práce bylo najít pro klinickou praxi použitelný nástroj k predikci reziduální plicní hypertenze po PEA. V minulosti již byly popsány některé metody, jako je analýza tlakové křivky v plicnici, analýza křivky tlaku v zaklínění (Kim et al., 2004, Toshner et al., 2012, Gerges et al., 2020), či vasodilatační testy (Skoro-Sajer et al., 2009, Xu et al., 2017), nicméně z důvodu jejich invazivní povahy se zatím rutinně v predikci reziduální plicní hypertenze po PEA neuplatnily. Echokardiografické metody, ačkoliv dobře dostupné, nedosahují dostatečnou přesnost. Bylo také již publikováno vícero prací, které se zabývaly predikcí hemodynamického zlepšení pacientů s CTEPH po PEA s využitím neinvazivních zobrazovacích metod. Na základě analýzy dat 52 pacientů s CTEPH byla jako jediný nezávislý prediktor zlepšení hemodynamických parametrů po PEA hodnocena velikost průměru kmene plicnice indexovaná na BSA (Scholzel et al., 2015). V další práci analyzující data z CTPA bylo zjištěno, že předoperačně změřená velikost průměru kmene plicnice a také hodnota tohoto rozměru indexovaná na velikost průměru ascendentní aorty koreluje s předoperační hodnotou PAMP. Zároveň, že pooperačně změřená hodnota PVR negativně koreluje s přítomností a rozsahem centrálně uložených trombů v plicním řečišti a s dilatací bronchiálních tepen, která byla pozorována v předoperačních CT obrazech (Heinrich et al., 2005). Asi nejkomplexnější radiologickou studií zaměřenou na reziduální plicní hypertenzi po PEA je práce italských autorů z Boloňské Univerzity (Leone et al., 2017). Práce analyzovala data 145 pacientů s CTEPH. Autoři navrhli nový skórovací systém, který zahrnoval distribuci postižení plicních tepen, velikost kmene plicnice, přítomnost mozaikové perfuze a stupeň trikuspidální regurgitace. Byla zjištěna statisticky významná korelace mezi předoperačně takto vypočítaným skóre a pooperační hodnotou PAMP a PVR. Limitací studie je nicméně fakt, že PEA podstoupila pouze méně než polovina (69) pacientů zařazených do studijní kohorty.

Jako základní parametr pro posouzení reziduální plicní hypertenze jsme se rozhodli použít PAMP odhadovaný pomocí echokardiografie. Ačkoliv většina definic plicní hypertenze se opírá

spíš o hodnoty PAMP, museli jsme vycházet z dostupnosti dat získaných z pravidelných ambulantních kontrol v ambulanci plicní hypertenze. Pacienti zde podstupují jednou ročně echokardiografické vyšetření, jehož součástí je odhad PASP a tato hodnota je zaznamenána v dokumentaci. Naproti tomu hodnota PAMP je většinou získaná katetrizačně a pravostranná srdeční katetrizace není součástí rutinních kontrol v pooperačním sledování pacientů s CTEPH, zejména pokud je echokardiograficky nepravděpodobná reziduální plicní hypertenze.

S prodlužující se dobou od operace se zvyšovala incidence neúplnosti dat v pooperačním sledování. Část pacientů z pooperačního sledování vypadne pro non-compliance, část pro pocit zbytnosti dalšího sledování při absenci symptomů a část pro úmrtí v průběhu sledování. Z toho důvodu jsme zvolili tříletou dobu sledování. Nejkompletnější data z pooperačního sledování byla zaznamenána v prvním roce po operaci. Nekompletnost dat v druhém a třetím roce po operaci mohou být jednou z příčin pro menší počet statisticky významných výsledků pro jednotlivé parametry za dané sledované období.

Tato studie má několik limitací. Na prvním místě je již zmíněná nekompletnost dat z pooperačního sledování. Pooperační hodnota PASP byla zaznamenána u 86 % pacientů jeden rok po operaci, u 69 % dva roky po operaci a pouze u 48 % tři roky po operaci. Mezi další limitace patří retrospektivní povaha studie, relativně nízký počet sledovaných pacientů a provedení studie na úrovni jednoho centra.

Aortopulmonální index, indexován jak k velikosti ascendentní, tak descendentní aorty se ukázal být ze všech měřených hodnot a jejich indexů nejlepším prediktorem výsledku PEA.

Ačkoliv můžeme sledovat neustálý progres v porozumění přirozeného vývoje CTEPH po PEA, v pozadí klinické relevance reziduální plicní hypertenze zůstává hodně neznámých. Z tohoto důvodu jsme se rozhodli pomocí Coxova regresního modelu analyzovat tři různé úrovně hypertenze, rozdělené na základě PASP (>35 mmHg, >45 mmHg, and >60 mmHg). Hodnota aortopulmonálního indexu se ukázala být dobrým prediktorem nejenom přítomnosti a závažnosti reziduální plicní hypertenze, ale také prediktorem poklesu PASP po PEA, bez ohledu na jeho absolutní hodnotu. Toto zjištění je důležité v hodnocení efektu PEA zejména u pacientů s velmi vysokou nebo velmi nízkou hodnotou PASP před operací. U těchto pacientů totiž stupeň reziduální plicní hypertenze adekvátně nevypovídá o dostatečném či nedostatečném efektu chirurgické léčby, a tedy ani o správnosti indikace k výkonu (mírná

reziduální plicní hypertenze je výborným výsledkem u pacienta s předoperační hodnotou PASP 120 mmHg, nicméně diskutabilním výsledkem u pacienta s předoperační hodnotou PASP 45 mmHg).

Výsledky studie ukazují, že pacienti s hodnotou aortopulmonálního indexu v rozmezí dolního kvartilu spektra hodnot mají nižší hodnotu PASP po PEA. Toto zjištění naznačuje, že přítomnost dilatace plicnice před PEA je prediktorem lepšího výsledku po operaci. Dilatace plicnice je obecně považována za rizikový faktor u pacientů s plicní hypertenzí (Żyłkowska et al., 2012, Tonelli et al., 2017, Ema et. al., 2017). Toto nicméně platí zejména pro pacienty s primární plicní hypertenzí a pacienty s CTEPH, kteří nejsou indikováni k PEA anebo chirurgickou léčbu odmítají. U těchto pacientů je dilatace plicnice asociována s rizikem komprese kmene levé věnčité tepny, s rupturou či disekcí kmene plicnice a s rozvojem tamponády srdeční. Jedno z možných vysvětlení pro lepší výsledky PEA u pacientů s dilatací plicnice spočívá v tom, že dilatace plicnice by mohla být asociována s proximálním postižením na podkladě organizace trombotického materiálu v centrální části plicnice. Oproti tomu u pacientů s periferním typem postižení, u kterých jsou typicky horší výsledky PEA pro obtížnou chirurgickou dostupnost lézí, se výraznější dilatace plicnice neobjevuje. Tato teorie vyžaduje další výzkum a v našem centru již probíhá studie zkoumající vztah mezi histologickými charakteristikami odstraněného plicního endarteria a dilatací plicnice.

Analýza predikce funkční třídy NYHA a výsledku testu 6MWT přinesla pouze velmi omezené množství statisticky významných výsledků. Částečně to bylo způsobeno relativně malým počtem sledovaných pacientů a zároveň neúplností dat z pooperačního sledování ve vztahu k těmto parametrům. Každopádně je ale nutné přiznat, že prediktivní hodnota sledovaných parametrů z CTPA a jejich indexů ve vztahu k predikci jak NYHA tak 6MWT je velice omezená.

### 3.10. Závěr

Analýza parametrů z předoperační CTPA může být použita k predikci vývoje hemodynamických parametrů u pacientů po PEA. Aortopulmonální index má významnou prediktivní hodnotu ve vztahu k reziduální plicní hypertenzi a k poklesu PASP po PEA. Nižší hodnota aortopulmonálního indexu ( $\leq 0,88$  pro Ao/PA a  $\leq 0,64$  pro DAo/PA) je prediktorem lepšího vývoje klinického stavu pacientů po PEA.

## 4. Srovnání chirurgických klasifikací v predikci reziduální plicní hypertenze a vývoje klinického stavu pacientů po PEA

### 4.1. Design studie

Tato práce byla navržena jako retrospektivní observační studie. Studie byla schválena etickou komisí VFN v Praze (číslo protokolu: 1141/20 S-IV). Vzhledem k povaze studie nebyl nutný informovaný souhlas pacientů. Ověření hypotéz práce a naplnění jejich cílů bylo postaveno na klasifikaci plicnicového endarteria odstraněného v průběhu PEA operujícím chirurgem na základě Jamiesonovy chirurgické klasifikace (typ 1-4) a Madaniho (UCSD) klasifikace (Level I-IV) a následné analýze vztahu těchto hodnot s hemodynamickými a klinickými výsledky pacientů po PEA.

### 4.2. Studijní populace

Do této studie byli zařazeni všichni pacienti, kteří podstoupili PEA v našem centru v období mezi květnem 2008 a prosincem 2015. Všichni pacienti, kteří byli do studie zařazeni, byli k chirurgickému výkonu indikováni na indikačním semináři multioborovým týmem, kterého součástí je kardiochirurg se zkušeností s PEA, kardiolog – specialista na plicní hypertenzi a radiolog. Indikačnímu semináři předcházelo komplexní klinické a hemodynamické vyšetření všech pacientů. Toto vyšetření zahrnovalo echokardiografické vyšetření, ventilačně perfuzní scintigrafii plic, pravostrannou srdeční katetrizaci, DSA plicních tepen a CTPA.

### 4.3. Sběr dat

Demografické, klinické a hemodynamické údaje pacientů byly sesbírány z naší databáze pacientů s CTEPH a z nemocničního informačního systému Medea. U všech pacientů jsme zaznamenali jejich věk, výšku, váhu, BMI, BSA, předoperační funkční třídu NYHA, vzdálenost dosaženou v 6MWT a dále byly zaznamenány údaje z předoperační pravostranné srdeční katetrizace: PASP, PAMP, PVR a hodnota CI. Data z pooperačního sledování zahrnovala hemodynamické údaje zaznamenané pomocí Swan-Ganzova katétru zavedeného do plicnice peroperačně jako součást peroperační a pooperační monitorace pacienta. Údaje byly zaznamenány 48 hodin po operaci a zahrnovaly PASP, PAMP, PVR a CI. Dále bylo hodnoceno dlouhodobé (3leté) přežití pacientů, hospitalizační mortalita, rozvoj pooperačního plicního reperfučního edému a rozvoj závažného pooperačního krvácení do dýchacích cest.

#### 4.4. Zpracování dat a statistická analýza

Pomocí Pearsonova korelačního koeficientu a Kendallova neparametrického testu pořadové korelace jsme analyzovali vztah mezi jednotlivými stupni každé z klasifikací (1-4 u klasifikace dle Jamiesonova a I-IV u UCSD klasifikace) a sledovanými parametry (PASP, PAMP, PVR, CI, přežití, hospitalizační mortalita, přítomnost pooperačního reperfučního edému a krvácení do dýchacích cest). Následně byla hodnocena prediktivní hodnota obou klasifikací ve vztahu k jednotlivým sledovaným parametrům a bylo provedeno srovnání obou klasifikací. Pomocí kanonické korelační analýzy byla následně hodnocena kumulativní prediktivní hodnota obou klasifikací s ohledem na všechny sledované parametry.

#### 4.5. Metodika klasifikace odstraněných plicnicových endarterií

Plicnicové endarterium odstraněné v průběhu PEA je operujícím chirurgem v průběhu ohřívání pacienta uloženo na chirurgickou roušku a upraveno tak, aby jednotlivé větve odpovídaly správnému anatomickému postavení. Preparáty z pravé a levé strany leží odděleně vedle sebe. K preparátu je přiloženo papírové milimetrové měřítko a číslo, na základě kterého je preparát možné přiřadit ke konkrétnímu pacientovi (Obrázek 12). Následně je pořízena fotodokumentace takto připraveného preparátu. Jamiesonova chirurgická klasifikace (typ 1-4) je v našem centru používána standardně od začátku programu chirurgické léčby CTEPH v roce 2004 a operujícím chirurgem je u každého pacienta zaznamenána v operačním protokolu. UCSD klasifikace (Level I-IV) je na naší klinice používána od roku 2014 a od té doby je operujícím chirurgem u všech pacientů zaznamenána v operačním protokolu společně s Jamiesonovou klasifikací. U pacientů operovaných před rokem 2014 byla tato klasifikace doplněna zpětně operujícím chirurgem na základě fotodokumentace jednotlivých preparátů a popisu operace v operačním protokolu.



**Obrázek 12:** Endarterium odstraněné u nemocného s těžkou CTEPH při PEA (Jamieson typ 1, UCSD level I)



*Zdroj: archiv autora*

## 4.6. Výsledky

### 4.6.1. Charakteristiky studijní populace

Studijní skupina obsahovala 90 mužů a 60 žen. Průměrný věk v skupině byl 61 let (rozsah: 29–80 let). Průměrná předoperační, katetrizačně naměřená hodnota PASP byla 82,8 mmHg, hodnota PAMP 49,6 mmHg, hodnota PVR 774,9 dyn.s.cm<sup>-5</sup>, hodnota srdečního indexu 2,2 l/min/m<sup>2</sup>. Před operací bylo 12,7 % pacientů ve funkční třídě NYHA II, 80,7 % v třídě NYHA III a 6,7 % v třídě NYHA IV. Průměrná vzdálenost dosažená v 6MWT byla před operací 362 m. Detailní předoperační charakteristiky pacientů ze studijní skupiny jsou uvedeny v Tabulce 12.

**Tabulka 12:** Předoperační charakteristiky pacientů**n = 150**

Mužské pohlaví	90 (60 %)
Věk (roky)	60,9 ± 11,0
BMI	27,9 ± 4,1
BSA (m <sup>2</sup> )	1,9±0,2
NYHA	2,9 ± 0,4
NYHA I	0 (0)
NYHA II	19 (12,7)
NYHA III	121 (80,7)
NYHA IV	10 (6,7)
6MWT (m)	361,9 ± 116,7
PASP (mmHg)	82,8 ± 17,2
PAMP (mmHg)	49,6 ± 10,8
PVR (dyn.s.cm <sup>-5</sup> )	774,9 ± 301,4
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2,2 ± 0,5

*Kategoriální proměnné jsou uvedeny jako počet a procento.*

*Spojité proměnné jsou popsány jako průměr ± směrodatná odchylka.*

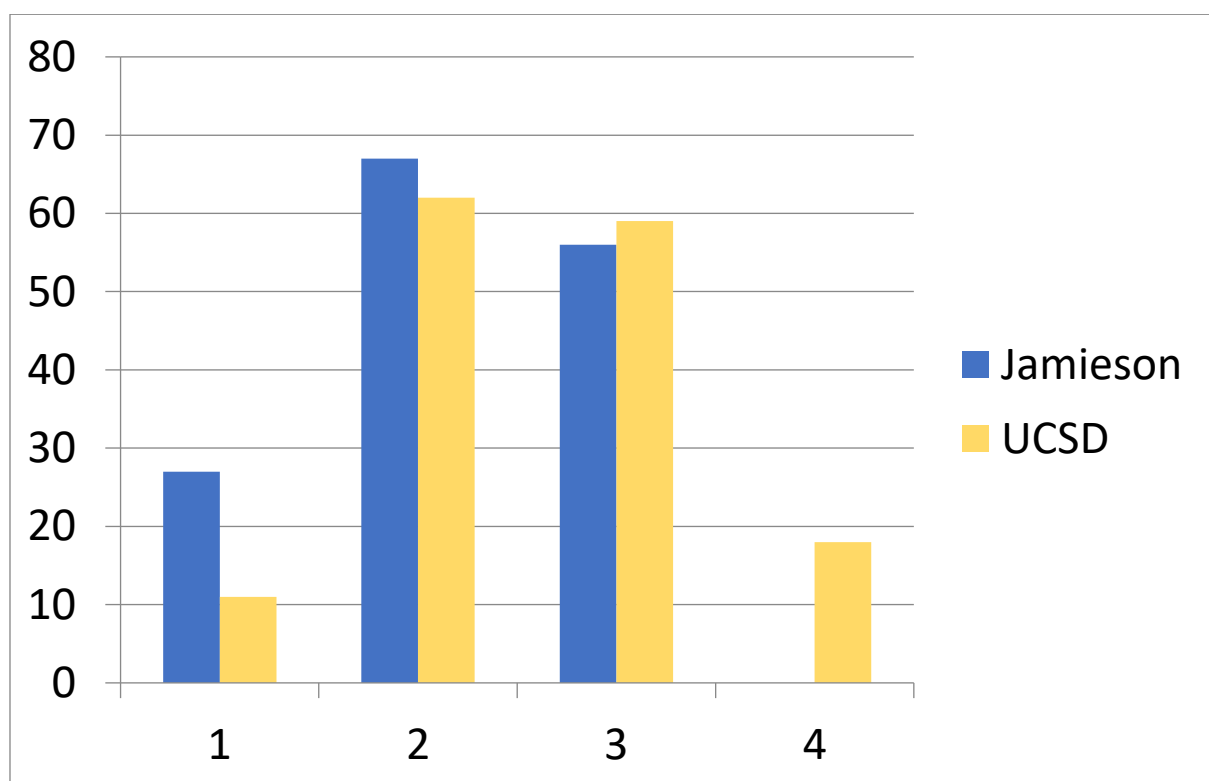
Dle Jamiesonovy klasifikace bylo 27 pacientů klasifikováno jako typ 1 (18 %), 67 pacientů jako typ 2 (44,7 %) a 56 pacientů jako typ 3 (37,3 %). Kritéria pro klasifikaci pro typ 4 nesplňoval žádný pacient (0 %). Dle UCSD klasifikace bylo 11 pacientů klasifikováno jako Level I (7,3 %), 62 pacientů jako Level II (41,3 %), 59 pacientů jako Level III (39,3 %) a 18 pacientů jako Level IV (12 %). Souhrnně je zastoupení operovaných pacientů v jednotlivých stupních obou klasifikací prezentováno v Tabulce 13 a graficky vyjádřeno v Grafu 4.

**Tabulka 13:** Počty pacientů v jednotlivých stupních Jamiesonovy a UCSD klasifikace

Typ / Level	Jamieson	UCSD
1	27 (18)	11 (7,3)
2	67 (44,7)	62 (41,3)
3	56 (37,3)	59 (39,3)
4	0 (0)	18 (12)

*Kategoriální proměnné jsou uvedeny jako počet a procento.*

**Graf 4:** Rozdělení pacientů (počet) dle jednotlivých stupňů Jamiesonovy a UCSD klasifikace



Základní pooperační charakteristiky pacientů jeden, dva a tři roky po operaci jsou uvedeny v Tabulce 14. Pomocí Swan-Ganzova katétru v plicnici byla 48 hodin po PEA změřena průměrná hodnota PASP 39,2 mmHg, PAMP 24,7 mmHg, PVR 129,6 dyn.s.cm<sup>-5</sup> a hodnota CI 3,1 l/min/ m<sup>2</sup>. Pacienti byli v průměru extubováni 32,2 hodin po operaci, průměrná doba pobytu na JIP byla 8 dní a průměrná doba hospitalizace 12,8 dní. Celkem 5 z operovaných pacientů (3,3 %) mělo pooperačně reperfuční plicní edém, 8 pacientů (5,3 %) mělo krvácení do dýchacích cest. Za hospitalizace zemřelo celkem 10 pacientů, hospitalizační mortalita souboru tedy činí 6,7 %. Dlouhodobé (3leté) přežití souboru činilo 87 %.

**Tabulka 14:** Pooperační klinické a hemodynamické charakteristiky pacientů

PASP (mmHg)	39,2 ± 11,3
PAMP (mmHg)	24,7 ± 7,5
PVR (dyn.s.cm <sup>-5</sup> )	129,6 ± 60,5
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	3,1 ± 0,6
Čas do extubace (hodiny)	32,2 ± 41,2
Pobyt na JIP (dny)	8,0 ± 5,5
Hospitalizace (dny)	12,8 ± 6,7
Reperfuzní edém	5 (3,3)
Krvácení do dýchacích cest	8 (5,3)
Hospitalizační mortalita	10 (6,7)
Dlouhodobé (3leté) přežití	130 (87)

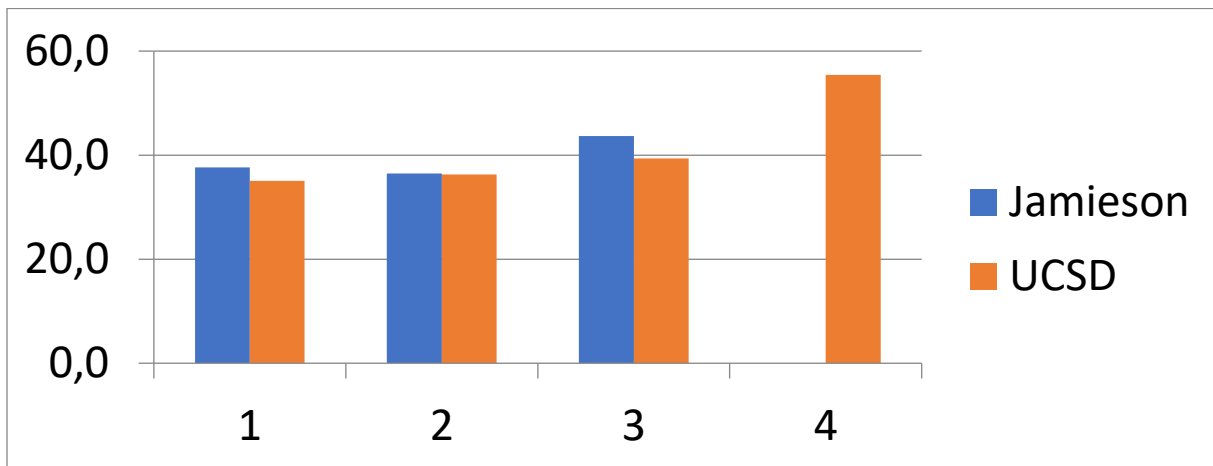
*Kategoriální proměnné jsou uvedeny jako počet a procento.*

*Spojité proměnné jsou popsány jako průměr ± směrodatná odchylka.*

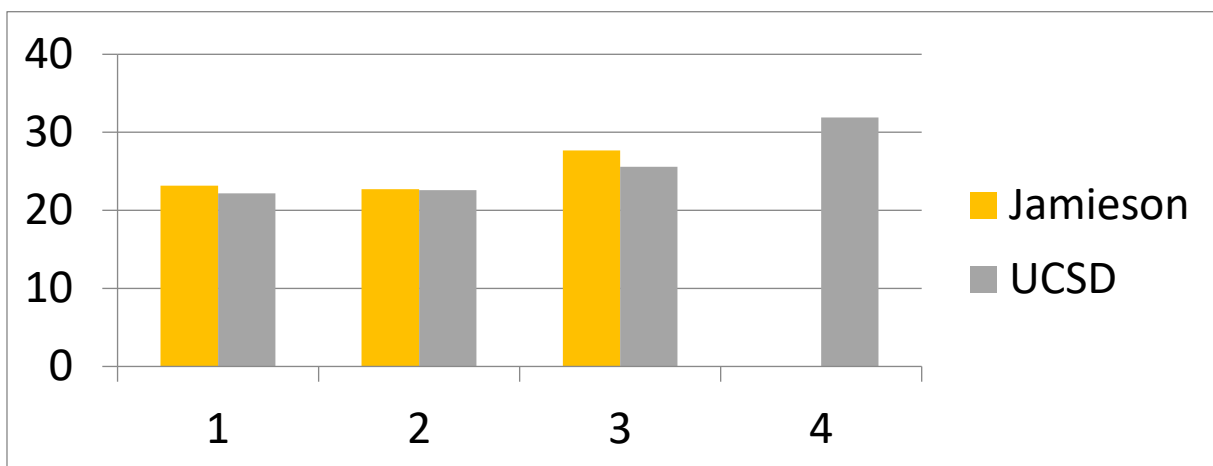
#### 4.6.2. Zastoupení pacientů dle stupňů Jamiesonovy a UCSD klasifikace u pooperačně sledovaných parametrů

Grafy 5–12 graficky znázorňují zastoupení pacientů po PEA dle jednotlivých stupňů Jamiesonovy a UCSD klasifikace u jednotlivých pooperačně sledovaných parametrů: PASP (Graf 5), PAMP (Graf 6), PVR (Graf 7), CI (Graf 8), výskyt reperfuzního plicního edému (Graf 9), výskyt krvácení do dýchacích cest (Graf 10), hospitalizační mortalita (Graf 11) a dlouhodobé přežití (Graf 12).

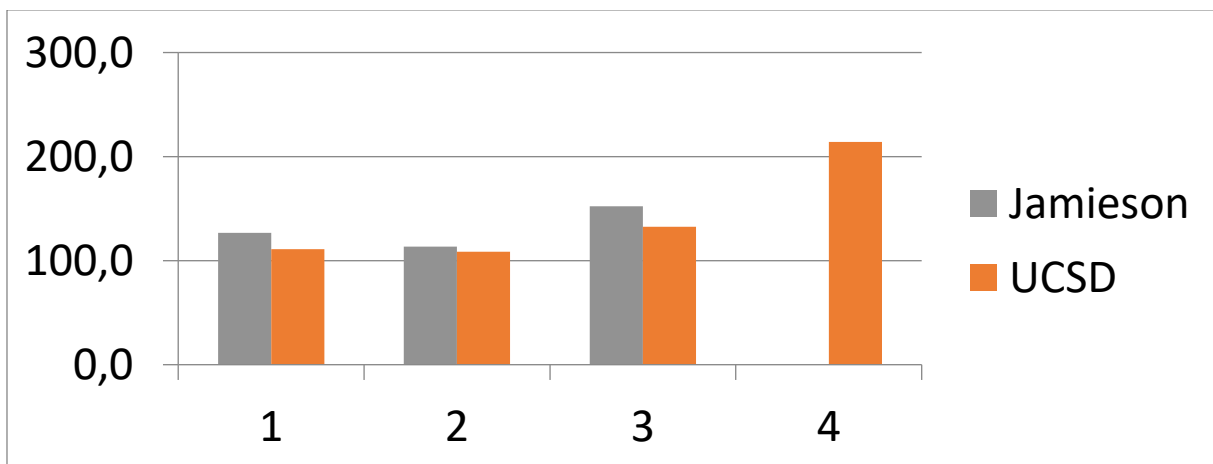
**Graf 5:** Hodnota PASP (mmHg) 48 hodin po PEA dle jednotlivých stupňů Jamiesonovy a UCSD klasifikace



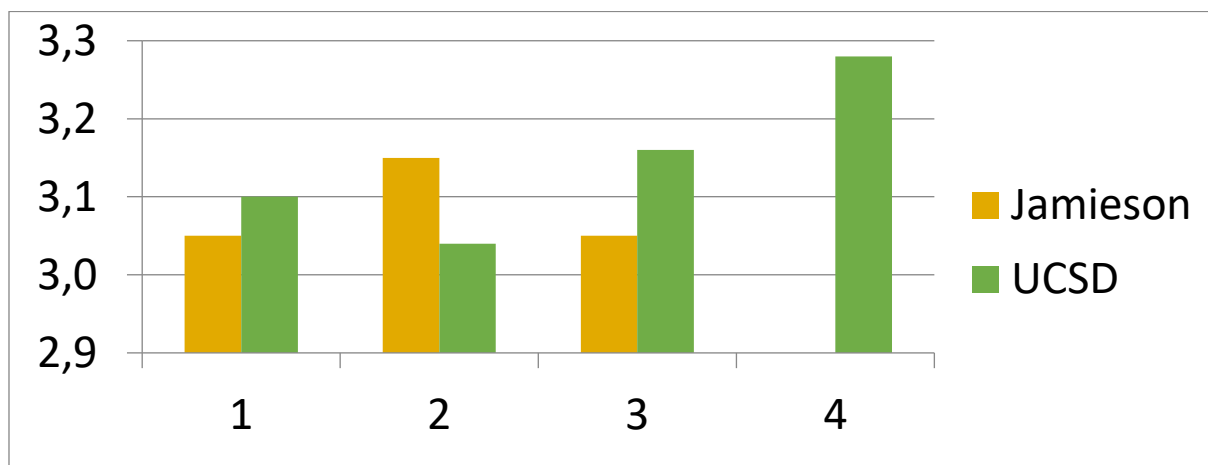
**Graf 6:** Hodnota PAMP (mmHg) 48 hodin po PEA dle jednotlivých stupňů Jamiesonovy a UCSD klasifikace



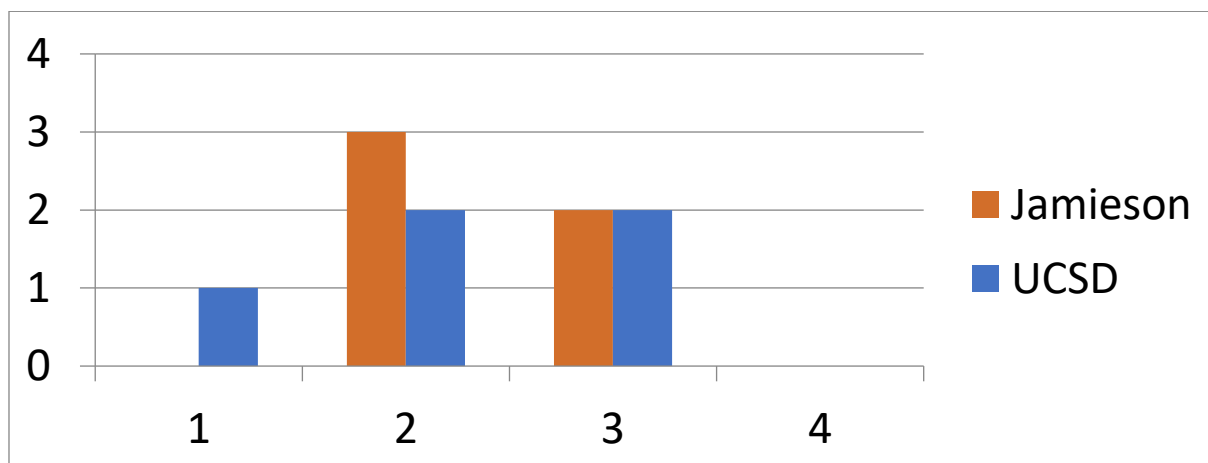
**Graf 7:** Hodnota PVR ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) 48 hodin po PEA dle jednotlivých stupňů Jamiesonovy a UCSD klasifikace



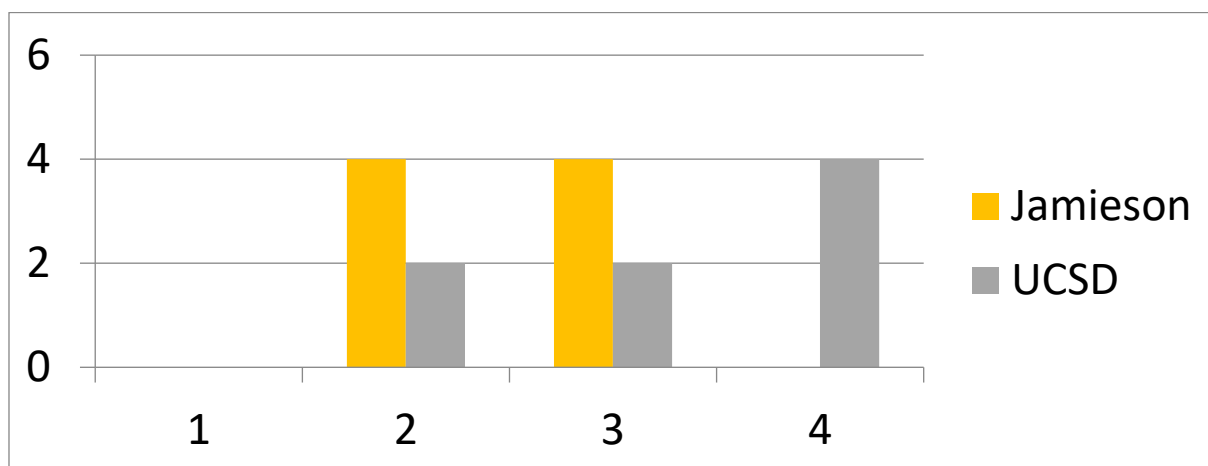
**Graf 8:** Hodnota CI (l/min/m<sup>2</sup>) 48 hodin po PEA dle jednotlivých stupňů Jamiesonovy a UCSD klasifikace



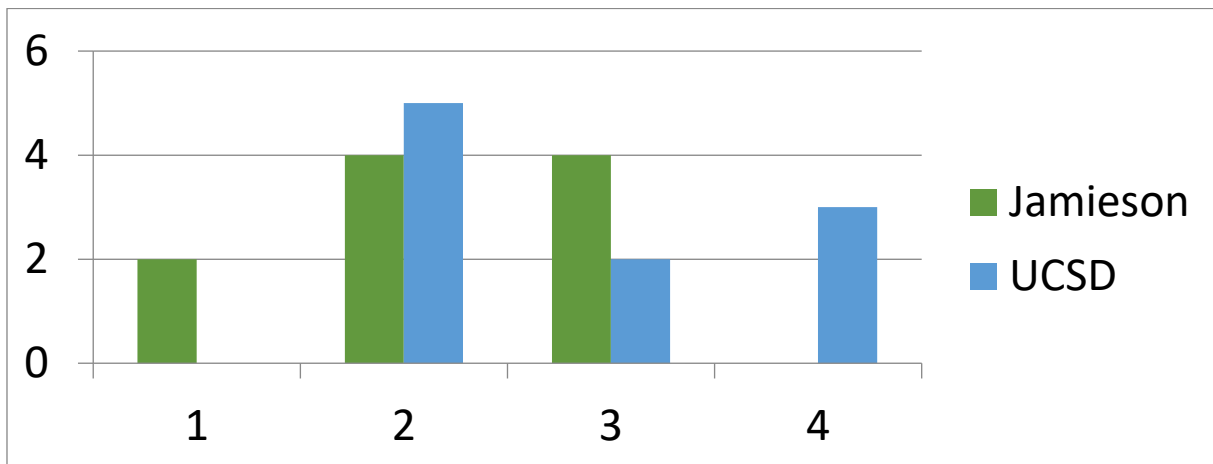
**Graf 9:** Počet pacientů s reperfučním plicním edémem po PEA dle jednotlivých stupňů Jamiesonovy a UCSD klasifikace



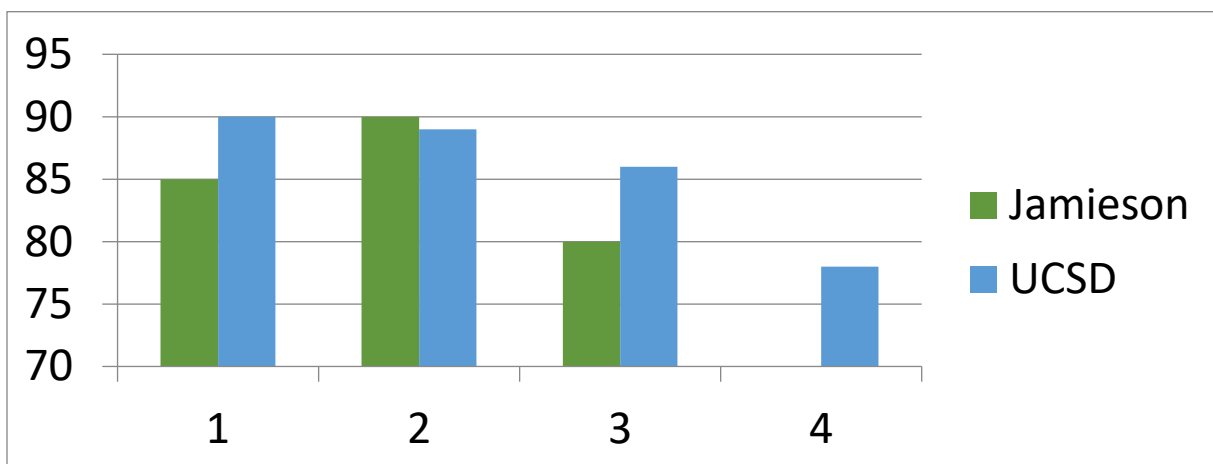
**Graf 10:** Počet pacientů s krvácením do dýchacích cest po PEA dle jednotlivých stupňů Jamiesonovy a UCSD klasifikace



**Graf 11:** Hospitalizační mortalita (počet zemřelých pacientů) po PEA dle jednotlivých stupňů Jamiesonovy a UCSD klasifikace



**Graf 12:** Dlouhodobé (3leté) procentuální přežití pacientů po PEA dle jednotlivých stupňů Jamiesonovy a UCSD klasifikace



#### 4.6.3. Prediktivní hodnota Jamiesonovy a UCSD klasifikace

Statistickou analýzou (Pearsonův korelační koeficient) jsme zjistili, že Jamiesonova klasifikace má lepší prediktivní hodnotu pro pooperační hodnotu PASP ( $r^2 = 0,27$ ,  $p = 0,002$  vs.  $r^2 = 0,26$ ,  $p = 0,004$ ) a PAMP ( $r^2 = 0,29$ ,  $p = 0,001$  vs.  $r^2 = 0,24$ ,  $p = 0,008$ ) zatímco UCSD klasifikace má statisticky lepší prediktivní hodnotu pro pooperační hodnotu PVR ( $r^2 = 0,29$ ,  $p = 0,001$  vs.  $r^2 = 0,18$ ,  $p = 0,0045$ ), riziko pooperačního krvácení do dýchacích cest ( $r^2 = 0,26$ ,  $p = 0,003$  vs.  $r^2 = 0,14$ ,  $p = 0,105$ ), hospitalizační mortalitu ( $r^2 = 0,21$ ,  $p = 0,016$  vs.  $r^2 = 0,17$ ,  $p = 0,041$ ) a dlouhodobé přežití ( $r^2 = -0,27$ ,  $p = 0,003$  vs.  $r^2 = -0,20$ ,  $p = 0,018$ ). Analýza prediktivní

hodnoty obou klasifikací ve vztahu k pooperační hodnotě CI a k predikci reperfuzního plicního edému po PEA nepřinesla statisticky významné výsledky (Tabulka 15).

**Tabulka 15:** Výsledky analýzy Pearsonova korelačního koeficientu pro prediktivní hodnotu Jamiesonovy a UCSD klasifikace na pooperační hemodynamické a klinické parametry

	Jamieson		UCSD	
	<b>r2</b>	<b>p</b>	<b>r2</b>	<b>p</b>
PASP	<b>0,27</b>	<b>0,002</b>	<b>0,26</b>	<b>0,004</b>
PAMP	<b>0,29</b>	<b>0,001</b>	<b>0,24</b>	<b>0,008</b>
CI	-0,08	0,354	-0,01	0,935
PVR	<b>0,18</b>	<b>0,045</b>	<b>0,29</b>	<b>0,001</b>
Přežití	<b>-0,20</b>	<b>0,018</b>	<b>-0,27</b>	<b>0,003</b>
Hospitalizační mortalita	<b>0,17</b>	<b>0,041</b>	<b>0,21</b>	<b>0,016</b>
Reperfuzní edém	0,05	0,518	-0,09	0,288
Krvácení do dýchacích cest	0,14	0,105	<b>0,26</b>	<b>0,003</b>

*V tabulce jsou uvedeny hodnoty koeficientu determinace (r2) a p hodnoty. Statisticky významné výsledky jsou označeny tučně.*

Tyto výsledky byly potvrzeny pomocí Kendallova neparametrického testu pořadové korelace. Jamiesonova klasifikace prokázala lepší prediktivní hodnotu ( $p < 0,05$ ) pro pooperační hodnotu PASP ( $r2 = 0,21$ ,  $p = 0,002$  vs  $r2 = 0,17$ ,  $p = 0,022$ ) a PAMP ( $r2 = 0,23$ ,  $p = 0,001$  vs  $r2 = 0,18$ ,  $p = 0,012$ ). UCSD klasifikace prokázala lepší prediktivní hodnotu pro pooperační PVR ( $r2 = 0,22$ ,  $p = 0,003$  vs  $r2 = 0,17$ ,  $p = 0,016$ ), pro predikci krvácení do dýchacích cest ( $r2 = 0,24$ ,  $p = 0,005$  vs  $r2 = 0,13$ ,  $p = 0,098$ ), hospitalizační mortalitu ( $r2 = 0,18$ ,  $p = 0,032$  vs  $r2 = 0,17$ ,  $p = 0,039$ ) a pro dlouhodobé přežití pacientů ( $r2 = -0,23$ ,  $p = 0,009$  vs  $r2 = -0,20$ ,  $p = 0,016$ ). Analýza prediktivní hodnoty obou klasifikací ve vztahu k pooperační hodnotě CI a k predikci reperfuzního plicního edému po PEA nepřinesla statisticky významné výsledky (Tabulka 16).



**Tabulka 16:** Kendallův neparametrický test pořadové korelace mezi stupni Jamiesonovy a UCSD klasifikace pooperačními hemodynamickými a klinickými parametry

	Jamieson		UCSD	
	r <sup>2</sup>	p	r <sup>2</sup>	p
PASP	<b>0,21</b>	<b>0,002</b>	<b>0,17</b>	<b>0,022</b>
PAMP	<b>0,23</b>	<b>0,001</b>	<b>0,18</b>	<b>0,012</b>
CI	-0,05	0,428	-0,02	0,783
PVR	<b>0,17</b>	<b>0,016</b>	<b>0,22</b>	<b>0,003</b>
Přežití	<b>-0,20</b>	<b>0,016</b>	<b>-0,23</b>	<b>0,009</b>
Hospitalizační mortalita	<b>0,17</b>	<b>0,039</b>	<b>0,18</b>	<b>0,032</b>
Reperfuzní edém	0,05	0,534	-0,06	0,441
Krvácení do dýchacích cest	0,13	0,098	<b>0,24</b>	<b>0,005</b>

*V tabulce jsou uvedeny hodnoty korelačního koeficientu a p hodnoty. Statisticky významné výsledky jsou označeny tučně.*

Pomocí kanonické korelační analýzy byla následně hodnocena kumulativní prediktivní hodnota obou klasifikací s ohledem na všechny sledované parametry. Jamiesonova klasifikace vykazovala lepší prediktivní hodnotu pro kumulovaný set proměnných (PASP, PAMP, CI, PVR), ve srovnání s UCSD klasifikací ( $r^2 = 0,29$  vs  $r^2 = 0,11$ ), nicméně tyto korelace nebyly statisticky významné ( $p = 0,25$  vs  $p = 0,72$ ).

## 4.7. Diskuze

Pro posouzení přítomnosti reziduální plicní hypertenze jsme se rozhodli použít hemodynamické údaje zaznamenané pomocí Swan-Ganzova katétru zavedeného do plicnice peroperačně jako součást peroperační a pooperační monitorace pacienta. Pro statistickou analýzu jsme odečetli hodnoty zaznamenané 48 hodin po operaci. Ačkoliv výsledky z časného období po operaci se někdy mohou lišit od dlouhodobého pooperačního vývoje, rozhodli jsme se je pro statistickou analýzu použít a to zejména z důvodu vyšší přesnosti naměřených hodnot (ve srovnání s echokardiografickým vyšetřením) a také z důvodu úplnosti dat, která je v pozdějším pooperačním období výrazně zatížena spoluprací pacienta.

Kromě hemodynamických parametrů jsme do analýzy zahrnuli i hospitalizační mortalitu, přežití pacientů a výskyt pooperačních komplikací jako krvácení do dýchacích cest a reperfuční edém. U těchto proměnných byla jako lepší prediktor vyhodnocena UCSD klasifikace. Nabízí se tedy teorie, že tyto parametry jsou asociované s anatomickou lokalizací CTEPH postižení. Jejich četnost je vyšší u periferního typu postižení a vyšší stupně UCSD klasifikace jsou tedy spojeny s horší pooperační prognózou.

V případě UCSD klasifikace je napříč sledovanými parametry zjevná jistá posloupnost dat a tedy horší výsledky ve spojitosti se zvyšujícím se stupněm klasifikace. V případě Jamiesonovy klasifikace tento trend, nicméně, patrný není. Důvodem může být fakt, že zatímco u UCSD klasifikace je jasná anatomická posloupnost ve spojitosti s jednotlivými stupni, v případě Jamiesonovy klasifikace je anatomická posloupnost pouze mezi typem 2 a 3. Typ 1 je na základě anatomické lokalizace postižení totožný s typem 2 (postižení v hlavních a lobárních větvích plicnice). Rozdílem je pouze přítomnost čerstvých trombů v případě typu 1. Z analýzy rozdílů mezi typem 1 a 2 Jamiesonovy analýzy je patrné, že přítomnost čerstvých trombů (typ 1) je spojena s horšími výsledky hemodynamických parametrů, nicméně s nižší četností pooperačních komplikací a s nižší časnou mortalitou.

Mezi hlavní limitace patří retrospektivní povaha studie, nízká četnost pacientů zastoupených v některých ze sledovaných parametrů, již zmíněný záznam hemodynamických parametrů časně po PEA a provedení studie na úrovni jednoho centra.

#### 4.8. Závěr

Statistickou analýzou bylo zjištěno, že každá z chirurgických klasifikací endarteria odstraněného při PEA má lepší prediktivní hodnotu pro určité sledované parametry, nicméně ani jedna z nich není celkově lepším prediktorem reziduální plicní hypertenze a pooperačního průběhu u pacientů po PEA. Jamiesonova klasifikace má lepší prediktivní hodnotu ve vztahu k pooperační hodnotě PASP a PAMP. UCSD klasifikace má lepší prediktivní hodnotu ve vztahu k pooperační hodnotě PVR, k predikci pooperačního krváčení do dýchacích cest, k hospitalizační mortalitě a k dlouhodobému přežití pacientů.

## 5. Závěrečné shrnutí

V naší práci jsme prokázali, že parametry z měření plicních tepen v obrazech z předoperační CTPA je možné použít v klinické praxi u pacientů s CTEPH k predikci reziduální plicní hypertenze po PEA. Zjistili jsme, že nejlepším prediktorem ze sledovaných parametrů je aortopulmonální index (poměr velikosti průměru ascendentní, případně descendentní aorty a velikosti průměru kmene plicnice měřené v axiálních řezech v úrovni bifurkace kmene plicnice, kolmo na dlouhou osu tepny), pomocí kterého je možné predikovat jak přítomnost reziduální plicní hypertenze po PEA, tak efekt této chirurgické léčby charakterizovaný poklesem PASP. Dále jsme zjistili, že nižší hodnota aortopulmonálního indexu ( $\leq 0,88$  pro Ao/PA a  $\leq 0,64$  pro DAo/PA) predikuje lepší výsledek chirurgické léčby CTEPH. Tato zjištění je možné aplikovat v klinické praxi zejména v indikační rozvaze u hraničních pacientů (hraničních jak z pohledu splnění indikačních kritérií, tak z pohledu únosnosti rizika operace) a také může vést k přesnějšímu pooperačnímu sledování rizikových pacientů s cílem časného odhalení přítomnosti reziduální plicní hypertenze a její terapie.

Dále jsme prokázali že obě v klinické praxi běžně používané chirurgické klasifikace endarteria odstraněného z plicních tepen při PEA (Jamiesonova klasifikace a UCSD klasifikace) mají prediktivní hodnotu ve vztahu k hemodynamickým a klinickým pooperačním parametrům. Při snaze o porovnání prediktivní hodnoty obou klasifikací jsme zjistili, že každá z uvedených klasifikací je lepším prediktorem pro určité sledované parametry (Jamiesonova klasifikace pro predikci PASP a PAMP, UCSD klasifikace pro predikci PVR, pooperačního krvácení do dýchacích cest, časné nemocniční mortality a dlouhodobého přežití pacientů). Při analýze kumulativní prediktivní hodnoty obou klasifikací se nicméně nepotvrdila superiorita ani jedné z klasifikací. Klinická aplikace prediktivní hodnoty těchto klasifikací je předmětem dalšího výzkumu.

Reziduální plicní hypertenze je aktuálním problémem, se kterým se setkávají všichni, kdo pečují o pacienty s CTEPH. Věříme, že zjištění, která tato práce přinesla, se stanou dalšími dílky komplexní mozaiky obrazu pacientů s CTEPH a přispějí k lepším výsledkům péče o tyto pacienty.

## 6. Literatura (seřazeno abecedně)

Ali JM, Dunning J, Ng C, Tsui S, Cannon JE, Sheares KK, Taboada D, Toshner M, Sreaton N, Pepke-Zaba J, Jenkins DP. The outcome of reoperative pulmonary endarterectomy surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 Jun 1;26(6):932-937. doi: 10.1093/icvts/ivx424. PMID: 29373658.

Aschermann M. Nová verze klasifikace plicní hypertenze. *Vnitř Lék* 2015; 61(5): 387–391.  
Axell RG, Messer SJ, White PA, McCabe C, Priest A, Statopoulou T, Drozdzyńska M, Viscasillas J, Hinchey EC, Hampton-Till J, Alibhai HI, Morrell N, Pepke-Zaba J, Large SR, Hoole SP. Ventriculo-arterial coupling detects occult RV dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary vascular disease. *Physiol Rep* 2017; 5: e13227.

Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, McGoon MD, Pasta DJ, Selej M, Burger CD, Frantz RP. 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 Aug;156(2):323-337. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.004. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30772387.

Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, Picard F, de Groote P, Jevnikar M, Bergot E, Chaouat A, Chabanne C, Bourdin A, Parent F, Montani D, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017 Aug 3;50(2):1700889. doi: 10.1183/13993003.00889-2017. PMID: 28775050.

Brenot P., Jaïs X., Taniguchi Y., Garcia Alonso C., Gerardin B., Mussot S., Mercier O., Fabre D., Parent F., Jevnikar M., et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J*. 2019;53 doi: 10.1183/13993003.02095-2018.

Bunclark K, Newnham M, Chiu YD, Ruggiero A, Villar SS, Cannon JE, Coghlan G, Corris PA, Howard L, Jenkins D, Johnson M, Kiely DG, Ng C, Sreaton N, Sheares K, Taboada D, Tsui S, Wort SJ, Pepke-Zaba J, Toshner M. A multicenter study of anticoagulation in operable

chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost.* 2020 Jan;18(1):114-122. doi: 10.1111/jth.14649. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31557382.

Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, Treacy C, Ponnaberanam A, Condliffe R, Sheares K, Taboada D, Dunning J, Tsui S, Ng C, Gopalan D, Screatton N, Elliot C, Gibbs S, Howard L, Corris P, Lordan J, Johnson M, Peacock A, MacKenzie-Ross R, Schreiber B, Coghlan G, Dimopoulos K, Wort SJ, Gaine S, Moledina S, Jenkins DP, Pepke-Zaba J. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation.* 2016 May 3;133(18):1761-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27052413; PMCID: PMC5860739.

Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:1122-7.

D'Armini AM, Morsolini M, Mattiucci G, Grazioli V, Pin M, Valentini A, Silvaggio G, Klersy C, Dore R. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Sep;148(3):1005-11; 1012.e1-2; discussion 1011-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.06.052. Epub 2014 Jul 5. PMID: 25129589.

D'Armini AM, Zanotti G, Ghio S, Magrini G, Pozzi M, Scelsi L, Meloni G, Klersy C, Viganò M. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jan;133(1):162-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.08.059. Epub 2006 Nov 30. PMID: 17198805.

Darocha S, Araszkievicz A, Kurzyna M, Banaszkievicz M, Jankiewicz S, Dobosiewicz A, Sławek-Szmyt S, Janus M, Grymuza M, Pietrasik A, Mularek-Kubzdela T, Kędziński P, Pietura R, Zieliński D, Biederman A, Lesiak M, Torbicki A. Balloon Pulmonary Angioplasty in Technically Operable and Technically Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Clin Med.* 2021 Mar 3;10(5):1038. doi: 10.3390/jcm10051038. PMID: 33802475; PMCID: PMC7959461.

Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Mellemkjaer S, Lewczuk J, Simkova I, Barberà JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Jaïs X, Ambroz D, Treacy C, Morsolini M, Jenkins D, Lindner J, Dartevielle P, Mayer E, Simonneau G. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016 Mar 1;133(9):859-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26826181.

Delcroix M, Staehler G, Gall H, Grünig E, Held M, Halank M, Klose H, Vonk-Noordegraaf A, Rosenkranz S, Pepke-Zaba J, Opitz CF, Gibbs JSR, Lange TJ, Tsangaris I, Huscher D, Pittrow D, Olsson KM, Hoeper MM. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J*. 2018 Nov 8;52(5):1800248. doi: 10.1183/13993003.00248-2018. PMID: 30337446.

Ema R, Sugiura T, Kawata N, et al. The dilatation of main pulmonary artery and right ventricle observed by enhanced chest computed tomography predict poor outcome in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Radiol* 2017; 94: 70–77. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.06.007. Epub 2017 Jun 12

Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk-Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA, Huisman MV, Klok FA. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601792.

Escribano-Subias P, Bendjenana H, Curtis PS, Lang I, Vonk Noordegraaf A. Ambrisentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Pulm Circ*. 2019 Apr-Jun;9(2):2045894019846433. doi: 10.1177/2045894019846433. PMID: 30957635; PMCID: PMC6540507.

Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gómez-Sanchez MA, Barberà JA, REHAP investigators. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*

2012; 40: 596–603. *European Respiratory Review* Mar 2017, 26 (143) 160111; DOI: 10.1183/16000617.0111-2016

Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001 Jan 2;103(1):10-3. doi: 10.1161/01.cir.103.1.10. PMID: 11136677.

Freed DH, Thomson BM, Berman M, Tsui SS, Dunning J, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Jenkins DP. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Feb;141(2):383-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.12.056. Epub 2010 May 13. PMID: 20471039.

Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 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 Jan 1;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26320113.

Gerges C, Gerges M, Friewald R, Fesler P, Dorfmueller P, Sharma S, Karlocai K, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Moser B, Taghavi S, Klepetko W, Lang IM. Microvascular Disease in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Hemodynamic Phenotyping and Histomorphometric Assessment. *Circulation*. 2020 Feb 4;141(5):376-386. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041515. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31896275.

Ghio S, Klersy C, Corsico A, Gamba SL, Monterosso C, Masiglat J, Borrelli E, Scelsi L, Greco A, Piloni D, Visconti LO, D'Armini AM. Risk stratification in patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol*. 2021 Jul 1;334:116-122. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.04.003. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33823214.



Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):319-29. doi: 10.1056/NEJMoa1209657. PMID: 23883377.

Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jaïs X, Jenkins DP, Jing ZC, Madani MM, Martin N, Mayer E, Papadakis K, Richard D, Kim NH; MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017 Oct;5(10):785-794. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30305-3. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28919201.

Gibbs S. National Audit of Pulmonary Hypertension, Great Britain, 2018-19 [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 24]. p. 1–102 Available from: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-pulmonary-hypertension-audit/2019>.

Golpe R, Pérez-de-Llano LA, Castro-Añón O, Vázquez-Caruncho M, GonzálezJuanatey C, Veres-Racamonde A, Iglesias-Moreira C, Fariñas MC. Right ventricle dysfunction and pulmonary hypertension in hemodynamically stable pulmonary embolism. *Respir Med* 2010; 104: 1370–1376.

Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel M-P, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guegan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112: 598–605.

He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, He ZX. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun*. 2012 May;33(5):459-63. doi: 10.1097/MNM.0b013e32835085d9. PMID: 22262242.

Heinrich M, Uder M, Tscholl D, et al. CT scan findings in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: predictors of hemodynamic improvement after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 2005; 127: 1606–1613. doi: 10.1378/ chest.127.5.1606.

Hoole S.P., Coghlan J.G., Cannon J.E., Taboada D., Toshner M., Sheares K., Fletcher A.J., Martinez G., Ruggiero A., Screaton N., et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: The UK experience. *Open Heart*. 2020;7:e001144. doi: 10.1136/openhrt-2019-001144.

Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, Nižnanský M, Omara M, Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Sep;156(3):1275-1287. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.110. Epub 2018 May 17. PMID: 29903403.

Humbert M, Ghofrani HA. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2016 Jan;71(1):73-83. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207170. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26219978; PMCID: PMC4717417.

Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, Olschewski AJ, Pullamsetti SS, Schermuly RT, Stenmark KR, Rabinovitch M. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801887.

Chausheva S, Naito A, Ogawa A, Seidl V, Winter M-P, Sharma S, Sadushi-Koliçi R, Campean I-A, Taghavi S, Moser B, Klepetko W, Ishida K, Matsubara H, Sakao S, Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Austria and Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 158: 604–614.e2.

Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ; Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary

hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Dec 16;52(25):2127-34. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.059. PMID: 19095129.

Jamieson S.W et al. Pulmonary thromboendarterectomy. in: Franco K.L Putnam J.B Advanced therapy in thoracic surgery. B.C. Decker, Inc, Hamilton1998: 310-318

Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg.* 2000 Mar;37(3):165-252. doi: 10.1016/s0011-3840(00)80005-2. PMID: 10723452.

Jansa P, Ambrož D, Kuhn M, Dytrych V, Linhart A, Lindner J, Muller A. Epidemiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from the Czech registry. *International CTEPH Conference 2021, Abstract book*, p. 28

Jansa P, Heller S, Svoboda M, Pad'our M, Ambrož D, Dytrych V, Širanec M, Kovárník T, Felšóci M, Hutyra M, Linhart A, Lindner J, Aschermann M. Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Impact on Clinical and Hemodynamic Parameters, Quality of Life and Risk Profile. *J Clin Med.* 2020 Nov 9;9(11):3608. doi: 10.3390/jcm9113608. PMID: 33182415; PMCID: PMC7697583.

Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017 Mar 15;26(143):160111. doi: 10.1183/16000617.0111-2016. PMID: 28298388.

Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, Mizoguchi H, Shimokawahara H, Naito T, Oka T, Yunoki K, Munemasa M, Matsubara H. Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016 Oct;9(10):e003318. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003318. PMID: 27729418.

Kim NH, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, Ben-Yehuda O, Lee SH, Naeije R, Rubin LJ. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004; 109:18–22. doi: 10.1161/01.CIR.0000111841.28126.D4

Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D92-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.024. PMID: 24355646.

Kimura M., Kohno T., Kawakami T., Kataoka M., Inohara T., Takei M., Tsugu T., Murata M., Maekawa Y., Fukuda K. Balloon pulmonary angioplasty attenuates ongoing myocardial damage in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol*. 2016;207:387–389. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.026.

Krug S, Hammerschmidt S, Pankau H, Wirtz H, Seyfarth HJ. Acute improved hemodynamics following inhaled iloprost in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration*. 2008;76(2):154-9. doi: 10.1159/000107977. Epub 2007 Sep 5. PMID: 17804899.

Kurzyna M., Darocha S., Koteja A., Pietura R., Torbicki A. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Postepy Kardiol. Interwencyjne*. 2015; 11:1–4. doi: 10.5114/pwki.2015.49176.

Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, Wikström G, Rådegran G. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4175-4181. doi: 10.1093/eurheartj/ehx257. PMID: 28575277.

Lan NSH, Massam BD, Kulkarni SS, Lang CC. Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Diseases*. 2018 May 16;6(2):38. doi: 10.3390/diseases6020038. PMID: 29772649; PMCID: PMC6023499.

Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014 Aug 5;130(6):508-18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309. PMID: 25092279.

Leone MB, Giannotta M, Palazzini M, Cefarelli M, Martìn Suárez S, Gotti E, Bacchi Reggiani ML, Zompatori M, Galiè N. A new CT-score as index of hemodynamic changes in patients

with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Radiol Med.* 2017 Jul;122(7):495-504. doi: 10.1007/s11547-017-0750-x. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28316030.

Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Düber C, Kreitner KF. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol.* 2012 Mar;22(3):607-16. doi: 10.1007/s00330-011-2290-4. Epub 2011 Sep 27. PMID: 21947513.

Luciani GB. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: What is there more than meets the eye? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Sep;156(3):1288-1289. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.05.072. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29961593.

Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg.* 2012 Jul;94(1):97-103; discussion 103. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004. Epub 2012 May 23. PMID: 22626752.

Madani MM. Surgical Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pulmonary Thromboendarterectomy. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2016 Oct-Dec;12(4):213-218. doi: 10.14797/mdcj-12-4-213. PMID: 28289496; PMCID: PMC5344471.

Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Dartevelle P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Mar;141(3):702-10. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024. PMID: 21335128.

McLaughlin VV, Langer A, Tan M, Clements PJ, Oudiz RJ, Tapson VF, Channick RN, Rubin LJ; Pulmonary Arterial Hypertension-Quality Enhancement Research Initiative (PAH-QuERI) Investigators. Contemporary trends in the diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: an initiative to close the care gap. *Chest.* 2013 Feb 1;143(2):324-332. doi: 10.1378/chest.11-3060. PMID: 22910999.

Menzel T, Wagner S, Kramm T, Mohr-Kahaly S, Mayer E, Braeuninger S, Meyer J. Pathophysiology of impaired right and left ventricular function in chronic embolic pulmonary hypertension: changes after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 2000; 118: 897–903.

Merli VN, Vistarini N, Grazioli V, Sciortino A, Pin M, Parisi I, D'Armini AM. Pavia Experience in Reoperative Pulmonary Endarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Winter;29(4):464-468. doi: 10.1053/j.semtcvs.2017.08.007. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28935511.

Mo M, Kapelanski DP, Mitruka SN, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr K, Archibald C, Jamieson SW. Reoperative pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg.* 1999 Nov;68(5):1770-6; discussion 1776-7. doi: 10.1016/s0003-4975(99)01043-7. PMID: 10585057.

Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J.* 1992 Mar;5(3):334-42. PMID: 1572447.

Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1993 Mar;103(3):685-92. doi: 10.1378/chest.103.3.685. PMID: 8449052.

Nižnanský M, Ambrož D, Prskavec T, Jansa P, Lindner J. Chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze. *Vnitr Lek.* 2019;65(5):353-358. doi: 10.36290/vnl.2019.063.

Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, Yamada N, Yao A, Ando M, Ogino H, Tanabe N, Tsujino I, Hanaoka M, Minatoya K, Ito H, Matsubara H. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e004029.

Ogo T., Fukuda T., Tsuji A., Fukui S., Ueda J., Sanda Y., Morita Y., Asano R., Konagai N., Yasuda S. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic

pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. *Eur. J. Radiol.* 2017;89:270–276. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.12.013.

Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Aug 1;347(5):322-9. doi: 10.1056/NEJMoa020204. PMID: 12151469.

Olsson K.M., Wiedenroth C.B., Kamp J.C., Breithecker A., Fuge J., Krombach G.A., Haas M., Hamm C., Kramm T., Guth S. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: The initial German experience. *Eur. Respir. J.* 2017;49:1602409. doi: 10.1183/13993003.02409-2016.

Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P, Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.

Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barberà JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gómez-Sánchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–1981.

Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J.* 2013 Apr;41(4):985-90. doi: 10.1183/09031936.00201612. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23397304.

Polanowski T, Kurzyna M, Kuca P, Tomkowski W, Fijałkowska A, Kober J, Torbicki A. Differences in hemodynamics of thromboembolic and primary pulmonary hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2000; 104: 741–745.

Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1211– 1218.

Reesink HJ, Meijer RC, Lutter R, Boomsma F, Jansen HM, Kloek JJ, Bresser P. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2006 Aug;70(8):1058-63. doi: 10.1253/circj.70.1058. PMID: 16864942.

Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol*. 2009 Jul;71(1):49-54. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.03.016. Epub 2008 May 6. PMID: 18462902.

Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Campean IA, Halank M, Simkova I, Karlocai K, Steringer-Mascherbauer R, Samarzija M, Salobir B, Klepetko W, Lindner J, Lang IM. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Mar;7(3):239-248. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30367-9. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30477763.

Scholzel BE, Post MC, Van De Bruaene A, et al. Prediction of hemodynamic improvement after pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension using non-invasive imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31: 143–150. doi: 10.1007/s10554-014-0517-6. Epub 2014 Aug

Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, Wang C, Wilkins MR, Fritsch A, Davie N, Colorado P, Mayer E. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1293-302. doi: 10.1183/09031936.00087114. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25395036.



Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2017 Feb 23;49(2):1602522. doi: 10.1183/13993003.02522-2016. PMID: 28232419.

Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018. PMID: 30545968; PMCID: PMC6351336.

Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017 Mar 29;26(143):160112. doi: 10.1183/16000617.0112-2016. PMID: 28356405.

Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Koliçi R, Bonderman D, Jakowitsch J, Klepetko W, Hoda MA, Kneussl MP, Fedullo P, Lang IM. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2009 Jan 20;119(2):298-305. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794610. Epub 2008 Dec 31. PMID: 19118254.

Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:279-313. doi: 10.1007/978-3-642-38664-0\_12. PMID: 24092345.

Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2013 Apr;143(4):1070-1077. doi: 10.1378/chest.12-0407. PMID: 23100061.

Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, Sheares KK, Hughes R, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008 Aug;134(2):229-236. doi: 10.1378/chest.07-2681. Epub 2008 Feb 8. PMID: 18263674.

Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE, Toshner M, Dunning JJ, Ng C, Tsui SS, Sheares KK. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J*. 2014 Dec;44(6):1635-45. doi: 10.1183/09031936.00050114. Epub 2014 Sep 18. PMID: 25234805.

Tonelli AR, Johnson S, Alkukhun L, et al.. Changes in main pulmonary artery diameter during follow-up have prognostic implications in pulmonary arterial hypertension. *Respirology* 2017; 22: 1649–1655. doi: 10.1111/resp.13073. Epub 2017 May 17

Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, Deutsch R, Blanchard D, Kapelanski DP, Jamieson SW. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Dec;124(6):1203-11. doi: 10.1067/mtc.2002.127313. PMID: 12447188.

Toshner M, Suntharalingam J, Fesler P, Soon E, Sheares KK, Jenkins D, White P, Morrell NW, Naeije R, Pepke-Zaba J. Occlusion pressure analysis role in partitioning of pulmonary vascular resistance in CTEPH. *Eur Respir J*. 2012; 40:612–617. doi: 10.1183/09031936.00134111

Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007 May;48(5):680-4. doi: 10.2967/jnumed.106.039438. PMID: 17475953.

Ulrich S, Fischler M, Speich R, Popov V, Maggiorini M. Chronic thromboembolic and pulmonary arterial hypertension share acute vasoreactivity properties. *Chest*. 2006 Sep;130(3):841-6. doi: 10.1378/chest.130.3.841. PMID: 16963684.

Voorburg JA, Cats VM, Buis B, Brusckhe AV. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest*. 1988 Dec;94(6):1249-53. doi: 10.1378/chest.94.6.1249. PMID: 2973404.

Voswinckel R, Reichenberger F, Enke B, Kreckel A, Krick S, Gall H, Schermuly RT, Grimminger F, Rubin LJ, Olschewski H, Seeger W, Ghofrani HA. Acute effects of the

combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008 Oct;21(5):824-32. doi: 10.1016/j.pupt.2008.07.003. Epub 2008 Jul 9. PMID: 18657627.

Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, Jenkins D. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011 Oct 15;378(9800):1379-87. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61144-6. Erratum in: *Lancet.* 2011 Nov 26;378(9806):1846. PMID: 22000135.

Xu QX, Yang YH, Geng J, Zhai ZG, Gong JN, Li JF, Tang X, Wang C. Clinical Study of Acute Vasoreactivity Testing in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chin Med J (Engl).* 2017 Feb 20;130(4):382-391. doi: 10.4103/0366-6999.199829. PMID: 28218209; PMCID: PMC5324372.

Żyłkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, et al.. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 1406–1416. doi: 10.1378/chest.11-2794.

## 7. Vlastní publikační aktivita

### 7.1. Publikace ve vztahu k tématu disertační práce

#### S IF

1. Niznansky M, Kavan J, Zemankova P, Prskavec T, Ambroz D, Jansa P, Lindner J. Computed tomography angiographic parameters of pulmonary artery as prognostic factors of residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *J Int Med Res.* 2021 Mar;49(3):3000605211002024. doi: 10.1177/03000605211002024. PMID: 33761801; PMCID: PMC8166393.

**(IF = 1,671)**

2. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, Nižnanský M, Omara M, Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Sep;156(3):1275-1287. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.110. Epub 2018 May 17. PMID: 29903403.

**(IF = 5,261)**

#### Bez IF

1. Nižnanský M, Ambrož D, Prskavec T, Jansa P, Lindner J. Chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze. *Vnitr Lek.* 2019;65(5):353-358. doi: 10.36290/vnl.2019.063.
2. Nižnanský M., Prskavec T., Lindner J. Srovnání chirurgických klasifikací v predikci reziduální plicní hypertenze po endarterektomii plicnice. VIII. sjezd české společnosti kardiiovaskulární chirurgie, Brno 25.-27.11.2018. Sborník abstrakt (s.43)

### 7.2. Ostatní publikace

#### S IF

1. Eugène M, Duchnowski P, Prendergast B, Wendler O, Laroche C, Monin JL, Jobic Y, Popescu BA, Bax JJ, Vahanian A, Iung B; EORP VHD II Registry Investigators Group. Contemporary Management of Severe Symptomatic Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Nov 30;78(22):2131-2143. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.864. PMID: 34823655.

**(IF = 24.094)**

2. Jaroslav Lindner, David Ambrož, Róbert Novotný, Matúš Nižňanský, Iveta Šimková, Marcela Boháčková, Ondrej Pecha, Pavel Jansa. Pulmonary endarterectomy combined with cardiac surgery: A 7-year retrospective analysis, *Cor et Vasa*, Volume 57, Issue 2, 2015, Pages e115-e120, ISSN 0010-8650, <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2015.02.009>.  
**(IF = 0,256)**
3. Lindner, J., Ambrož, D., Nižňanský, M. et al. Regression of Tricuspid Regurgitation after Pulmonary Endarterectomy. *J Cardiothorac Surg* 10, A91 (2015).  
<https://doi.org/10.1186/1749-8090-10-S1-A91>  
**(IF = 1,036)**
4. Niznansky M, Prskavec T, Cerny V, Lindner J. Chylous pericardial effusion as a rare complication after pulmonary endarterectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015 Aug;21(2):257-9. doi: 10.1093/icvts/ivv127. Epub 2015 May 13. PMID: 25972593.  
**(IF = 1,329)**

#### **Bez IF**

1. Nižňanský M., Ambrož D. Prskavec T. Jansa P., Lindner J. Kombinovaný kardiologický výkon u pacientky s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzií a s ischemickou chorobou srdeční. *Kazuistiky v angiologii* s.10.-13., MS1 2018/2019 ISSN 2336–2790
2. Nižňanský M., Adámková V. Ceftarolin v léčbě infekce měkké tkáně v místě chirurgického výkonu v cévní chirurgii. *Antiinfectivnes News* 2/2017
3. Nižňanský M., Lindner J., Prskavec T., Novotný R., Mlejnský F., Kuchynka P. Angiomyxolipom mitrální chlopně u pacienta s těžkou mitrální insuficiencí. VII. sjezd české společnosti kardiologické chirurgie, Praha 13.-15.11.2017. Sborník abstrakt (s.141)
4. Jaroslav Lindner, Pavel Jansa, David Ambroz, Jan Kunstyr, Iveta Simkova, Tomas Prskavec, Regina Votavova, Matus Niznansky, Michael Aschermann, Ales Linhart. Long-term experience with CTEPH treatment in the Czech Republic. *SA Heart, Journal of the South African Heart Association*. 2016. Volume 13 Number 3, p. 204-205. ISSN 1996-6741
5. R. Pleskot, B. Niznanska, K. Stepanek, M. Niznansky, L. Ouredova. Lethal fails without lethal endings – Simulation based BLS training with the use of peer to peer teaching. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.09.028>

## 8. Přílohy

### Články in extenso

Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, Nižnanský M, Omara M, Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Sep;156(3):1275-1287. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.110. Epub 2018 May 17. PMID: 29903403.

Nižnanský M., Ambrož D. Prskavec T. Jansa P., Lindner J. - Chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze. *Vnitř Lék* 2019; 65(5): 353-358

Nižnanský M, Kavan J, Zemankova P, Prskavec T, Ambroz D, Jansa P, Lindner J. Computed tomography angiographic parameters of pulmonary artery as prognostic factors of residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *J Int Med Res.* 2021 Mar;49(3) doi: 10.1177/03000605211002024. PMID: 33761801.

Nižnanský M, Prskavec T, Cerný V, Lindner J. Chylous pericardial effusion as a rare complication after pulmonary endarterectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 Aug;21(2):257-9. doi: 10.1093/icvts/ivv127. Epub 2015 May 13. PMID: 25972593.

## Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis



Wan Chin Hsieh, MD,<sup>a,b</sup> Pavel Jansa, MD, PhD,<sup>c</sup> Wei Chun Huang, MD, PhD,<sup>d,e,f</sup> Matus Nižnanský, MD,<sup>b</sup> Mohamend Omara, MD,<sup>g</sup> and Jaroslav Lindner, MD, PhD<sup>b</sup>

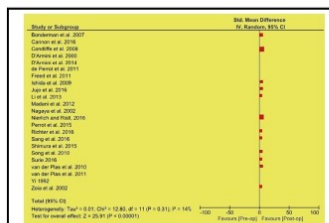
### ABSTRACT

**Objective:** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is surgically treated through pulmonary endarterectomy. Although pulmonary endarterectomy is the treatment of choice for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in terms of both functional outcomes and survival, many patients experience persistent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. The study objective was to calculate the pooled estimates of outcomes after pulmonary endarterectomy, including persistent pulmonary hypertension.

**Methods:** Meta-analyses were conducted on published studies reporting residual/persistent/recurrent pulmonary hypertension in 4868 patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. The rate of persistent pulmonary hypertension and change in mean pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, and 6-minute walk distance after pulmonary endarterectomy were outcomes of interest.

**Results:** Twenty-five percent of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension were diagnosed with persistent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. Pulmonary endarterectomy reduced mean pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance by approximately 21 mm Hg (standardized mean difference, 1.75; 95% confidence interval, -1.62 to 1.88;  $P < .00001$ ) and 561 dyn.s/cm<sup>5</sup> (standardized mean difference, 1.64; 95% confidence interval, -1.58 to 1.70;  $P < .00001$ ), respectively. Conversely, 6-minute walk distance increased by 96 m (standardized mean difference, -0.83; 95% confidence interval, -0.91 to -0.76;  $P < .00001$ ) after pulmonary endarterectomy.

**Conclusions:** Pulmonary endarterectomy is the gold standard treatment for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and provides immediate correction of hemodynamic parameters in most patients. However, in up to one quarter of operable cases, pulmonary hypertension persists after surgery. In those patients with persistent pulmonary hypertension, continued medical management with newer agents may be required to improve pulmonary hemodynamics and, therefore, patient outcomes. (*J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156:1275-87)



Forest plot of mPAP in patients with CTEPH after PEA.

### Central Message

PEA is a common treatment for chronic PH and improved hemodynamic parameters and physical status. Medical management is required if PH persists.

### Perspective

PEA is the current gold standard for treating CTEPH. Although PEA improves hemodynamic outcomes and physical condition, continued medical management is required in patients with persistent PH after PEA. Our study can help clinicians make a better evidence-based informed decision on treating patients with CTEPH.

See Editorial Commentary page 1288.

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a pulmonary vascular disease resulting from the chronic obstruction of major pulmonary arteries. The disease typically results from unresolved thrombi that if

left untreated undergo fibrotic transformation, leading to mechanical obstruction of the pulmonary arteries.<sup>1</sup> Microvessel remodeling comparable to the arteriopathy seen in pulmonary arterial hypertension (PAH) is also believed to

From the <sup>a</sup>First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; <sup>b</sup>2nd Department of Cardiovascular Surgery, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic; <sup>c</sup>Pulmonary Hypertension Center, 2nd Internal Clinic, General University Hospital in Prague, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; <sup>d</sup>Critical Care and Cardiovascular Medical Center, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan; <sup>e</sup>College of Medicine, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan; <sup>f</sup>Department of Physical Therapy, Fooyin University, Kaohsiung, Taiwan; and <sup>g</sup>Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio.

The work was supported by Grant SVV-2017-260 372. Received for publication Dec 1, 2017; revisions received April 20, 2018; accepted for publication April 26, 2018; available ahead of print June 12, 2018. Address for reprints: Jaroslav Lindner, MD, PhD, 2nd Department of Cardiovascular Surgery, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic (E-mail: jaroslav.lindner@lf1.cuni.cz). 0022-5223/\$36.00 Copyright © 2018 by The American Association for Thoracic Surgery <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.04.110>

**Abbreviations and Acronyms**

CTEPH	= chronic thromboembolic pulmonary hypertension
df	= degrees of freedom
mPAP	= mean pulmonary artery pressure
PEA	= pulmonary endarterectomy
PH	= pulmonary hypertension
PVR	= pulmonary vascular resistance
RPH	= residual pulmonary hypertension
6MWD	= 6-minute walk distance
WHO	= World Health Organization

▶ Scanning this QR code will take you to a procedural video.



THOR

significantly contribute to CTEPH pathogenesis.<sup>2</sup> Pulmonary embolism (PE) is a common preceding condition to CTEPH, and, as such, CTEPH is typically thought of as a rare complication of PE. According to an international prospective registry report, approximately 80% of patients with CTEPH had a history of PE.<sup>3</sup> In addition, recurrent venous thromboembolism and idiopathic PE were both found to be associated with an increased risk of CTEPH.<sup>4</sup> Although the true prevalence and incidence of CTEPH are unknown, it is believed to occur in up to 5 individuals per million population per year or in up to 9.1% of patients within the first 2 years after an acute PE event.<sup>5,6</sup>

The typical diagnostic criteria for CTEPH are mean pulmonary artery pressure (mPAP) of 25 mm Hg or more, pulmonary capillary wedge pressure of 15 mm Hg or less after 3 or more months of effective anticoagulation treatment in conjunction with chronic occlusive emboli or thrombi in the pulmonary arteries, and at least 1 segmental perfusion defect on ventilation/perfusion lung scans.<sup>7,8</sup> One major clinical challenge is differentiating between CTEPH and PAH. However, CTEPH has several distinctive features compared with PAH, including nonhomogeneous distribution of the disease, an episodic disease course, and more frequent occurrence of hemoptysis. A definitive diagnosis can be established by conventional or computed tomography (CT), pulmonary angiogram, magnetic resonance angiography (MRA), and right heart catheterization.<sup>3</sup>

Occlusion of the pulmonary arteries can result in an increase in pulmonary vascular resistance (PVR), progressive pulmonary hypertension (PH), and subsequent right heart failure. Therefore, CTEPH is progressive and often fatal, with a median survival in severe untreated CTEPH reported

to be as low as 10% to 20% after 2 to 3 years.<sup>9,10</sup> Early diagnosis is critical for the proper management of this disorder. Furthermore, CTEPH is potentially curable with pulmonary endarterectomy (PEA) surgery. This surgical procedure removes the impeding thromboembolic matter and can result in significant symptomatic and prognostic improvements in eligible patients.<sup>11</sup> The surgery is complex and requires a technically skilled and experienced surgeon. In addition, several important factors must be considered before a patient is deemed eligible for PEA, including comorbidities, advanced age, the accessibility of thromboembolic material, and the level of PVR.<sup>5</sup> Patients with less than 50% in PVR post-PEA and with PVR greater than 1200 dyn.s/cm<sup>5</sup> are ineligible for surgery.<sup>12-14</sup> Expert centers tend to have excellent success rates, with perioperative mortality rates of less than 2% to 5%.<sup>15</sup>

Although PEA is the gold standard treatment for CTEPH, the disease process is complex, and several patients present with persistent or residual pulmonary hypertension (RPH) after PEA.<sup>16-20</sup> This can be explained by the 2-compartment model proposed by Moser and Braunwald in 1973.<sup>21</sup> In this model, patients with operable CTEPH may develop a distal, secondary, small-vessel arteriopathy in the nonobstructed vascular beds.<sup>20</sup> However, few centers have comprehensively evaluated these patients, and the estimates of the number of patients with RPH after PEA vary greatly from 5% to 35%.<sup>17-20</sup> Therefore, the current meta-analyses aimed to investigate the occurrence of RPH after PEA and compare changes in mPAP, PVR, and 6-minute walk distance (6MWD) after PEA.

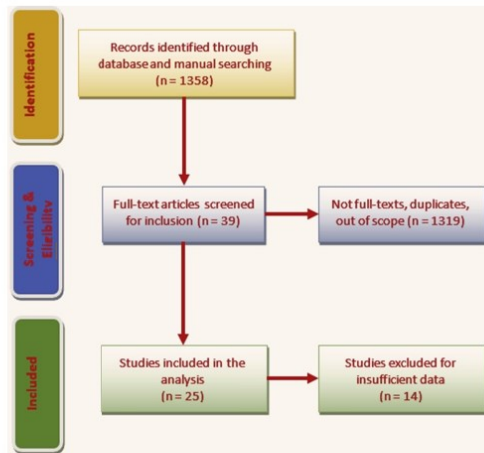
**MATERIALS AND METHODS****Data Sources and Search Terms**

The search strategy was designed to identify full-length publications reporting RPH in patients with CTEPH. PubMed was searched using Medical Subject Heading terms using the term "pulmonary hypertension/surgery," where "pulmonary hypertension" was defined as "increased vascular resistance in the pulmonary circulation, usually secondary to heart diseases or lung diseases." Embase and Medline databases were searched through Embase using the Emtree terms "endarterectomy," "pulmonary hypertension," and "residual pulmonary hypertension." Filters were applied to select only English language publications reported on human subjects to reduce publication bias because of potential misinterpretation of research findings. Reference lists of the reviews and research articles were manually screened to identify further articles. Inclusion criteria included (1) studies reporting residual/persistent/recurrent PH in patients with CTEPH after PEA and (2) studies reporting change in mean pulmonary artery pressure (mPAP), PVR, and 6MWD after PEA. Abstracts, conference proceedings, posters, case series/reports, reviews, editorials, and non-English publications were excluded, because these gray literature usually omit the reporting of many relevant outcomes and therefore might contribute to reduced generalizability of research findings because of incomplete reporting of essential information for the analyses conducted in this study.

**Study Selection**

Any duplicate articles were removed. The titles and abstracts of the remaining articles were reviewed by 2 independent investigators (Figure 1) (Kappa index: 0.932, 95% confidence interval [CI], 0.889-0.961;





**FIGURE 1.** PRISMA flow diagram of the steps followed in the selection of studies per the inclusion criteria (Kappa index: 0.932; 95% CI, 0.889-0.961;  $P < .001$ ).

$P < .001$ ) who were responsible for determining whether the articles were eligible for inclusion. To address any inconsistencies, the investigators compared lists before they reviewed the full text of the studies identified as eligible. When the final list of articles was complete, a third investigator resolved final discrepancies.

#### Data Extraction and Meta-Analysis

A standardized custom Excel sheet (Microsoft Corp, Redmond, Wash) was used to extract all the relevant and specific data on study characteristics, patient characteristics, diagnostic methods, surgical interventions, and outcomes. These data were extracted independently by 2 investigators (Figure 1) (Kappa index: 0.932; 95% CI, 0.889-0.961;  $P < .001$ ) and compared to resolve discrepancies. To calculate the rate of RPH after PEA and estimate the changes in mPAP, PVR, and 6MWD after PEA, 4 meta-analysis models were constructed: Model 1, estimation of the pooled event rate of residual PH after PEA; Model 2, post-PEA change in mPAP; Model 3, post-PEA change in PVR; and Model 4, post-PEA change in 6MWD.

Publication bias was qualitatively assessed via funnel plots and quantitatively evaluated by the Egger test. A qualitative estimate of statistical heterogeneity between studies was assessed using the Cochrane Q test. For the chi-square test, a  $P$  value of less than .05 was considered statistically significant. In the presence of significant heterogeneity, the  $I^2$  statistic was used to quantify the level of heterogeneity. The  $I^2$  value was interpreted on the basis of Hedges criteria, where 25%, 50%, and 75% correspond to low, medium, and high heterogeneity, respectively.<sup>22</sup>

Statistical heterogeneity, Forest plots, and publication bias were conducted with Comprehensive Meta-analysis software (Biostat, Englewood, NJ). To accommodate between-study heterogeneity, the DerSimonian and Laird random-effects model was used for all meta-analysis models.<sup>23</sup> Effect size was represented by the standardized mean difference (SMD),<sup>22</sup> which indirectly reflects the difference between the interventions, in all included studies, because these studies did not use the same outcome measures.

## RESULTS

### Study Selection and Characteristics of the Trials

The databases and manual search retrieved 1358 English language journal articles. The titles and abstracts of these

articles were screened to eliminate 1319 studies that were duplicates or abstracts, or studied different objectives. In the next phase, 39 full texts of articles were obtained and screened. Fourteen of these articles provided incomplete data and, not to impair the generalizability of research findings, were discarded from the articles assessed in this meta-analysis. The remaining 25 articles were included for meta-analysis.<sup>3,15,18-20,24-43</sup> The flow chart of the studies evaluated is represented in Figure 1.

The characteristics of the included studies and their participants, along with the methods for diagnosing CTPEH, are summarized in Table 1. Six studies were conducted in Japan, 3 each in the United Kingdom, Canada, Italy, and Austria, 2 each in the Netherlands and China, and 1 each in the United States and Germany. One study had subjects from all over Europe. Twelve studies analyzed the patient records retrospectively, 3 studies did not report the study design clearly, and 10 studies recruited patients for a prospective analysis. A total of 4686 patients' data were available from these studies, with an average age range of 38 to 64 years with 22% to 85% male. Baseline and postsurgery measurements of the patients, along with follow-up times, are presented in Table 2.

### Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy

Eighteen studies reported RPH after PEA in patients with CTPEH. The heterogeneity between these studies was statistically significant (Cochran Q 300.4 [degrees of freedom [df] = 17];  $I^2$  94.3;  $P < .00001$ ). A random effects model showed that 25% (95% CI, 0.18-0.34) of the patients experienced RPH after PEA (Figure 2).

The funnel plot showed a likelihood of publication bias, because more studies were plotted on the left side. Duvall and Tweedie's trim and fill imputed no possibly missing studies. Egger's test ( $B_0 = -3.42$ ; 95% CI,  $-6.49$  to  $-0.35$ ;  $t = 2.36$ ;  $df = 16$ ;  $P_{1-tailed} = .02$ ) showed that the publication bias was statistically significant.

### Mean Pulmonary Artery Pressure Before and After Pulmonary Endarterectomy

Twenty-three studies reported changes in mPAP after PEA in patients with CTPEH. The heterogeneity between these studies was not statistically significant (chi-square 12.8 [df 11];  $I^2$  14%;  $P = .31$ ). A random effects model showed that mPAP reduced by an average of 21.42 mm Hg after PEA (SMD, 1.75; 95% CI, 1.62-1.88). This reduction was statistically significant ( $P < .00001$ ) (Figure 3).

The funnel plot showed a likelihood of publication bias, because all the studies were plotted on the right side of the plot. Duvall and Tweedie's trim and fill imputed no possibly missing studies. Egger's test of the intercept ( $B_0 -0.74$ ; 95% CI,  $-3.85$  to  $2.37$ ;  $t = 0.49$ ;  $df = 11$ ;  $P_{1-tailed} .31$ )

TABLE 1. Study and patient characteristics of the included articles

Study	Origin	Design	Subjects	Follow-up	Diagnostic methods	Criteria for RPH	Age (y)	Male (%)
Yin and colleagues, <sup>24</sup> 1992	Chinese (with German data)	RTS	32	>12 mo	ABG, CXR, EKG	>30 mm Hg	38	46
D'Armini and colleagues, <sup>25</sup> 2000	Italy	RTS	33	2 y	V/Q scan, CT, CTPA	NR	48	55
Nagaya and colleagues, <sup>26</sup> 2002	Japan	NR	34	NR	ABG	NR	49	38
Zoia and colleagues, <sup>27</sup> 2002	Italy	PRS	38	2 y	RHC, PFT, ABG	NR	51	50
Ogino and colleagues, <sup>28</sup> 2006	Japan	RTS	88	5 y	V/Q scan, RHC, CTPA	NR	52	40
Bonderman and colleagues, <sup>18</sup> 2007	Austria	RTS	105	12 mo	CXR, EKG, PFT, ABG, RHC, V/Q scan, CT, CTPA	>25 mm Hg	52	47
Condliffe and colleagues, <sup>19</sup> 2008	United Kingdom	RTS	236	3 y	CTPA, RHC, EKG	NR	NR	NR
Ishida and colleagues, <sup>29</sup> 2009	Japan	PRS	23	7-59 mo	RHC	NR	54	57
Song and colleagues, <sup>*</sup> 2010	China	RTS	15	≥2 y	V/Q scan, CTPA, CT, RHC	NR	42	80
van der Plas and colleagues, <sup>31</sup> 2010	Netherlands	RTS	54	1 y	CTPA, RHC	>25 mm Hg	51	39
Mayer and colleagues, <sup>3</sup> 2011	Europe	PRS	386		RHC, V/Q scan, CT, CTPA	>25 mm Hg	60	54
Freed and colleagues, <sup>20</sup> 2011	United Kingdom	PRS	314		V/Q scan, CTPA	≥30 mm Hg	55	54
van der Plas and colleagues, <sup>33</sup> 2011	Austria	NR	96	>12 mo	CTPA, RHC	>25 mm Hg	NR	NR
de Perrot and colleagues, <sup>32</sup> 2011	Canada	RTS	58	25 mo	V/Q scan, EKG, CTPA, RHC	>25 mm Hg	56	43
Madani and colleagues, <sup>15</sup> 2012	United States	RTS	1500	60 mo	CXR, EKG, V/Q scan, RHC, CT, CTPA	>25 mm Hg	51	
Li and colleagues, <sup>34</sup> 2013	China	PRS	26	24 mo	EKG, RHC	>25 mm Hg	45	85
D'Armini and colleagues, <sup>35</sup> 2014	Italy	RTS	331	49 mo	V/Q scan, CT, CTPA	>25 mm Hg	61	39
de Perrot and colleagues, <sup>37</sup> 2015	Canada	PRS	120	6 mo	V/Q scan, EKG, CTPA, RHC	>25 mm Hg	54	53
Shimura and colleagues, <sup>38</sup> 2015	Japan	RTS	9	NR	CT, V/Q scan, CTPA, ABG, PFT, EKG	(1) mPAP ≥25 mm Hg and (2) PVR ≥3.75 Wood units	54	22
Cannon and colleagues, <sup>39</sup> 2016	United Kingdom	PRS	880	4.3 y	V/Q scan, CTPA	≥25 mm Hg	57	53
Jujo and colleagues, <sup>36</sup> 2016	Japan	PRS	17	1-2 mo	RHC, V/Q scan, CTPA	NR	64	29

(Continued)

TABLE 1. Continued

Study	Origin	Design	Subjects	Follow-up	Diagnostic methods	Criteria for RPH	Age (y)	Male (%)
Richter and colleagues, <sup>41</sup> 2016	Germany	PRS	37	1 y	CXR, EKG, PFT, ABG, RHC, V/Q scan, CT, CTPA	>25 mm Hg and PVR >240 dyn.s/cm <sup>5</sup>	61	54
Surie, <sup>43</sup> 2016	Netherlands	PRS	55	NR	PFT, EKG, V/Q scan, CTPA	>25 mm Hg	52	35
Nierlich and Ristl, <sup>40</sup> 2016	Austria	RTS	161	NR	V/Q scan, CT, RHC, CTPA, US, PFT	NR	NR	61
Leung and colleagues, <sup>42</sup> 2016	Canada	PRS	38	29	V/Q scan, CT, RHC, CTPA, US, PFT	>25 mm Hg	54	45

RPH, Residual pulmonary hypertension; RTS, retrospective; ABG, arterial blood gas; CXR, chest x-ray; EKG, electrocardiogram; V/Q, ventilation/perfusion; CT, computed tomography; CTPA, computed tomography pulmonary angiography; NR, not reported; PRS, prospective; RHC, right heart catheterization; PFT, pulmonary function testing; US, ultrasound. \*Song G, Liu Y, Su P-x, Zhai Z-g, Yang Y-h, Wang C. Pulmonary andarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: preliminary exploration in China. *Chin Med J*. 2010;123:979-83.

showed that the publication bias was not statistically significant (Figure 3).

#### Pulmonary Vascular Resistance Before and After Pulmonary Endarterectomy

Nineteen studies reported change in PVR after PEA in patients with CTPEH. The heterogeneity between these studies was not statistically significant (chi-square 3.53 [df 9];  $I^2$  0%;  $P = .94$ ). A random effects model showed that PVR decreased by an average of 560.3 dyn.s/cm<sup>5</sup> after PEA (SMD, 1.64; 95% CI, 1.58-1.70). This reduction was statistically significant ( $P < .00001$ ) (Figure 4).

The funnel plot showed a likelihood of publication bias, because all the studies were plotted on the right side of the plot. Duvall and Tweedie's trim and fill imputed 8 possibly missing studies. Egger's test of the intercept (B0 4.19; 95% CI, -0.00 to 8.39;  $t = 2.11$ ;  $df = 9$ ;  $P_{1-tailed} .33$ ) showed that the publication bias was not statistically significant (Figure 4).

#### Six-Minute Walk Distance Before and After Pulmonary Endarterectomy

Eleven studies reported improvements in 6MWD after PEA in patients with CTPEH. The heterogeneity between these studies was not statistically insignificant (chi-square 6.25 [df 6];  $I^2$  4%;  $P = .40$ ). A random-effects model showed that 6MWD increased by an average of 95.7 m after PEA (SMD = -0.83; 95% CI, -0.91 to -0.76). This decrease was statistically significant (Figure 5).

The funnel plot showed a likelihood of publication bias, because all the studies were plotted on the right side of the plot. Duvall and Tweedie's trim and fill imputed 2 possibly missing studies. Egger's test of the intercept (B0 0.43; 95% CI, -0.52 to 1.38;  $t = 1.03$ ;  $df = 6$ ;  $P_{1-tailed} .17$ ) showed that the publication bias was not statistically significant (Figure 5).

#### New York Heart Association/World Health Organization III to IV Clinical Score Before and After Pulmonary Endarterectomy

Six studies reported a significant reduction in the number of patients with New York Heart Association/World Health Organization (WHO) III to IV clinical scores after PEA in patients with CTPEH. The heterogeneity between these studies was statistically significant (chi-square 40.0 [df 5];  $I^2 = 88%$ ;  $P < .00001$ ). The DerSimonian and Laird random effects model indicated that the incidence of patients associated with New York Heart Association/WHO III-IV decreased by an average of 41.2 after PEA (95% CI, 9.2-184.6). This reduction was statistically significant ( $P < .00001$ ) (Figure 6). The asymmetry in the funnel plot in Figure 6 (bottom) indicated a likelihood of publication bias, because most of the studies were plotted on the left side of the plot.

#### DISCUSSION

This study was conducted to estimate the incidence of RPH after PEA in patients with CTPEH. The methodology was limited to English language publications to reduce publication bias, perhaps at the cost of limiting the generalizability of the findings, despite the meta-analysis including 4686 patients with CTPEH. PEA aims to increase the PVR, improve the ventilation/perfusion, and alleviate right ventricular compromise. Although a curative operation for many, 16.7% to 35% patients experience PH after PEA.<sup>3,20,44</sup> This persistence is mainly due to the failure to remove distal or chronic thromboemboli or to secondary vascular pathologies. Our analysis provides a similar estimate, because 25% of patients had RPH after PEA.<sup>19</sup> Condliffe and colleagues<sup>19</sup> investigated predictors of outcomes in CTPEH, reporting that approximately 92% of patients with associated medical conditions experienced RPH, whereas only 20% of patients who did not have associated medical conditions experienced RPH. In addition, RPH was

TABLE 2. Outcome characteristics of the included studies

Study	mPAP, mm Hg		PVR, dyn.s/cm <sup>5</sup>		NYHA/WHO class III-IV (%)		6MWD, m		Time from surgery (mo)	RPH, (%)
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Yin and colleagues, <sup>24</sup> 1992	53 ± 12	17 ± 6	1045 ± 430	194 ± 75	100	43	NR	NR	NR	3
D'Armini and colleagues, <sup>25</sup> 2000	50 ± 10	16 ± 3	1056 ± 0	182 ± 15	NR	NR	NR	NR	24	NR
Nagaya and colleagues, <sup>26</sup> 2002	46 ± 2	19 ± 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1	NR
Zoia and colleagues, <sup>27</sup> 2002	50 ± 12	26 ± 10	1067 ± 0	335 ± 196	NR	NR	NR	NR	3, 12, 24	NR
Ogino and colleagues, <sup>28</sup> 2006	NR	NR	1024 ± 10	320 ± 215	97	1	NR	NR	36, 60	11
Bonderman and colleagues, <sup>18</sup> 2007*	49 ± 13	25 ± 12	859 ± NR	269 ± 222	18	NR	NR	NR	12, 24	NR
Condliffe and colleagues, <sup>19</sup> 2008	48 ± 11	27 ± 10	1028 ± 120	464 ± 215	88	12	275 ± 275	380 ± 380	12, 36	35
Ishida and colleagues, <sup>29</sup> 2009	47 ± 12	25 ± 10	925 ± 142	337 ± 260	60	14	NR	NR	7, 59	26
Song and colleagues, <sup>†</sup> 2010	49 ± 16	27 ± 11	939 ± 03	317 ± 153	100	0	308 ± 308	446 ± 446	12, 24	NR
van der Plas and colleagues, <sup>31</sup> 2010	43 ± 14	25 ± 8	769 ± NR	430 ± 175	NR	NR	401 ± 401	506 ± 506	12	32
Mayer and colleagues, <sup>3</sup> 2011	NR	NR	750 ± 5	247 ± 10	81	NR	366 ± 366	458 ± 458	12	17
Freed and colleagues, <sup>20</sup> 2011	48 ± 12	26 ± 10	805 ± 0	301 ± 232		NR	269 ± 269	367 ± 367	3	31
van der Plas and colleagues, <sup>33</sup> 2011‡	44 ± 11	25 ± 7	NR ± NR	NR ± NR	NR	NR	NR	NR	24, 36, 48, 60	NR
de Perrot and colleagues, <sup>32</sup> 2011	45 ± 10	25 ± 5	880 ± 408	320 ± 70	80	40	376 ± 376	480 ± 480	6, 23	93
Madani and colleagues, <sup>15</sup> 2012	46 ± 12	27 ± 9	790 ± N/A	274 ± 176	90	NR	NR	NR	60, 120	NR
Li and colleagues, <sup>34</sup> 2013	55 ± 16	32 ± 15	944 ± 484	334 ± 78	78	48	NR	NR	3, 12, 24	5
D'Armini and colleagues, <sup>35</sup> 2014	45 ± 11	23 ± 7	901 ± 00	273 ± 154	87	0	283 ± 283	395 ± 395	3, 12	5
de Perrot and colleagues, <sup>37</sup> 2015	44 ± 13	25 ± 12	841 ± 4	NR	91		365 ± 365	430 ± 430	20, 60	38
Shimura and colleagues, <sup>38</sup> 2015	50 ± 5	34 ± 3	NR	NR	100	22	NR	NR	6, 12	100
Cannon and colleagues, <sup>39</sup> 2016	47 ± 11	27 ± 10	830 ± NR3	317 ± 239	NR	NR	260 ± 260	353 ± 353	3, 6, 12	NR
Jujo and colleagues, <sup>36</sup> 2016	45 ± 11	26 ± 10	725 ± 2	319 ± 170	NR	NR	NR	NR	12	NR
Richter and colleagues, <sup>41</sup> 2016	43 ± 9	29 ± 8	606 ± 220	328 ± 241	73	22	405 ± 405	453 ± 453	12	57
Surie, <sup>43</sup> 2016	42 ± 14	24 ± 7	644 ± 4	NR	87		397 ± 397	497 ± 497	3, 12	NR
Nierlich and Risti, <sup>40</sup> 2016	50 ± 13	32 ± 10	794 ± 9	303 ± 171	NR	NR	NR	NR	2, 6	NR

(Continued)

THOR

TABLE 2. Continued

Study	mPAP, mm Hg		PVR, dyn.s/cm <sup>5</sup>		NYHA/WHO class III-IV (%)		6MWD, m		Time from surgery (mo)	RPH, (%)
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Leung and colleagues, <sup>42</sup> 2016	50 ± 14	32 ± 7	1209 ± 132	500 (11 patients)	97	13	NR	NR	6, 24, 36, 48	8

mPAP, Mean pulmonary artery pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; NYHA, New York Heart Association; WHO, World Health Organization; 6MWD, 6-minute walk distance; NR, not reported. \*mPAP and PVR values were calculated by merging subgroup data. †Song G, Liu Y, Su P-x, Zhai Z-g, Yang Y-h, Wang C. Pulmonary andarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: preliminary exploration in China. *Chin Med J*. 2010;123:979-83. ‡Postsurgery mPAP and PVR values are for 86 patients.

reported in 35% of patients after PEA in a British study.<sup>45</sup> The increased morbidity and mortality associated with RPH were historically a significant problem; however, the overall perioperative mortality rate decreased from 27% between 1992 and 1995 to 15% between 1996 and 1999 and has been at 5% since 2004.<sup>18</sup>

Successful PEA surgery can result in near complete normalization of pulmonary hemodynamics, with immediate reductions seen in both mPAP and PVR and increases in 6MWD. The changes in mPAP, PVR, and 6MWD were quantified using a pooled estimate meta-analysis, mPAP and PVR of particular note because they are good predictors of postoperative hospital mortality in patients with CTEPH.<sup>46</sup>

mPAP was reduced after PEA by approximately 21 mm Hg (SMD = 1.75; 95% CI, -1.62 to 1.88; P < .00001).

Large-scale studies have shown that a postoperative mPAP of greater than 46 mm Hg increases the probability of in-hospital mortality. Thus, an mPAP of 46 to 50 mm Hg has been considered a cutoff between high- and low-risk patients.<sup>46,47</sup> Historically, the 3-year survival for patients with an mPAP of greater than 30 mm Hg was as low as 10%.<sup>10</sup> However, the use of disease-modifying treatments such as bosentan has greatly increased post-PEA survival, with a 1-year survival of 96% achieved with bosentan in patients with persistent PH even with an mPAP of 51 mm Hg.<sup>48</sup>

The average pooled estimate of reduction in PVR after PEA was 561 dyn.s/cm<sup>5</sup> (SMD = 1.64; 95% CI, 1.58-1.70), from 883 dyn.s/cm<sup>5</sup> presurgery to 309 dyn.s/cm<sup>5</sup> postsurgery. A preoperative PVR greater than 1000 to 1150 dyn.s/cm<sup>5</sup> increased hospital postoperative mortality,

THOR

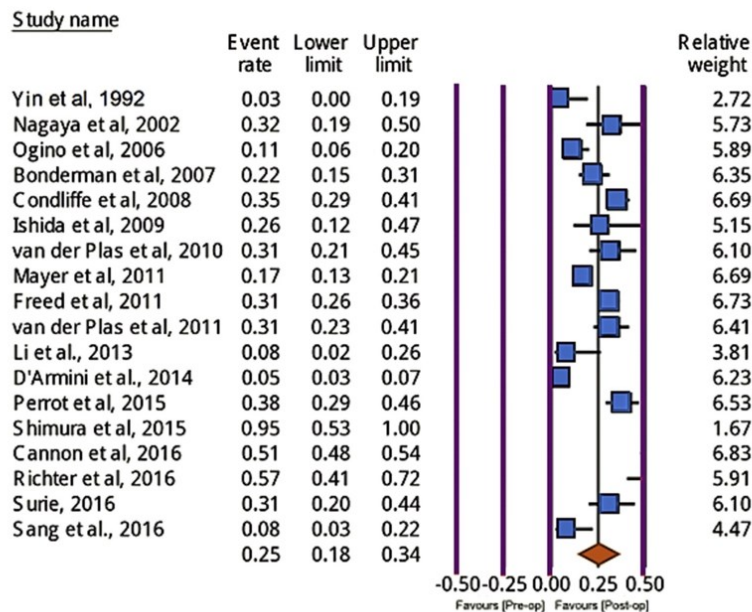
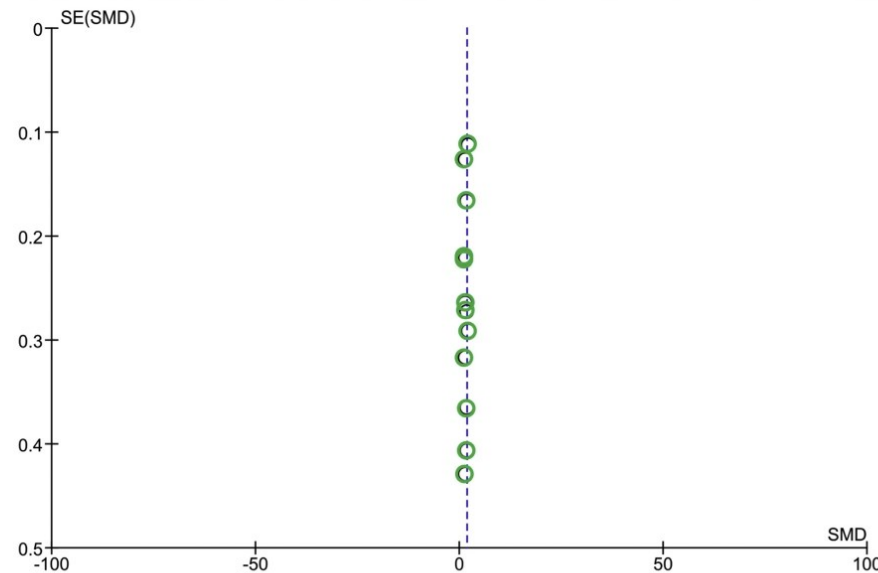
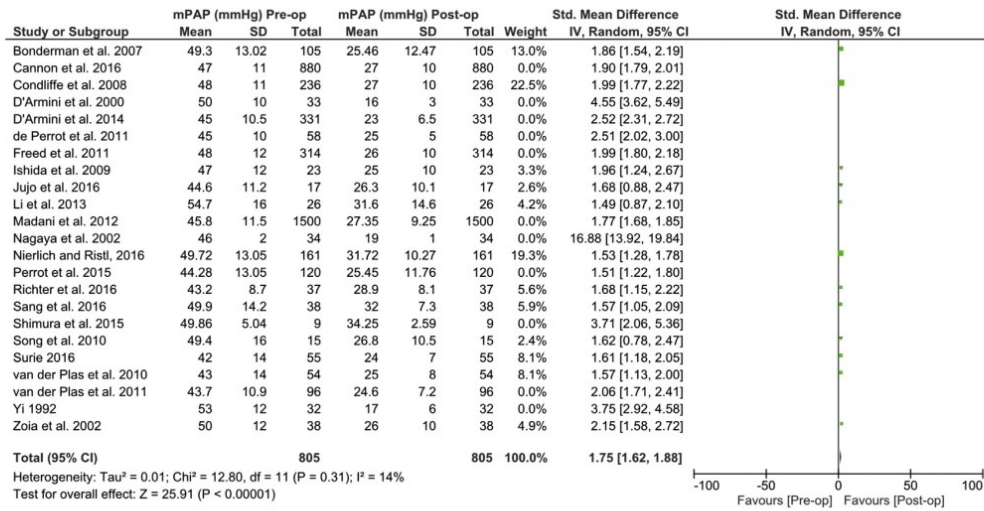


FIGURE 2. Forest plot of residual PH after PEA in patients with CTEPH. Pooled event rates are estimated with a random effects model, which shows that 25% (95% CI, 0.18-0.34) of the patients experienced RPH after PEA.

THOR



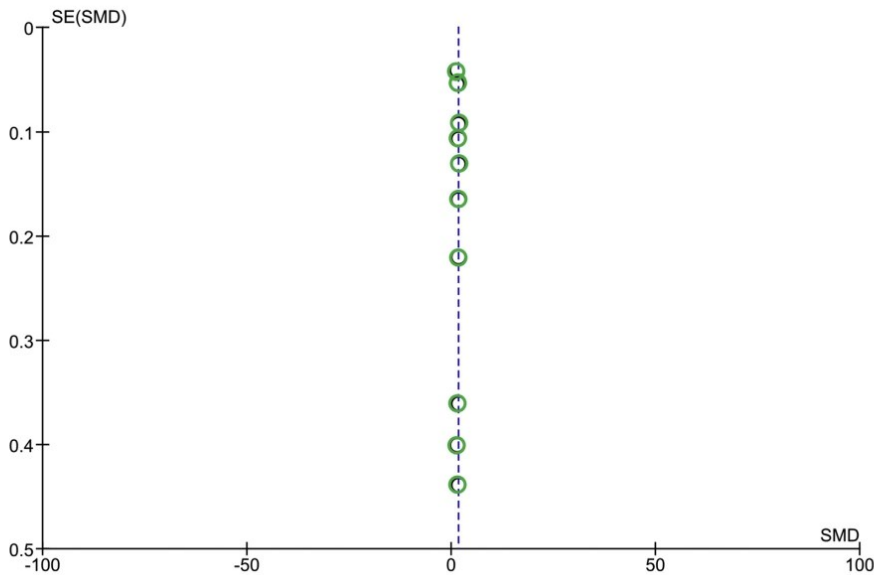
**FIGURE 3.** Forest (top) and funnel (bottom) plot of standardized mean difference in mPAP in patients with CTEPH pre- and post-PEA. Standardized mean differences are estimated with a random effects model, which shows that mPAP decreased by an average of 21.42 mm Hg after PEA (SMD = 1.75; 95% CI, 1.62-1.88;  $P < .00001$ ). The funnel plot shows a likelihood of publication bias, as all the studies are plotted on the right side of the plot, although this was not statistically significant by Egger's test of the intercept ( $B_0 -0.74$ ; 95% CI,  $-3.85$  to  $2.37$ ;  $t = 0.49$ ;  $df = 11$ ;  $P_{1-tailed} 0.31$ ). *mPAP*, Mean pulmonary artery pressure; *SD*, standard deviation; *CI*, confidence interval; *SE*, standard error; *SMD*, standardized mean difference.

with a PVR of 645 dyn.s/cm<sup>5</sup> considered a preoperative cut-off between high- and low-risk patients.<sup>46</sup> Intervention with PEA typically will demonstrate a reduction in PVR of

approximately 400 to 500 dyn.s/cm<sup>5</sup>. Although preoperative high PVR is an important risk factor, postoperative PVR is more strongly linked to in-hospital mortality.

Study or Subgroup	PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) Pre-op			PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) Post-op			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Bonderman et al. 2007	858.85	397.71	105	269.42	221.63	105	3.0%	1.82 [1.50, 2.15]	
Cannon et al. 2016	830	382	880	317	239	880	26.9%	1.61 [1.50, 1.72]	
Condliffe et al. 2008	1,028	421	236	464	215	236	7.0%	1.68 [1.47, 1.89]	
D'Armini et al. 2000	1,056	344	33	182	15	33	0.0%	874.00 [756.52, 991.48]	
D'Armini et al. 2014	901	364.5	331	273	153.5	331	0.0%	628.00 [585.39, 670.61]	
de Perrot et al. 2011	880	440	58	320	70	58	1.7%	1.77 [1.33, 2.20]	
Freed et al. 2011	805	365	314	301	232	314	9.5%	1.65 [1.46, 1.83]	
Ishida et al. 2009	925	342	23	337	260	23	0.6%	1.90 [1.20, 2.61]	
Jujo et al. 2016	725	307	17	319	170	17	0.5%	1.60 [0.81, 2.38]	
Li et al. 2013	944	232	26	334	78	26	0.0%	610.00 [515.92, 704.08]	
Madani et al. 2012	790.1	414.7	1500	274.1	176.4	1500	45.7%	1.62 [1.54, 1.70]	
Mayer et al. 2011	750.25	36.1	386	247.25	9.53	386	0.0%	503.00 [499.28, 506.72]	
Nierlich and Riehl, 2016	793.67	359.12	161	302.66	170.95	161	4.7%	1.74 [1.48, 2.00]	
Ogino et al. 2006	1,024	400	88	320	215	88	0.0%	704.00 [609.12, 798.88]	
Richter et al. 2016	605.5	228.7	37	328.1	241.4	37	0.0%	277.40 [170.25, 384.55]	
Song et al. 2010	938.7	464.1	15	316.8	153.3	15	0.4%	1.75 [0.89, 2.61]	
van der Plas et al. 2010	769	425	54	430	175	54	0.0%	339.00 [216.41, 461.59]	
Yi 1992	1,045	430	32	194	75	32	0.0%	851.00 [699.77, 1002.23]	
Zoia et al. 2002	1,067	378	38	335	196	38	0.0%	732.00 [596.62, 867.38]	
<b>Total (95% CI)</b>			<b>3309</b>			<b>3309</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.64 [1.58, 1.70]</b>	

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 3.53, df = 9 (P = 0.94); I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 57.66 (P < 0.00001)



**FIGURE 4.** Forest (top) and funnel (bottom) plot of standardized mean difference of PVR in patients with CTEPH pre- and post-PEA. Raw differences in means are estimated with a random effects model, which shows that PVR reduced by an average of 560.3 dyn.s/cm<sup>5</sup> after PEA (SMD = 1.64; 95% CI, 1.58-1.70; P < .00001). The funnel plot shows a likelihood of publication bias, as all the studies are plotted on the right side of the plot, although this was not statistically significant by Egger's test of the intercept (B<sub>0</sub> 4.19; 95% CI, -0.00 to 8.39; t = 2.11; df = 9; P<sub>1-tailed</sub> 0.33). PVR, Pulmonary vascular resistance; SD, standard deviation; CI, confidence interval; SE, standard error; SMD, standardized mean difference.

Mortality rates were reported as 4% for patients with PVR less than 900 dyn.s/cm<sup>5</sup>, 10% for patients with a PVR between 900 and 1200 dyn.s/cm<sup>5</sup>, and 20% for patients with a PVR greater than 1200 dyn.s/cm<sup>5</sup>.<sup>12</sup> Our meta-analysis suggests that PEA drastically reduces the PVR. The reduction in PEA may increase the survival of patients.

The 6MWD is a useful test to assess functional outcome after PEA and is reported to correlate with the

hemodynamic severity of the disease.<sup>33</sup> The pooled average increase in 6MWD was 96 m, from 337 m presurgery to 433 m after surgery.

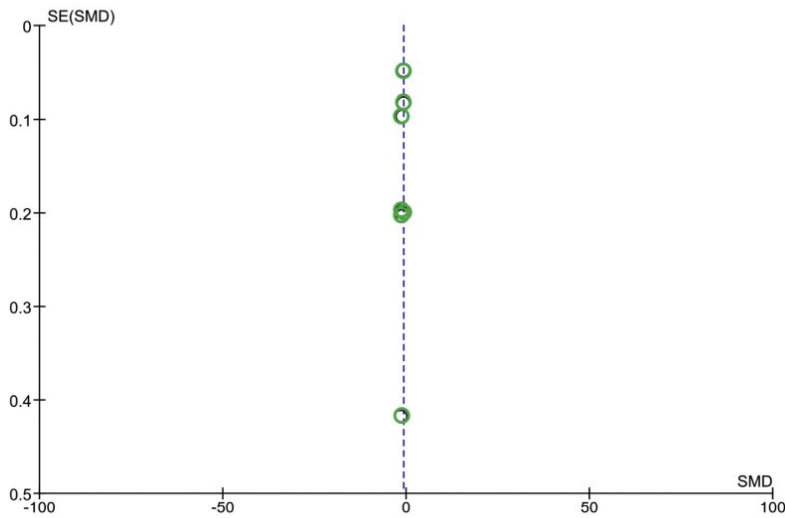
Until recently, there were no approved treatments for inoperable CTEPH or for patients with persistent PH. Instead, PAH-specific pharmacologic agents were used off-label. These drugs demonstrated variable clinical efficacy and included inhaled iloprost, epoprostenol,

THOR

Study or Subgroup	Pre-op 6MWD (m)			Post-op 6MWD (m)			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Cannon et al. 2016	260	126	880	353	118	880	51.7%	-0.76 [-0.86, -0.66]
Condliffe et al. 2008	275	125	236	380	103	236	15.5%	-0.92 [-1.11, -0.73]
D'Armini et al. 2014	283	115	331	394.5	112.5	331	0.0%	-0.98 [-1.14, -0.82]
de Perrot et al. 2011	376	107	58	479.5	101.5	58	3.9%	-0.99 [-1.37, -0.60]
Freed et al. 2011	269	119	314	367	108	314	20.5%	-0.86 [-1.02, -0.70]
Mayer et al. 2011	365.75	17.04	386	457.75	9.52	386	0.0%	-6.66 [-7.02, -6.30]
Perrot et al. 2015	365.47	128.41	120	429.63	124.94	120	0.0%	-0.50 [-0.76, -0.25]
Richter et al. 2016	404.7	148.4	37	453.4	126.8	37	0.0%	-0.35 [-0.81, 0.11]
Song et al. 2010	308	96	15	446	87	15	0.9%	-1.47 [-2.28, -0.65]
Surie 2016	397	120	55	497	100	55	3.8%	-0.90 [-1.29, -0.51]
van der Plas et al. 2010	401	120	54	506	98	54	3.7%	-0.95 [-1.35, -0.55]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>1612</b>			<b>1612</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.83 [-0.91, -0.76]</b>

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 6.25, df = 6 (P = 0.40); I<sup>2</sup> = 4%  
 Test for overall effect: Z = 21.24 (P < 0.00001)

THOR

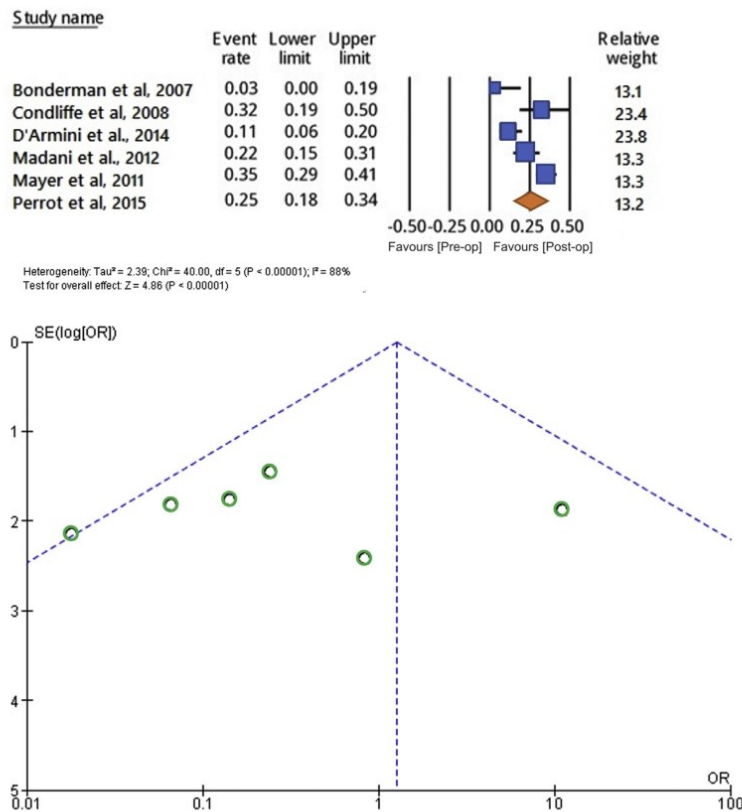


**FIGURE 5.** Forest (top) and funnel (bottom) plot of mean difference in 6MWD in patients with CTEPH in pre- and post-PEA. Raw difference in means is estimated with a random effects model, which shows that 6MWD increased by an average of 95.7 m after PEA (SMD = -0.83; 95% CI, -0.91 to -0.76;  $P < .00001$ ). The funnel plot shows a likelihood of publication bias, as all the studies are plotted on the right side of the plot, although this was not statistically significant by Egger's test of the intercept (B0 0.43; 95% CI, -0.52 to 1.38;  $t = 1.03$ ;  $df = 6$ ; P1-tailed 0.17). 6MWD, 6-minute walk distance; SD, standard deviation; CI, confidence interval; SE, standard error; SMD, standardized mean difference.

treprostinil, sildenafil, and bosentan.<sup>44,48-50</sup> Recently, riociguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, was approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of RPH and inoperable CTEPH. Riociguat improves a range of hemodynamic parameters in both inoperable patients and patients post-PEA surgery with persistent PH, as supported by findings from recent clinical trials.<sup>51-53</sup> Riociguat provides a similar benefit to PEA in inoperable patients with CTEPH by improving PVR but not 6MWD.<sup>33,49,50</sup> Although a promising therapy, riociguat does not remove the obstructive lesions, and its clinical benefit has not been ascertained in asymptomatic patients with RPH.<sup>51</sup> As such, balloon pulmonary angioplasty represents an additional treatment option that uses

telescoping catheters, wires, and balloons to mechanically disturb chronic clot material. The efficacy of riociguat versus balloon pulmonary angioplasty as a therapy for non-operable CTEPH has not been reported; however, a clinical trial investigating precisely this is currently under way ([Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02634203) NCT02634203). Although balloon pulmonary angioplasty seems to improve pulmonary hemodynamics in inoperable, symptomatic patients with CTEPH, further randomized controlled trials are needed to ascertain its clinical benefit.<sup>53</sup> There is currently no guideline on the optimal medical management of patients with CTEPH undergoing PEA to treat persistent PH.<sup>52</sup> If completed, the results from this study will aid in the correct management of patients with persistent PH and inoperable CTEPH.





**FIGURE 6.** Forest (top) and funnel (bottom) plot of New York Heart Association/WHO III-IV clinical scores in patients with CTEPH pre- and post-PEA. Pooled event rates are estimated with a random effects model, which shows that the incidence of patients associated with New York Heart Association/WHO III-IV decreased by an average of 41.2 after PEA (95% CI, 9.2-184.6;  $P < .00001$ ). The asymmetry in the funnel plot indicates a likelihood of publication bias, as most of the studies were plotted on the left side of the plot. *SE*, Standard error.

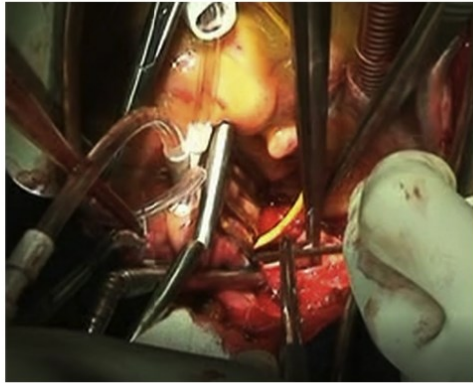
Recent findings demonstrate the effectiveness of novel pharmacologic treatments, including macitentan<sup>54,55</sup> and subcutaneous treprostinil,<sup>56,57</sup> in inoperable patients with CTEPH and patients with RPH in addition to PEA. Of note, a large randomized placebo-controlled clinical trial (“MERIT-1”<sup>54</sup>) performed from 2014 to 2016 demonstrated that the use of macitentan led to a significant improvement in PVR in patients with inoperable CTEPH ( $n = 80$ ).

Lang and colleagues<sup>56</sup> analyzed clinical outcomes from long-term subcutaneous therapy using treprostinil and found that it improved exercise capacity, hemodynamics, and symptoms in patients with inoperable CTEPH ( $n = 23$ ), as well as contributing to increasing their long-term survival.<sup>57</sup> Skoro-Sajer and colleagues<sup>57</sup> confirmed these findings in patients with severe inoperable CTEPH

( $n = 56$ ). Short-term venoarterial extracorporeal membrane oxygenation has been suggested as an additional strategy for the treatment of hemorrhage during PEA.<sup>58-60</sup>

One of the largest studies included in this article provided a detailed analysis of long-term follow-up in 198 patients with CTEPH who survived PEA.<sup>19</sup> Data from this study provided a clear picture of outcomes after PEA. Of the 81% who survived PEA, 35% were diagnosed with persistent PH. These patients had a significantly higher mPAP ( $50.5 \pm 9.4$  mm Hg vs  $46.5 \pm 10.4$  mm Hg) and PVR ( $1144 \pm 475$  dyn.s/cm<sup>5</sup> vs  $934 \pm 344$  dyn.s/cm<sup>5</sup>) scores compared with those showing recovery. The 1-year (98% vs 99%) and 3-year (94% vs 93%) survivals were comparable between recovered and persistent PH groups. Patients with persistent PH also showed improvements in terms of the proportion of WHO class I or II subjects, which

THOR



**VIDEO 1.** Pulmonary endarterectomy. Video available at: [https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(18\)31258-3/fulltext](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(18)31258-3/fulltext).

increased from 4% at baseline to 82% at 3 months postsurgery. However, the proportion of patients receiving disease-modifying agents increased from 8% at 3 months to 18% at 2 years after surgery.

#### Study Limitations

The main limitation of this study lies in having assessed only findings from nonrandomized trials because of the lack of relevant data reported in the literature. Other limitations, as discussed in the [Materials and Methods](#) section, included the exclusion of gray literature and non-English studies, which might have led to discarding potentially relevant data and that, therefore, might have reduced the heterogeneity in the results. Moreover, the lack of a standardized definition of residual PH further contributes to impair the generalizability of the results. However, the results obtained in this study could be useful to help treat patients with residual PH if assessed similarly to the centers from the studies included in this meta-analysis.

Our analysis shows that a quarter of patients with CTEPH experience persistent PH after PEA. However, PEA provides drastic improvements in hemodynamic and exercise function ([Video 1](#)). The literature shows that, despite the high persistence of PH, PEA remains the best available option in patients with CTEPH.

#### CONCLUSIONS

Outcomes for patients with CTEPH have greatly improved over the last 20 years. PEA is still the treatment of choice in terms of both survival and functional improvements; however, patients with persistent PH after PEA are now also reported to have a good prognosis. In the current meta-analysis, RPH was reported in 25% of patients with CTEPH post-PEA surgery. In addition, PEA was seen to significantly reduce hemodynamic parameters and improve

the functional outcome as measured by an increase in 6MWD. Accurate diagnosis and assessment by experienced surgical staff are vital for the management of this disorder. For patients ineligible for surgery or with significant post-PEA RPH, riociguat and balloon pulmonary angioplasty represent viable therapeutic alternatives for symptomatic patients with RPH.

#### Conflict of Interest Statement

Authors have nothing to disclose with regard to commercial support.

#### References

1. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001;345:1465-72.
2. Lang I, Meyer BC, Ogo T, Matsubara H, Kurzyna M, Ghofrani HA, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26.
3. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Ammini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:702-10.
4. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Noordegraaf AV, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49.
5. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) clinical perspective: results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973-81.
6. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan XZ. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41:462-8.
7. Mehta S, Helmersen D, Provencher S, Hirani N, Rubens FD, De Perrot M, et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2010;17:301-34.
8. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, 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*. 2015;37:67-119.
9. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Pterovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81:151-8.
10. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Ponada A, Sobkowicz B, Wrabec K, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*. 2001;119:818-23.
11. McNeil K, Dunning J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart*. 2007;93:1152-8.
12. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, De Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23:637-48.
13. Mayer E. Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2010;19:64-7.
14. Ozsu S, Cnarka H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: medical treatment. *Pulm Circ*. 2013;3:341-4.
15. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:97-103.
16. Kim NH, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, Ben-Yehuda O, Lee SH, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;109:18-22.
17. Thistlethwaite PA, Kemp A, Du L, Madani MM, Jamieson SW. Outcomes of pulmonary endarterectomy for treatment of extreme thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:307-13.

18. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;115:2153-8.
19. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1122-7.
20. Freed DH, Thomson BM, Berman M, Tsui SS, Dunning J, Sheares KK, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:383-7.
21. Moser KM, Braunwald NS. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1973;64:29-35.
22. Hedges LV. Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *J Educ Stat*. 1981;6:107-28.
23. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177-88.
24. Yin B, Iversen S, Oelert H. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the experience of the University Hospital of Mainz. *Chin Circ J*. 1992;7:312-4.
25. D'Armini AM, Cattadori B, Monterosso C, Klersy C, Emmi V, Piovella F, et al. Pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: hemodynamic characteristics and changes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;18:696-702.
26. Nagaya N, Ando M, Oya H, Ohkita Y, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:180-4.
27. Zoia MC, D'Armini AM, Beccaria M, Corsico A, Fulgoni P, Klersy C, et al. Mid term effects of pulmonary thromboendarterectomy on clinical and cardiopulmonary function status. *Thorax*. 2002;57:608-12.
28. Ogino H, Ando M, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Nakanishi N, et al. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:630-6.
29. Ishida K, Masuda M, Tanaka H, Imamaki M, Katsumata M, Maruyama T, et al. Mid-term results of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9:626-9.
30. Gu S, Liu Y, Su PX, Zhai ZG, Yang YH, Wang C. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: preliminary exploration in China. *Chin Med J*. 2010;123:979-83.
31. van der Plas MN, Reesink HJ, Roos CM, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Bresser P. Pulmonary endarterectomy improves dyspnea by the relief of dead space ventilation. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:347-52.
32. de Perrot M, McRae K, Shargall Y, Pleisch L, Tan K, Slinger P, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the Toronto experience. *Can J Cardiol*. 2011;27:692-7.
33. van der Plas MN, Surie S, Reesink HJ, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Bresser P. Longitudinal follow-up of six-minute walk distance after pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1094-9.
34. Li YD, Zhai ZG, Wu YF, Yang YH, Gu S, Liu Y, et al. Improvement of right ventricular dysfunction after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: utility of echocardiography to demonstrate restoration of the right ventricle during 2-year follow-up. *Thromb Res*. 2013;131:e196-201.
35. D'Armini AM, Morsolini M, Mattiucci G, Grazioli V, Pin M, Valentini A, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:1005-12.
36. Jujo T, Sakao S, Ishibashi-Ueda H, Ishida K, Naito A, Sugiyama T, et al. Evaluation of the microcirculation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: the impact of pulmonary arterial remodeling on postoperative and follow-up pulmonary arterial pressure and vascular resistance. *PLoS One*. 2015;10:e0133167.
37. de Perrot M, Thengann J, McRae K, Moric J, Mercier O, Pierre A, et al. Pulmonary endarterectomy in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:369-75.
38. Shimura N, Kataoka M, Inami T, Yanagisawa R, Ishiguro H, Kawakami T, et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol*. 2015;183:138-42.
39. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the UK National Cohort. *Circulation*. 2016;133:1761-71.
40. Nierlich P, Ristl R. Perioperative extracorporeal membrane oxygenation bridging in patients undergoing pulmonary endarterectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;22:181-7.
41. Richter MJ, Milger K, Tello K, Stille P, Seeger W, Mayer E, et al. Heart rate response during 6-minute walking testing predicts outcome in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med*. 2016;16:96.
42. Leung Wai Sang S, Morin JF, Hirsch A. Operative and functional outcome after pulmonary endarterectomy for advanced thromboembolic pulmonary hypertension. *J Card Surg*. 2016;31:3-8.
43. Surie S. *Identification of High-Risk Patients and Outcome in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Amsterdam: University of Amsterdam; 2016.
44. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1457-64.
45. Freed DH, Thomson BM, Berman M, Tsui SS, Dunning J, Sheares KK, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:383-7.
46. Saouti N, Morshuis WJ, Heijmen RH, Snijder RJ. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:947-52.
47. Hartz RS, Byrne JG, Levitsky S, Park J, Rich S. Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:1255-60.
48. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J*. 2006;28:138-43.
49. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2127-34.
50. Kim NH, D'Armini AM, Grimminger F, Grünig E, Hoepfer MM, Jansa P, et al. Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recursive chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2017;103:599-606.
51. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29.
52. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160111.
53. Yandrapalli S, Tariq S, Kumar J, Aronow WS, Malekan R, Frishman WH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, diagnosis, and management. *Cardiol Rev*. 2018;26:62-72.
54. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017;5:785-94.
55. Torbicki A. Macitentan for treatment of CTEPH: why MERIT merits attention. *Lancet Respir Med*. 2017;5:762-3.
56. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129:1636-43.
57. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 2007;5:483-9.
58. Joyce DL. Is the venoarterial extracorporeal membrane oxygenation circuit your frenemy? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:641-2.
59. Cevasco M, Takayama H. Extracorporeal membrane oxygenation: A bleeding patient's best friend? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:651-2.
60. Guth S, Wiedenroth CB, Wollenschläger M, Richter MJ, Ghofrani HA, Arlt M, et al. Short-term venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for massive endobronchial hemorrhage after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:643-9.

**Key Words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, mean pulmonary artery pressure, pulmonary endarterectomy, pulmonary thromboendarterectomy, pulmonary vascular resistance

## Chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze

Matuš Nižňanský<sup>1</sup>, David Ambrož<sup>2</sup>, Tomáš Prskavec<sup>1</sup>, Pavel Jansa<sup>2</sup>, Jaroslav Lindner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

### Souhrn

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je onemocnění charakterizované vzestupem středního tlaku v plicním řečišti  $\geq 25$  mm Hg na podkladě intraluminálně organizovaných trombů, stenóz a uzávěrů jednotlivých větví plicnice a periferní cévní remodelace. Jedná se o chronickou komplikaci akutní plicní embolie. Důsledkem obstrukce plicnice je vzestup plicní cévní rezistence (Pulmonary Vascular Resistance – PVR) vedoucí k zatížení pravé komory srdeční a k pravostrannému srdečnímu selhání. Metodou volby v léčbě pacientů s CTEPH je chirurgická endarterektomie plicnice (PEA), výkon prováděný v hluboké hypotermii, v cirkulační zástavě. Jediným centrem specializujícím se na chirurgickou léčbu pacientů s CTEPH v ČR je Kardiocentrum VFN a 1. LF UK v Praze, na němž bylo v letech 2004–2017 operováno 314 pacientů (včetně 50 pacientů ze Slovenské republiky, kde tato léčba dostupná není). Pacienti s periferním typem postižení, u nichž nález není operabilní, a zároveň pacienti po PEA s reziduální plicní hypertenzí, jsou indikováni ke specifické vazodilatační terapii. V indikovaných případech se v léčbě pacientů uplatňuje také balonková angioplastika a transplantace plic.

**Klíčová slova:** balonková plicní angioplastika – chirurgická technika – chronická tromboembolická plicní hypertenze – možnosti léčby – plicní endarterektomie – riociquat

## Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

### Summary

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a disease characterized by a mean pulmonary artery pressure that exceeds 25 mm Hg and is caused by intraluminal thrombi organisation, stenosis and occlusions of pulmonary artery and its branches and peripheral vascular remodeling. It is a chronic complication of acute pulmonary embolism. The obstruction of pulmonary artery branches increases pulmonary vascular resistance (PVR) and this leads to the right ventricular overload and right-sided heart failure. The treatment of choice is surgical pulmonary endarterectomy (PEA), a procedure that is performed in deep hypothermic cardiac arrest. The only center that specializes into the surgical treatment of patients with CTEPH in the Czech Republic is the Complex Cardiovascular Centre at the General Teaching Hospital in Prague. Between years 2004–2017 there were 314 patients operated (including 50 patients from Slovakia, where this treatment is not available). Patients with peripheral type of CTEPH, who are not indicated for operation and also patients with residual pulmonary hypertension after PEA can be indicated for specific vasodilatation therapy. In indicated cases the treatment may involve the balloon angioplasty or lung transplantation.

**Key words:** balloon angioplasty – chronic thromboembolic pulmonary hypertension – pulmonary endarterectomy – riociquat – surgical technique – treatment options

### Úvod

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension – CTEPH) je onemocnění charakterizované vzestupem středního tlaku v plicním řečišti  $\geq 25$  mm Hg a je třetí nejčastější příčinou chronické plicní hypertenze. Jedná se o chronickou komplikaci akutní plicní embolie u pacientů, u kterých trombotická anebo antikoagulační te-

rapie nevede ke kompletnímu rozpuštění trombotických hmot a dochází k jejich intraluminální organizaci s následným vznikem stenóz a uzávěrů jednotlivých větví plicnice. Zároveň dochází k periferní cévní remodelaci a oba tyto mechanismy vedou k vzestupu plicní vaskulární rezistence. Metodou volby v léčbě pacientů s CTEPH je chirurgická endarterektomie plicnice (Pulmonary EndArterectomy – PEA). Důležitým kritériem

pro indikaci k PEA je lokalizace obstrukce plicního řečiště. Zatímco proximálně lokalizované stenózy a uzávěry jsou chirurgické léčbě přístupné a pomocí PEA tedy dobře řešitelné, periferně lokalizované léze (distálně od subsegmentárních větví) chirurgicky přístupné nejsou a pacienti s tímto nálezem jsou proto považováni za technicky inoperabilní.

### Patofyziologie, epidemiologie

Patofyziologie CTEPH souvisí s akutní plicní embolií, tento vztah nicméně zatím nebyl zcela objasněn. Absence rozpuštění embolizovaných trombotických hmot, ke kterému jinak dochází u většiny pacientů po plicní embolii, není totiž jediným vysvětlením vzniku onemocnění. Anamnéza plicní embolie není přítomna u více než 20 % nemocných s CTEPH [1]. Teorie opakovaných embolizací do plic rovněž nejsou spolehlivým vysvětlením vzniku CTEPH, jelikož za recidivy plicní embolie jsou často mylně považovány epizody dušnosti, což je většinou v rozporu se stacionárním nálezem na plicní perfuzní scintigrafii.

Je tedy zřejmé, že v patofyziologii vzniku CTEPH se musí kromě embolizačního mechanismu uplatňovat i mechanismus neembolizační, a to je rozvoj remodelačních změn v oblasti zejména malých plicních cév. Akutní plicní embolie zde figuruje zřejmě jako iniciátor kaskády dalších dějů, u kterých se uplatňují lokální zánět, sekundární in situ trombóza, či genetická dispozice. U pacientů s CTEPH je známý vyšší výskyt prokoagulačních stavů (např. vyšší hladina antifosfolipidových protilátek, přítomnost lupus antikoagulans).

Incidence CTEPH není přesně známa, a to z důvodu již zmíněného nejasného vztahu s akutní plicní embolií. Uvádí se, že CTEPH se rozvíjí u 2–4 % pacientů po prodělané embolizaci do plic [2].

CTEPH je 3. nejčastější příčinou chronické plicní hypertenze a v klasifikaci plicní hypertenze se řadí do 4. skupiny (4.1), do níž jsou zahrnuty i další příčiny obstrukce plicních cév (4.2.1 angiosarkom, 4.2.2 jiné intravaskulární tumory, 4.2.3 arteriitidy, 4.2.4 vrozené stenózy plicnice, 4.2.5 parazitární onemocnění – hydatidóza) [1,3].

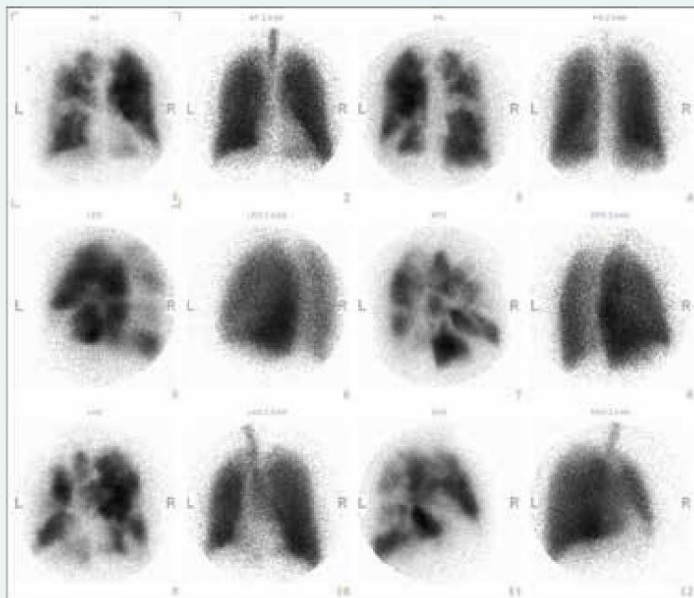
### Klinický obraz

Příznaky CTEPH se u pacientů po prodělané akutní plicní embolii typicky začínají projevovat po bezpříznakovém období, které může trvat měsíce až roky. U pacientů bez anamnézy plicní embolie jsou to právě tyto příznaky, které by měly vést k podezření na onemocnění a k dovyšetření. Symptomatologie pacientů s CTEPH je identická jako u jiných forem chronické plicní hypertenze a zahrnuje zejména progredující námahovou dušnost, únavu, presynkopy až synkopy, sníženou fyzickou výkonnost. Mohou se objevit i bolesti na hrudi. V pokročilém stadiu onemocnění dochází k otokům dolních končetin, zvýšené náplni krčních žil a k cyanóze.

### Diagnostika

Základní vyšetřovací metodou vedoucí k podezření na CTEPH je echokardiografické vyšetření, které prokáže známky plicní hypertenze. Echokardiografie by měla být provedena u všech pacientů na konci hospitalizace pro akutní plicní embolii. Při průkazu plicní hypertenze

**Obr. 1. Ventiláční a perfuzní scintigrafie plic u nemocného s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí zobrazující četné defekty v přítomnosti radiofarmaka na perfuzních scanech oboustranně**



je nutno nemocného opět vyšetřit během 3–6 měsíců. Pokud nález plicní hypertenze není vysvětlitelný srdečním nebo plicním onemocněním, měl by pacient podstoupit ventilačně-perfuzní scintigrafii plic (obr. 1), jejíž negativní nález diagnózu CTEPH prakticky vylučuje [4]. V opačném případě by měl být pacient referován do centra zabývajícího se diagnostikou a léčbou plicní hypertenze k dovyšetření. Podrobná vyšetření se provádějí po nejméně 3měsíční antikoagulační léčbě. Aktivní vyhledávání CTEPH u asymptomatických pacientů po plicní embolii není obecně doporučeno.

V rámci definitivního vyšetření ve specializovaném centru pacient podstupuje konvenční angiografii plicních tepen (obr. 2), která je nezbytná pro posouzení lokalizace obstrukcí a stenóz plicního řečiště, a tedy i pro posouzení vhodnosti pacienta k chirurgickému řešení. Angiografie se provádí současně s pravostrannou srdeční katetrizací k posouzení hemodynamických parametrů. Nezbytná je rovněž angiografie koronárních tepen. Konvenční angiografii doplňuje CT angiografie (obr. 3), která umožňuje víceprojekční zobrazení plicního řečiště včetně rekonstrukcí. Pacienti dále podstupují podrobné echokardiografické vyšetření k posouzení ev. přidružených kardiochirurgicky řešitelných komorbidit, bodypletyzmografii, USG krčních tepen, vyšetření infekčních fokusů a podrobné interní vyšetření včetně genetického vyšetření prokoagulačních stavů.

### Indikační kritéria

U pacientů s diagnostikovanou CTEPH je indikována dlouhodobá antikoagulační terapie. Pokud v průběhu 3 měsíců od nasazení antikoagulace dojde ke zlepšení hemodynamických parametrů a funkční třídy, je u oligosymptomatických a asymptomatických pacientů bez plicní hypertenze nebo s hraničními tlaky v plicnici indikován většinou konzervativní postup a pravidelná echokardiografická a klinická monitorace. V opačném případě prochází pacient indikačním seminářem, na kterém je na základě

výsledků vyšetření hodnocena vhodnost pacienta ke kauzální terapii – k chirurgickému řešení [5]. Zásadní je lokalizace obstrukce plicního cévního řečiště a tedy chirurgická dostupnost lézí, dále odhad přítomnosti periferních remodelačních změn, které i po úspěšně provedené endarterektomii plicních tepen mohou vést k významné reziduální plicní hypertenzi. Důležitý je rovněž biologický stav pacienta a přítomnost případných komorbidit.

Technicky operabilních je asi 60 % pacientů [6]. Hlavní příčiny inoperability jsou chirurgická nedostupnost trombotických obstrukcí, komorbidity a odmítnutí chirurgického výkonu ze strany pacienta [7].

### Chirurgická technika

Operační výkon je prováděn v celkové anestezii, u pacientů je kromě standardní peroperační monitorace sledován také tlak v plicnici pomocí Swanova-Ganzova katétru a saturace ve frontálních lalocích mozku pomocí NIRS (Near Infra Red Spectroscopy). Operačním přístupem je střední sternotomie. Pacient je napojen na mimotělní oběh (MO): arteriální kanyla do ascendentní aorty, 2 samostatné žilní kanyly do horní a dolní duté žíly, venty do kmene plicnice a cestou pravé horní plicní žíly do levé síně. Po spuštění MO je pacient uveden do hluboké hypotermie, referenční je teplota v močovém měchýři, v němž dosahuje 16–18 °C. Teplota je dále monitorována i z čidel v rektu a v jícnu. Doba chlazení je individuální, závisí na hmotnosti a tělesné konstituci pacienta, většinou se pohybuje kolem 45–60 min. Dodržuje se protokol chlazení pacienta s 10stupňovým teplotním gradientem. Na chlazení se kromě mimotělního oběhu podílí i nižší teplota na operačním sále, termopodložka s cirkulující tekutinou uložená pod pacientem a selektivně je chlazena také hlava a srdce pomocí speciálního obložení s cirkulující tekutinou. Po zchlazení pacienta je na ascendentní aortu naložena příčná svorka a do kořene aorty pomocí Cooleyho jehly aplikována studená krystaloidní

**Obr. 2.** Angiogram zobrazující anatomicky operabilní nález u nemocného s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí



**Obr. 3.** CT angiogram zobrazující objemný obtěkaný trombus v pravé větvi plicnice u nemocného s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí



kardioplegie (Custodiol) [8]. Začíná se endarterektomií vpravo. Pomocí speciálního rozvěráčku (obr. 4) je odtažena horní dutá žíla od aorty a je vypreparována viditelná část pravé větve plicnice k hraně perikardu (obr. 5). Je provedena podélná tomie tepny a zahájena endarterektomie ve viditelném rozsahu.

Podstatou výkonu je skutečná endarterektomie, nikoliv embolektomie. V průběhu endarterektomie je totiž odstraněna intimální vrstva tepny s organizovanými trombotickými hmotami, na rozdíl od embolektomie, u které se zpravidla odstraňují čerstvé tromby. Provedení kompletní endarterektomie (obr. 5) ve správné vrstvě je základní podmínkou pro úspěšnost operace [9,10]. Vzhledem k bohatému zastoupení kolaterál v bronchiálním oběhu plic je operační pole znepřehledňováno neustálým zaplavováním krví, z toho důvodu je nevyhnutelná celková cirkulační zástava. Bezpečnost tohoto postupu je zachována díky hluboké hypotermii, která snižuje metabolické nároky tkání, včetně mozku, a době trvání zástavy. Ta by neměla překročit 30 min. Zároveň je monitorována saturace kyslíkem ve frontálních lalocích pomocí NIRS, jehož hodnota by neměla klesnout pod 40 % – v opačném případě musí být oběh obnoven a pokračovat lze až po krátké reperfuzi.

Po zastavení MO je pomocí několika manuálních dechových exkurzí vytlačena reziduální krev z plicního řečiště. V nyní již přehledném operačním poli může proběhnout samotná endarterektomie. Ta se provádí everzní technikou pomocí speciálního mikroraspatoria, chirurgicky dostupné jsou většinou lobární, segmentární a částečně subsegmentární větve plicnice. Vzhledem ke kalibru tepen a hloubce, ve které se nacházejí, je potřeba používat speciální pinzety s kloubem, umožňující otevření branží i v úzkém prostoru.

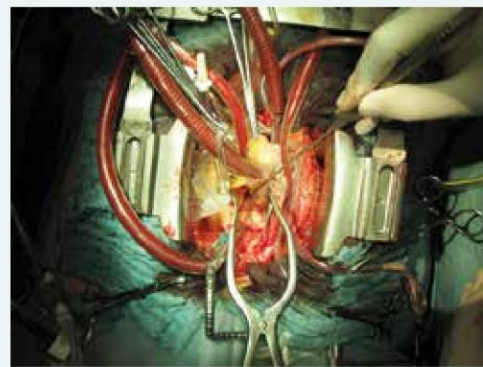
Po ukončení endarterektomie je znovu spuštěn MO za účelem reperfuze, která trvá zpravidla 10–15 min. V průběhu reperfuze je provedena sutura arteriotomie pomocí 6/0 polypropylenového stehu. Místo sutury je zpevněno pomocí tkáňového lepidla.

**Obr. 4.** Speciální instrumentárium používané v průběhu plicní endarterektomie



Následuje endarterektomie vlevo, srdce se rotuje pomocí speciálního retraktoru, aby se vizualizovala levá větev plicnice, která je podélně otevřena k okraji perikardu. Obdobně jako vpravo se začíná bez zástavy oběhu v rozsahu, který závisí na přehlednosti operačního pole. Ta je udržována 2 odsávacími odsávajícími krev přitékající z větví plicnice. Po zástavě oběhu pokračuje endarterektomie standardním způsobem, dokud není kompletní (obr. 6). Následně je spuštěn MO, je zahájeno ohřívání pacienta, v průběhu kterého je provedena sutura tepny stejnou technikou jako na pravé straně. Ohřívání trvá 1,5–2násobek doby chlazení za dodržení teplotních gradientů. V průběhu ohřívání pacienta je zároveň prostor pro kombinované kardiochirurgické výkony, jako jsou aortokoronární bypassy, výkony na srdečních chlopních, MAZE, či sutura defektu septa síňí. Následně je odstraněna svorka z ascendentní aorty a zahájena reperfuze srdce společně s reperfuzí plic za trvalého odlehčení průtoku odsáváním plicnicovým ventem. Časně je zahájena šetrná tlaková ventilace s nízkou frekvencí a dechovými

**Obr. 5.** Operační pole v průběhu plicní endarterektomie. Nástroj směřuje do otevřené obturované pravé větve plicnice



**Obr. 6.** Endarterium odstraněné u nemocného s těžkou tromboembolickou plicní hypertenzí při plicní endarterektomii (typ postižení I)



objemy s PEEP. Tato opatření snižují riziko reperfučního edému plic, který může vést i ke krvácení do dýchacích cest.

Po ohřátí pacienta na 36 °C jsou zavedeny 2 síňové a 2 komorové dočasné stimulační elektrody, postupně je ukončen a dekanylován MO. Dříve užívaný levosíňový katétr k podávání noradrenalinu se v současnosti již nepoužívá. Následuje úprava koagulace, stavění krvácení, do hrudníku je zaveden retrokardiální a retrosternální drén, v případě otevření pleury také silastikový drén do pleurální dutiny. Je provedena sutura sternotomie po anatomických vrstvách a pacient je transportován na pooperační oddělení. Zde je 4–6 hod po operačním výkonu v případě přiměřených krevních ztrát zahájena antikoagulace heparinem, pacient je extubován standardně po 12–16 hod. V průměru 3.–6. pooperačního den je pacient přeložen na standardní oddělení, na němž je zahájena intenzivní rehabilitace. Po odstranění elektrod a drénu je pacient převeden na perorální antikoagulaci, preferenčně na warfarin s cílovou hodnotou INR 2,5–3,0.

### Další možnosti léčby

**Specifická farmakoterapie** ovlivňující plicní cévní remodelaci je indikována u inoperabilních pacientů a u pacientů s reziduální plicní hypertenzí po PEA [11]. V současné době jsou jedinou skupinou léků specificky zasahujících do remodelačních změn u CTEPH stimulatory guanylátcyklázy. Mechanismus působení je v zesílení účinku oxidu dusnatého na guanylátcyklázu a zároveň ve zvýšení senzitivity guanylátcyklázy na nízkou hladinu NO. Jediným registrovaným přípravkem pro léčbu inoperabilní CTEPH nebo reziduální plicní hypertenze je perorální preparát riociguat. Jeho účinnost a bezpečnost byla ověřena v randomizované multicentrické place-

bem kontrolované klinické studii CHEST-1 [12] a v navazující studii CHEST-2 [13].

**Balonková plicní angioplastika (BPA)** je metoda, která se v léčbě CTEPH začala uplatňovat od roku 1988 [14], zpočátku pouze sporadicky, a ani v dnešní době nicméně není zcela běžnou léčebnou metodou a rozhodně není alternativou PEA. Metoda nedosahuje takového zlepšení hemodynamiky jako u PEA. Jsou nutně opakované intervence na řadě segmentů. BPA je rovněž zatížena řadou komplikací, jako je krvácení či reperfuční edém. Nezanedbatelná je také radiační zátěž spojená s výkonem [15]. BPA by měla být indikována v přísně selektovaných případech u pacientů nevhodných k PEA pro vysoké riziko operace nebo v případě chirurgicky nedosažitelného, nicméně k BPA vhodného nálezu. BPA může být rovněž kombinována s PEA, a to jak formou hybridního, tak sekvenčního výkonu.

**Transplantace plic** přichází v úvahu u nemocných nevhodných k PEA po vyčerpání možnosti léčby pomocí farmakoterapie a BPA. Další indikací je selhání PEA. Dlouhodobé přežití po transplantaci plic je horší než po PEA.

### Výsledky

V kardiocentru VFN v Praze bylo od zahájení programu chirurgické léčby CTEPH v roce 2004 do konce roku 2017 provedeno 314 endarterektomií plicnice, z toho 50 odoperovaných pacientů bylo ze Slovenské republiky (graf). Průměrný věk pacienta byl 59,7 let (nejmladší pacientce bylo 22 let, nejstaršímu 80 let), bylo odoperováno celkem 119 žen a 195 mužů. Průměrná délka operace byla 380 min, délka cirkulační zástavy 33 min (17 min vpravo, 16 min vlevo) při tělesné teplotě 17,1 °C.

U 90 pacientů byla PEA kombinována s dalším kardiochirurgickým výkonem (sutura foramen ovale patens 34krát, aortokoronární bypass 32krát, MAZE 16krát, implantace

Graf. Počet plicních endarterektomií provedených v Kardiocentru VFN v Praze





kardiostimulátoru 7krát, náhrada aortální chlopně 6krát, výkon na mitrální chlopně 2krát, plastika trikuspidální chlopně 1krát, korekce anomálního vyústění plicních žil 1krát). Ze závažných komplikací se u pacientů po PEA nejčastěji vyskytují: reperfuční edém (5,5 %), krvácení/srdeční tamponáda s nutností chirurgické revize (4,5 %), krvácení do plic (4,1 %), neurologické komplikace (3,1 %), infekce operační rány (2,4 %). Časná mortalita se pohybuje do 5 %. Kardiocentrum VFN v Praze je jedním z 27 center zapojených do Evropského registru CTEPH a výsledky kardiocentra jsou dlouhodobě srovnatelné se souhrnnými výsledky registru [16].

Jednoleté přežití u operovaných pacientů je 89 %, 3leté 87 %, 5leté 82 % a 10leté 75 %. Naproti tomu ve skupině inoperabilních nemocných je přežívání výrazně horší a závisí na výši tlaku v plicnici [17,18].

### Závěr

CTEPH je relativně vzácná chronická komplikace akutní plicní embolie s nepříznivou prognózou u neléčených pacientů. V diagnostice pacientů s podezřením na CTEPH hraje klíčovou roli echokardiografické vyšetření a ventilačně perfuzní scintigrafie plic. Metodou volby v terapii CTEPH je endarterektomie plicnice, která je pro většinu pacientů kurativní léčbou. Prognosticky nejvýznamnějším faktorem pro časnou i pozdní mortalitu je hemodynamicky významný pokles plicní cévní rezistence (Pulmonary Vascular Resistance – PVR) po operaci. U inoperabilních pacientů a u pacientů s reziduální plicní hypertenzí po PEA je indikována specifická léčba ovlivňující plicní cévní remodelaci. Další možnosti léčby u inoperabilních pacientů a u nemocných s reziduální plicní hypertenzí po PEA je v selektovaných případech balonková angioplastika. V případě selhání těchto léčebných postupů přichází v úvahu transplantace plic.

### Literatura

- Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D92-D99. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.024>>.
- Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017; 49(2). pii: 1601792. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01792-2016>>.
- Aschermann M. Nová verze klasifikace plicní hypertenze. *Vnitř Lék* 2015; 61(5): 387–391.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL 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 Respir J* 2015; 46(6): 903–975. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.51032-2015>>.
- Vavera Z. Chronická tromboembolická plicní hypertenze. *Vnitř Lék* 2015; 61(3): 228–235.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 2011; 124(18): 1973–1981. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>>.
- Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(3): 702–710. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.11.024>>.
- Lindner J, Jansa P. Chronická tromboembolická plicní hypertenze. Maxdorf: Praha 2009. ISBN 978–80–7345–181–3.
- Jenkins D, Madani M, Fadel E et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26(143). pii: 160111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0111-2016>>.
- Madani MM, Jamieson SW. Technical advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18(3): 243–249. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.semtcvs.2006.09.003>>.
- Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013; 41(4): 985–990. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00201612>>.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. CHEST-1 Study Group. *N Engl J Med* 2013; 369(4): 319–329. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209657>>.
- Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J* 2015; 45(5): 1293–1302. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00087114>>.
- Voorburg JA, Cats VM, Buis B et al. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest* 1988; 94(6): 1249–1253.
- Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21(5): 425–431. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCP.000000000000188>>.
- Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133(9):859–871. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522>>.
- Thistlethwaite PA, Madani M, Jamieson SW. Outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18(3): 257–264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.semtcvs.2006.09.008>>.
- Jansa P, Ambrož D, Lindner J. Minulost a současnost problematiky plicní cirkulace ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. *Vnitř Lék* 2014; 60(12): 1051–1054.

**MUDr. Matuš Nižňanský**

✉ [Matus.Niznansky@vfn.cz](mailto:Matus.Niznansky@vfn.cz)

II. chirurgická klinika kardiologicko-chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

Doručeno do redakce 10. 5. 2018

Přijato po recenzi 15. 10. 2018



# Computed tomography angiographic parameters of pulmonary artery as prognostic factors of residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy

Matus Niznansky<sup>1</sup> , Jan Kavan<sup>2</sup>,  
Petra Zemankova<sup>3</sup>, Tomas Prskavec<sup>1</sup>,  
David Ambroz<sup>4</sup>, Pavel Jansa<sup>4</sup> and  
Jaroslav Lindner<sup>1</sup>

## Abstract

**Objectives:** This study aimed to retrospectively assess using computed tomography pulmonary angiography (CTPA) for predicting residual pulmonary hypertension (RPH) in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) after pulmonary endarterectomy (PEA).

**Methods:** We retrospectively analyzed data of 131 patients with CTEPH who underwent PEA in our center (2008–2015). We measured several diameters of the pulmonary artery and thoracic aorta preoperatively. We evaluated the relationship between these measurements (and their indices) and signs of RPH represented by pulmonary artery systolic pressure (PASP) estimated by echocardiography.

**Results:** Significant correlations were observed between the aortopulmonary index and prediction of any residual hypertension and moderate/severe hypertension 1 year after PEA, and any residual hypertension and severe hypertension 2 years after PEA. The aortopulmonary index

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Surgery, General University Hospital in Prague and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Czech Republic

<sup>2</sup>Department of Radiology, General University Hospital in Prague and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Czech Republic

<sup>3</sup>Institute of Biochemistry and Experimental Oncology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Czech Republic

<sup>4</sup>Department of Cardiology and Angiology, General University Hospital in Prague and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Czech Republic

### Corresponding author:

Niznansky M., Department of Cardiovascular Surgery, General University Hospital, U Nemocnice 2, 120 00 Prague, Czech Republic.  
Email: matus.niznansky@vfn.cz



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

was significantly related to a reduction in PASP 1 year after the operation. A lower aortopulmonary index ( $\leq 0.88$  for the ascending aorta and  $\leq 0.64$  for the descending aorta) predicted lower RPH.

**Conclusions:** Preoperative CTPA parameters can be used to assess the risk of RPH after PEA. The aortopulmonary index has significant predictive value for RPH and a reduction in PASP after PEA. Lower values of the aortopulmonary index suggest a better outcome after PEA.

### Keywords

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, computed tomography angiography, residual pulmonary hypertension, aortopulmonary index, pulmonary artery systolic pressure

Date received: 9 February 2021; accepted: 19 February 2021

## Introduction

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a disease characterized by a pulmonary artery mean pressure (PAMP) that exceeds 25 mmHg. CTEPH is caused by organization of intraluminal thrombi, stenosis and occlusions of the pulmonary artery and its branches, and peripheral vascular remodeling. CTEPH is a chronic complication of acute pulmonary embolism. Obstruction of pulmonary artery branches increases pulmonary vascular resistance (PVR), and this leads to right ventricular overload and right-sided heart failure. The treatment of choice for indicated patients is surgical pulmonary endarterectomy (PEA), which is performed in deep hypothermic cardiac arrest.<sup>1,2</sup> A total of 25% of patients with CTEPH are diagnosed with residual pulmonary hypertension (RPH) after PEA.<sup>3</sup> RPH is defined by the presence of increased pulmonary artery pressure and PVR 6 months after PEA. RPH is a predictor of an unfavorable outcome after surgical treatment in the early postoperative period during the first year of follow-up and it also increases the risk

of periprocedural complications. Prediction of RPH may play a major role in the indication of patients to undergo PEA or to provide them with some additional treatment after PEA.<sup>4</sup>

This study aimed to determine an easy, non-invasive tool to predict RPH after PEA, represented by pulmonary artery systolic pressure (PASP) estimated by echocardiography, by using computed tomography pulmonary angiography (CTPA) images of the pulmonary artery and its branches. Some previous studies described the use of CTPA in association with pulmonary hypertension<sup>5-9</sup> and even proposed some scoring systems,<sup>10</sup> but none of these systems has been accepted into broader practice yet.

## Patients and methods

### Study population

This retrospective study included consecutive patients from the Czech Republic who underwent PEA in our center between May 2008 and December 2015. The PEA program started in our center in 2004, and

since then, 393 patients were operated on with an overall 30-day mortality rate of 7.6%. Since 2018, the 30-day mortality rate was 3.8%. The 5-year survival of patients who are operated on in our center is 82.2%.<sup>11</sup> We excluded patients from other countries owing to a lack of detailed follow-up data and patients who died within the first 6 months after surgery because they did not have any required follow-up data. The study was approved by the General University Hospital Ethics Committee (Protocol No. 1141/20 S-IV). Informed consent was not required because of the retrospective nature of the study. All patients were indicated to have a surgical procedure by a multidisciplinary team (pulmonary hypertension specialist, cardiac or thoracic surgeon experienced in PEA, and radiologist) after undergoing a cardiovascular examination with clinical, functional, and hemodynamic assessment. This assessment included echocardiography, a ventilation-perfusion lung scintigraphy scan, right-sided heart catheterization, conventional pulmonary angiography, and CTPA.

#### **Data sampling**

Clinical and hemodynamic data were collected retrospectively from our database. We collected data on the patients' age, weight, height, body mass index (BMI), body surface area (BSA), preoperative New York Heart Association (NYHA) functional class, 6-minute walking test (6-MWT) distance, and PASP estimated by echocardiography. Continuous wave Doppler of the tricuspid regurgitation (TR) trace was used to measure the difference in pressure between the right ventricle and right atrium. The simplified Bernoulli equation  $P = 4[\text{TRmax}]^2$  was used to calculate this pressure difference using peak TR velocity. PASP was then calculated by

adding the estimated right atrial pressure.<sup>12</sup> Additionally, the following right heart catheterization preoperative data were collected: PASP, PAMP, PVR, and the cardiac index (CI). The follow-up data included PASP estimated by echocardiography, which was recorded at 1, 2, and 3 years after the operation.

A CTPA scan was performed in all patients as a standard examination before PEA. Multidetector computed tomography (CT) scans with multiplanar reconstruction and the volume rendering technique were performed from 2008 to 2012 using the Siemens Somatom Sensation 16 Cardiac CT scanner (Siemens AG, Munich, Germany). CTPA was obtained with the patient in the supine position after intravenous injection of 80 mL of contrast medium (Optiray 350; Guerbet, Princeton, NJ, USA or Iomeron 350, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Germany). Contrast medium was administered into the antecubital vein at a rate of 4.0 mL/using a mono-syringe power injector (EnVision CT EDU 700; MedRad, Pittsburgh, PA, USA). Scanning was automatically started with a postinjection delay of 6 s by bolus tracking in the main pulmonary artery (PA) with a threshold of 100 HU. One rotation was per 0.5 s. CT scans were obtained with the setting of 100 mAs and 120 kV. CT images were performed using the reconstruction kernel B20f or B30f. From 2012 to 2015, multidetector CT scans were performed on the Philips Brilliance iCT 256 Essential Cardiac CT scanner (Koninklijke Philips Electronics N.V., Amsterdam, The Netherlands). The protocol used was similar to that used in 2008 to 2012 with only a few of the following differences: there was a lower volume of contrast medium applied (50–60 mL), and contrast medium was administered at a rate of 4.0 mL/s, followed by 60 mL of saline

solution at a rate of 5.0 mL/s, using a double-syringe power injector (Stellant; MedRad). The bolus tracking threshold was 130 HU. The tube voltage was 100 kV and the planned tube time-current was 180 mAs. CT images were reconstructed using filter B and the iterative reconstruction technique iDose at level 6.

CT images were analyzed using Dicompass Gateway WebViewer software (Medoro Ltd., Pardubice, Czech Republic) by a single surgeon from our CTEPH team who was trained in CTPA analysis. Images were then reanalyzed in random order by two experienced radiologists, who were blinded to the patients' clinical and hemodynamic data, but were aware of the patients' diagnosis of CTEPH. Discrepancies were resolved by consensus.

We measured the diameter of the main pulmonary artery (PA), right pulmonary artery (RPA) and left pulmonary artery (LPA), and the ascending (Ao) and descending (DAo) aorta. We also calculated the following indices using these measurements: Ao/PA, DAo/PA, PA/BSA, PA/BMI, RPA/BSA, RPA/BMI, LPA/BSA, and LPA/BMI.

The diameter of the PA was measured at the level of its bifurcation, perpendicular to its long axis, on an axial slice. The diameter of the Ao was also measured at the level of the bifurcation of the pulmonary trunk (Figure 1) and the diameter of the DAo was measured at the diaphragmatic hiatus (Figure 2A). RPA and LPA diameters were measured at their widest part after bifurcation of the pulmonary trunk (Figure 2B and 2C respectively).

#### Data analysis

We analyzed the relationships between the diameters of the PA, RPA, and LPA or their indices (indexed to the diameter of the Ao and DAo, BMI, and BSA) and RPH characterized by PASP. We analyzed

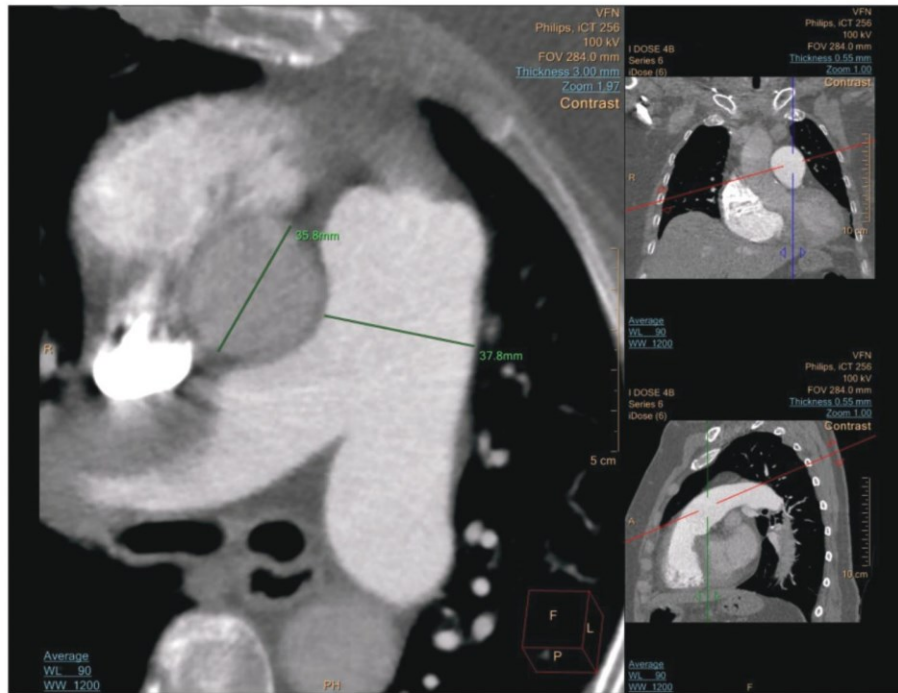
the postoperative data of patients at 1, 2, and 3 years after the operation.

RPH was defined by a value of  $PASP > 35$  mmHg as estimated by echocardiography. We divided patients into four groups on the basis of their RPH depending on postoperative PASP estimated by echocardiography (group 0 [G0]: no hypertension, G1: mild hypertension, G2: moderate hypertension, and G4: severe hypertension) (Table 1). We then used the Cox regression model to compare the effect of CT measurements/indices on pulmonary hypertension. We attempted to evaluate whether we could predict any residual hypertension ( $PASP > 35$  mmHg) by comparing G0 with G1 + G2 + G3. We also wished to determine whether we could predict moderate and severe hypertension ( $PASP > 45$  mmHg) by comparing G1 + G2 with G2 + G3, and whether we could predict severe hypertension only ( $PASP > 60$  mmHg) by comparing G0 + G1 + G2 with G3.

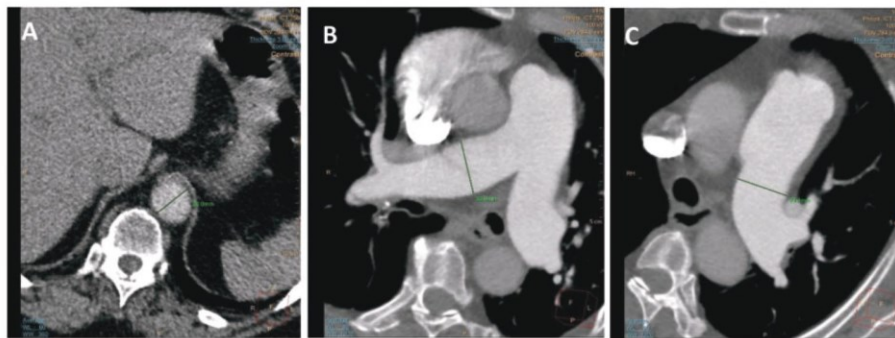
Because the Ao/PA and DAo/PA indices appeared to be significant in several of the tests, we decided to set cut off values for risk stratification regarding RPH. The cut off values were set by the distribution of data (lower quartile, median, and upper quartile). We analyzed the distribution of patients with and without RPH 1 year after PEA within these intervals. We used the chi-square test to analyze the distribution of cut off values.

#### Statistical methods

All statistical analyses were performed using STATISTICA 12 software (StatSoft CR Ltd., Prague, Czech Republic). Two-tailed p values of  $<0.05$  were considered statistically significant. Summary statistics (mean  $\pm$  standard deviation) were calculated. The Cox regression model of proportional risks for investigating the effect of several variables on the



**Figure 1.** Computed tomography images showing measurement of the diameters of the main pulmonary artery and ascending aorta.



**Figure 2.** Computed tomography images showing measurement of the a) descending aorta diameter, b) right pulmonary artery diameter, and c) left pulmonary artery diameter.

time a specified event takes to occur was used to analyze the effect CT measurements/indices on postoperative PASP. Scatter plot graphs were used to evaluate

the relationships between the Ao/PA and DAo/PA indices and the difference between preoperative and postoperative PASP.

**Table 1.** Residual pulmonary hypertension groups

Group	Pulmonary hypertension	PASP (mmHg)
G0	None	≤35
G1	Mild	36–45
G2	Moderate	46–60
G3	Severe	>60

PASP, pulmonary artery systolic pressure.

**Table 2.** Patient preoperative characteristics

Patient characteristics	(n = 131)
Age (years)	61 ± 11
Male sex	78 (60)
Weight (kg)	83 ± 15
Height (cm)	172 ± 9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 4
BSA (m <sup>2</sup> )	2.0 ± 0.2
Right-sided heart catheterization:	
PASP (mmHg)	83 ± 17
PAMP (mmHg)	50 ± 11
PVR (dyn.s.cm <sup>-5</sup> )	766 ± 290
CI (L/minute/m <sup>2</sup> )	2.2 ± 0.5
NYHA functional classification	2.9 ± 0.4
NYHA class I	0 (0)
NYHA class II	17 (13)
NYHA class III	106 (81)
NYHA class IV	8 (6)
6-MWT (m)	370 ± 116
PASP – estimated by ECHO (mmHg)	82 ± 20

Data are mean ± standard deviation or n (%).

BMI, body mass index; BSA, body surface area; PASP, pulmonary artery systolic pressure; PAMP, pulmonary artery mean pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; CI, cardiac index; NYHA, New York Heart Association; 6-MWT, 6-minute walking test; ECHO, echocardiography.

## Results

### Patient characteristics

The study included 78 men and 53 women, with a mean age of 61 ± 11 years (range: 29–80 years). Details of the patient

**Table 3.** Characteristics of CT measurements

CT measurements	n = 131
Main PA (mm)	37.2 ± 5.4
RPA (mm)	29.2 ± 3.9
LPA (mm)	28.1 ± 3.3
Ao (mm)	34.0 ± 4.3
DAo (mm)	26.0 ± 3.6

Data are mean ± standard deviation.

CT, computed tomography; PA, main pulmonary artery; RPA, right pulmonary artery; LPA, left pulmonary artery; Ao, ascending aorta; DAo, descending aorta.

characteristics are shown in Table 2. CT measurements are shown in Table 3.

The postoperative hemodynamic characteristics at 1, 2, and 3 years after PEA are shown in Table 4. The mean NYHA functional class was 1.5 ± 0.5 at 1 and 2 years after PEA and 1.6 ± 0.6 3 years after PEA. The mean 6-MWT distance is also shown in Table 4.

### PASP analysis

There was a significant relationship between the Ao/PA index and postoperative PASP. Therefore, we were able to predict the presence of any RPH (PASP > 35 mmHg) 1 year after the operation ( $p=0.033$ ), the presence of moderate and severe hypertension (PASP > 45 mmHg) 1 year after the operation ( $p=0.032$ ), and severe hypertension (PASP > 60 mmHg) 2 years after the operation ( $p=0.033$ ). There was also a significant relationship between the DAo/PA index and postoperative PASP, where we could predict any RPH 1 year after the operation ( $p=0.010$ ), moderate and severe hypertension 1 year after the operation ( $p=0.044$ ), and any RPH ( $p=0.025$ ) and severe hypertension ( $p=0.026$ ) 2 years after the operation. Furthermore, the PA/BMI index showed a significant predictive

**Table 4.** Postoperative hemodynamic and clinical characteristics

	One year after PEA	Two years after PEA	Three years after PEA
PASP ≤ 35 mmHg	54 (48)	49 (54)	41 (64)
PASP 36–45 mmHg	25 (22)	20 (22)	10 (16)
PASP 46–60 mmHg	19 (17)	9 (10)	8 (12)
PASP > 60 mmHg	15 (13)	12 (13)	5 (8)
NYHA functional class	1.5 ± 0.5	1.5 ± 0.6	1.6 ± 0.6
6-MWT (m)	483 ± 100	478 ± 139	481 ± 96

Data are mean ± standard deviation or n (%).

PEA, pulmonary endarterectomy; PASP, pulmonary artery systolic pressure; NYHA, New York Heart Association; 6-MWT, 6 minute walking test.

**Table 5.** Prediction of PASP at 1, 2, and 3 years after the operation

PASP	One year			Two years			Three years		
	>35 mmHg	>45 mmHg	>60 mmHg	>35 mmHg	>45 mmHg	>60 mmHg	>35 mmHg	>45 mmHg	>60 mmHg
PA	0.199	0.216	0.443	0.559	0.832	0.096	0.726	0.781	0.408
Ao/PA	<b>0.033</b>	<b>0.032</b>	0.210	0.137	0.320	<b>0.033</b>	0.601	0.507	0.072
DAo/PA	<b>0.010</b>	<b>0.044</b>	0.330	<b>0.025</b>	0.416	<b>0.026</b>	0.737	0.840	0.193
PA/BSA	0.312	0.495	0.638	0.648	0.208	0.283	0.621	0.810	0.331
PA/BMI	0.981	0.577	0.335	0.194	<b>0.021</b>	0.728	0.302	0.366	0.765

Data are shown as p values.

PASP, pulmonary artery systolic pressure; PA, main pulmonary artery; Ao, ascending aorta; DAo, descending aorta; BSA, body surface area; BMI, body mass index.

value of moderate or severe hypertension 2 years after the operation ( $p=0.021$ , Table 5).

We did not aim to evaluate the presence or degree of RPH only, but also wished to determine the effect of the operation on a reduction in PASP, regardless of its exact value. We used scatter plot graphs to evaluate the relationships between the Ao/PA and DAo/PA indices (which were significant in the previous evaluation) and the difference between preoperative and postoperative PASP estimated by echocardiography. There were significant negative correlations between the difference in PASP before and after the operation and the Ao/PA index ( $p<0.001$ , Figure 3) and with the DAo/PA index ( $p<0.001$ , Figure 4).

### Aortopulmonary index analysis

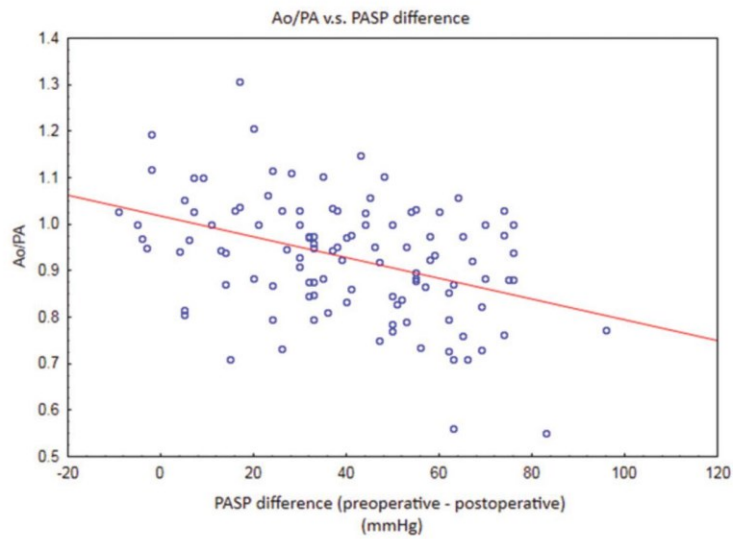
The cut off values of the Ao/PA and DAo/PA indices were set by the distribution of data (lower quartile, median, and upper quartile). The chi-square test showed a significant distribution of the cut off values of the Ao/PA index ( $p=0.0098$ ), but not for the DAo/PA.

The lower quartile values of the aortopulmonary index ( $\leq 0.88$  for the Ao and  $\leq 0.64$  for the DAo) were related to a lower PASP after PEA (72.3% for Ao/PA and 68.3% for DAo/PA as shown by no RPH 1 year after the operation) (Table 6).

### Discussion

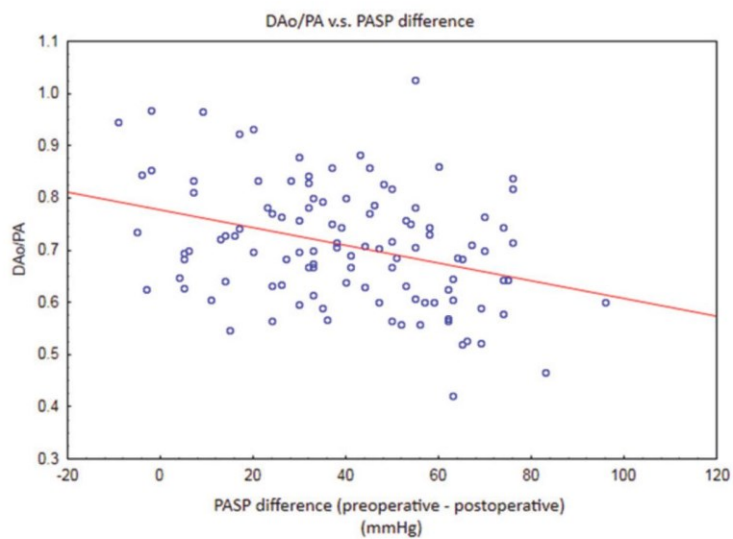
PEA is the method of choice for treating CTEPH because it is the only curative





**Figure 3.** Relationship between the aortopulmonary index (Ao/PA) and the difference in PAsP preoperatively and postoperatively.  $p < 0.001$

PAsP, pulmonary artery systolic pressure; Ao, ascending aorta; PA, main pulmonary artery.



**Figure 4.** Relationship between the aortopulmonary index (DAo/PA) and the difference in PAsP preoperatively and postoperatively.  $p < 0.001$

PAsP, pulmonary artery systolic pressure; DAo, descending aorta, PA, main pulmonary artery.

**Table 6.** Aortopulmonary index (Ao/PA and DAo/PA) cut off values

	Without residual hypertension n (%)	With residual hypertension n (%)
<b>Ao/PA interval (p = 0.0098)</b>		
Ao/PA ≤ 0.88	34 (72.3)	13 (27.7)
Ao/PA > 0.88 and ≤ 1.03	26 (43.3)	34 (56.3)
Ao/PA > 1.03	12 (50)	12 (50)
<b>DAo/PA interval (p = 0.08)</b>		
DAo/PA ≤ 0.64	28 (68.3)	13 (31.7)
DAo/PA > 0.64 and ≤ 0.82	34 (51.5)	32 (48.5)
DAo/PA > 0.82	10 (41.7)	14 (58.3)

Ao, ascending aorta; PA, main pulmonary artery; DAo, descending aorta.

option for operable patients that provides improvement in survival, symptoms, and hemodynamic parameters.<sup>1,13-15</sup> Prediction of surgical success in the individual patient is still challenging. There are some methods that can be used to predict RPH, but they are either invasive (right-sided heart catheterization and analysis of pulmonary artery pressure and pulmonary capillary wedge pressure curves, and vasodilatation testing) or are not sufficiently accurate (e.g., echocardiography). Several studies focused on prediction of hemodynamic improvement after PEA using non-invasive imaging. Schölzel et al.<sup>16</sup> analyzed data of 52 patients with CTEPH and found that the preoperative PA diameter indexed for BSA was the only independent predictor for hemodynamic improvement after PEA. Heinrich et al.<sup>17</sup> reported that the diameter of the PA and the ratio of the PA and the diameter of the Ao were correlated with preoperative PAMP. Postoperative PVR was negatively correlated with the presence and extent of central thrombi and dilated bronchial arteries observed on preoperative CT scans. Leone et al.<sup>10</sup> performed detailed radiological evaluation of 145 patients with CTEPH. These authors proposed a new CT score, which included distribution of disease, diameter of the PA, the

presence of mosaic perfusion, and the degree of tricuspid regurgitation.

We analyzed data of patients in our center to evaluate the possibility of using a non-invasive imaging method to predict the outcome of patients after PEA. Our study showed that CTPA was useful for not only in preoperative anatomical description of the pulmonary arteries, but also in providing a predictive value for RPH after PEA.

As an outcome parameter, we chose PASP estimated by echocardiography because this is monitored once a year during the follow-up period for all patients in our center. With an increasing time after PEA, there was a higher incidence of missing follow-up data and this is why we chose a 3-year follow-up. The most complete follow-up data were in the first year after PEA. This might be one reason for fewer significant results being obtained in the second and third years.

This study has some limitations. Incomplete follow-up data was one of the main limitations of this study (PASP was recorded in 86% of patients 1 year after PEA, in 69% of patients 2 years after PEA, and in 48% of patients 3 years after PEA). Further limitations are the retrospective nature of the study, the limited number of patients, and the monocentric form of this research.

The aortopulmonary index, including the Ao/PA and DAo/PA, appears to be the best predictor of outcome after PEA. Although there has been considerable improvement in understanding of the natural history of CTEPH post-PEA,<sup>18</sup> the clinical relevance of RPH remains unclear. This lack of clarity is why we chose to use the Cox regression model to test for three different degrees of hypertension (>35 mmHg, >45 mmHg, and >60 mmHg). The aortopulmonary index showed a significant predictive value not only for RPH, but also for a decrease in PASP, regardless of the absolute value. This finding is important for the assessment of surgical success in patients who have an extremely high or low PASP before PEA. This is because the degree of residual hypertension after PEA does not provide an adequate answer to whether the procedure was successful in these patients, and therefore, whether the indication for their operation was appropriate (mild residual hypertension is a perfect result for a patient who has a preoperative PASP of 120 mmHg, but questionable for a patient who has a PASP of 45 mmHg).

In our study, lower quartile values of the aortopulmonary index corresponded to a lower PASP after PEA. This finding suggests that patients with dilatation of the PA before PEA have a better outcome after the operation. Dilatation of the PA is generally considered as a risk factor for patients with pulmonary hypertension.<sup>19-21</sup> However, this is mainly an issue in patients with primary pulmonary hypertension and inoperable CTEPH, where the risk is associated with compression of the left main coronary artery, or rupture or dissection of the PA with cardiac tamponade. One of the explanations for a better result of PEA in patients with dilatation of PA is as follows. Dilatation of the PA might be associated with more proximal disease due to organization of thrombotic materials in the central part of the pulmonary artery.

However, patients with more peripheral disease, who typically have a poorer outcome, do not develop such dilatation. This possibility requires further research and we are already investigating the relationship of histological characteristics of pulmonary thromboendarterectomy specimens with dilatation of the PA.

Despite the promising role of the aortopulmonary index as a predictor of outcome after PEA, we are aware that this is only one factor in a complex situation in patients with CTEPH. We would like to emphasize that all characteristics and results of patients with CTEPH should be considered and that all patients should be evaluated by surgeons and teams with expertise in PEA.

RPH remains a challenge for those who treat patients with CTEPH. With the promising results of specific medical therapy for patients with CTEPH,<sup>4,22,23</sup> efforts for predicting RPH are no longer focused only on the appropriate indication for PEA, but also to properly identify patients who might require some additional therapy after PEA and to follow these patients closely. Apart from specific pharmacotherapy, balloon pulmonary angioplasty<sup>24,25</sup> and the developing method of pulmonary denervation are also methods for treating RPH.<sup>26</sup> Despite these methods of RPH treatment, its prediction will remain important because of the association of RPH with the risk of periprocedural complications.

## Conclusion

Preoperative CTPA parameters can be used to assess hemodynamic improvement after PEA. The aortopulmonary index has significant predictive value for RPH and for a reduction in PASP after PEA. Lower values of an aortopulmonary index ( $\leq 0.88$  for the Ao and  $\leq 0.64$  for the DAo) appear to predict a better outcome after PEA.

### Acknowledgements

We thank Dr. Patrik Matras from the Department of Radiology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital, Prague, Czech Republic, for his advice regarding CTPA analysis and for CTPA measurements.

### Declaration of conflicting interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by the General University in Prague and by a Charles University Grant for students (SVV-2020-260-518). No commercial support was provided.

### ORCID iD

Matus Niznansky  <https://orcid.org/0000-0002-1434-8572>

### References

- Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D92–D99. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.024.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, 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 Respir J* 2015; 46: 903–975. doi: 10.1183/13993003.01032-2015.
- Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, et al. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156: 1275–1287. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.110.
- Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013; 41: 985–990. DOI: 10.1183/09031936.00201612
- Edwards PD, Bull RK and Coulden R. CT measurement of main pulmonary artery diameter. *Br J Radiol* 1998; 71: 1018–1020. doi: 10.1259/bjr.71.850.10211060.
- Peña E, Dennie C, Veinot J, et al. Pulmonary hypertension: how the radiologist can help. *Radiographics* 2012; 32: 9–32. doi: 10.1148/rg.321105232.
- Kauczor HU, Schwickert HC, Mayer E, et al. Spiral CT of bronchial arteries in chronic thromboembolism. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 855–861. doi: 10.1097/00004728-199411000-00002.
- Rodriguez Chaverri A, Revilla Ostolaza Y, Lopez-Gude MJ, et al. Feasibility of a Noninvasive Operability Assessment in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension under Real-World Practice. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10: 855. doi: 10.3390/diagnostics10100855.
- Grosse A, Grosse C and Lang I. Evaluation of the CT imaging findings in patients newly diagnosed with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One* 2018; 13: e0201468. doi: 10.1371/journal.pone.0201468.
- Leone MB, Giannotta M, Palazzini M, et al. A new CT-score as index of hemodynamic changes in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Radiol Med* 2017; 122: 495–504. doi: 10.1007/s11547-017-0750-x. Epub 2017 Mar 18.
- Jansa P, Ambrož D, Kuhn M, et al. Epidemiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in the Czech Republic. *Eur Respir J* 2020; 56: 1543. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1543.
- Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, et al. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography-A comprehensive review. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016; 12: 45–51. doi: 10.1016/j.ijcha.2016.05.011.
- Darteville P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary

- hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637–648. doi: 10.1183/09031936.04.00079704.
14. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457–1462; discussion 1462–4. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00828-2.
  15. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702–710. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024
  16. Schölzel BE, Post MC, Van De Bruaene A, et al. Prediction of hemodynamic improvement after pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension using non-invasive imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31: 143–150. doi: 10.1007/s10554-014-0517-6. Epub 2014 Aug 22.
  17. Heinrich M, Uder M, Tscholl D, et al. CT scan findings in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: predictors of hemodynamic improvement after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 2005; 127: 1606–1613. doi: 10.1378/chest.127.5.1606.
  18. Cannon JE, Su L, Kiely DG, et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation* 2016; 133: 1761–1771. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470. Epub 2016 Apr 6.
  19. Żyłkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, et al. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 1406–1416. doi: 10.1378/chest.11-2794.
  20. Tonelli AR, Johnson S, Alkukhun L, et al. Changes in main pulmonary artery diameter during follow-up have prognostic implications in pulmonary arterial hypertension. *Respirology* 2017; 22: 1649–1655. doi: 10.1111/resp.13073. Epub 2017 May 17.
  21. Ema R, Sugiura T, Kawata N, et al. The dilatation of main pulmonary artery and right ventricle observed by enhanced chest computed tomography predict poor outcome in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Radiol* 2017; 94: 70–77. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.06.007. Epub 2017 Jun 12.
  22. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. CHEST-1 Study Group. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657>.
  23. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J* 2015; 45: 1293–1302. DOI: 10.1183/09031936.00087114
  24. Voorburg JA, Cats VM, Buis B, et al. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest* 1988; 94: 1249–1253.
  25. Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 425–431. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000188
  26. Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, et al. Pulmonary Artery Denervation for Patients With Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 916–926. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.064.

Cite this article as: Niznansky M, Prskavec T, Cerny V, Lindner J. Chylous pericardial effusion as a rare complication after pulmonary endarterectomy. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2015;21:257–9.

## Chylous pericardial effusion as a rare complication after pulmonary endarterectomy

Matus Niznansky<sup>a,\*</sup>, Tomas Prskavec<sup>a</sup>, Vladimir Cerny<sup>b</sup> and Jaroslav Lindner<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiovascular Surgery, General University Hospital, Prague, Czech Republic  
<sup>b</sup> Department of Radiology, General University Hospital, Prague, Czech Republic

\* Corresponding author. Department of Cardiovascular Surgery, General University Hospital, U Nemocnice 2, 120 00 Prague, Czech Republic. Tel: +420-776-460902; e-mail: matus.niznansky@vfn.cz (M. Niznansky).

Received 10 February 2015; received in revised form 8 April 2015; accepted 21 April 2015

### Abstract

Chylous pericardial effusion is a rare complication of cardiac surgery. We report a case of a patient who underwent pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and was diagnosed with chylopericardium after the procedure. We present the surgical management of this condition, which included bilateral pedal lymphangiography followed by ligation of injured lymph vessel.

**Keywords:** Pulmonary endarterectomy • Chylopericardium • Lymphangiography • Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

### INTRODUCTION

Pulmonary endarterectomy is a treatment of choice for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) [1]. Chylopericardium is a rare complication of cardiac surgery, first reported by Thomas and McGoon in 1971 [2]. We have found no reports of this complication after pulmonary endarterectomy. The methods of treatment can be conservative or surgical. Surgical treatment commonly requires thoracic duct ligation and is considered to be curative [3]. However, thoracic duct ligation can be associated with the risk of malnutrition, immunological deficits and metabolic complications. We report thoracic duct-saving surgical treatment, which included bilateral pedal lymphangiography followed by ligation of the injured lymph vessel.

### CASE REPORT

We report a case of a 48-year old female patient with progressive dyspnoea (NYHA III) after two episodes of pulmonary embolism. She was diagnosed with severe CTEPH (PAMP 57 mmHg, PVR 14 Wood units, Cardiac index 1.7 l/min/m<sup>2</sup>, multiple occlusions bilaterally on pulmonary angiography and multiple perfusion defects in both lungs on V/P scan) and was indicated for pulmonary endarterectomy.

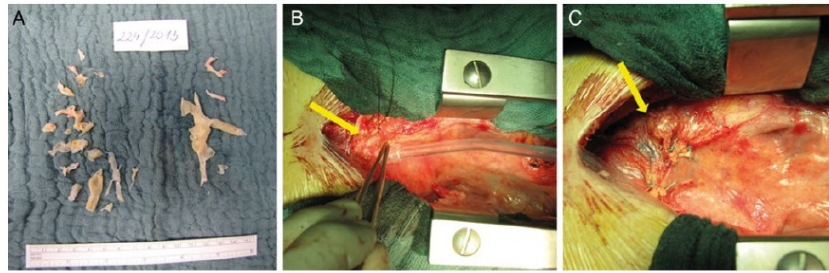
After median sternotomy, we established cardiopulmonary bypass and the patient was cooled down to 16.9°C. We cross-clamped aorta and achieved cardiac arrest using crystalloid cardioplegia. We performed bilateral pulmonary endarterectomy from the right and left pulmonary incisions during three circulatory arrests (22 + 15 + 21 min) with ~10 min reperfusion periods between

individual circulatory arrests. The perioperative findings were in accordance with Jamieson class III (Fig. 1A). Weaning from the bypass was uneventful.

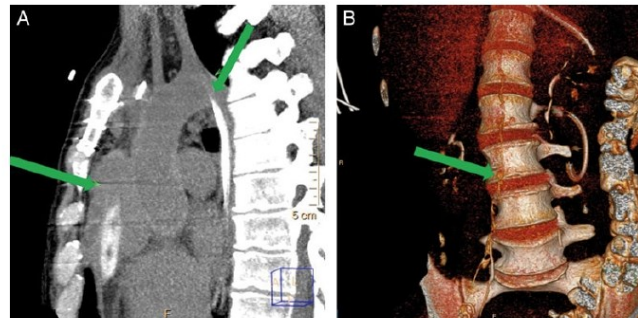
The patient was extubated on Day 1 and was haemodynamically stable with sufficient cardiac output. On Day 3, milky pericardial effusion in mediastinal drain (50 ml/h) appeared. The fluid analysis demonstrated triglycerides of 420 mg/dl, white blood cell count of 880/ul (95.6% lymphocytes), and total proteins of 4.5 g/dl.

On Day 5, we started conservative treatment. We inserted peripherally inserted central catheter line and began total parenteral nutrition to reduce fat input. The milky effusion turned to serous effusion; however, the amount of fluid production remained high (500–1000 ml/day). The chest X-ray was in accordance with normal postoperative image. On Day 15, the drain got obstructed and the patient started to show signs of cardiac tamponade. We inserted a pigtail catheter which immediately drained 40 ml of serous liquid and the patient's vital functions improved rapidly. Within 2 weeks after operation, the patient lost almost 12 kg of weight.

We indicated surgical treatment. We first performed pedal lymphangiography which showed normal thoracic duct, no aberrant lymph vessels and collection of contrast liquid in the superior mediastinum (Fig. 2). However, we did not identify the exact leakage point. On Day 20, we performed operation to treat the leaking lymph vessels. Three hours before the procedure, we applied lipids containing vitamin A via jejunal tube to increase the effusion. After median sternotomy, we found collection of cloudy fluid in the pericardium. We inspected surrounding tissues and in the left lobe of thymus we found the injured lymph vessel (2 mm in diameter), with the lymph leaking (Fig. 1B). We ligated the



**Figure 1:** (A) Specimens collected from the pulmonary endarterectomy. (B) Arrow points to the leaking lymph vessel. (C) Ligated lymph vessel and the left lobe of the thymus.



**Figure 2:** (A) Arrows point to the thoracic duct and collection of contrast fluid in the mediastinum. (B) Computed tomography lymphangiography (3D reconstruction), arrow points to the thoracic duct.

vessel and we also sutured and ligated the whole left lobe of thymus and sealed it with tissue glue (Fig. 1C). There were no signs of lymphatic effusion. The patient was transported in a haemodynamically stable condition to the ICU.

After the procedure, there was minimal pericardial effusion. The drain was extracted on the first postoperative day and we started enteral nutrition. The patient was stable and was discharged from hospital 12 days after the lymph vessel ligation, 32 days after the pulmonary endarterectomy.

## CONCLUSION

Chylous pericardial effusion can occur as a primary condition; however, most often it is secondary to heart surgery, radiation therapy, trauma, malignancy, infection or pancreatitis [4]. Chylopericardium after cardiac surgery is rare, because the thoracic duct and its main tributaries are not typically in the operative field during median sternotomy procedures [3].

In order to avoid effusion from lymph vessels in the anterior mediastinum, we recommend ligation or suture of thymic tissue, if preparation is being done in this area. Coagulation may not be sufficient to avoid postoperative lymphatic effusion. Tissue glue may be applied in case small lymph vessel damage is suspected.

Patients with chylopericardium are at risk of cardiac tamponade if the fluid is not drained properly—either by drainage tubes or by pericardial window. If the fluid is drained properly, there is yet another complication, especially if the effusion is prolonged. The loss of substances normally transported in chyle results in malnutrition, immunological deficits and metabolic complications.

Conservative treatment, based on fat input reduction and total parenteral nutrition, is meant to decrease the chyle production, reduce chyle flow via the thoracic duct and therefore decrease the chylous effusion.

When it fails, surgical treatment is indicated. The most common technique is thoracic duct ligation. We, however, were aware of possible complications after this procedure. In case, there is no lymph vessel substituting the function of thoracic duct, its ligation may lead to malnutrition, immunological deficits or metabolic complications.

We performed lymphangiography before the operation. Lymphangiography is not a standard procedure to treat chylopericardium [4] because it rarely helps to identify the leaking vessel, and the resolution is not high enough. However, it can show the anatomy of thoracic duct and its tributaries and reveal an atypical position of the duct or presence of any aberrant vessels.

Because chylopericardium truly is not common in cardiac surgery, there are not many described cases and therefore not enough evidence for individual treatment methods. Our strategy was curative, it did not require thoracic duct ligation and led to successful treatment of our patient's condition.

**Conflict of interest:** none declared.

## REFERENCES

- [1] Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D92-9.
- [2] Thomas CS, McGoon DC. Isolated massive chylopericardium following cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971;61: 945-8.
- [3] Mundra V, Savage EB, Novaro GM, Asher CR. Delayed chylous pericardial effusion after aortic valve replacement. *Tex Heart Inst J* 2011;38: 431-2.
- [4] Dib C, Tajik AJ, Park S, Kheir ME, Khandieria B, Mookadam F. Chylopericardium in adults: a literature review over the past decade (1996-2006). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:650-6.