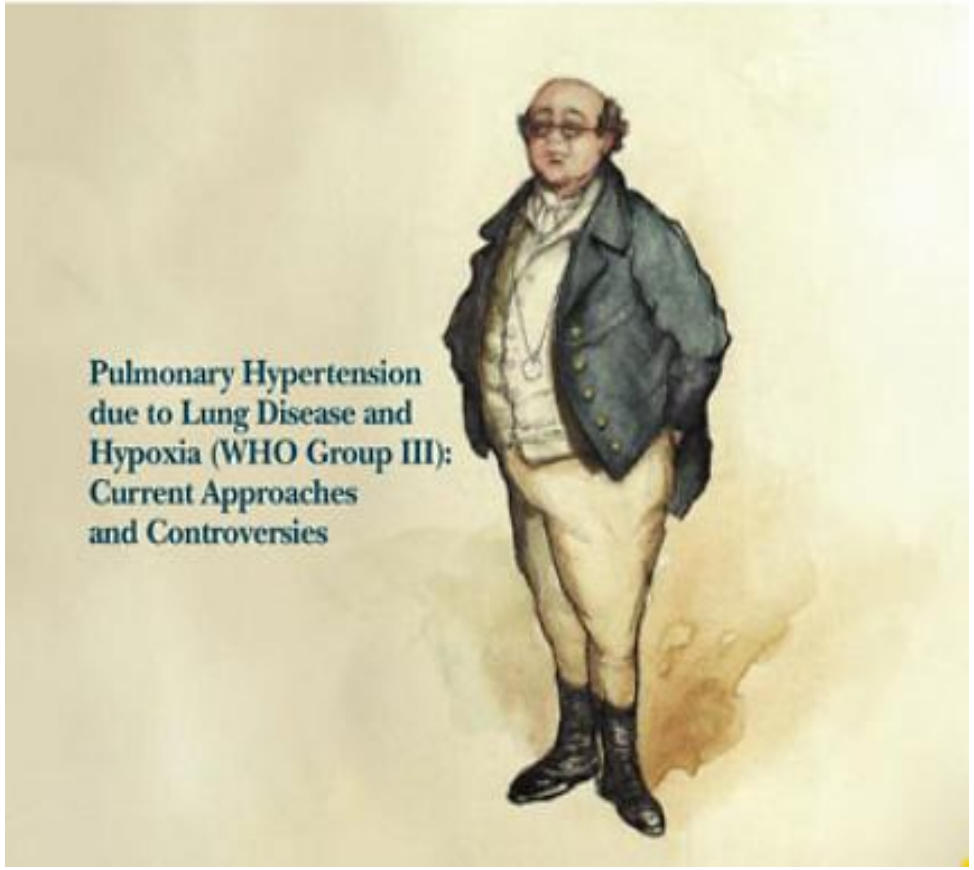
# Αναπνευστικά νοσήματα και Πνευμονική Υπέρταση

Σταγάκη Ελένη
Πνευμονολόγος - Επιμελήτρια Β’
Σισμανόγλειο ΓΝΑ




**No conflicts of interest**

# Περιεχόμενα

1. **Χαρακτηριστικά ΠΥ – Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί**
2. **Αναπνευστικά νοσήματα που εμφανίζουν ΠΥ**
   - **COPD**
   - **IPF**
   - **CPEF**
   - **Hypoventilation sd- Sleep Disorders**
   - **Sarcoidosis**
   - **Έκθεση σε υψόμετρο**
3. **Γενικές Αρχές- Συμπεράσματα**

# ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

NICE 2018

## 1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)

1.1 Ιδιοπαθής ΠΑΥ
1.2 Κληρονομική ΠΑΥ
1.3 Προκαλούμενη από φάρμακα και τοξίνες
1.4 Σχετιζόμενη με
- 1.4.1 Νοσήματα του συνδετικού ιστού
- 1.4.2 Λοίμωξη από HIV
- 1.4.3 Πυλαία Υπέρταση
- 1.4.4 Συγγενείς καρδιοπάθειες 1.5.5
- 1.4.5.Σχιστοσωμίαση

1.5 ΠΑΥ με μακροχρόνια αγγειοδραστικότητα
1.6 Φλεβοαποφρακτική νόσος- πνευμονική τριχοειδική αμαγγειωμάτωση (PVOD/PCH)
1.7 Εμμένουσα Πνευμονική Υπέρταση νεογνού

## 2. ΠΥ λόγω αριστερής καρδιακής νόσου

1. ΠΥ λόγω Κ.Αν. με διατηρημένο EF
2. ΠΥ λόγω Κ.Αν. με ελαττωμένο EF
3. Βαλβιδοπάθειες
4. Συγγενείς μετατριχοειδικές αποφρακτικές βλάβες

## 3. Πνευμονική Υπέρταση (ΠΥ) λόγω αναπνευστικών νοσημάτων και/ή υποξία

3.1 Αποφρακτικά πνευμονικά νοσήματα
3.2 Περιοριστικά πνευμονικά νοσήματα
3.3 Άλλα πνευμονικά νοσήματα με μικτό Αποφρακτικό/Περιοριστικό πρότυπο
3.4 Υποξία χωρίς πνευμονική πάθηση
3.5 Νοσήματα του πνεύμονα κατά την ανάπτυξη

## 4. ΠΥ λόγω απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας

4.1 Χρόνια Θροεμβοεμβολική ΠΥ
4.2 Άλλες αιτίες απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας

## 5. ΠΥ ασαφούς αιτιολογίας

5.1 Αιματολογιά νοσήματα
5.2 Συστηματικά νοσήματα
5.3 Άλλα νοσήματα
5.4 Σύμπλοκες συγγενείς καρδιοπάθειες

DECEMBER 13, 2018
ERJ Early View

# ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

## NICE 2018

### 1. Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση (ΠΑΥ)

1.1 Ιδιοπαθής ΠΑΥ
1.2 Κληρονομική ΠΑΥ
1.3 Προκαλούμενη από φάρμακα και τοξίνες
1.4 Σχετιζόμενη με
- 1.4.1 Νοσήματα του συνδετικού ιστού
- 1.4.2 Λοίμωξη από HIV
- 1.4.3 Πυλαία Υπέρταση
- 1.4.4 Συγγενείς καρδιοπάθειες 1.5.5
- 1.4.5.Σχιστοσωμίαση

1.5 ΠΑΥ με μακροχρόνια αγγειοδραστικότητα
1.6 Φλεβοαποφρακτική νόσος- πνευμονική τριχοειδική αμαγγειωμάτωση (PVOD/PCH)
1.7 Εμμένουσα Πνευμονική Υπέρταση νεογνού

### 2. ΠΥ λόγω αριστερής καρδιακής νόσου

1. ΠΥ λόγω Κ.Αν. με διατηρημένο EF
2. ΠΥ λόγω Κ.Αν. με ελαττωμένο EF
3. Βαλβιδοπάθειες
4. Συγγενείς μετατριχοειδικές αποφρακτικές βλάβες

### 3. Πνευμονική Υπέρταση (ΠΥ) λόγω αναπνευστικών νοσημάτων και/ή υποξία

3.1 Αποφρακτικά πνευμονικά νοσήματα
3.2 Περιοριστικά πνευμονικά νοσήματα
3.3 Άλλα πνευμονικά νοσήματα με μικτό Αποφρακτικό/Περιοριστικό πρότυπο
3.4 Υποξία χωρίς πνευμονική πάθηση
3.5 Νοσήματα του πνεύμονα κατά την ανάπτυξη

### 4. ΠΥ λόγω απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας

4.1 Χρόνια Θροεμβοεμβολική ΠΥ
4.2 Άλλες αιτίες απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας

### 5. ΠΥ ασαφούς αιτιολογίας

5.1 Αιματολογιά νοσήματα
5.2 Συστηματικά νοσήματα
5.3 Άλλα νοσήματα
5.4 Σύμπλοκες συγγενείς καρδιοπάθειες

DECEMBER 13, 2018

*ERJ* Early View

# ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

***mPAP >20mmHg***

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 1

**ΡΑΗ**

**ΕΙΔΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

- **iPAH**
- **CTD- (Σκληρόδερμα)**
- **CHD**
- **Drugs and Toxins**
- HIV infection
- Portal hypertension
- Congenital heart disease
- Schistosomiasis
- **WHO Group I'** (pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis)
- **WHO Group I''** (persistent pulmonary hypertension of the newborn)

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 2

**ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ**

- dysfunction
- Left ventricular diastolic dysfunction
- Valvular heart disease
- Specific congenital abnormalities

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 3

**ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

- Chronic obstructive pulmonary disease
- Interstitial lung diseases
- Other mixed restrictive or obstructive lung disease
- Sleep-disordered breathing
- Alveolar hypoventilation disorders
- Chronic exposure to high altitude
- Developmental lung diseases

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 4

**ΧΡΟΝΙΑ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΠΥ ΣΤΕΡΗ**

- Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
- Other pulmonary artery obstructions (eg, angiosarcoma, other intravascular tumours, arteritis, congenital stenoses, and parasites)

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 5

**ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

- Haematological disorders (eg, sickle cell disease)
- Systemic disorders (eg, sarcoidosis, Langerhans cell granulomatosis)
- Metabolic disorders (eg, Gaucher's disease)
- Others (eg, renal disease)

DECEMBER 13, 2018

*ERJ* Early View

# ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ
## mPAP> 20mmHg

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 1
ΡΑΗ
ΕΙΔΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

- iPAH
- CTD- (Σκληρόδερμα)
- CHD
- Drugs and Toxins

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 2
ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 4
ΧΡΟΝΙΑ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΠΥ ΣΤΕΡΗ

Pre-capillary PH

Isolated post-capillary PH (IpcPH)

Combined pre- and post-capillary PH (CpcPH)

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Προτριχοειδική ΠΥ

| Characteristics |
| --- |
| mPAP >20 mmHg |
| PAWP ≤15 mmHg |
| PVR ≥3 WU |

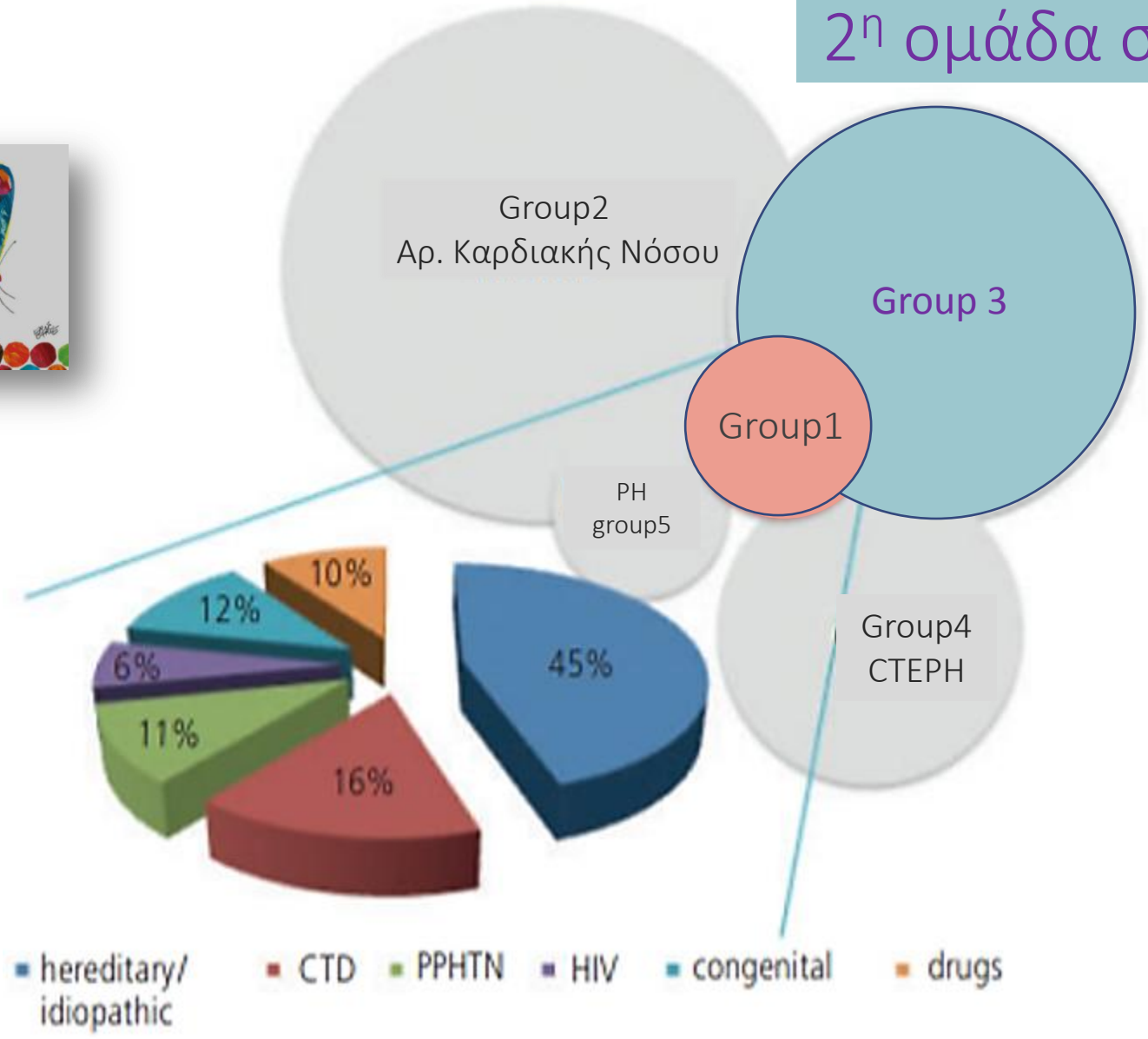
### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 3
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 5
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension

**ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ- Group3**

# 2η ομάδα σε συχνότητα PH



# Πνευμονική Υπέρταση (ΠΥ) λόγω αναπνευστικών νοσημάτων και/ή υποξία

- **Αποφρακτικά πνευμονικά νοσήματα**
  - Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (COPD)
  - Αποφρακτική Βρογχιολίτιδα

**COPD**

- **Περιοριστικά πνευμονικά νοσήματα**
  - Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση (IPF)
  - Χρόνια ΕΑΚ
  - Επαγγελματικά νοσήματα

**IPF**

- **Άλλα πνευμονικά νοσήματα με μικτό Αποφρακτικό/Περιοριστικό πρότυπο**
  - Συνδυασμός Πνευμονικής Ίνωσης Εμφυσήματος (CPEF)
  - Σαρκοείδωση
  - Λεμφαγγειολυομυωμάτωση (LAM)
  - Κυστική ίνωση- Βρογχεκτασίες
  - Άλλα αποφρακτικά νοσήματα του πνεύμονα

**CPEF**

**Σαρκοείδωση**

- **Υποξία χωρίς πνευμονική πάθηση**
  - Διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο
  - Διαταραχές του θωρακικού τοιχώματος
  - Σύνδρομο παχυσαρκίας-υποαερισμού
  - Χρόνια έκθεση σε υψόμετρο

**Σύνδρομα υποαερισμού**

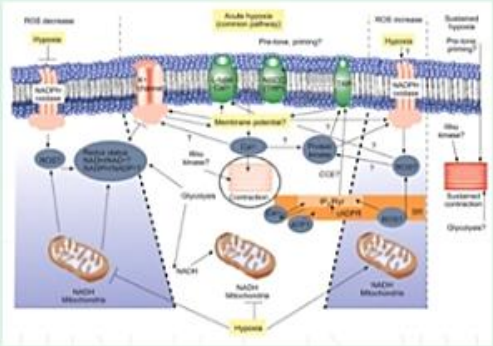
**Χρόνια έκθεση σε υψόμετρο**

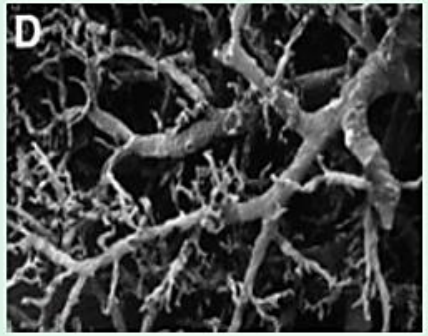
- **Πνευμονικά νοσήματα κατά την ανάπτυξη**
  - Συγγενείς πνευμονικές παθήσεις
  - Βρογχοπνευμονική δυσπλασία

# PH

Υποξία
Οξέωση

Καταστροφή της αγγειακής κοίτης






**ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

Φλεγμονή

Αυτοανοσία

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
ET-1, NO, PGI2

Μηχανική πνεύμονα
(↑↑ ή ↓↓ πνευμονικών όγκων )

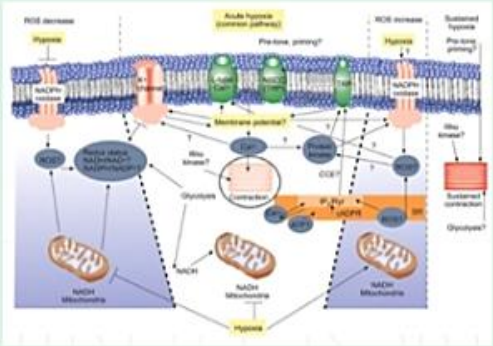
Αυξητικοί παράγοντες
VEGF, FGF, PDGF, ET-1

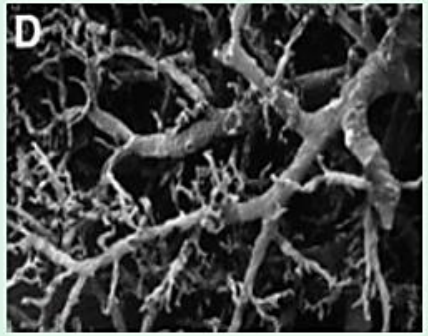
Eur Respir J 2015; 46: 903-75; Eur Heart J 2016; 37:67-119

# PH

Υποξία
Οξέωση

Καταστροφή της αγγειακής κοίτης






**PVR>3**
**PAWP≤ 15mmHg**

Φλεγμονή

Αυτοανοσία

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
ET-1, NO, PGI2

Μηχανική πνεύμονα
(↑↑ ή ↓↓ πνευμονικών όγκων )

Αυξητικοί παράγοντες
VEGF, FGF, PDGF, ET-1

Eur Respir J 2015; 46: 903-75; Eur Heart J 2016; 37:67-119

# Βαθμονόμηση της PH

**ESC/ERS 2015 Guidelines**
**Haemodynamic classification of PH associated with lung disease**

Φυσιολογική mPAP= 14± 3.3 mmHg

| Terminology | Haemodynamics (right heart catheterization) |
|---|---|
| COPD/IPF/CPFE without PH | PAPm <25 mmHg |
| COPD/IPF/CPFE with PH | PAPm ≥25 mmHg |
| COPD/IPF/CPFE with severe PH | PAPm >35 mmHg, or<br>PAPm ≥25 mmHg in the presence of a low cardiac output (CI <2.5 L/min, not explained by other causes) |

**2018 Nice**

# Βαθμονόμηση της PH

**Haemodynamic c** **DECEMBER 13, 2018** **with lung disease**

*ERJ* Early View

1) CLD *without* PH (mPAP <21 mmHg, or mPAP 21–24 mmHg with pulmonary vascular resistance (PVR) <3 Wood Units (WU)).
2) CLD *with* PH (mPAP 21–24 mmHg with PVR ⩾3 WU, or mPAP 25–34 mmHg) (CLD-PH).
3) CLD *with severe* PH (mPAP ⩾35 mmHg, or mPAP ⩾25 mmHg with low cardiac index (<2.0 $L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$)) (CLD-severe PH).

| | |
|---|---|
| COPD/IPF/CPFE with severe PH | PAPm >35 mmHg, or<br>PAPm ≥25 mmHg in the presence of a low cardiac output<br>(CI <2.5 L/min, not explained by other causes) |

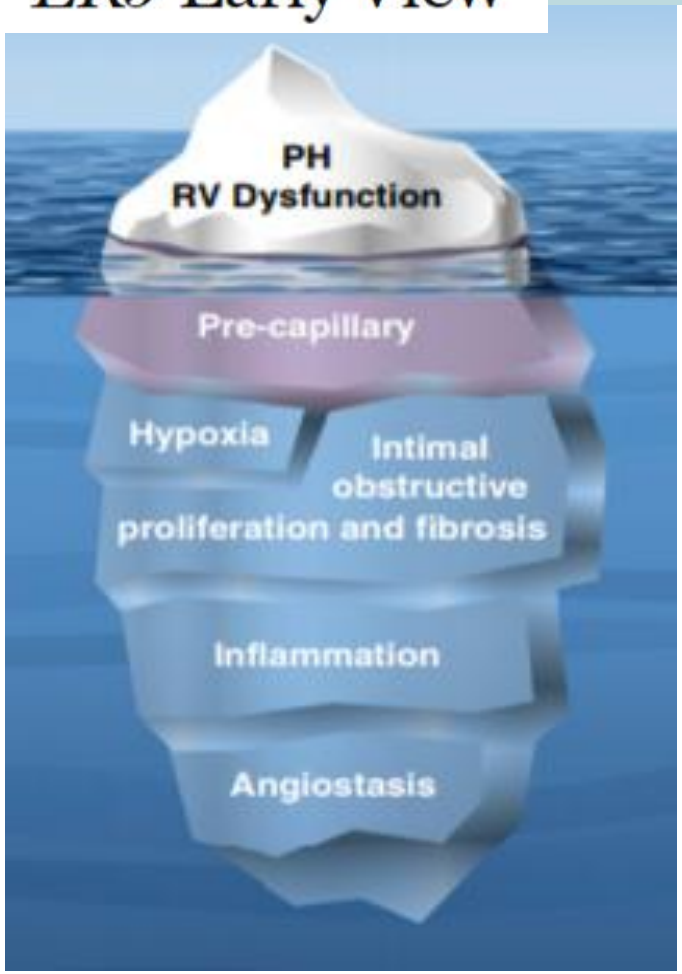
**2018 Nice**

DECEMBER 13, 2018

*ERJ* Early View

Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia
Steven D. Nathan et al
European Respiratory Journal 2018

2018 Nice




Am J Respir Crit Care Med.2018

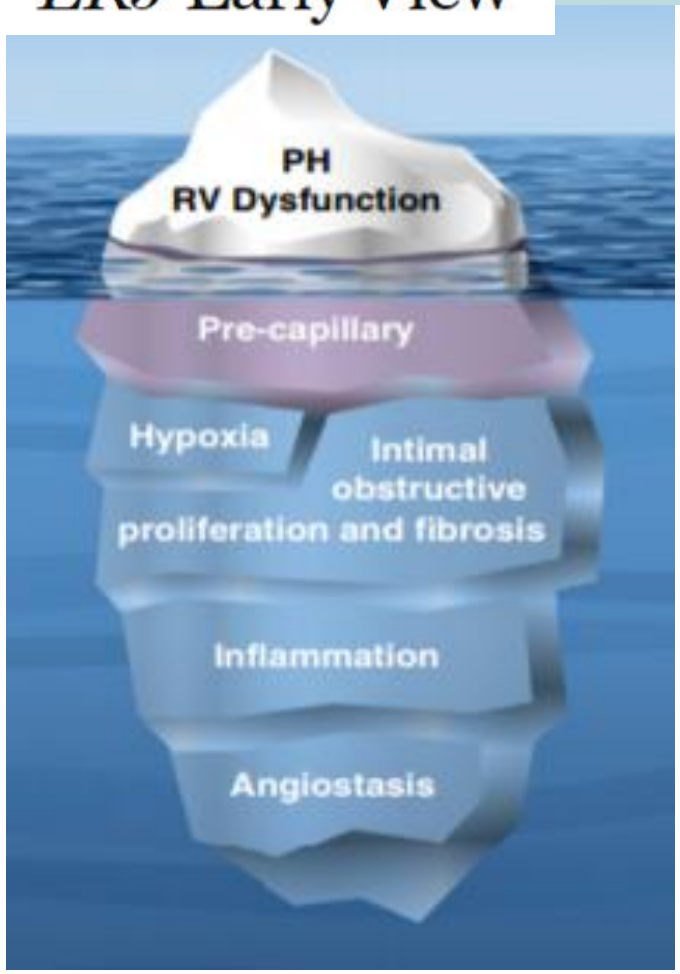
Φυσιολογική mPAP= 14± 3.3 mmHg
Upper Limit of Normal

DECEMBER 13, 2018

*ERJ* Early View

Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia
Steven D. Nathan et al
European Respiratory Journal 2018

2018 Nice




Am J Respir Crit Care Med.2018

## Φυσιολογική mPAP= 14± 3.3 mmHg

| | |
|---|---|
| **Without PH** | CLD without PH<br>mPAP <21mmHg ή mPAP 21- 24mmHg και PVR<3WU |
| **PH** | CLD with PH<br>mPAP 21- 24mmHg και PVR≥3WU ή mPAP≥ 25mmHg |
| **ΣΟΒΑΡΗ PH** | mPAP >35mmHg<br>mPAP≥ 25mmHg παρουσία χαμηλής καρδιακής παροχής (CI <2L/min/$m^2$) |

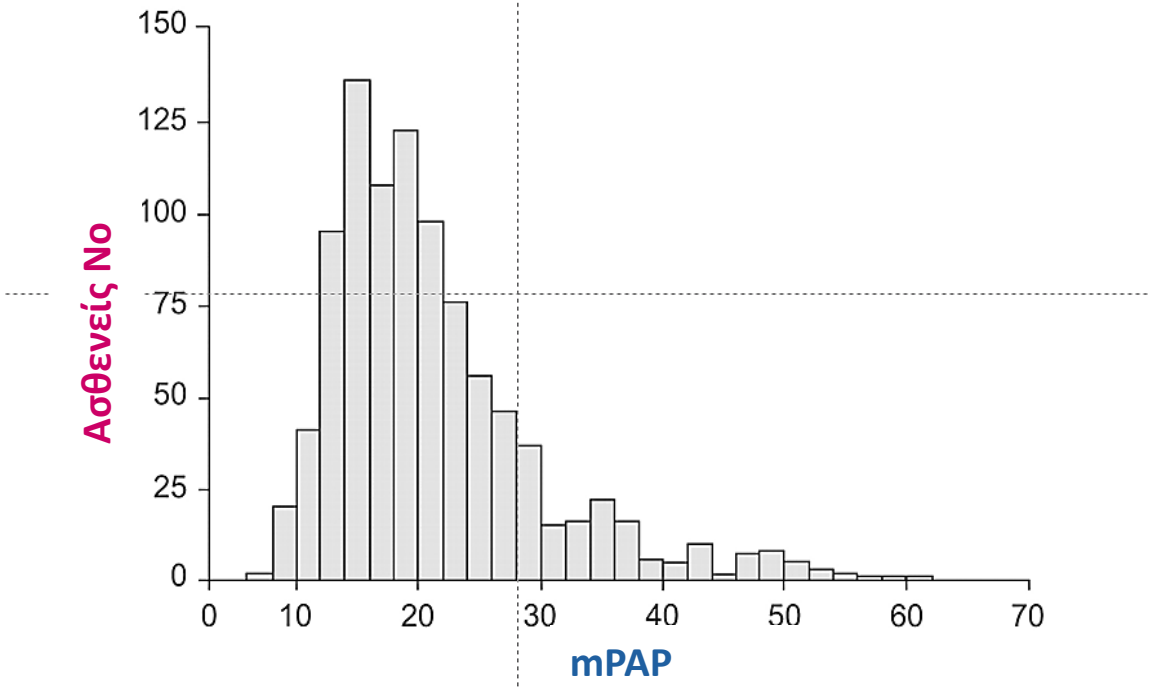
# Περιεχόμενα

1. Χαρακτηριστικά ΠΥ – Παθοφυσιολογικοί μηχανιασμοί
2. Αναπνευστικά νοσήματα που εμφανίζουν ΠΥ
   - COPD
   - IPF
   - CPEF
   - Hypoventilation sd- Sleep Disorders
   - Sarcoidosis
   - Έκθεση σε υψόμετρο
3. Γενικές Αρχές- Συμπεράσματα

# COPD
# Επιδημιολογικά δεδομένα, Κλινική επίπτωση ΠΥ

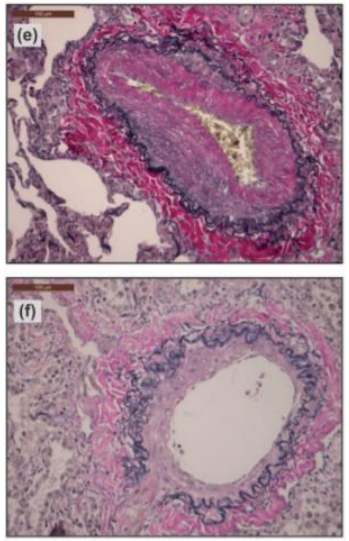
- **Η πνευμονική κυκλοφορία συχνά επηρεάζεται στη ΧΑΠ- αρτηρίες και φλέβες**
- **Υψηλός επιπολασμός ΠΥ (10-40%)**
- **Συνήθως ήπια-μέτρια ΠΥ.**

**Mean pulmonary artery pressure (Ppa) in a hospital-based cohort of 998 chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with a mild to very severe airflow limitation.**




A. Chaouat et al. Eur Respir J 2008;32:1371-1385

- **Διακύμανση επιπολασμού**
- **TTE/RHC**
- **mPAP**
- **Βαρύτητα νόσου**

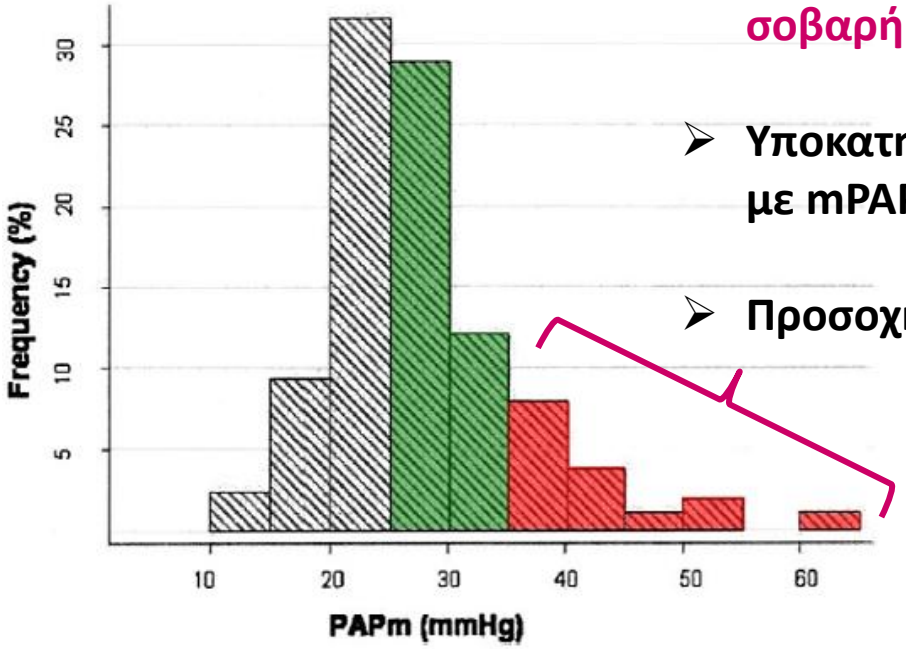



Pulmonary venous remodeling in COPD-pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension

Pulm Circ. 2017

# COPD
# Επιδημιολογικά δεδομένα, Κλινική επίπτωση ΠΥ

- **Η πνευμονική κυκλοφορία συχνά επηρεάζεται στη ΧΑΠ**
- **Υψηλός επιπολασμός ΠΥ (10-40%)**
- **Συνήθως ήπια-μέτρια ΠΥ.**
- **PH-(αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά) ισχυρά σχετίζεται με νοσηλείες, παροξύνσεις, θνητότητα στη ΧΑΠ**




- **ASPIRE registry: ασθενείς με σοβαρή PH έχουν λιγότερο σοβαρή απόφραξη**
- **Υποκατηγορία ασθενών με «vascular phenotype of COPD» με mPAP>40mmHg (<5%)**
- **Προσοχή στη συνύπαρξη LHD, CTEPH**

# Pulmonary hypertension due to COPD
# Is there a pulmonary vascular phenotype ?

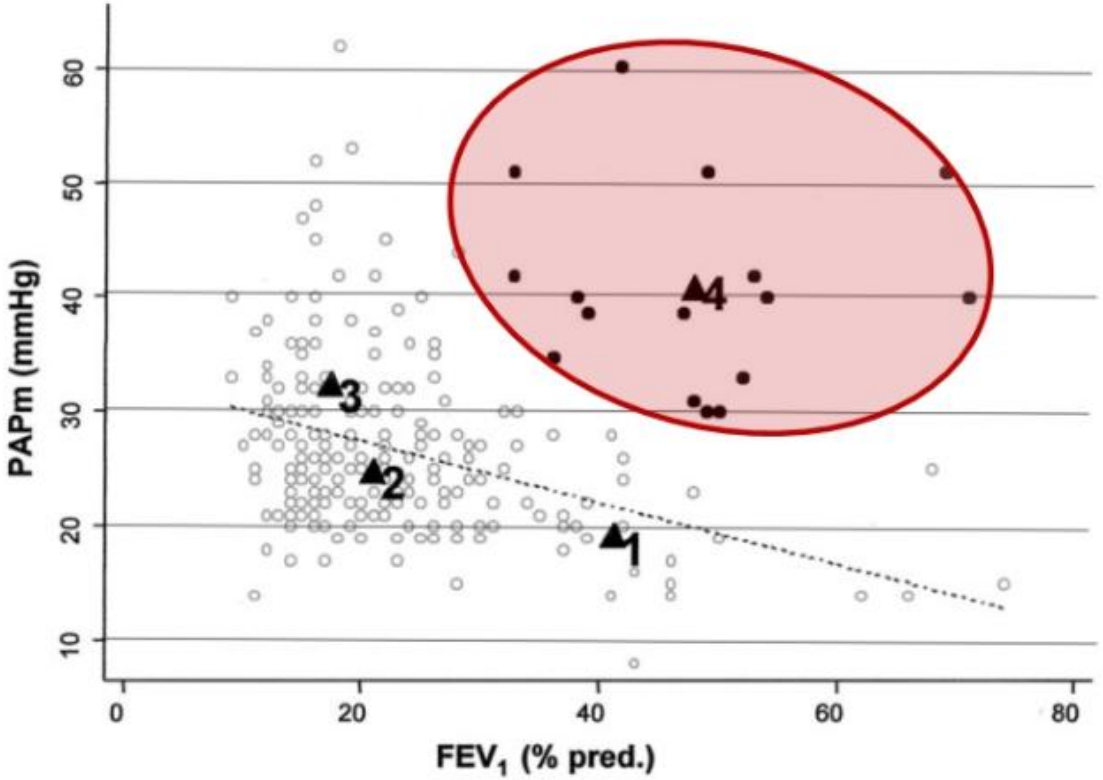
AJRCCM Articles in Press. Published on 10-May-2018 as 10.1164/rccm.201801-0095PP

## PULMONARY VASCULAR INVOLVEMENT IN COPD - IS THERE A PULMONARY VASCULAR PHENOTYPE?

Gabor Kovacs[1, 2], Alvar Agusti[3, 4], Joan Albert Barberà[3, 4], Bartolome Celli[5], Gerard Criner[6], Marc Humbert[7], Don D. Sin[8], Norbert Voelkel[9] and Horst Olschewski[1, 2]

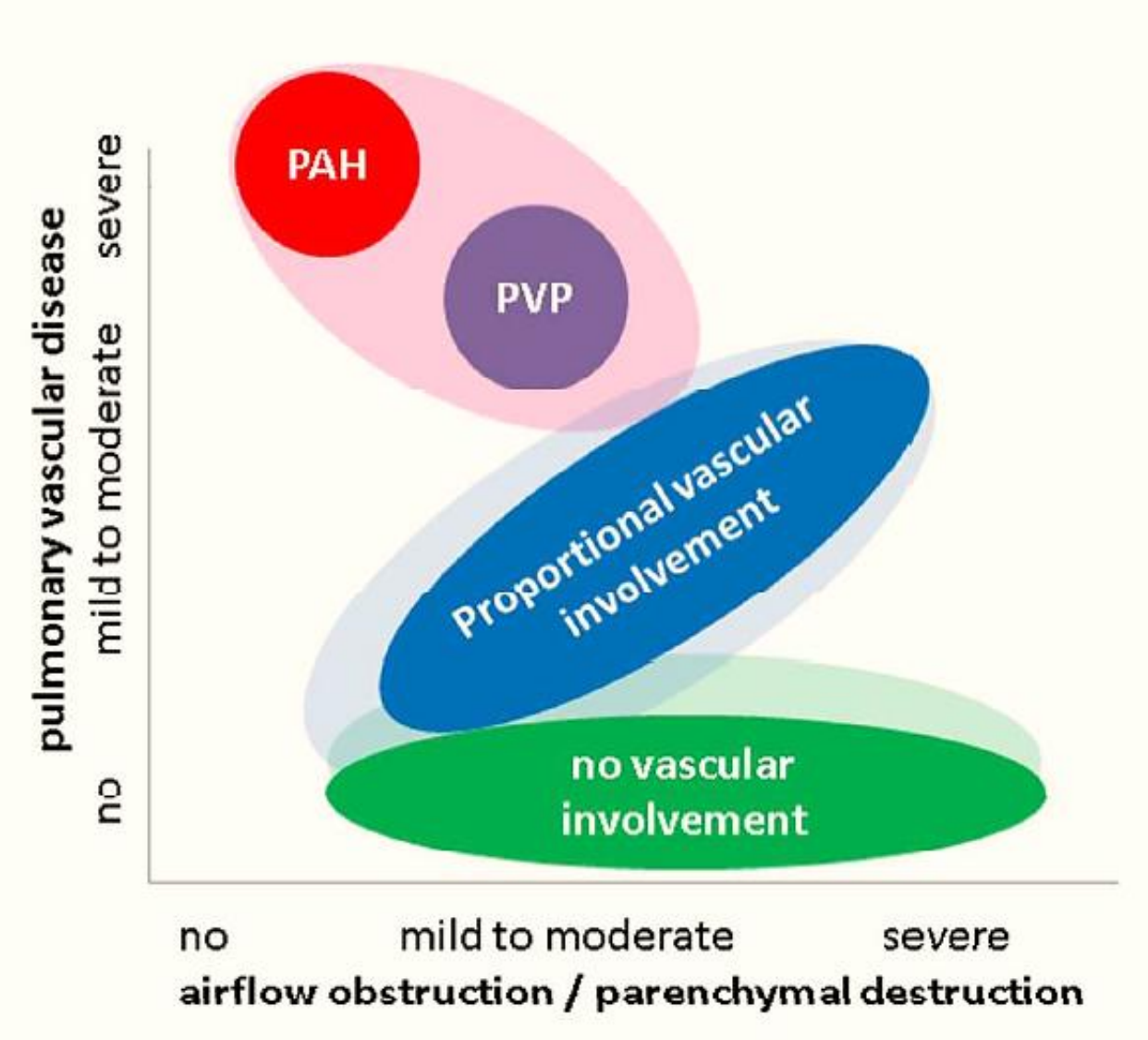
# Pulmonary hypertension due to COPD
# Is there a pulmonary vascular phenotype ?

## Cluster analysis

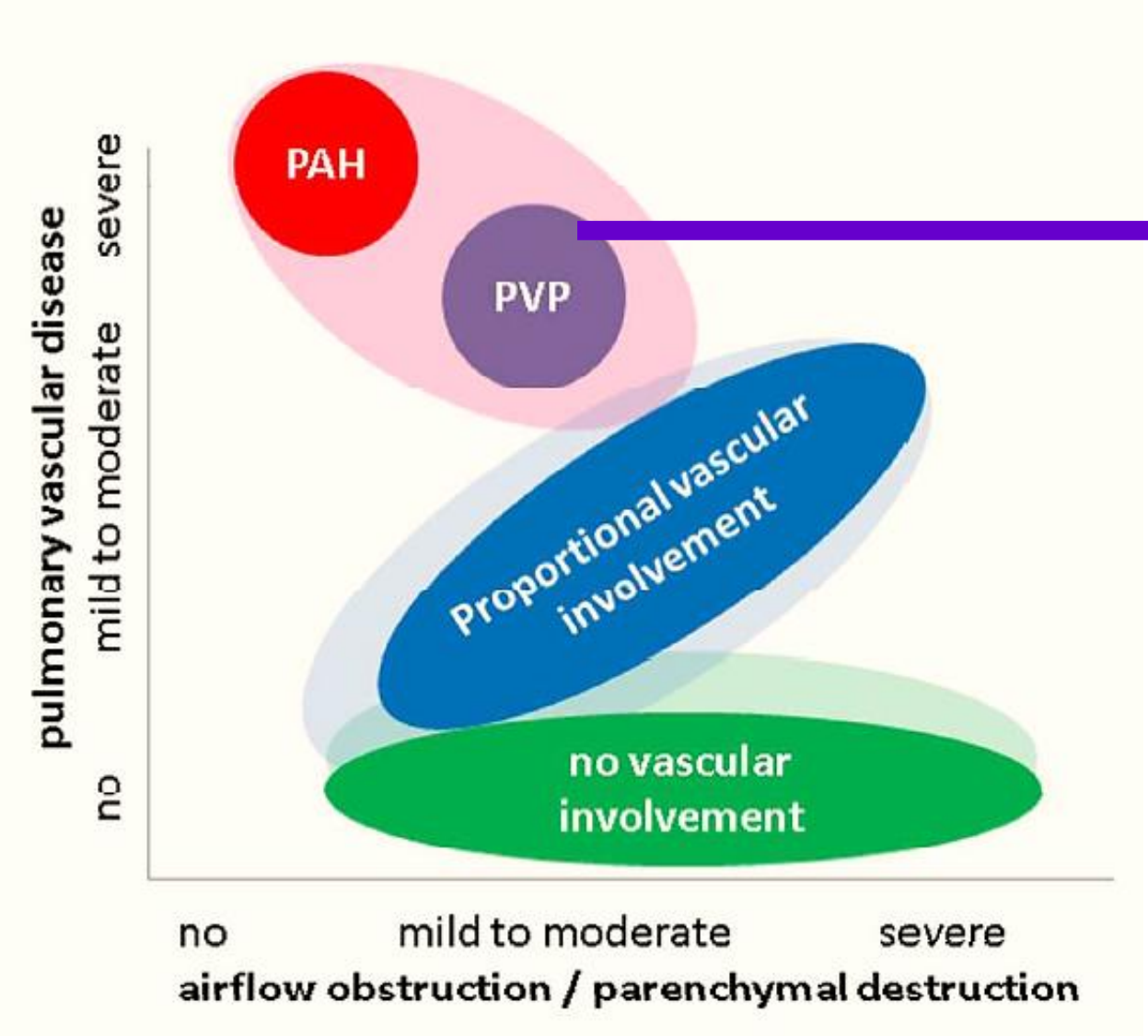


Thabut et al, Chest 2005

Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease.
Circulation 2003;108:1839–1844



Kovacs G, AJRCC, May 2018




Kovacs G, AJRCC, May 2018

**PVP**

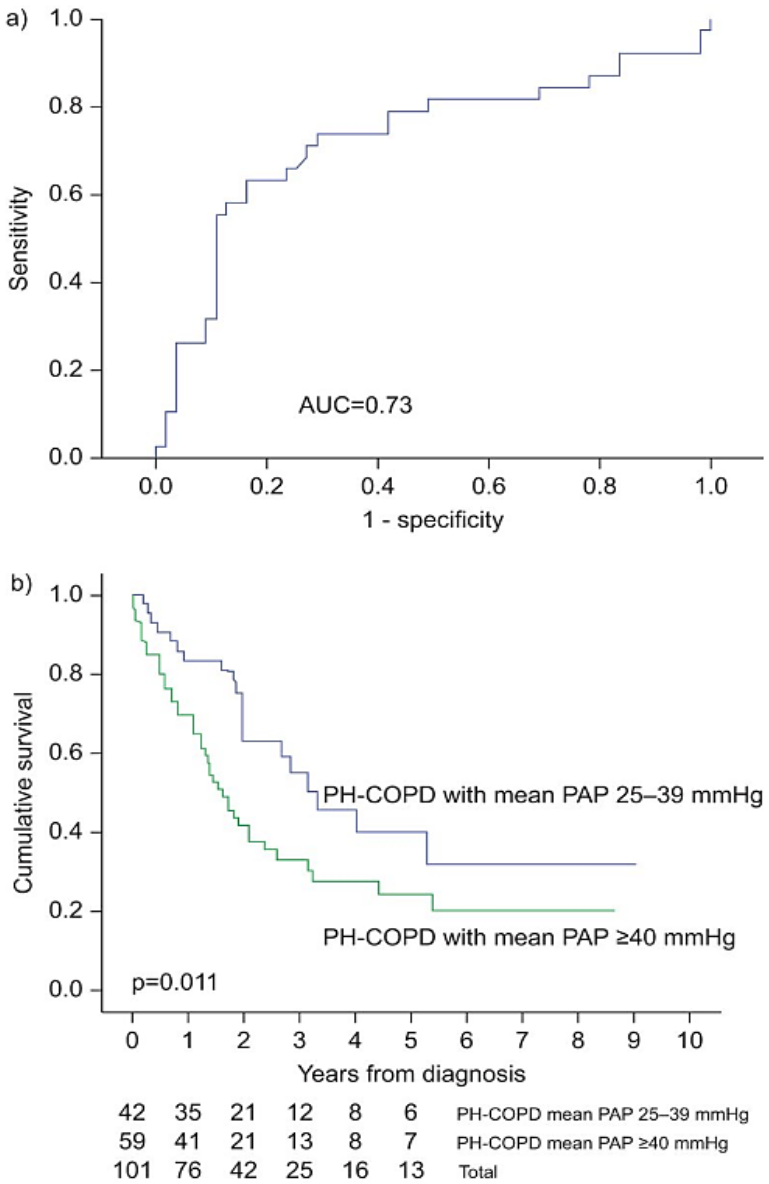
1. **Σοβαρή προτριχοειδική PH**

   **(μεγάλη αύξηση της ↑↑PAP και PVR)**
1. **Μέτρια απόφραξη, (FEV1 60%)**
2. **Σοβαρή ελάττωση της ↓↓DLCO**
3. **Νορμο-υποκαπνία**
4. **Καρδιακό περιορισμό στην άσκηση**
5. **Προοδευτικά δε καρδιακή ανεπάρκεια**

***Smoking-related, low diffusing capacity-PH (SMOLD-PH)***

Olsson, K. M, ERJ 2017

# Η PH σχετίζεται **ισχυρά** με νοσηλείες, παροξύνσεις, θνητότητα στη ΧΑΠ

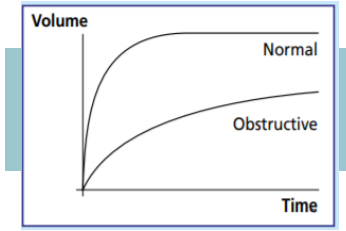


PA:A ratio of ≤1 or PA:A ratio of >1

Pulmonary Arterial Enlargement and Acute Exacerbations of COPD

JM Wells et al, NEJM 2012

Hurdman et al, Eur Respir J. 2013
Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry.




# COPD- Group 3….όχι πάντα

| Characteristics | NICE PH group | Phenotype | Airflow limitation | Pulmonary hemodynamics |
|---|---|---|---|---|
| **Mild COPD and precapillary PH** | 1, 3, 4, 5 | PAH, CTEPH, multifactorial | mild ($FEV_1$ > 60% predicted) | mPAP ≥ 25mmHg, PAWP ≤ 15mmHg |
| **Mild to severe COPD and postcapillary PH (or air trapping)** | 2, 3, 5 | left heart disease, air trapping, multifactorial | mild to severe | mPAP ≥ 25mmHg, PAWP > 15mmHg |
| **Moderate to severe COPD with proportionate precapillary PH** | 3 | COPD associated factors such as hypoxic vascular remodeling | moderate to severe ($FEV_1$ ≤ 60% predicted) | mPAP ≥ 25mmHg, PAWP ≤ 15mmHg |
| **Moderate COPD with severe precapillary PH** | 3 | COPD with pulmonary vascular phenotype | moderate | mPAP ≥ 35mmHg and PAWP ≤ 15mmHg or mPAP ≥ 25mmHg, PAWP ≤ 15mmHg and CI<2.0L/min/$m^2$ |

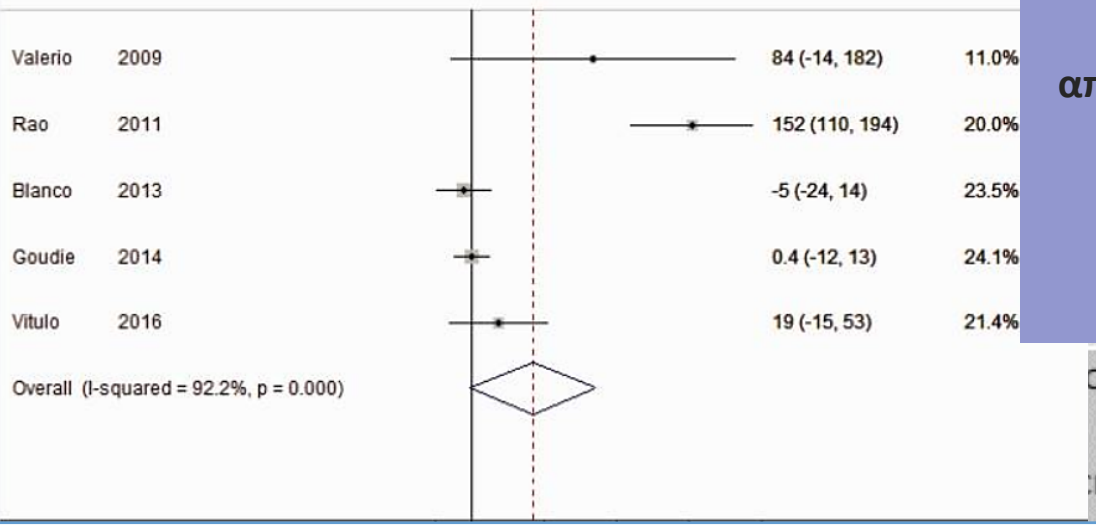
Pulmonary vascular involvement in copd - Is there a pulmonary vascular phenotype? AJRCCM 10 May 2018

| Συγγραφέας Έτος | Φαινότυπος Mean FEV1 και mPAP | Σχεδιασμός/ διάρκεια μελέτης | Φάρμακο | Αριθμός ασθενών | Κύριο καταληκτικό σημείο | Οξυγόνωση |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Girard (2015)** | mild to moderate COPD (FEV1: 57%) / severe PH (mPAP≥35mmHg) | retrospective | diverse PAH drugs | 26 | decrease in PAP and PVR; no change in 6MWT, NT-proBNP and sat $O_2$ after 6 months | no change |
| **Brewis (2015)** | mild to moderate COPD (FEV1: 56%) / severe PH (mPAP: 49mmHg) | retrospective | diverse PAH drugs | 40 | no change in 6MWT, WHO FC and NT-proBNP after at least 3 months | no change |
| **Calcaianu (2016)** | mild to moderate COPD (FEV1>50%) / severe PH (mPAP>35mmHg) | retrospective | diverse PAH drugs | 28 | decrease in PVR after 12 months | no change |
| **Vitulo (2017)** | mild to moderate COPD (FEV1: 54%) / severe PH (mPAP: 39mmHg) | randomized double blind placebo controlled prospective / 16 weeks | sildenafil (3x20mg) | 18 / 10 | Compared to placebo decrease in PVR, improvement in QOL and BODE; no change in 6MWT | no change |

| Συγγραφέας Έτος | Φαινότυπος Mean FEV1 και mPAP | Σχεδιασμός/ διάρκεια μελέτης | Φάρμακο | Αριθμός ασθενών | Κύριο καταληκτικό σημείο | Οξυγόνωση |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Girard (2015) | mild to moderate COPD (FEV1: 57%) / severe PH | retrospective | diverse PAH drugs | 26 | decrease in PAP and PVR; no change in 6MWT, NT-proBNP and sat $O_2$ after 6 | no change |
| Brewis (2015) | | | | | | |
| Calcaianu (2016) | (mPAP>35mmHg) | | | | | |
| Vitulo (2017) | mild to moderate COPD | 16 weeks | | | ompared to placebo crease in PVR, 6MWT | change |

**Ήπια- μέτρια απόφραξη και σοβαρή πνευμονική υπέρταση**

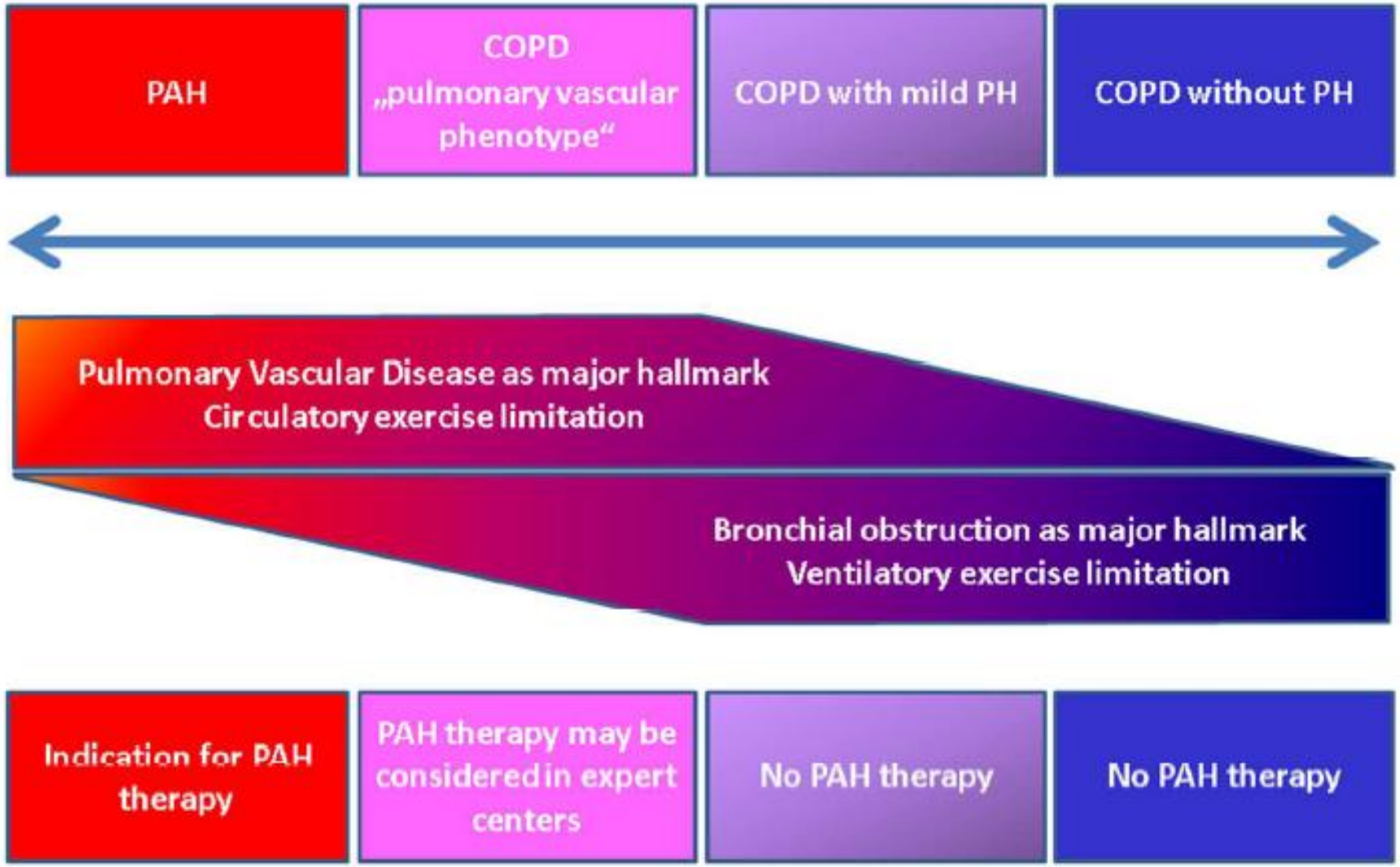
K Prins et al, Pulm Circ 2017




**Σε όλες κάποια θετικά αποτελέσματα κυρίως σε PAP, PVR**

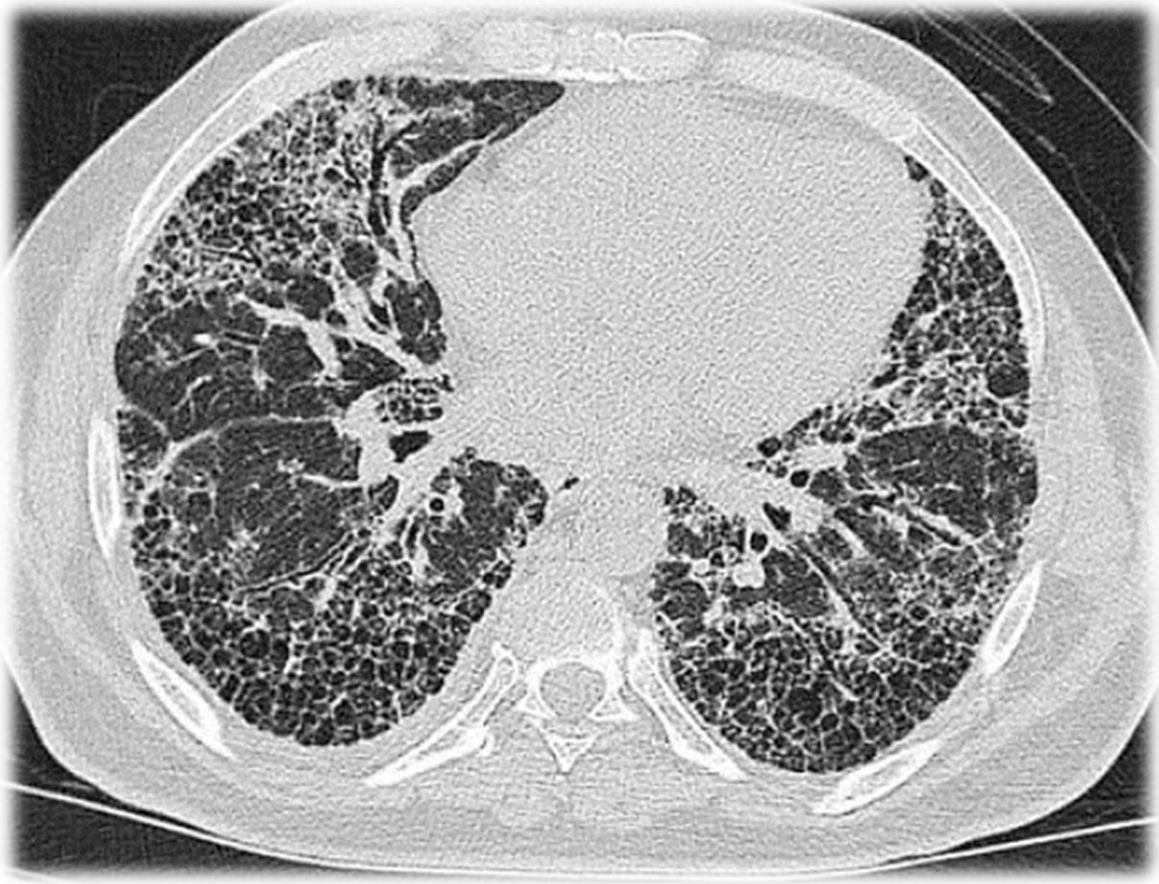
**Χωρίς επιδείνωση της οξυγόνωσης**

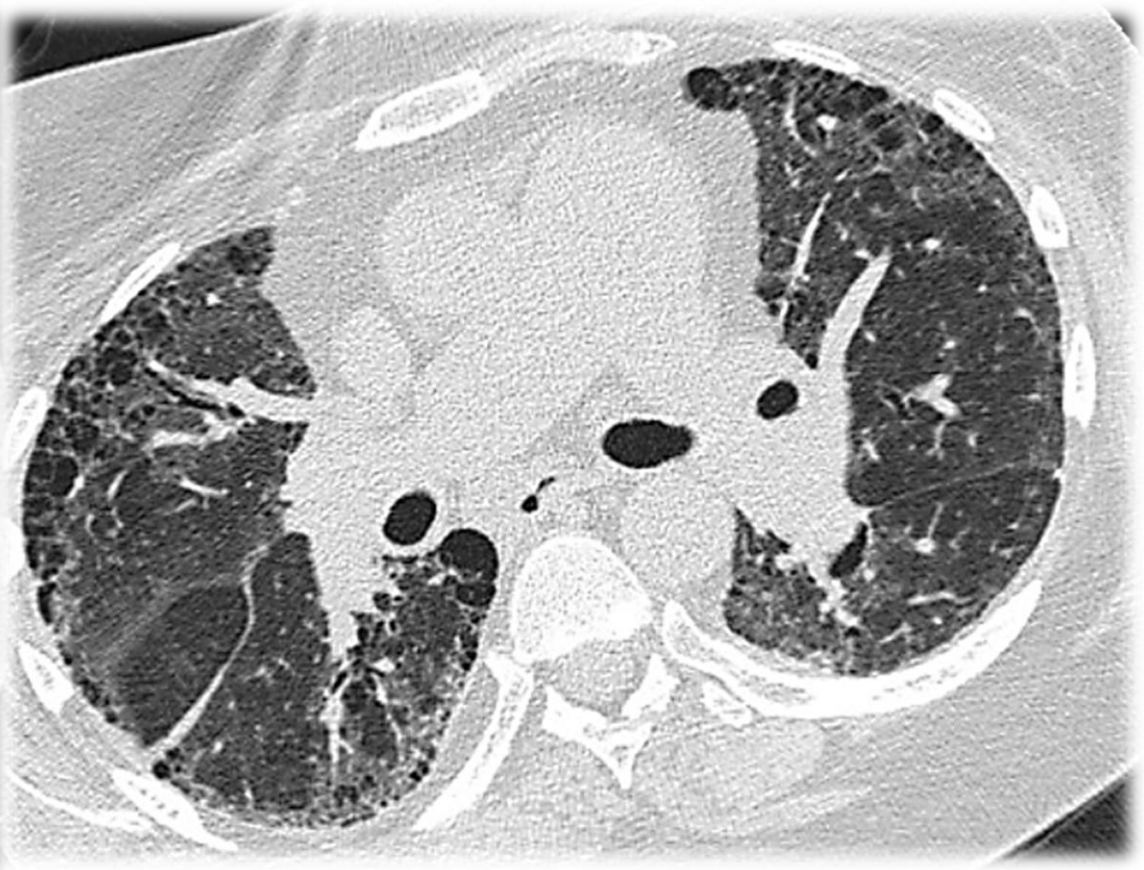
Large RCTs are missing-should focus be on the 'vascular phenotype COPD' (mPAP>35mmHg, circulatory exercise limitation)



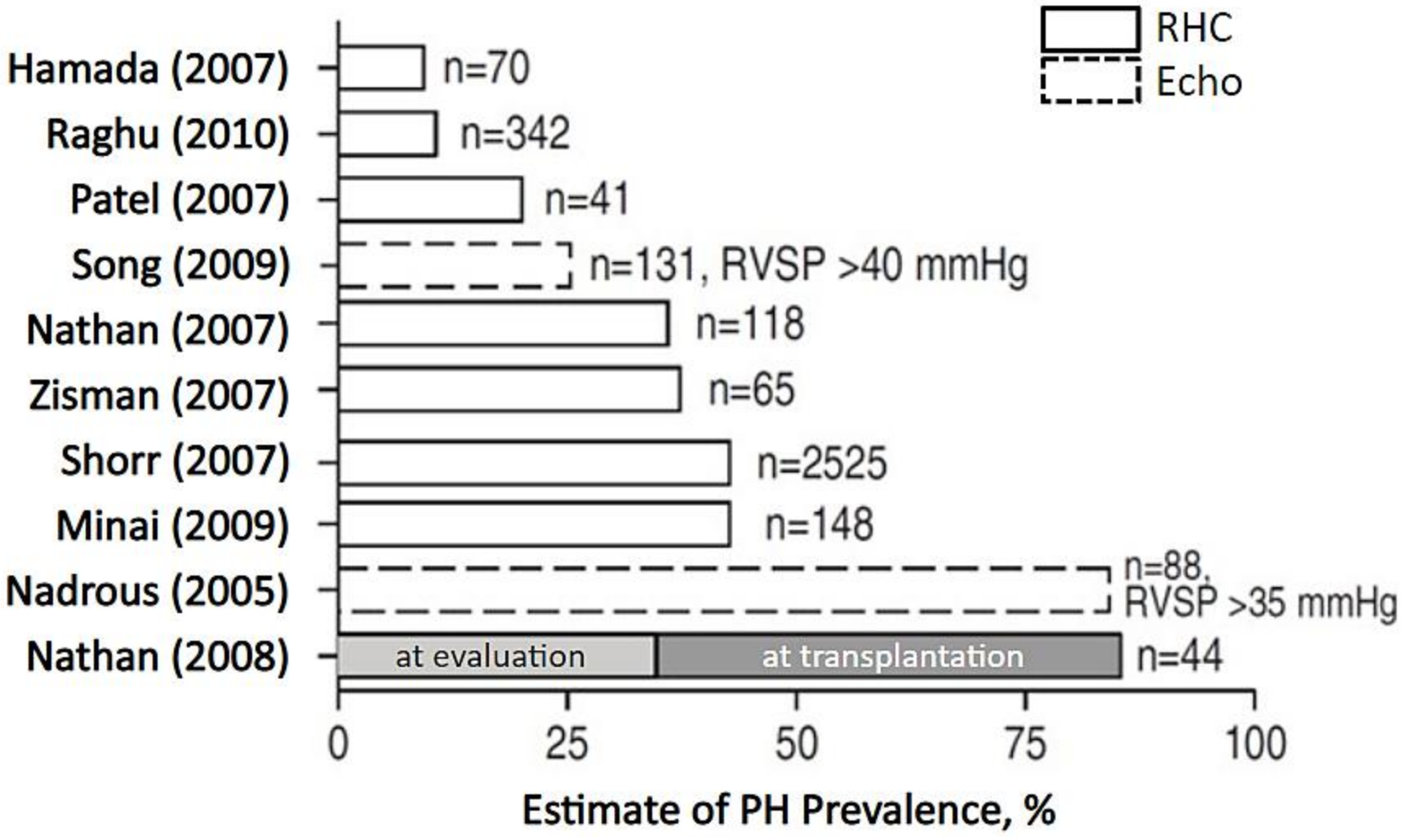

Kovacs G et al, Am J Respir Crit Care Med. 2018 Oct

# IPF -PH





# Επιπολασμός

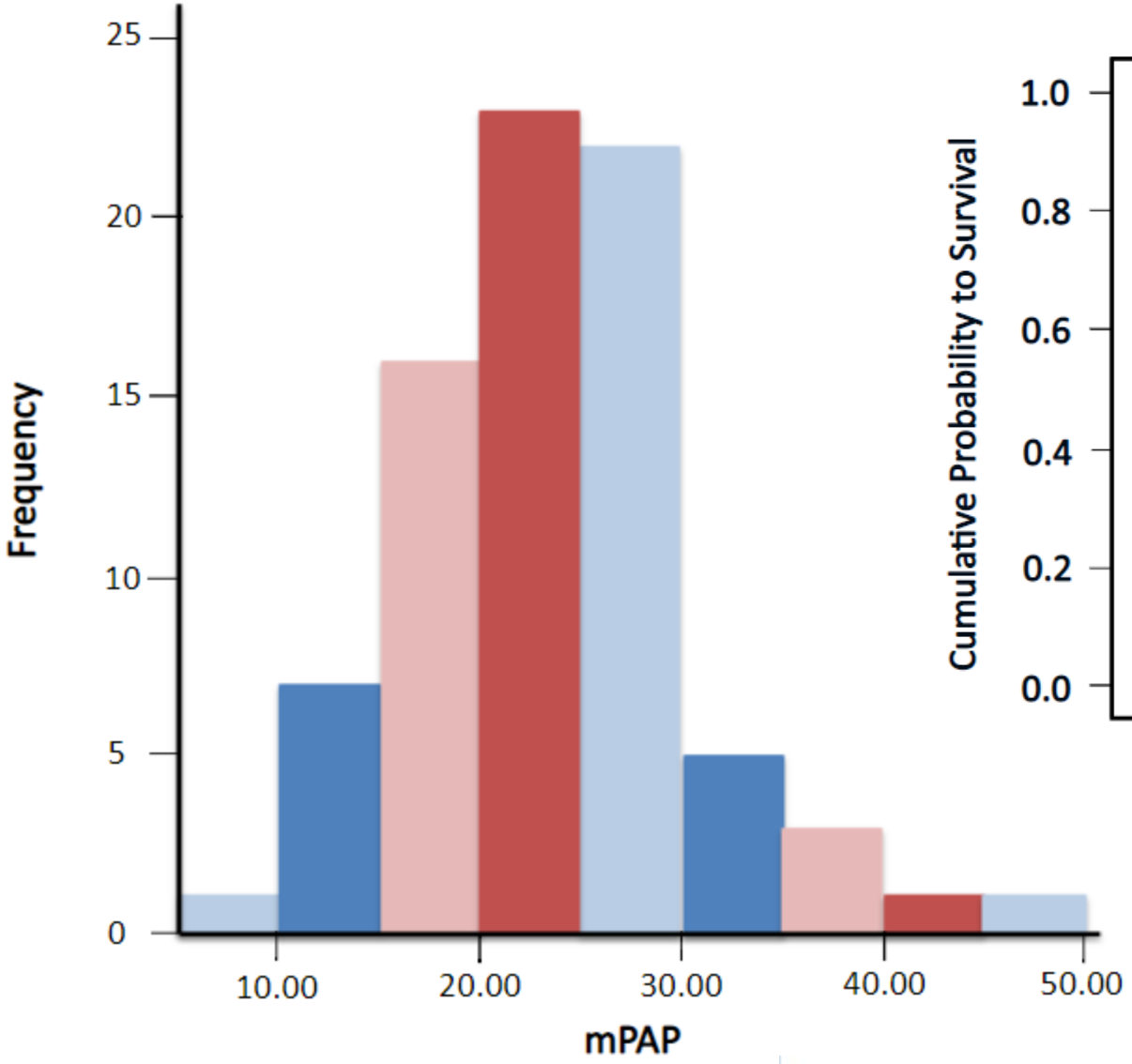


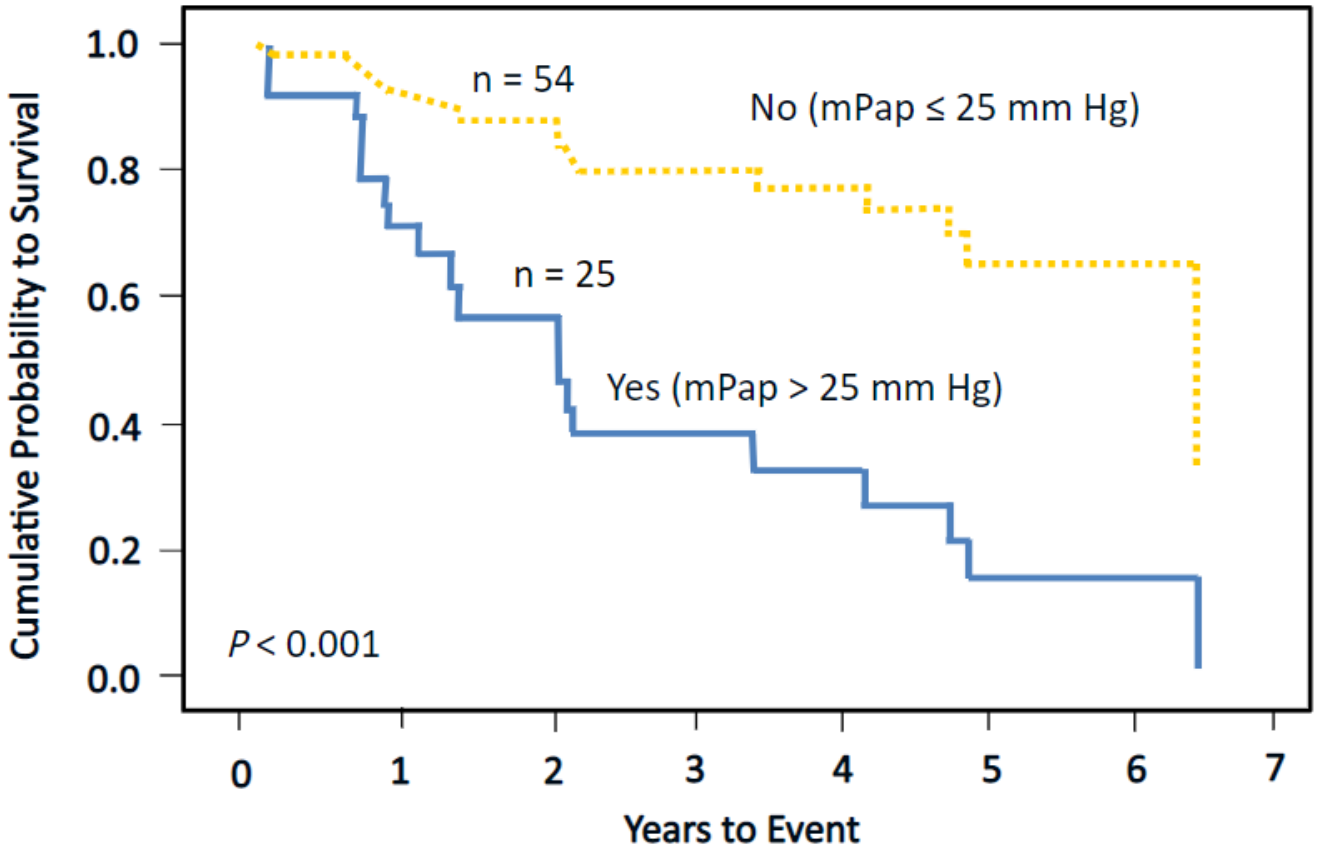

**5-86%**

**30-50%**

Nathan SD, Cottin V. *Eur Respir Monogr.* 2012;57:148–160.

# Κατανομή mPAP - Προγνωστική σημασία




Lettieri et al. Chest 2006. 129:746-752

# Μελέτες IPF-PH με αγγειοδιασταλτική ειδική αγωγή

| | Disease type | Study design | Number of patients | Therapy | Outcomes | Notes | Findings |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Olschewski et al (1999)[33] | Lung fibrosis | Open-label | Eight total, one with IPF | Inhaled NO and epoprostenol; intravenous epoprostenol | Inhaled prostanoids increased gas exchange | .. | Positive |
| Ghofrani et al (2002)[34] | ILD | Open-label | 16 total, seven with IPF | Sildenafil or epoprostenol | Sildenafil increased V/Q mismatch and oxygenation saturation; epoprostenol worsened V/Q | .. | Positive |
| Krowka et al (2007)[35] | IPF | RCT | 51 | Inhaled iloprost | No differences for 6MWT, NYHA functional class, dyspnoea score, and exercise oxygen saturation | Abstract only | Negative |
| Gunther et al (2007)[36] | IPF | Open-label | 12 | Bosentan | No worsening of gas exchange | .. | Equivocal |
| Collard et al (2007)[37] | IPF | Open-label | 14 | Sildenafil | 57% had improved 6MWT by ≥20% | .. | Positive |
| Minai et al (2008)[38] | ILD | Retrospective | 19 total, eight with IPF | Epoprostenol (n=10) and bosentan (n=9) | 79% had improved 6MWT by >50 m | .. | Positive |
| Zisman et al (2010)[39] | IPF | RCT | 180 | Sildenafil | No increase in 6MWT by ≥20%, but QOL and oxygen saturation increased | .. | Equivocal |
| Jackson et al (2010)[40] | IPF | RCT | 29 | Sildenafil | No difference in 6MWT or Borg Dyspnea Scale | .. | Negative |
| Raghu et al (2013)[41] | IPF | RCT | 492 | Ambrisentan | Terminated early because of an absence of efficacy in TTCW | .. | Negative |
| Hoeper et al (2013)[42] | ILD | Open-label | 22 total, 13 with IPF | Riociguat | Increased cardiac output and decreased PVR; no decrease in mPAP | .. | Positive |
| Zimmerman et al (2014)[43] | ILD | Open-label, observational | Ten total, six with IPF | Sildenafil (n=5) and tadalafil (n=5) | Increased cardiac output and decreased PVR; no change in 6MWT and BNP | .. | Equivocal |
| Corte et al (2014)[44] | ILD | RCT | 60 total, 46 with IPF | Bosentan | Unchanged haemodynamics, symptoms, and NYHA functional class | .. | Negative |
| Saggar et al (2014)[45] | ILD | Open-label | 15 total, eight with IPF | Treprostinil | Improved haemodynamics without hypoxaemia | .. | Positive |
| Raghu et al (2015)[46] | IPF | RCT | 117 | Ambrisentan | Unchanged haemodynamics | .. | Negative |
| Hoeper et al (2015)[47] | ILD | Retrospective registry review | 151 total, 113 with IPF | Various drugs | Improved 6MWT and NYHA functional class | Poor survival in ILD-PH | Positive |
| RISE-IIP (NCT02138825) | IPF | RCT | 147 | Riociguat | Terminated early for harm | To be published | Negative |

| | Disease type | Study design | Number of patients | Therapy | Outcomes | Notes | Findings |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Olschewski et al (1999)[33] | Lung fibrosis | Open-label | Eight total, one with IPF | Inhaled NO and epoprostenol; intravenous epoprostenol | Inhaled prostanoids increased gas exchange | .. | Positive |
| Ghofrani et al (2002)[34] | ILD | Open-label | 16 total, seven with IPF | Sildenafil or epoprostenol | Sildenafil increased V/Q mismatch and oxygenation saturation; epoprostenol | .. | Positive |

| RCTs | Φάρμακο | Έτος | Καταληκτικό σημείο | Έκβαση |
|---|---|---|---|---|
| BUILD-1: RCT | bosentan | 2008 | 6MWD | Αρνητική |
| BUILD-3 | bosentan | 2011 | Time to IPF worsening or death | Αρνητική |
| (ARTEMIS-IPF) RCT | ambrisentan | 2013 | Time to IPF<br>disease progressio | *Διακοπή* |
| The STEP-IPF Trial | sildenafil | 2010 | 6MWD≥20% | Αρνητική |
| The RISE-IIP study | riociguat | 2017 | 6MWD | *Διακοπή* |
| MUSIC | macitentan | 2013 | %change in FVC | Αρνητική |
| Iloprost (DB01088)<br>Inhaled Iloprost in Adults With Abnormal Pulmonary Pressure and Associated With Idiopathic Pulmonary Fibrosis | Inhaled iloprost | 2007 | 6MWD | Αρνητική |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Negative |
| | | | | | | | Equivocal |
| | | | | | | | Positive |
| | | | | | | | Positive |
| | | | | | | | Equivocal |
| | | | | | | | Negative |
| | | | | | | | Negative |
| | | | | | | | Positive |
| | | | | | | | Equivocal |
| | | | | | | | Negative |
| | | | | | | | Positive |
| | | | | | | | Negative |
| | | | | | | | Positive |
| RISE-IIP (NCT02138825) | IPF | RCT | 147 | Riociguat | Terminated early for harm | To be published | Negative |

# Αποκατάσταση

## The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial

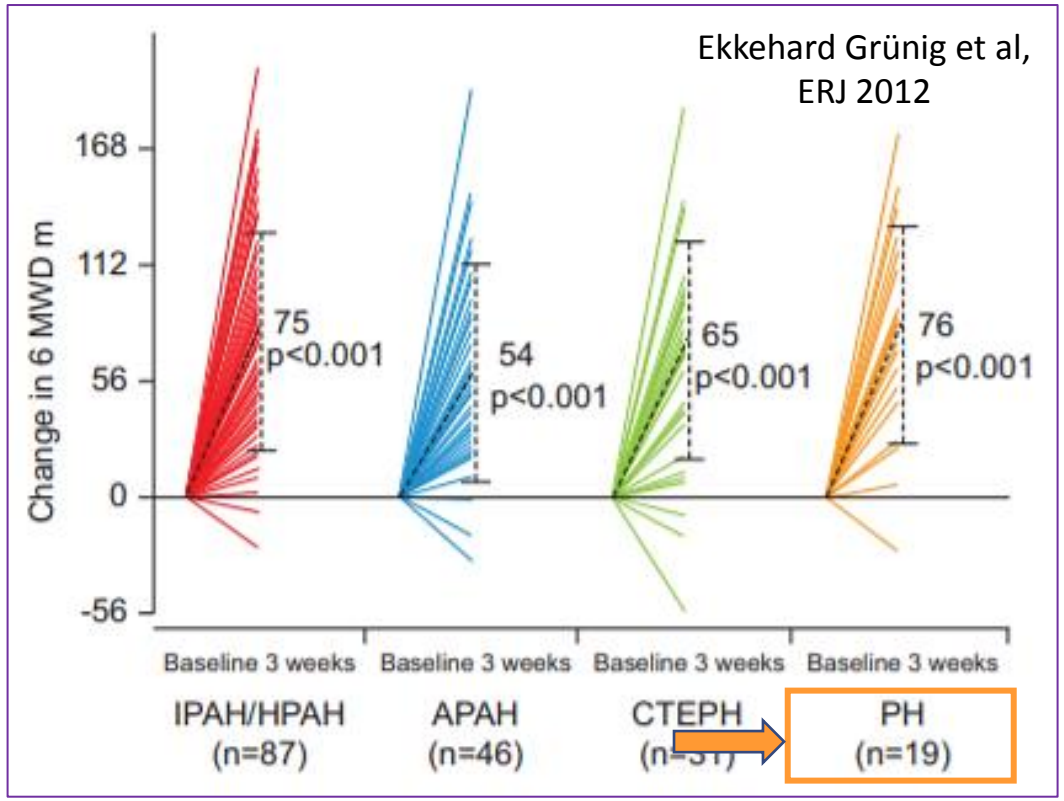
**Table 6** Stepwise multiple linear regression model for change in 6MWD following intervention

| | B | SE of B | Standardised β | p Value | $R^2$ (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Change from baseline to 9 weeks | | | | | |
| Constant | 58.468 | 21.572 | | **0.008** | |
| Group | 36.595 | 11.722 | −0.296 | **0.002** | |
| Baseline 6MWD (m) | −0.141 | 0.045 | 0.297 | **0.002** | 15 |
| Change from baseline to 6 months | | | | | |
| Constant | −12.182 | 36.166 | | 0.737 | |
| PASP (mm Hg) | −1.544 | 0.637 | −0.266 | **0.018** | 13 |
| FVC (mL) | 0.021 | 0.010 | 0.224 | **0.044** | |

p Values <0.05 were considered statistically significant.
6MWD, six-minute walk distance; B, unstandardised coefficient; Group, exercise versus usual care with usual care group as reference category; PASP, pulmonary artery systolic pressure; $R^2$, R square—proportion of variation in change in 6MWD explained by the model.

Dowman LM et al, Thorax 2017

## Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension

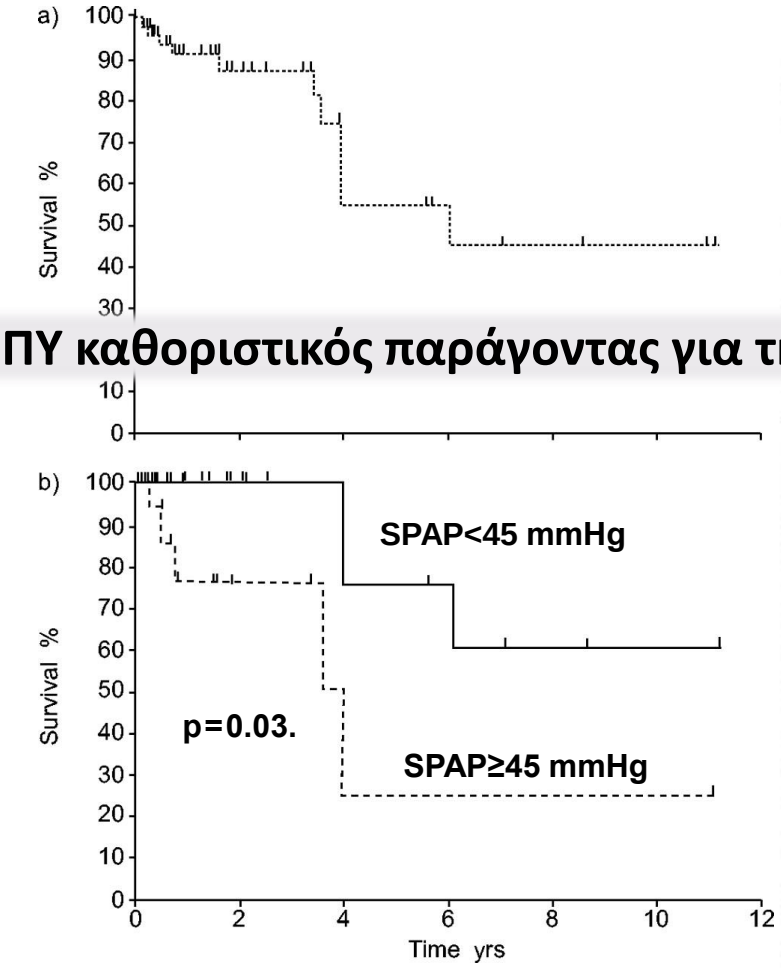


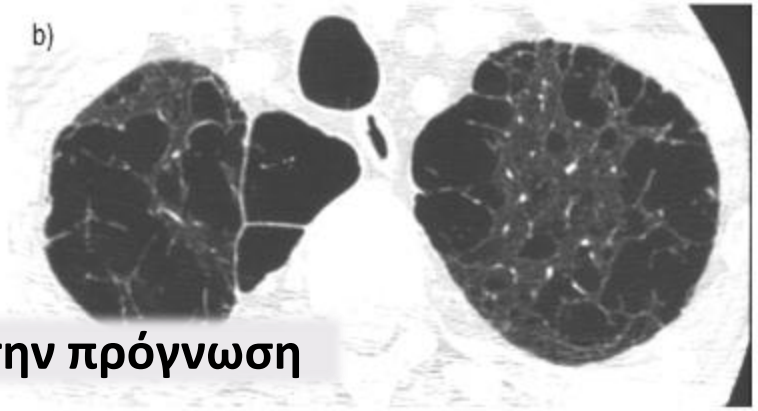

pulmonary hypertension due to respiratory or left heart diseases

Pirfenidone και Nintedanib?

# CPEF-PH

**Prevalence: 28-80% by echo, 68% by RHC**

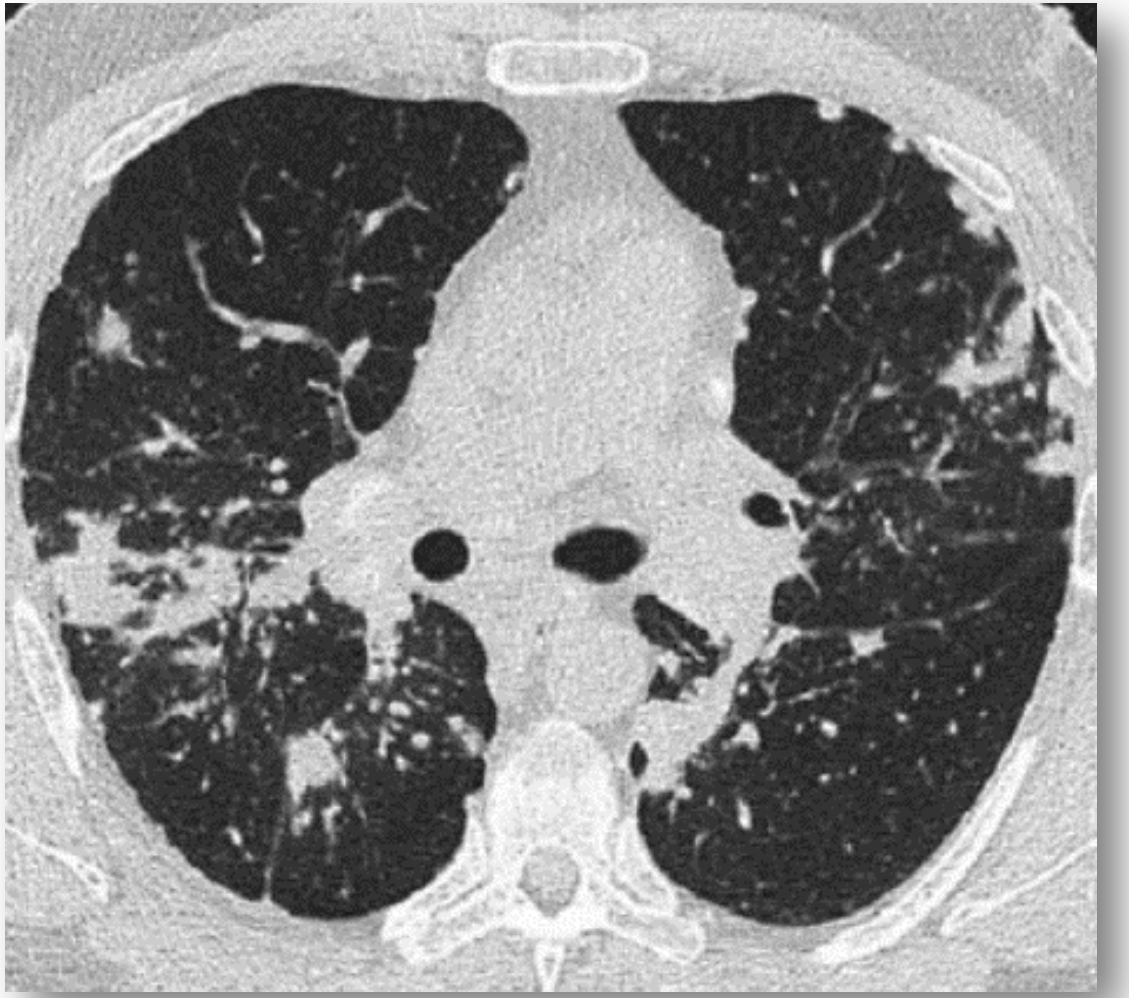


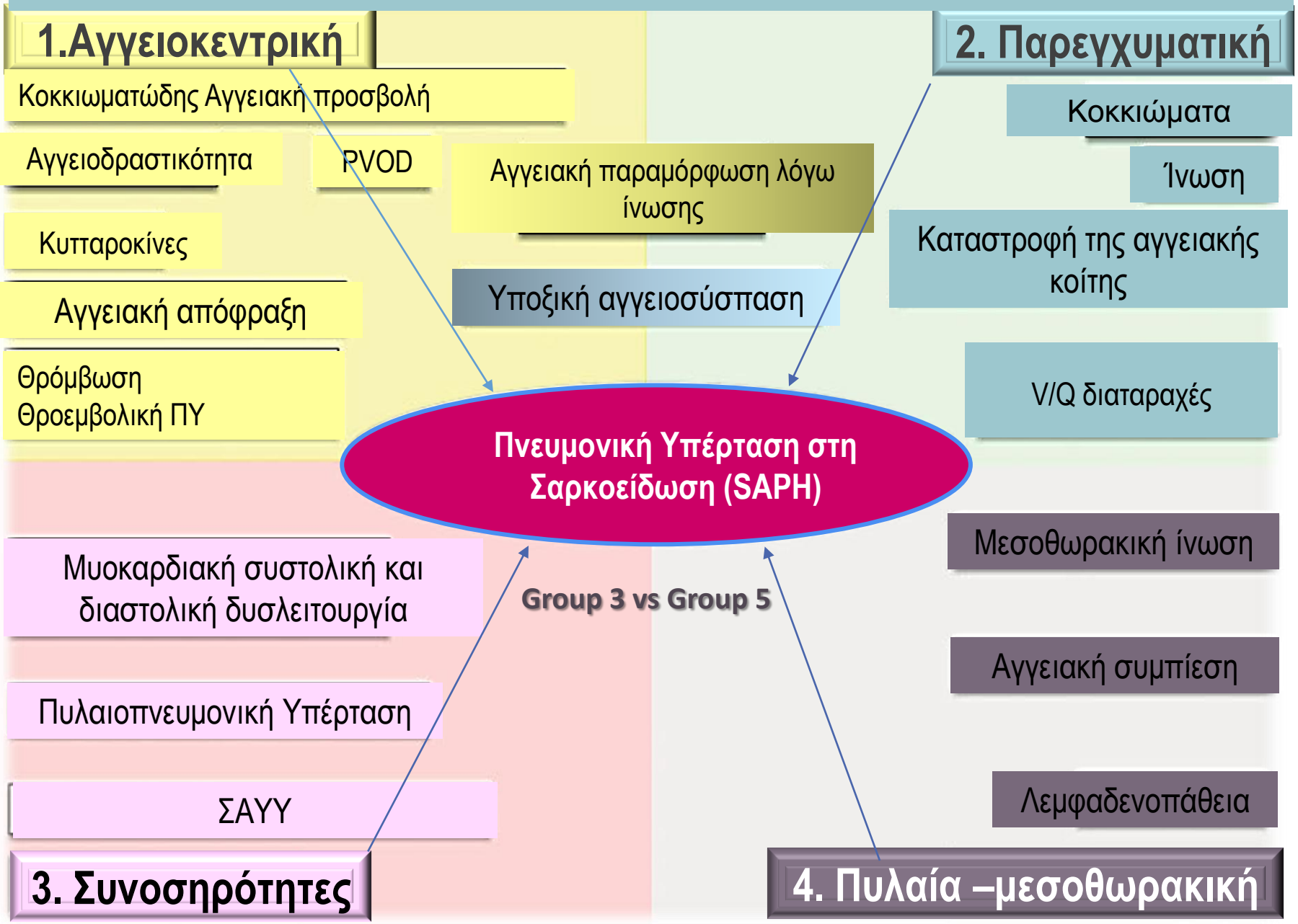
**Η παρουσία ΠΥ καθοριστικός παράγοντας για την πρόγνωση**

V. Cottin et al. Eur Respir J 2005;26:586-593

# Sarcoidosis PH- SAPH



# Πολυπαραγοντική SAPH



# SAPH

6-20%

Συχνή (75%)

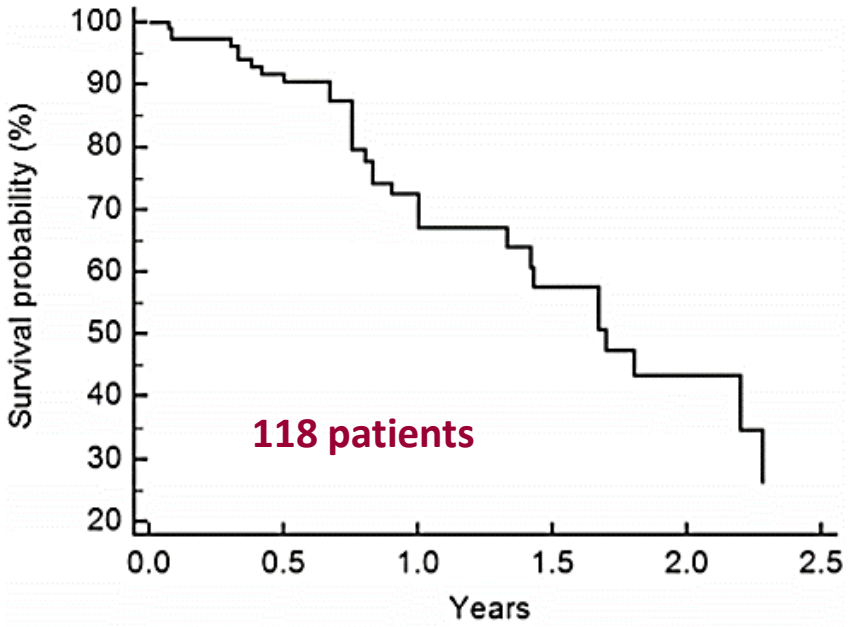
σε «προχωρημένη σαρκοείδωση»

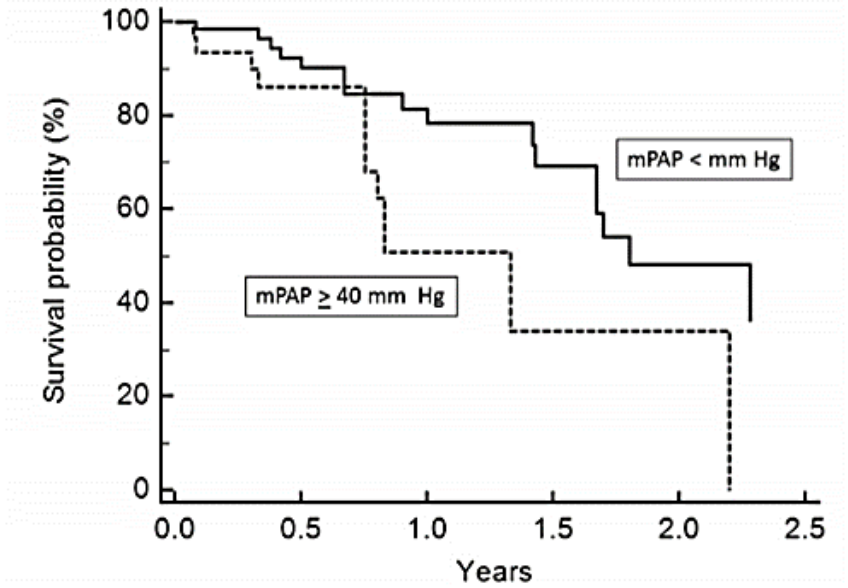
*AF Shorr et.al. -ERJ 2005*

**Table 1**
Features of 176 patients with SAPH.

| | N | SAPH |
|---|---|---|
| Number | | 176 |
| Age | | 58 (34,81)[a] |
| Female:Male | | 125:51 (71%:19%)[b] |
| White/Black/Asian/Middle Eastern | | 57:96:5:19 (32%:55%:3%:11%) |
| RA, mm Hg | 165 | 5 (0,21)[a] |
| sPAP, mm Hg | 176 | 55 (35, 109)[a] |
| dPAP, mm Hg | 175 | 22 (7, 65)[a] |
| mPAP, mm Hg | 176 | 35 (25, 62)[a] |
| PAWP, mm Hg | 176 | 10 (1,15)[a] |
| Cardiac Output | 160 | 5.3 (2, 10.3)[a] |
| Cardiac Index | 130 | 2.82 (1.2, 5.04)[a] |
| PVR | 160 | 5.49 (1.85, 20.49)[a] |
| FVC % predicted | 168 | 60 (19, 132)[a] |
| $FEV_1$% predicted | 169 | 54 (22, 119)[a] |
| $FEV_1$/FVC % | 167 | 74 (21, 98)[a] |
| DLCO % predicted | 139 | 37 (13, 94)[a] |
| Chest X-ray Scadding stage | | |
| 0 | 7 | 7 |
| 1 | 4 | 4 |
| 2 | 12 | 12 |
| 3 | 23 | 23 |
| 4 | 89 | 89 |
| Six-minute walk test results [a] | | |
| Distance walked (m) | 142 | 305 (11,610)[a] |
| End of walk Borg | 142 | 4 (0,10)[a] |
| End of walk oxygen saturation (%) | 142 | 90 (47, 100)[a] |
| Change in saturation during walk | 142 | −5 (−50, 10)[a] |

***Baughman et.al. Respir Med. 2018 Jun,***
***Clinical features of sarcoidosis associated pulmonary hypertension: Results of a multi-national registry.***




## Initial Results of the Prospective Registry of Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension (ReSAPH)

*first serious event defined as hospitalization, transplant, or death with a median time to first serious event of 1.7 years (p<0.0225)/ time until death or transplant (p<0.0144)*

*Initial Results of the Prospective Registry of Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension (ReSAPH)*

*R.P. Baughman*

# SAPH

Chest HRCT+V/Q lung scan
±pulmonary angiogram

**PH λόγω αγγειακής συμπίεσης;**

ΝΑΙ

**18-F-FDG-PET**

ΠΡΟΣΛΗΨΗ

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΟΧΙ ΠΡΟΣΛΗΨΗ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ+/- ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ STENT

No haemodynamic improvement

ΟΧΙ

mPAP >35 mmHg
or 25–35 mmHg
with CI <2.5 $L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$

No:
mild pulmonary hypertension

Symptomatic treatment

ΣΟΒΑΡΗ ΡΗ

**ΑΓΓΕΙΟΔΙΑ-ΣΤΑΛΤΙΚΗ ΕΙΔΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

No haemodynamic improvement

Referral to lung transplant centre

Semin Respir Crit Care Med. 2017
Shlobin OA, Baughman RP.

# Θεραπεία SAPH

| | Μελέτη / No of pts | Θεραπεία | Έκβαση |
|---|---|---|---|
| Preston et al, Chest 2001 | Προοπτική / 8 | iNO, iv EPO, CCB | Βραχυ ↓PVR, mPAP, μακρο iNO |
| Milman N etal | Αναδρομική /8 | sildenafil | ↓PVR, mPAP |
| Boucly et al , ERJ 2017 | | ERA-60, PDE-5i-20 i.v. Epoprostenol-2 Inhaled iloprost-1 ERA+PDE-5i-12 ERA+prostanoid -2 | ↓PVR, mPAP<br>Χωρίς μεταβολή 6MWT Παρόμοια επιβίωση με ομάδα που έλαβε μόνο ανοσοκ/κη αγωγή |
| Barnet et al, Chest 2009 | Αναδρομική /22 | Sildenafil-9 pts, bosentan- 12 pts, IV epoprostenol | ↓PVR, mPAP<br>↑6MWT, WHO- FC |
| Baughman et al, Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2009 | Προοπτική/15 | Inhaled Iloprost | ↓PVR, mPAP<br>↑6MWT, SGRQ |
| Baughman et al, Chest 2014 | RCT/35 | Bosentan | ↓PVR, mPAP<br>Χωρίς μεταβολή 6MWT |
| Judson et al, Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2011 | RCT/21 | Ambrisentan | Χωρίς μεταβολή 6MWT, δύσπνοια |
| Keir et al, Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2014 | Αναδρομική /33 | PDE-5i, ERA, combo | ↑6MWT, ↑TAPSE |

# ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΥΠΟΑΕΡΙΣΜΟΥ

- **Κυψελιδική υποξία → υποξική αγγειοσύσπαση θεωρείται ο κύριος μηχανισμός**
- **Σύνδρομο παχυσαρκίας υποαερισμού (OHS-Obesity Hypoventilation Syndrome)**

  **Αυξανόμενος επιπολασμός PH έως και >58%**

- **Συνδυαζόμενο με ΣΑΥΥ- OSA overlap sd, COPD**

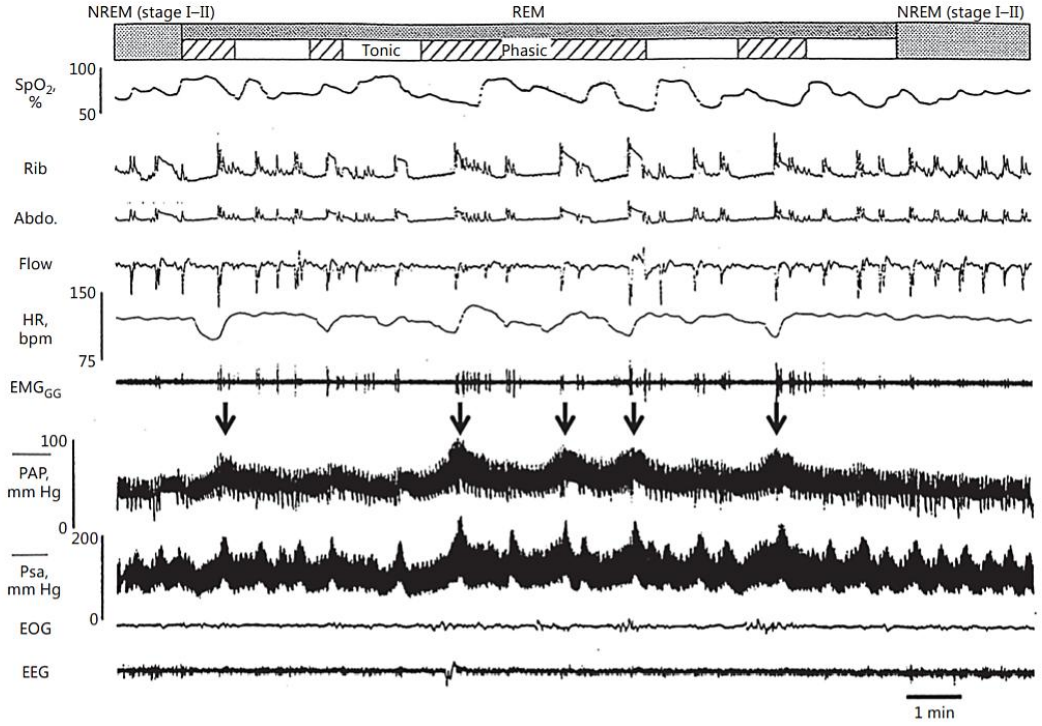
**Η PH πιο σπάνια και πιο ήπια σε αμιγή OSA 20-30%.**

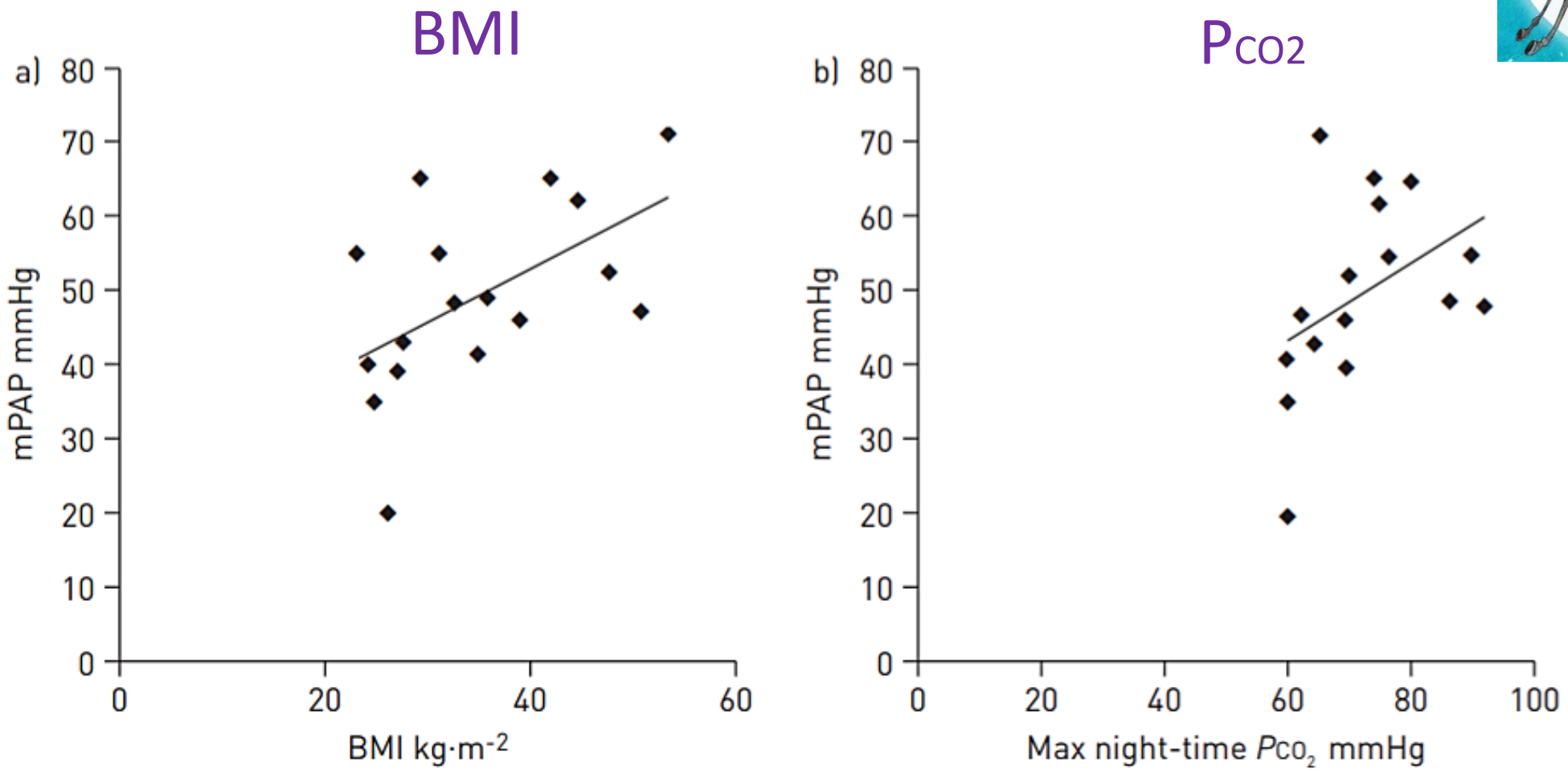
**Συσχέτιση με ημερήσια ↓PO2, ↑PCO2,↑BMI,**

**Σημαντικός ρόλος συννοσηροτήτων**

**(LHD, COPD, CTEPH)**

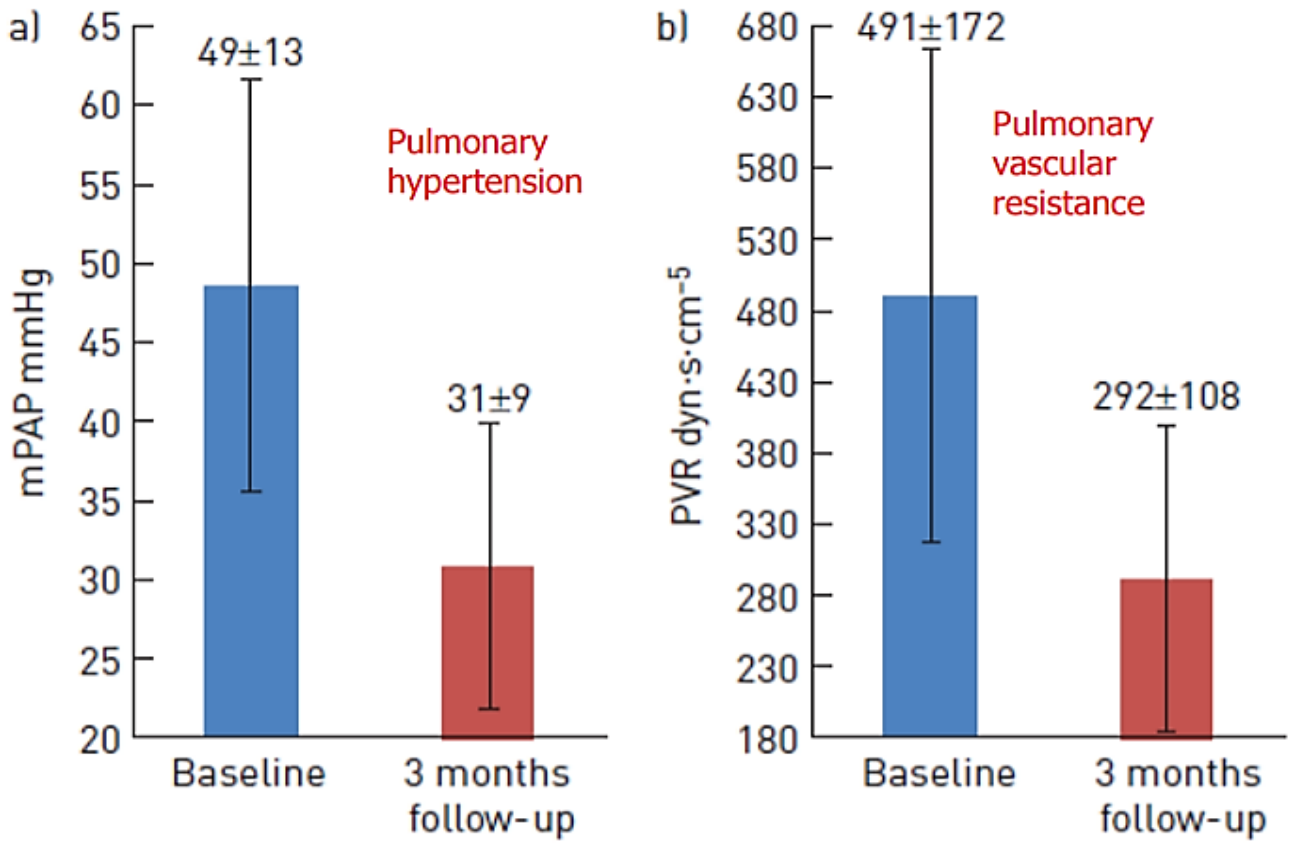
- **PO2/ PCO2/ Ph/ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ**





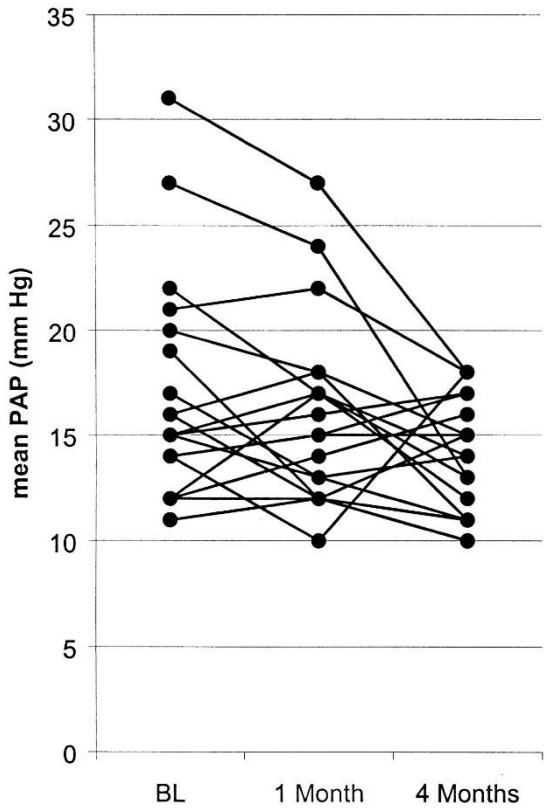

Held M ,Eur Respir J 2014; 43: 156–165

# NIV

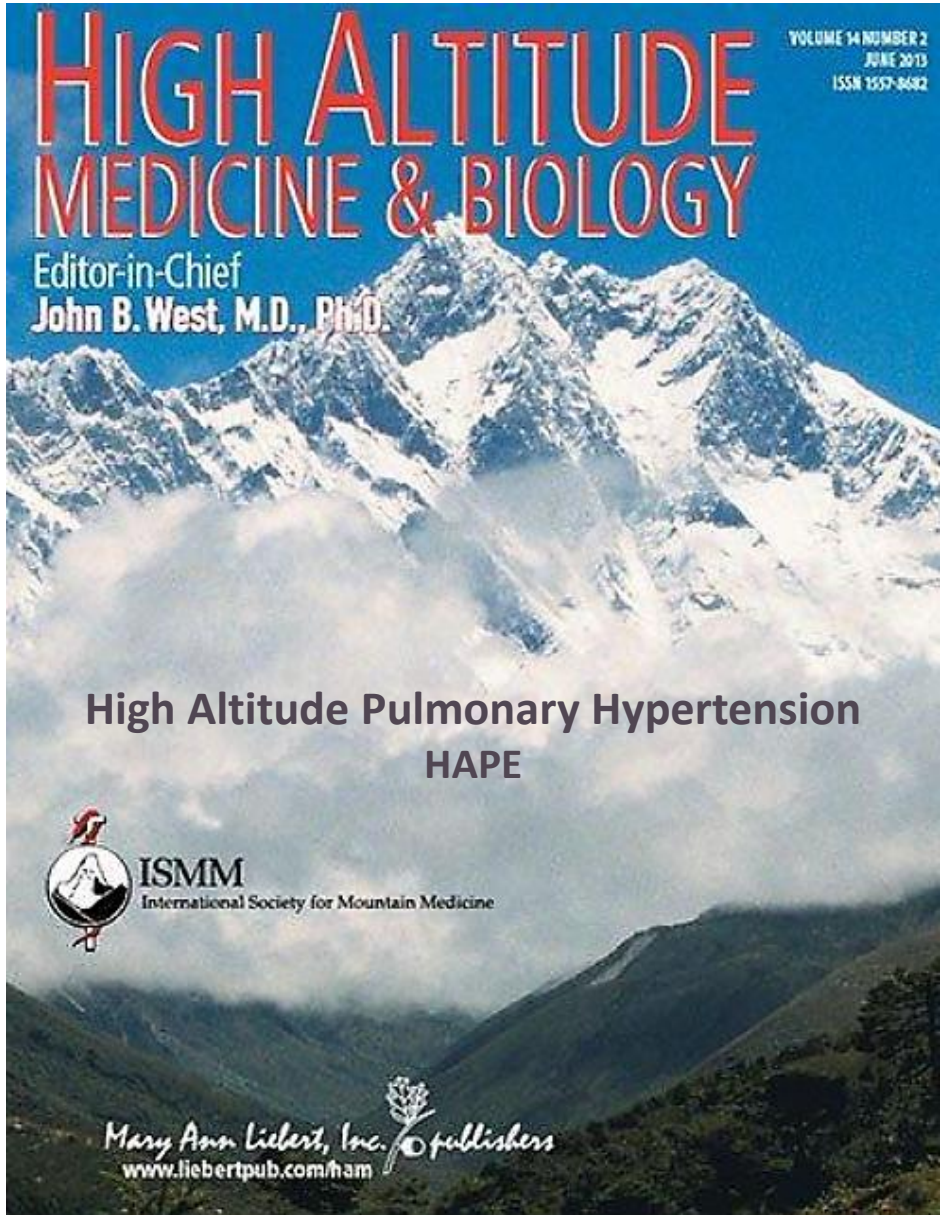



Held M ,Eur Respir J 2014; 43: 156–165

CPAP on mPAP in 20 patients with OSA

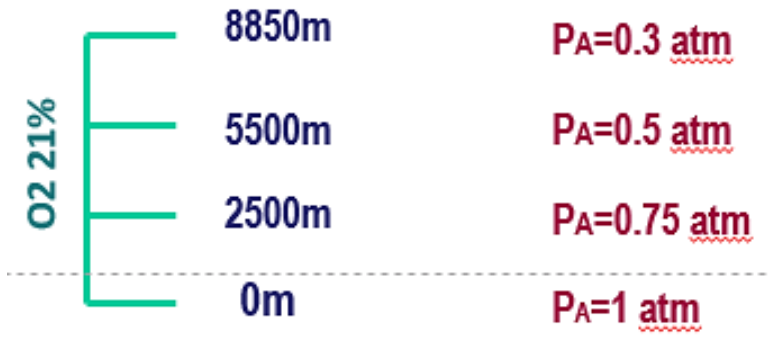



Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Am J Respir Crit Care Med 2002



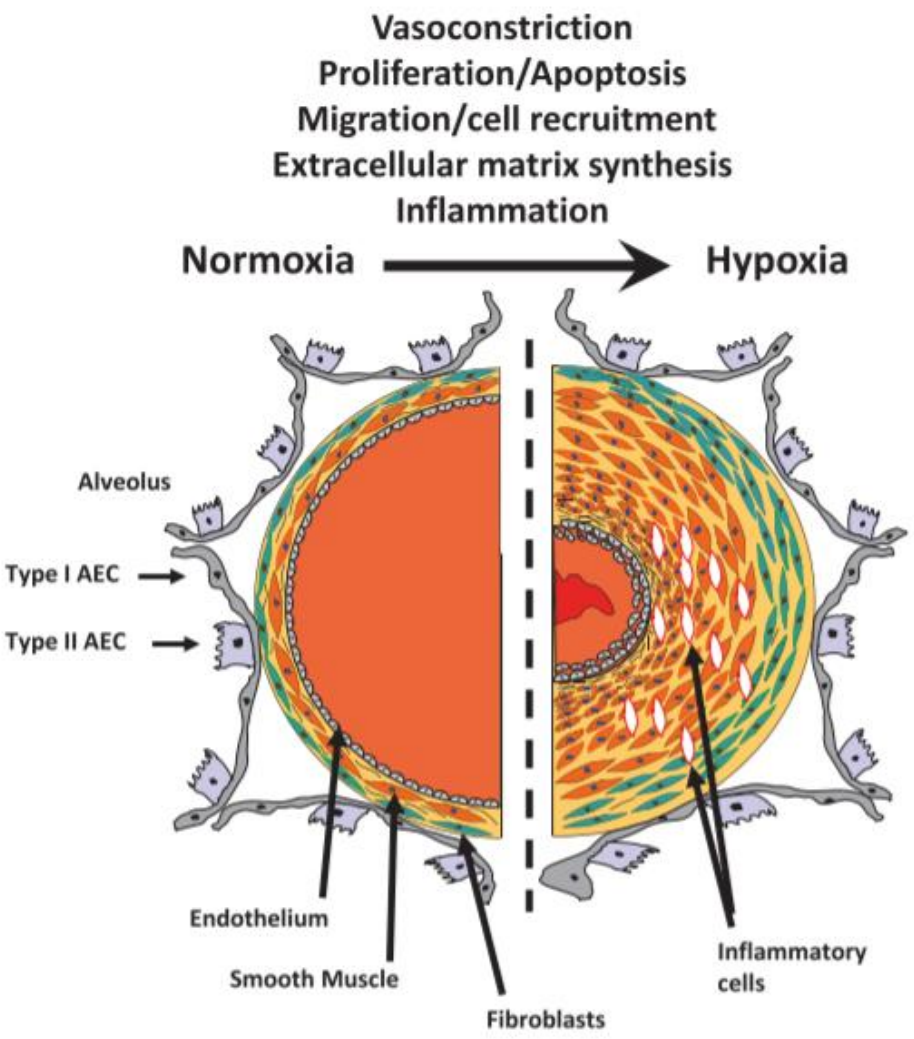

## Κατηγοριοποίηση υψομέτρου

| Altitude category | Height above sea level |
|---|---|
| (I) Moderate altitude | 1500–2500 m |
| (II) High altitude **>2500m** | 2500–3500 m |
| (III) Very high altitude | 3500–5800 m |
| (IV) Extremely high altitude | >5800 m |




- **140 εκ. κατοίκους/ 40 εκ. επισκέπτες**
- **Επιπολασμός HAPH 5-23%**
- **Ιμαλάια/ Άνδεις/ Βραχώδη όρη**
- **Ορισμός: HAPH όταν mPAP >30mmHg**

International Society of Mountain Medicine




## CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS

### Vasomotor tone

| | |
|---|---|
| ROS | $PGI_2$ |
| TRPC6 | NO-sGC-cGMP axis |
| K- and Ca-channels | Endothelin |
| Rho kinase | Serotonin |

### Abnormal proliferation

HIF
Growth factors (PDGF, FGF)
Metabolic changes
Matrix metalloproteinases

### Inflammation/recruitment

| Cytokines and chemokines | Adhesion molecules |
|---|---|
| IL-1b and IL-6, | ICAM |
| CCL2(MCP-1), | VCAM |
| CXCL12(SDF-1), | ELAM |
| CCL5(RANTES), | |
| GM-CSF, | |
| CD40L | |

### Epigenetics

HADC: Class 1
MicroRNAs: eg miR17, miR21, miR124, miR145, miR210
.

Αγγειοσύσπαση + Αναδιαμόρφωση + Ερυθροκυττάρωση

# Θεραπεία- Αναστρεψιμότητα

- **Κάθοδος σε χαμηλότερο ύψος:**

**Η HAPE αναστρέφεται σε επανέκθεση σε νορμοξία/ επιστροφή στο επίπεδο της θάλασσας**

- **Sildenafil/ PDE-5inh:** μικρές σειρές
- **Bosentan**

**sPAP, CI, 6MWT, Hgb**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2005 | Aldashev et al. 2005 [46] | Double-blind, randomized, placebo-controlled trial | Patients with high altitude PH ($n = 22$) | Naryn region, Kyrgyzstan (2500–4000 m) | **Sildenafil** | Sildenafil had a significant treatment effect versus placebo in terms of mean PAP (−6.7 mm Hg [95% CI: −11.6 to −1.8]; $p = 0.010$) and 6MWD (+43.5 m [95% CI 13.4 to 72.6]; $p = 0.007$) |
| 2010 | Jin et al. 2010 [47] | Meta-analysis of randomized, controlled trials | Patients with high altitude PH ($n = 218$ [in 10 trials]) | (>2500–5400 m) | **PDE5inh** | PDE5 inhibitors had a significant treatment effect versus control in terms of PASP at rest (weighted mean difference −7.5 mm Hg [95% CI: −10.9 to −4.2]; $p < 0.0001$), and no significant effect on systolic blood pressure and heart rate at rest and during exercise |
| 2012 | Pham et al. 2012 [53] | Double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial | Volunteers ( $n = 15$) | Acute (90 min) normobaric hypoxia equivalent to altitude of ~4300 m | **Bosentan** | Compared with placebo, bosentan blunted the hypoxia-induced rise in PASP by 6.4 mm Hg ($p = 0.063$) and 5.2 mm Hg ( $p = 0.002$) in participants with and without a history of high altitude pulmonary edema, respectively |

# Περιεχόμενα

1. **Χαρακτηριστικά ΠΥ – Παθοφυσιολογικοί μηχανιασμοί**
2. **Αναπνευστικά νοσήματα που εμφανίζουν ΠΥ**
3. **Γενικές Αρχές- Συμπεράσματα**
   - **Υποψία- διερεύνηση PH σε γνωστό αναπνευστικό νόσημα**
   - **Πότε παραπέμπω για RHC**
   - **Πρόγνωση Group 3 με PH- Σύγκριση με άλλες ομάδες**
   - **Αρχές θεραπείας**
   - **Συμπεράσματα**

# Διερεύνηση ΠΥ σε ασθενή με Γνωστό Αναπνευστικό Νόσημα

**ΥΠΟΨΙΑ**

**Συμπτώματα και σημεία**
Δύσπνοια δυσανάλογη, ↑P2, ΗΚΓ,↑BNP-nT proBNP

**PFT's**
DLCO<40%, FVC/DLCO>1.5

**6MWT**
↓απόσταση <250m, σημαντικός αποκορεσμός<88%, Borg↑

**CT**
Έκταση νόσου/
Αυξημένη PA/AO>1

**CPET**

**ΕΝΙΣΧΥΣΗ**

**ECHO**
**TRV max, PASP**
**RV δυσλειτουργία**

**ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ**

**RHC**
**Παραπομπή**

Steven Nathan, Nice 2018

# Διερεύνηση ΠΥ σε ασθενή με Γνωστό Αναπνευστικό Νόσημα

**ΥΠΟΨΙΑ**

**Συμπτώματα και σημεία**
Δύσπνοια δυσανάλογη, ↑P2, ΗΚΓ,↑BNP-nT proBNP

**PFT's**
DLCO<40%, FVC/DLCO>1.5

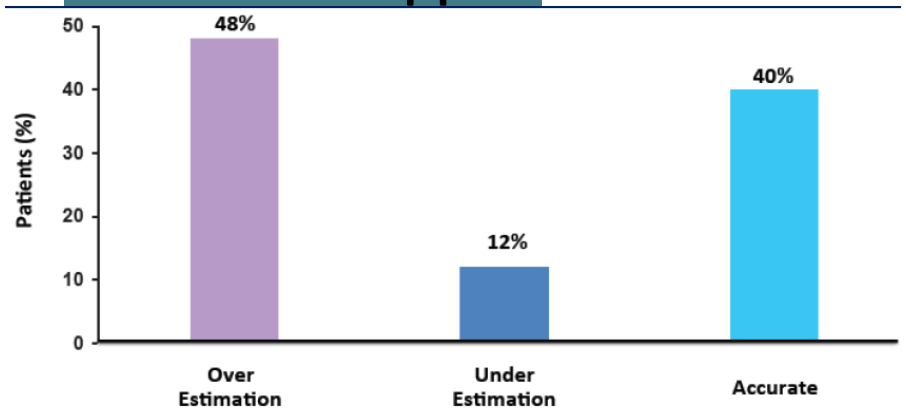
**6MWT**
↓απόσταση <250m, σημαντικός αποκορεσμός<88%, Borg↑

**CT**
Έκταση νόσου/
Αυξημένη PA/AO>1

**CPET**

**ΕΝΙΣΧΥΣΗ**

**ECHO**
**TRV max, PASP**
**RV δυσλειτουργία**




Nathan SD, et al. Respir Med. 2008;102:1305-1310

**ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ**

**RHC**
**Παραπομπή**

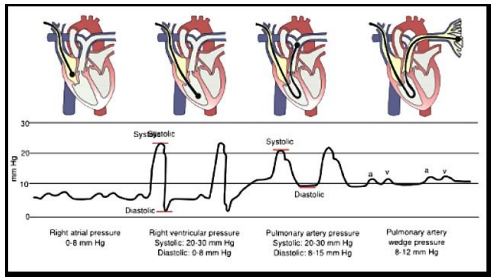
Steven Nathan, Nice 2018

# RHC- Χρόνια πνευμονικά νοσήματα

TABLE 33 Recommendations for pulmonary hypertension due to lung diseases

| Recommendations | Class[a] | Level[b] | Ref.[c] |
|---|---|---|---|
| RHC is not recommended for suspected PH in patients with lung disease, unless therapeutic consequences are to be expected (e.g. lung transplantation, alternative diagnoses such as PAH or CTEPH, potential enrolment in a clinical trial) | III | C | [169] |

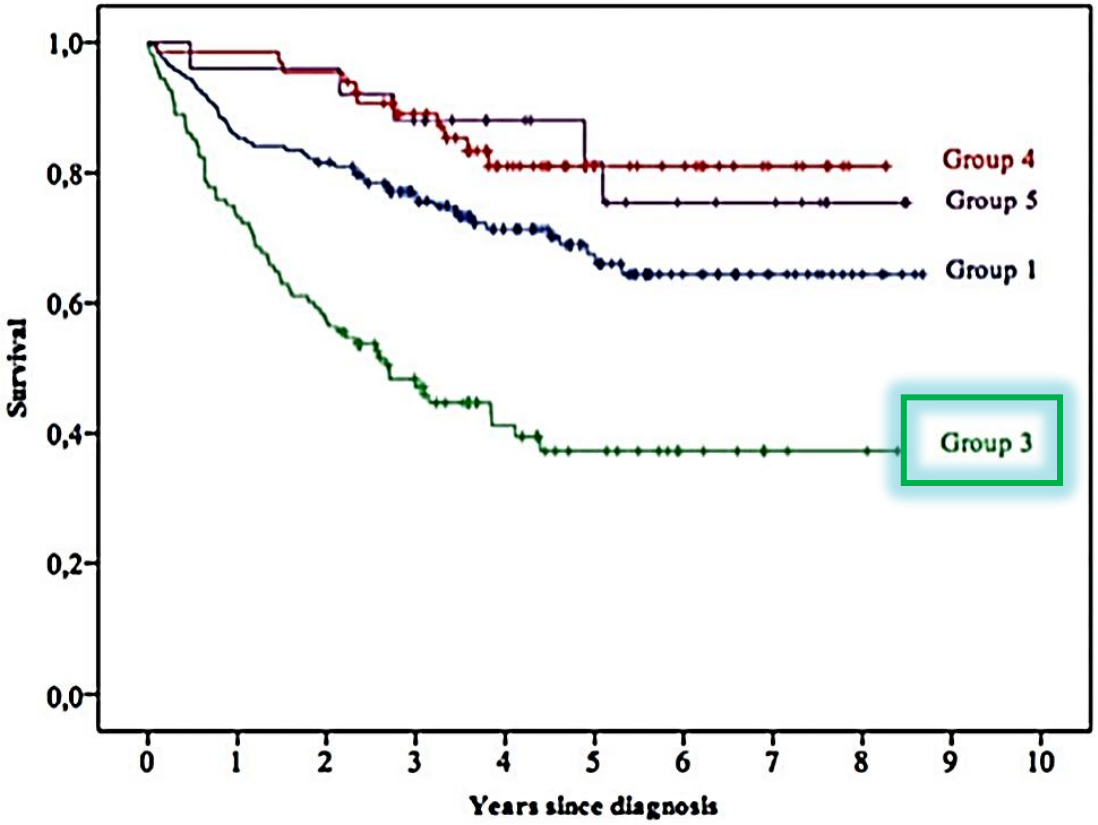
- **RHC** παραμένει το **Gold Standard** για τη διάγνωση PH
- Η υποψία ύπαρξης PH **δεν επιβάλει πάντα** διενέργεια RHC




- **RHC πρέπει να γίνεται**
  - Μεταμόσχευση πνεύμονα- **προμεταμοσχευτικός έλεγχος**
  - Υποψία συνύπαρξης **διαστολικής/συστολικής δυσλειτουργίας LV/ CTEPH**
  - Σοβαρού βαθμού PH- **δοκιμή θεραπείας ή εισαγωγή σε κλινικές μελέτες**
- **RHC θα μπορούσε να γίνει**
  - Κλινική επιδείνωση, δυσανάλογη της βαρύτητας του αναπνευστικού νοσήματος
  - Ανάγκη ακριβούς προγνωστικής εκτίμησης

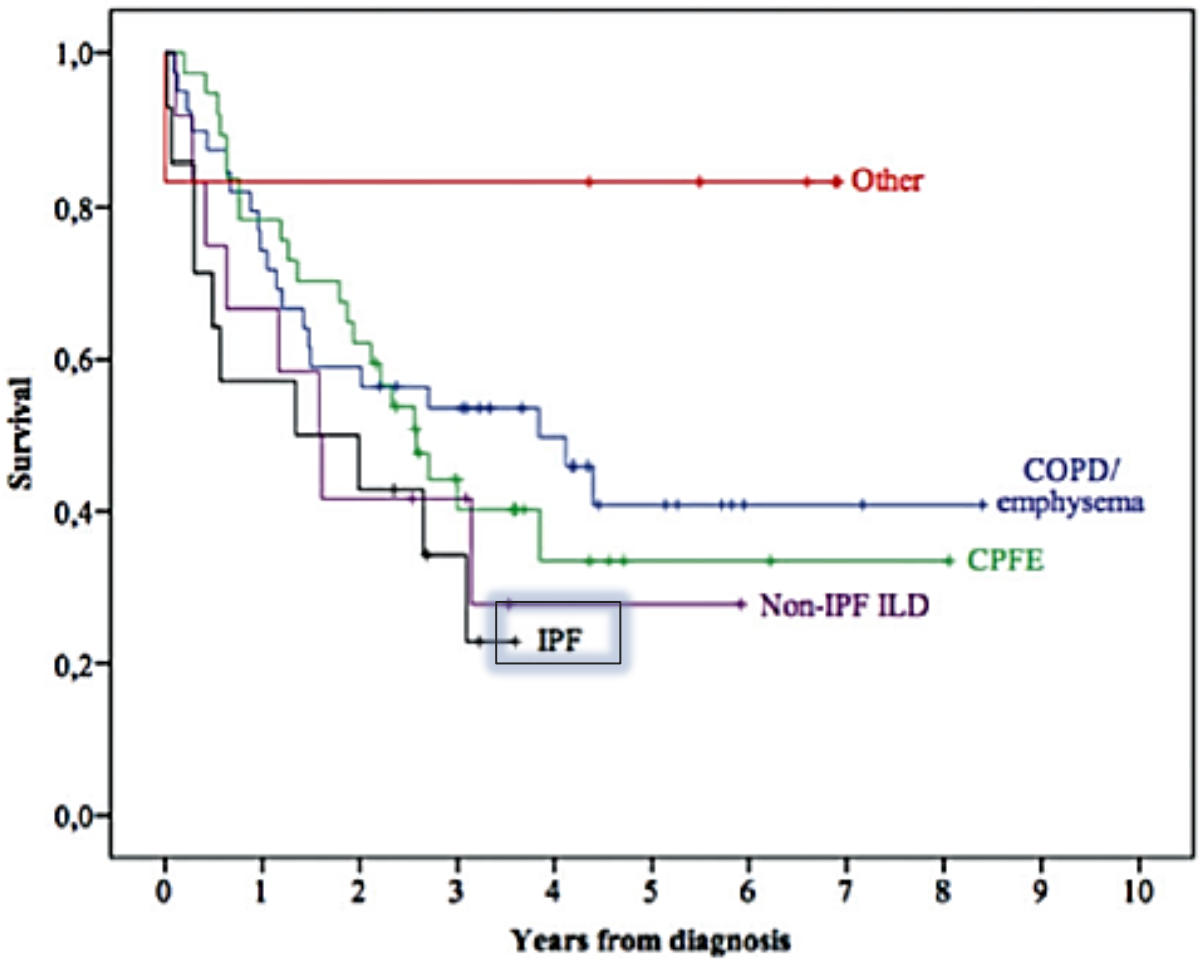
2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

# 1. Σε όλες τις περιπτώσεις η παρουσία ΠΥ σε αναπνευστικό νόσημα συνεπάγεται χειρότερη πρόγνωση




| Numbers at risk | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Group 1 | 164 | 139 | 132 | 125 | 119 | 115 | 115 | 115 | 115 |
| Group 3 | 109 | 79 | 61 | 51 | 47 | 45 | 45 | 45 | 45 |
| Group 4 | 65 | 64 | 61 | 57 | 54 | 53 | 53 | 53 | 53 |
| Group 5 | 25 | 24 | 23 | 22 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |

N Chebib, Pulm Circ 2018




Numbers at risk

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| COPD | 40 | 28 | 21 | 19 | 17 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| CPFE | 37 | 28 | 23 | 16 | 15 | 14 | 14 | 14 | 14 |
| IPF | 14 | 8 | 6 | 4 | | | | | |
| Non-IPF ILD | 12 | 6 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | | |
| Other | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | |

N Chebib, Pulm Circ 2018

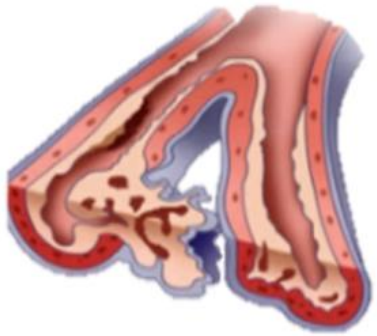
## 2. Βέλτιστη θεραπεία υποκείμενης νόσου/ LTOT σε χρόνια υποξαιμία /Μελέτες συστήνουν αποκατάσταση

Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al.
Am Rev Respir Dis 1985;

Dowman et al. Thorax 2017
The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial

Grunig et al, ERJ 2012
Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension

## 3. Η χρήση φαρμάκων για PAH δε συστήνονται για ΠΥ σε πνευμονικά νοσήματα



ESC/ERS GUIDELINES

| Recommendations | Class[a] | Level[b] |
|---|---|---|
| The use of drugs approved for PAH is not recommended in patients with PH due to lung diseases | III | C |

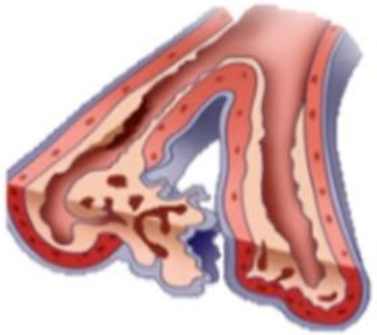
## 4. Μεταμόσχευση

**1. Σε όλες τις περιπτώσεις η παρουσία ΠΥ σε αναπνευστικό νόσημα συνεπάγεται χειρότερη πρόγνωση**

**2. Βέλτιστη θεραπεία υποκείμενης νόσου/**
**LTOT σε χρόνια υποξαιμία /Μελέτες συστήνουν αποκατάσταση**

**3. Η χρήση φαρμάκων για PAH δε συστήνονται για ΠΥ σε πνευμονικά νοσήματα**

**Συστήνεται εξατομίκευση**



ESC/ERS GUIDELINES

| Recommendations | Class[a] | Level[b] |
|---|---|---|
| The use of drugs approved for PAH is not recommended in patients with PH due to lung diseases | III | C |

**4. Μεταμόσχευση**

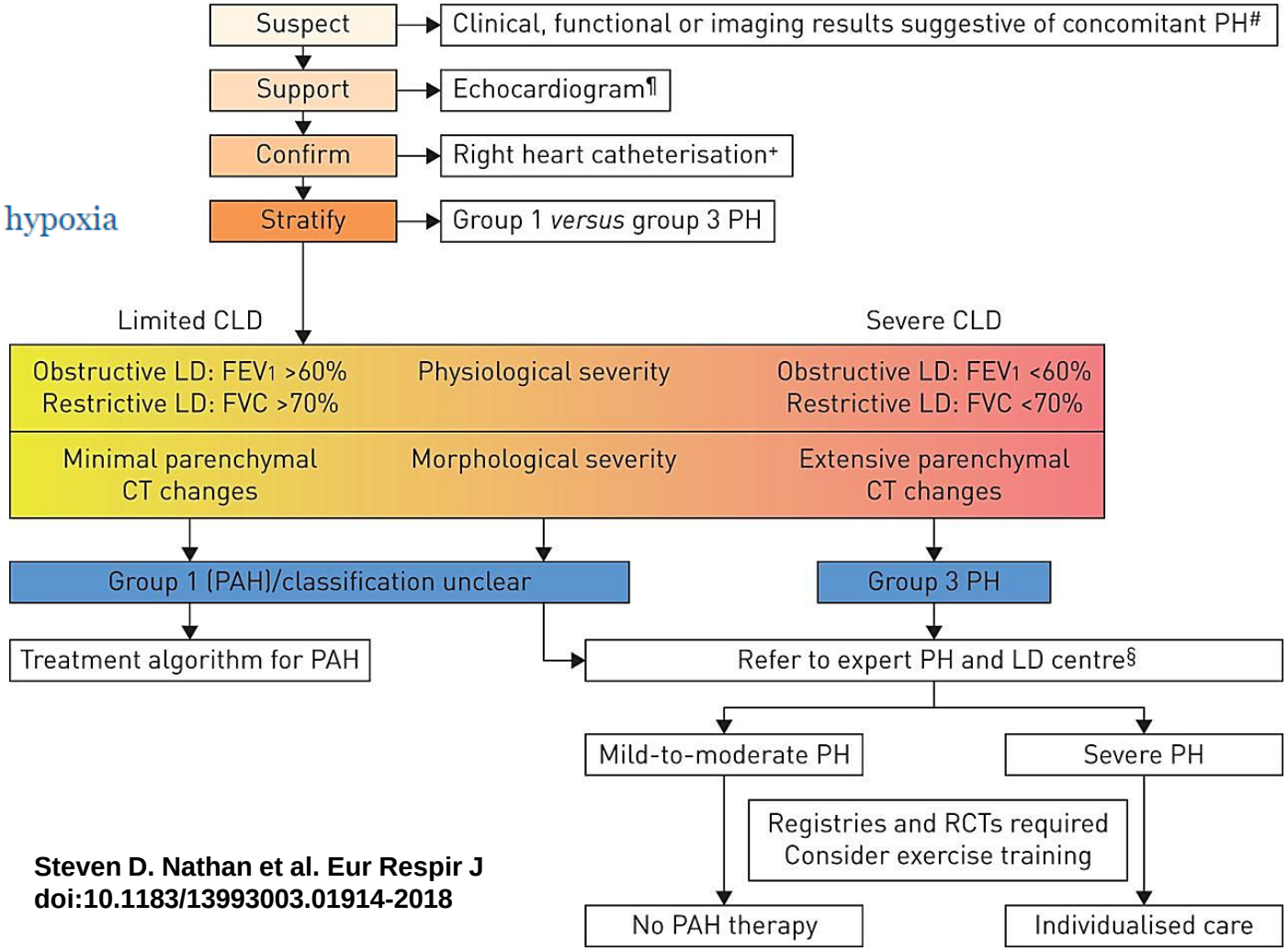
DECEMBER 13, 2018

*ERJ* Early View

Series

Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia

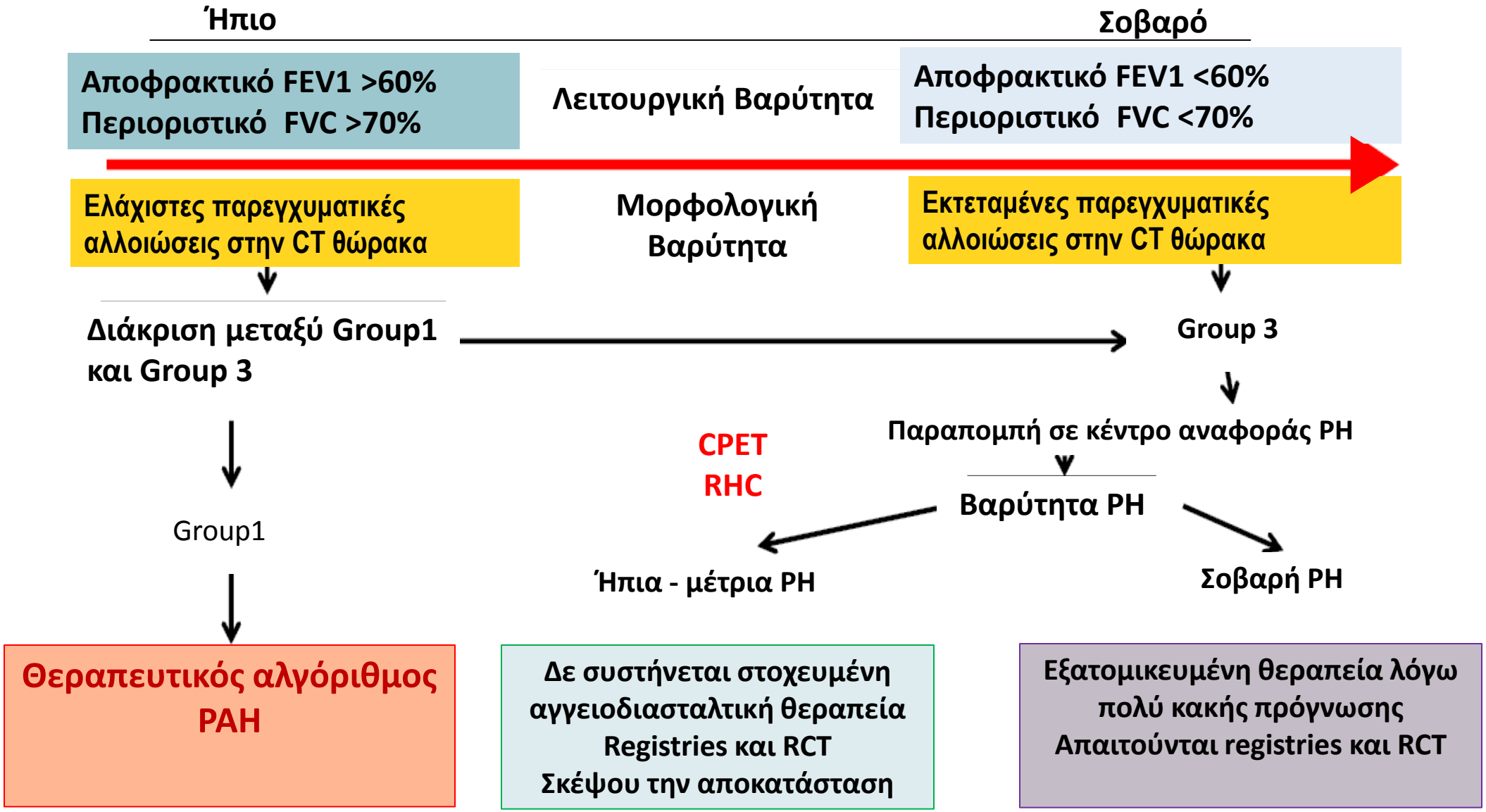
**Evaluation of pulmonary hypertension (PH) in chronic lung disease (CLD).**




**Steven D. Nathan et al. Eur Respir J**
**doi:10.1183/13993003.01914-2018**

©2018 by European Respiratory Society

# Αντιμετώπιση PH σε έδαφος αναπνευστικού νοσήματος



Καλά Χριστούγεννα
Ευχαριστώ

*ERJ Express*. Published on December 13, 2018 as doi: 10.1183/13993003.01914-2018

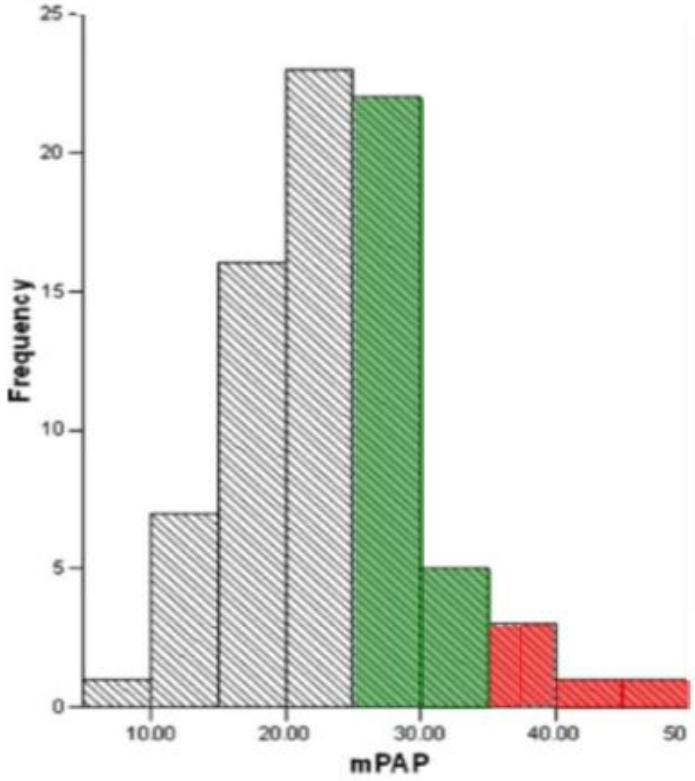
SERIES
WORLD SYMPOSIUM ON PULMONARY HYPERTENSION

CrossMark

# Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia

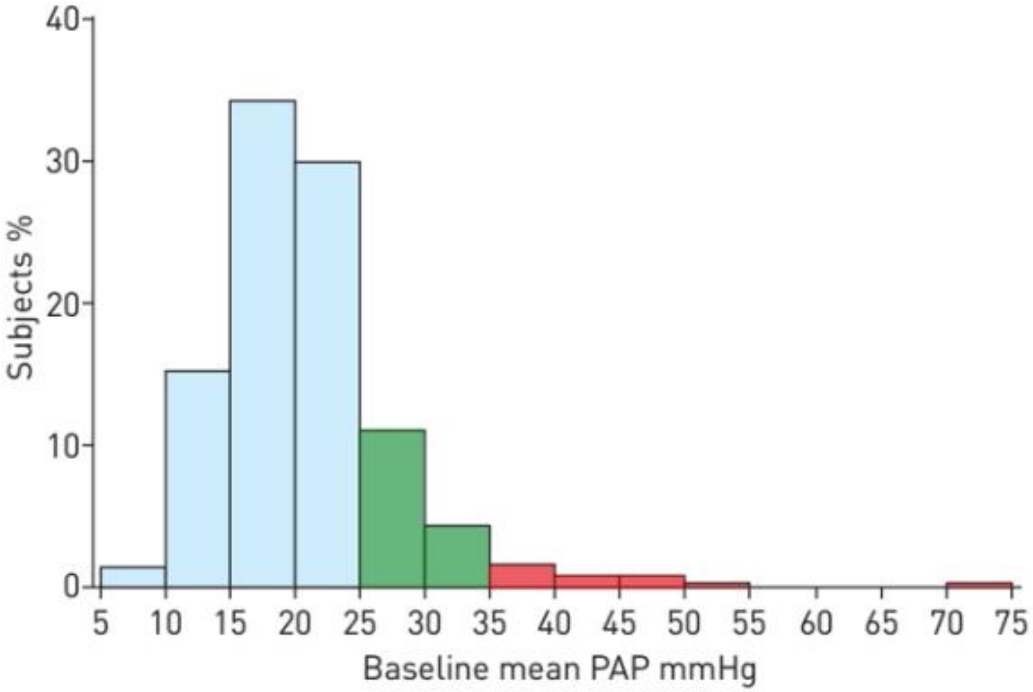
Lettieri, *Chest* 2006

(n=79)




Raghu, *Eur Respir J* 2015

(n=488)



DECEMBER 13, 2018

*ERJ* Early View

Series

Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia

TABLE 1 Criteria favouring group 1 *versus* group 3 pulmonary hypertension (PH)#

| Criteria favouring group 1 (PAH) | Testing | Criteria favouring group 3 (PH due to lung disease) |
|---|---|---|
| | **Extent of lung disease** | |
| Normal or mildly impaired:<br>• $FEV_1$ >60% pred (COPD)<br>• FVC >70% pred (IPF)<br>• Low diffusion capacity in relation to obstructive/restrictive changes | Pulmonary function testing | Moderate to very severely impaired:<br>• $FEV_1$ <60% pred (COPD)<br>• FVC <70% pred (IPF)<br>• Diffusion capacity "corresponds" to obstructive/restrictive changes |
| Absence of or only modest airway or parenchymal abnormalities | High-resolution CT scan¶ | Characteristic airway and/or parenchymal abnormalities |
| | **Haemodynamic profile** | |
| Moderate-to-severe PH | Right heart catheterisation<br>Echocardiogram | Mild-to-moderate PH |
| | **Ancillary testing** | |
| Present | Further PAH risk factors<br>(*e.g.* HIV, connective tissue disease, *BMPR2* mutations, *etc.*) | Absent |
| Features of exhausted circulatory reserve:<br>• Preserved breathing reserve<br>• Reduced oxygen pulse<br>• Low $CO/\dot{V}O_2$ slope<br>• Mixed venous oxygen saturation at lower limit<br>• No change or decrease in $P_{aCO_2}$ during exercise | Cardiopulmonary exercise test+<br>($P_{aCO_2}$ particularly relevant in COPD) | Features of exhausted ventilatory reserve:<br>• Reduced breathing reserve<br>• Normal oxygen pulse<br>• Normal $CO/\dot{V}O_2$ slope<br>• Mixed venous oxygen saturation above lower limit<br>• Increase in $P_{aCO_2}$ during exercise |
| Predominant haemodynamic profile | | Predominant obstructive/restrictive profile |