



ERS

EUROPEAN
RESPIRATORY
SOCIETY



2015 Pulmoner Hipertansiyon Kılavuzu ve Yeni Tedavi Algoritması

Dr. Kürşat Uzun

Geliřmeler

Astım
KOAH

IPF

Enfeksiyon

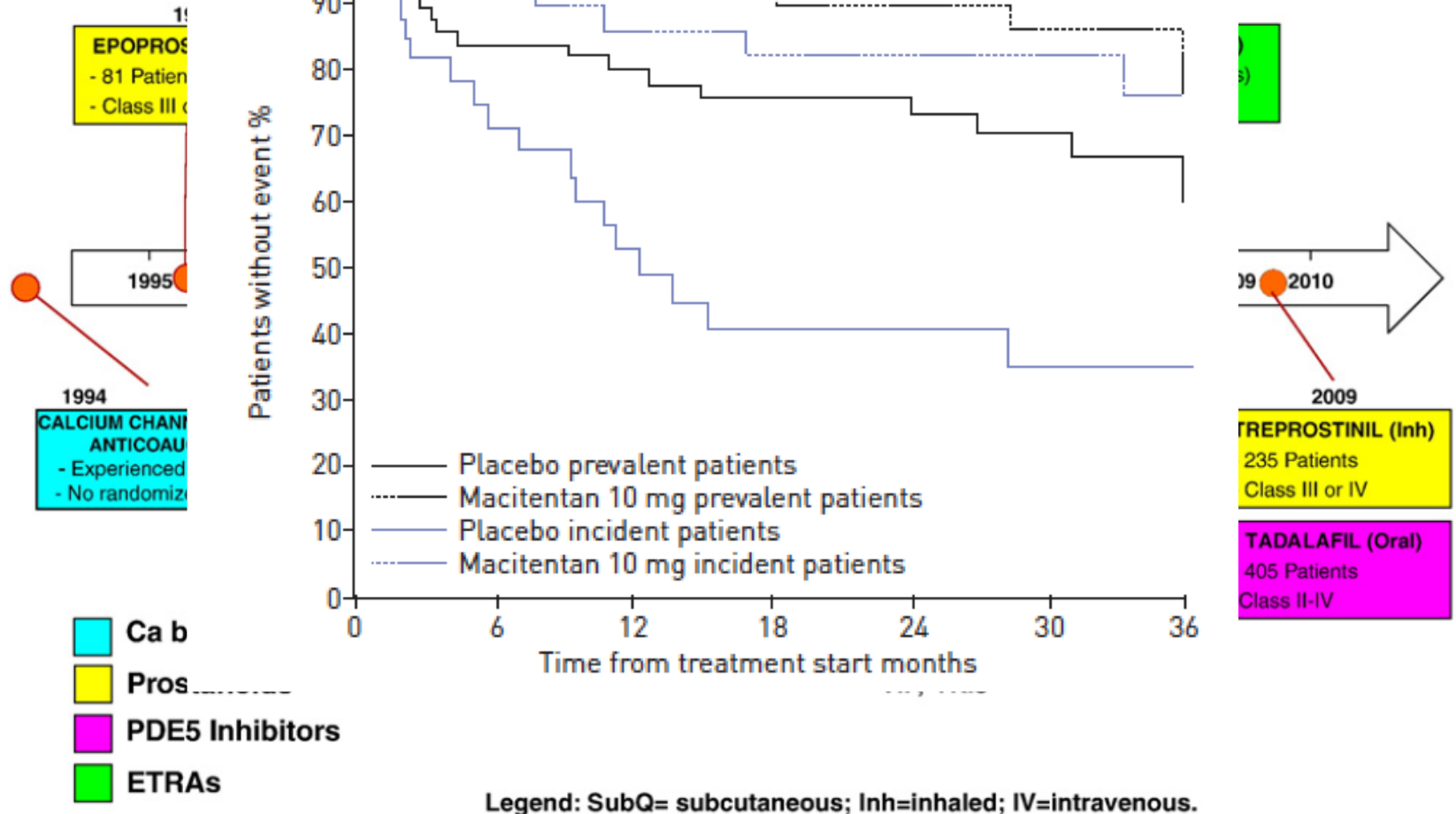
Yoğun bakım

Diagnostik

Pulmoner Hipertansiyon

- İlerleyici, sağ kalp yetmezliği ağır bir hastalık
- Sıklık (PH)
 - 97/1.000.000 (UK)
 - Ölüm oranı
 - 4.5-12.3/100.000 (USA)
- Grup 2 en sık PH nedeni (sol kalp hastalıkları)
- E:K 1:1.8
- Sıklık (Grup 1)
 - PAH 15/1.000.000
 - 5-10 olgu/1.000.000/yıl
 - IPAH 2.4-5.9/1.000.000
- Yaş
 - 36y (1981)
 - 50-65y (son verilerde)
- Erkek, WHO-FS III ve IV kötü prognoz
- Ortalama yaşam 2.6 yıl (yeni tanı), 3.2 yıl (eski tanı)
- 3 yıllık yaşam %51-69.3 ve %71-76.2

İlaç Gelişimi



C	Yaş	Tanı	BaşlangıçTedavi	Mevcut Tedavi	Başlangıç WHO-FS	Mevcut WHO-FS	Yan Etki	6dk YT	PAB	S
K	19y	PAH ??? Egzersiz ile	Bosentan	-	II	0	Tedaviden çıkarıldı			
K	20y	PAH (6yıl)	Bosentan+İloprost	Tadalafil	IV	I	Anemi	320-560	120-33	
E	58y	KTEPH (4yıl)	Bosentan+İloprost	Bosentan+ Riosiguat	IV	III	-	10-60		
K	35	KTEPH (3yıl) (Behçet)	Bosentan+İloprost	Bosentan+ Riosiguat	III	II	Tedaviye uyumsuz	300-400	45-65	
K	45	PAH (SS) (1yıl)	Bosentan+İloprost	Bosentan+ İloprost,inh	III	II		280-320	60-53	
K	60	KTEPH (1ay)	Riosiguat	Riosiguat	III	?	-	120-	87-75	
K	39	KTEPH* (2yıl)	Bosentan+inhale İloprost	Sildenafil+ İloprost,inh	III	I	KC yetmezliği	320-440	55-52	
K	62	PAH (3yıl)	Bosentan	Bosentan	III	II		300-480	40-35	
K	38	KTEPH (5 yıl)	Bosenta+İloprost*	Riosiguat	III	I		320-440	39-62	
K	65	PAH (6ay)	Tadalafil+ Bosentan	Epoprostenol, iv	IV	III	Baş ağrısı, cilt lezyonları	10-60	90-70	
K	81	KTEPH (1 yıl)	Bosentan	Bosentan	III	II		60	80-72	
E	40	Sarkoidoz, PAH (1yıl)	Tadalafil+bosentan	Tadalafil+bosentan	IV	IV		50	85	Ex
K	77	SS (2yıl)	Bosentan		III	III		100	40	Ex
E	26	SLE, KTEPH (1yıl)	Bosentan+ventavi	Endarterektomi	III	0		>500		
K	75	PAH (3yıl)	Bosentan+ventavis +sildenafil	Bosentan+ventavis+s idenafil	IV	III		100-120		Ex

2015 Kılavuzunda Farklılıklar

- * Sınıflamalar
- * Kombinasyon tedavisi
 - * Masitentan
 - * Riosiguat
- * SSK
 - * PVD
- * Uzmanlaşmış merkezler
- * Grup 2 ve 3 hastalarda Orantısız PAH
 - * Şiddetli PH ve sağ kalp yetmezliği
- * KTEPH
 - * Endarterektomi
 - * BPA
 - * Riosiguat
- * Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalara bağlı PH ile ilgili bir kısa bölüm eklenmiş

Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner HT

- * SSK ile istirahatatta oPAB ≥ 25 mmHg olduğu hemodinamik ve patofizyolojik durum.
- * Bir çok klinik durumlarda bulunabilir.

Pulmoner arteriyal HT (PAH, Grup 1))

- * Diğer pre kapiller PH nedenlerin yokluğunda
 - * $PVR > 3WU$
 - * Prekapiller PH ile karakterize
- * Farklı hastalıklar
 - * Aynı klinik durum
 - * Patolojik değişiklikler

Tanım

Tanım	Özellikler	Klinik grup
Pulmoner H	$\text{oPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$	Tümü
Pre-kapiller PH	$\text{oPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$ $\text{PAWP} \leq 15 \text{ mmHg}$	1.PAH 3.Akciğer-PH 4.KTEPH 5.Nedeni belirsiz-Çok faktörlü PH
Post-kapiller PH İzole post-kapiller PH Kombine post-pre kapiller PH	$\text{oPAP} \geq 25 \text{ mmHg}$ $\text{PAWP} \geq 15 \text{ mmHg}$ $\text{DPG} < 7 \text{ mmHg}$ ve/veya <u>$\text{PVR} \leq 3 \text{ WU}^*$</u> $\text{DPG} \geq 7 \text{ mmHg}$ ve/veya <u>$\text{PVR} > 3 \text{ WU}^*$</u>	2.Sol kalp hast PH 5.Nedeni belirsiz-Çok faktörlü PH

Klinik sınıflama-2009

(PAH) sınıflandırması (Dana Point, 2008')

1 Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)

- 1.1 İdiyopatik
- 1.2 Kalıtsal
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK1, endoglin (kalıtsal hemorajik telenjiyektazi ile birlikte ya da tek başına)
 - 1.2.3 Bilinmeyen
- 1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı
- 1.4 Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH)
 - 1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları
 - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
 - 1.4.3 Portal hipertansiyon
 - 1.4.4 Doğumsal kalp hastalığı
 - 1.4.5 Şistozomiyaz
 - 1.4.6 Kronik hemolitik anemi

1.5 Yenidoganın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu

1' Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller

2 Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

- 2.1 Sistolik işlev bozukluğu
- 2.2 Diyastolik işlev bozukluğu
- 2.3 Valvüler hastalık

Klinik Sınıflama-1

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)

1 1.İdiyopatik

1.2 Kalıtsal

1.2.1 BMPR2

1.2.2 Diğer mutasyonlar

1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı

1.4 Diğer hastalıklarla ilişkili

1.4.1 Bağ dokusu hastalığı

1.4.2 HIV enfeksiyonu

1.4.3 Portal hipertansiyon

1.4.4 Doğuştan kalp hastalığı

1.4.5 Şistozomiyaz

1'. Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz

1 1.İdiyopatik

1.2 Kalıtsal

1.2.1 EIF2AK4

1.2.2 Diğer mutasyonlar

1.3 İlaçlara, toksinlere ve radyasyona bağlı

1.4 Diğer hastalıklarla ilişkili

1.4.1 Bağ dokusu hastalığı

1.4.2 HIV enfeksiyonu

1''.Yenidoğanın ısrarcı pulmoner hipertansiyonu

Klinik sınıflama-2009

3 Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon

- 3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı
- 3.3 Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar
- 3.4 Uykuda solunum bozuklukları
- 3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları
- 3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
- 3.7 Gelişimsel anormallikler

5 Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH

- 5.1 Hematolojik bozukluklar: miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi
- 5.2 Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomiyomatoz, nörofibromatoz, vaskülit
- 5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları
- 5.4 Diğerleri: tümöral obstrüksiyon, fibröz mediastinit, diyalize bağımlı kronik böbrek yetersizliği

4 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

Klinik Sınıflama-2

2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

- 2.1 Sol ventrikül Sistolik işlev bozukluğu
- 2.2 Sol ventrikül Diyastolik işlev bozukluğu
- 2.3 Kapak hastalığı
- 2.4 Doğuştan/edinsel sol kalp giriş/çıkış yolu obstrüksiyonu ve doğuştan kardiyomiyopatiler
- 2.5 Doğuştan/edinsel pulmoner ven darlığı

3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon

- 3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı
- 3.3 Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer pulmoner hastalıklar
- 3.4 Uykuda solunum bozuklukları
- 3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları
- 3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
- 3.7 Gelişimsel anormallikler

Klinik Sınıflama-3

4 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

4.1 KTEPH

4.2 Diğer pulmoner arter obstr

4.2.1 Anjiyosarkom

4.2.2 Diğer intravasküler tümörler

4.2.3 Arteritler

4.2.4 Doğuşta pulmoner arter darlıkları

4.2.5 Parazitler (hidatidoz)

5 Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH

5.1 Hematolojik bozukluklar: hemolitik anemiler, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi

5.2 Sistemik bozukluklar: sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatoz

5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları

5.4 Diğerleri: tümöral obstrüksiyon, fibröz mediastinit, diyalize bağımlı kronik böbrek yetersizliği, segmental PH

Tanı

Klinik (Ekip)

- * Semptomlar ve Fizik muayene (nonspesifik)
 - * Kardiyoloji
 - * Göğüs Hastalıkları
 - * Radyoloji

İncelemeler

- * EKG
- * Akciğer grafisi
- * EKO
- * SFT / AKG
- * HRCT, BT (kontrastlı)
- * Kardiyak MR
- * Biyokimya, seroloji
- * Batın USG
- * Sağ kalp kateterizasyonu
 - * vazoreaktivite
- * Pulmoner anjiyografi

EKO

* sPAP ???

Peak Triküspit regurgitasyon velositesi	Diğer EKO bulguları	PH olasılık
≤2.8 m/s veya ölçülemeyen	Yok var	Düşük orta
2.9-3.4 2.9-3.4	Yok var	Orta yüksek
>3.4	Gerekli değil	yüksek

A: ventriküller	B: P Arter	C: VKİ ve sağ atrium
Sağ/Sol vent bazal çap >1	Sağ ventr çıkış akımı dopler hızlanma zamanı <105 m/sn ve/veya missistolik çentiklenme	Azalmış insp kollaps ile birlikte inf kava çapı >21 mm (bir burun çekme ile <%50 yada sessiz solunum ile <%20)
İntraventriküler septumun düzleşmesi (sol ventrikül eksantrite indeksi sistol ve/veya diyastolde > 1.1	Erken diyastolik pulm yetersizlik akım hızı >2.2 m/sn	Sağ atrium alanı (sistol sonu) >18cm ²
	PA çapı> 25 mm	

PH uyumlu semptomları olan PAH ve KTEPH risk faktörü taşıyan yada taşımayan hastalarda EKO'ya göre PH olasılığına göre tanı yaklaşımı

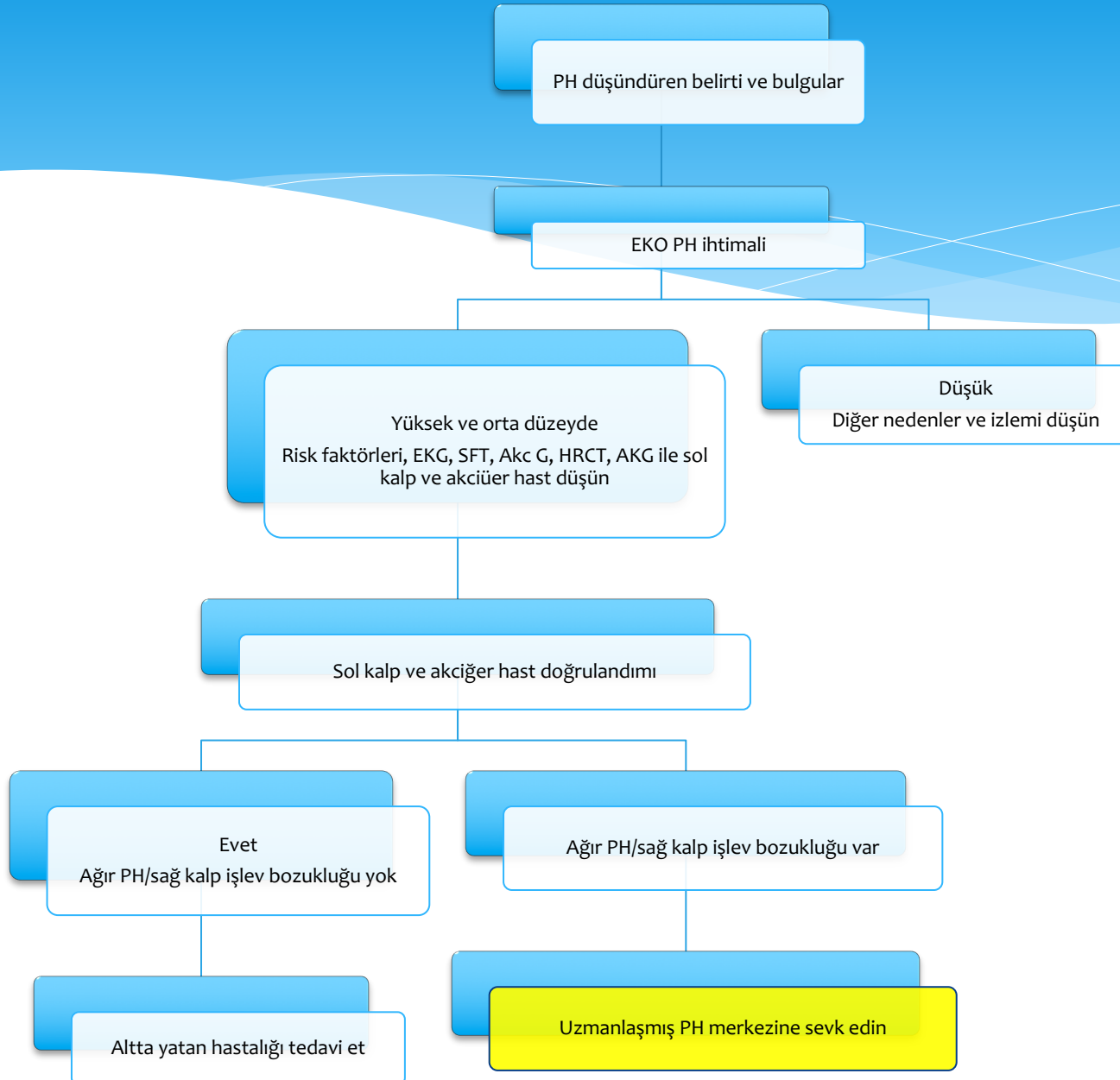
EKO PH olasılığı	PAH, KTEPH Risk faktörü YOK	Sınıf	Düzey
Düşük	Alternatif tanı düşünülmelidir	Ila	C
Orta	Alternatif tanı, EKO ile izlem düşünülmelidir PAH için ileri izlem düşünülebilir	Ila Ilb	C
Yüksek	PH için ileri inceleme (SSK dahil) önerilir	I	C
PAH, KTEPH Risk faktörü VAR			
Düşük	EKO ile izlem düşünülmelidir	Ila	C
Orta	PH için ileri inceleme (SSK dahil) düşünülmelidir	Ila	B
Yüksek	PH için ileri inceleme (SSK dahil) önerilir	I	C

Diffüz parankim akc hast yada sol kalp hast ola hastalar için geçerli değildir.

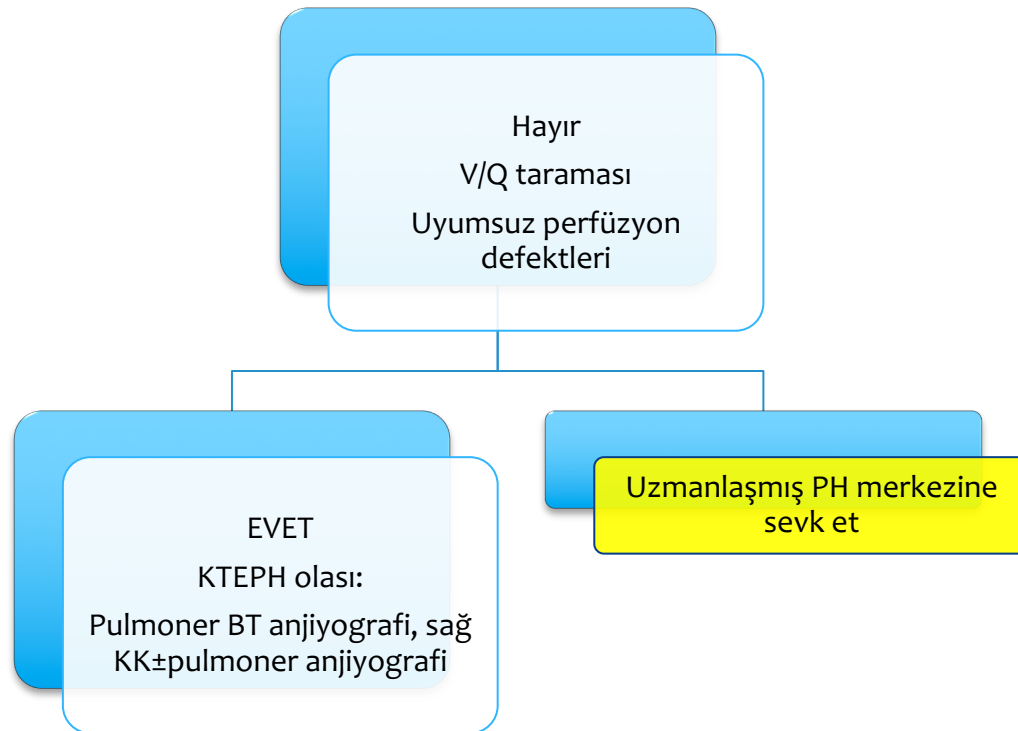
SSK için öneriler

- * Tanı doğrulamak ve tedavi kararlarını desteklemek için
- * **Deneyimli merkezlerde**
- * İlaçların etkisini değerlendirmek için düşünülmelidir
- * KTEPH hastalarda tanıyı doğrulamak ve tedavi kararlarını desteklemek için
- * Sol kalp hast ve akciğer hast transplantasyon düşünülüyorsa

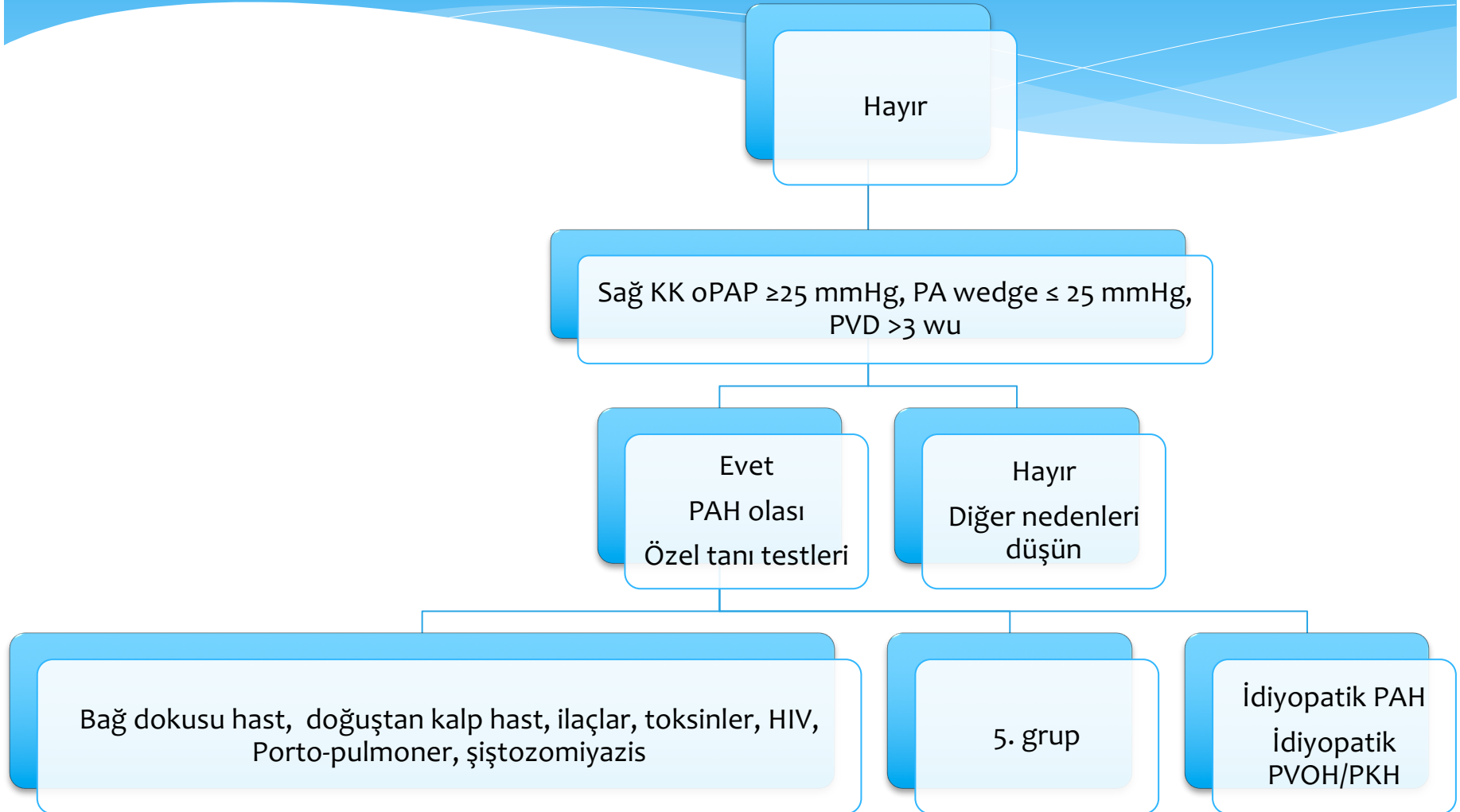
Algoritma-1



Algoritma-2



Algoritma-3



Tanı stratejisi

- * İlk seçenek EKO (1C)
- * Nedeni açıklanamayan PH hastalarında KTEPH'i dışlamak için V/Q sintigrafisi önerilmektedir. (1C)
- * KTEPH'li hastalarda PA'nın kontrastlı BT anjiyografisi önerilir. (1C)
- * Bütün PAH'lı hastalarda rutin biyokimya, hematoloji, immünoloji, HIV, tiroid fonksiyonları önerilmektedir. (1C)
- * PH hastaların başlangıç değerlendirilmesinde DLCO
- * Portal HT için Batın USG
- * Bütün hastalarda HRCT
- * KTEPH için pulmoner anjiyografi
- * Açık akciğer biyopsi önerilmemektedir.

İzlem için önerilen testler

	Başlangıç	3-6 ayda bir	6-12 ayda bir	Tedavi değiştirildikten 3-6 ay sonra	Klinik kötüleşme olması durumunda
Tıbbi değerlendirme ve FS	+	+	+	+	+
EKG	+	+	+	+	+
6 dk, Borg dispne skoru	+	+	+	+	+
KPET	+		+		++
EKO	+		+	+	+
Temel lab	+	+	+	+	+
Geniş lab	+		+		+
AKG	+		+	+	+
SKK	+		+	++	++

Risk değerlendirilmesi

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda risk değerlendirmesi

Prognoz belirleyicileri (Tahmini 1 yıllık mortalite)	Düşük –risk < %5	Orta-risk % 5-10	Yüksek-risk > % 10
Sağ kalp yetmezliğinin klinik bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomların progresyonu	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Nadiren senkop	Tekrarlayan senkop
WHO fonksiyonel sınıf	I,II	III	IV
6MYM	>440 m	165-440 m	<165 m
Kardiyopulmoner egzersiz testi	Pik VO ₂ > 15ml/dk/kg (tahm. > % 65) VE/VCO ₂ eğim < 36	Pik VO ₂ 11-15 ml/dk/kg (tahm. % 35-65) VE/VCO ₂ eğim 36-44.9	Pik VO ₂ <11 ml/dk./kg (tahm. < % 35) VE/VCO ₂ ≥45
Kan NT-proBNP düzeyleri	BNP <50ng/l NT-proBNP <300 ng/ml	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400ng/l	BNP>300 ng/l NT-proBNP > 1400ng/l
Görüntüleme (EKG,BMR)	SA alanı <18 cm ² Perikardiyal efüzyon yok	SA alanı 18-26 cm ² Perikardiyal efüzyon yok ya da minimal	SA alanı >26 cm ² Perikardiyal efüzyon var
Hemodinamikler	Sağ atriyal basınç <8 mmHg Kardiyak indeks ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ > % 65	Sağ atriyal basınç 8-14 mmHg Kardiyak indeks 2.0-2.4 l/dk./m ² S VO ₂ % 60-65	Sağ atriyal basınç > 14 mmHg Kardiyak indeks <2.0 l/dk./m ² S VO ₂ < % 60

Ağırlık derecesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

- * Klinik, egzersiz testleri, biyokimya, EKO, hemodinamik incelemelerine göre değerlendirilmesi önerilmektedir. (1C)
- * Stabil hastalar 3-6 ayda bir düzenli bir şekilde (1C)
- * PAH hastalarının düşük risk profiline ulaşması ve bu evrenin korunması yeterli tedavi yanıtı olarak kabul edilmesi önerilmektedir (1C).
- * Orta düzeyde bir risk profilinin sağlanması yetersiz tedavi anıtı sayılmalıdır. (IIa, C)

Genel ve destek önerileri

Genel Önlemler

- * Gebelik
- * Aşılama
- * Psikososyal destek
- * Egzersiz eğitimi
- * Uçuş sırasında O₂
 - * Evre III, IV, PaO₂ ≤60 mmHg
- * Epidural anestezi
- * Aşırı fiziksel aktiviteden kaçınma

Destek Tedavisi

- * Diüretik (Sağ kalp yetm)
- * Evde uzun süreli O₂ tedavisi
- * IPAH, Kalıtsal PAH, anoreksijen ilaç-PAH oral antikoagulan
- * Anemi ve demir durumunun düzeltilmesi
- * ACE inh, ARB, beta blokörler ve ivabradin eşlik eden hastalık için gerekmedikçe PAH hastalarında önerilmez.

Akut vazoreaktivite testi pozitif olanlar KKB

- * IPAH, ilaçla ilişkili ve Kalıtsal PAH hastalarında yüksek doz KKB önerilmektedir. (1C)
- * 3-4 aylık tedavi sonrası tam değerlendirme (SSK dahil) ile yakın izlem önerilmektedir. (1C)
- * Belirgin hemodinamik iyileşme olan WHO-FS 1 veya 2 olanlarda tedaviye devam önerilir. (1C)
- * WHO-FS III ve IV hastalarda özgül PAH tedavisinin başlanması önerilmektedir.
- * Vazoreaktivite testi negatif olanlar ve yapılmamış olanlarda yüksek doz KKB endike değildir.

Grup-1, Monoterapi, FS'ya göre			Sınıf - Düzey					
			WHO-FS II		WHO-FS III		WHO-FS IV	
Kalsiyum kanal blok.			I	C	I	C	-	-
Endotelin Reseptör A.	Ambrisentan		I	A	I	A	IIb	C
	Bosentan		I	A	I	A	IIb	C
	Masitentan*		I	B	I	B	IIb	C
Fosfodiesteraz tip-5 inh	Sildenafil		I	A	I	A	IIb	C
	Tadalafil		I	B	I	B	IIb	C
	Verdanafil		IIb	B	IIb	B	IIb	C
Guanilat siklaz uyarıcıları	Riosiguat		I	B	I	B	IIb	C
Prostanoidler	Epoprostenol	IV*	-	-	I	A	I	A
	İloprost	Inhale	-	-	I	B	IIb	C
		IV	-	-	IIa	C	IIb	C
	Treprostinil	Sc	-	-	I	B	IIb	C
		inhale	-	-	I	B	IIb	C
		IV	-	-	IIa	C	IIb	C
		oral	-	-	IIb	B	-	-
	Beraprost		-	-	IIb	B	-	-
IP reseptör agonistleri	Seleksipag (oral)		I	B	I	B	-	-

WHO-FS'a göre Grup 1 PAH için Başlangıç Kombinasyon

	Sınıf- Düzey					
	WHO-FS II		WHO-FS III		WHO-FS IV	
Ambrisentan +tadalafil	I	B	I	B	IIb	C
Diğer ERA+PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Bosentan+sildenafil+ iv epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C
Bosentan+iv epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C
Diğer ERA yada PDE-5i + sc trerostinil	-	-	IIb	C	IIb	C
Diğer ERA yada PDE-5i+diğer iv prostosiklin analogları	-	-	IIb	C	IIb	C

2009-kılavuz; başlangıçta kombinasyon WHO-FS 4 de

WHO-FS'a göre Grup 1 PAH için ARDIŞIK Kombinasyon						
	Sınıf- Düzey					
	WHO-FS II		WHO-FS III		WHO-FS IV	
Sildenafille eklenen masitentan*	I	B	I	B	IIa	C
Bosentana eklenen riosiguat	I	B	I	B	IIa	C
ERA ve/veya PDE-5i ye eklenen seleksipag	I	B	I	B	IIa	C
Epoprostenole eklenen sildenafil	-	-	I	B	IIa	B
Sildenafil yada bosentana eklenen inhale treprostinil	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Bosentana eklenen inhale iloprost	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Bosentana eklenen tadalafil	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Sildenafille eklenen ambrisentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Epoprostenole eklenen bosentan	-	-	IIb	C	IIb	C
Sildenafille eklenen bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Bosentana eklenen sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Diğer ikili kombinasyonlar	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Diğer üçlü kombinasyonlar	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Sildenafil yada diğer PDE-5i ye eklenen riosiguat	III	B	III	B	III	B

Diğer Öneriler

- * Kalp hızı $\geq 110/\text{dk}$
- * Sistolik KB $\leq 90 \text{ mmHg}$
- * Laktat düzeyi $\geq$
- * İdrar çıkışı $\leq$ ise
- * Yoğun Bakım Ünitesinde
- * Hipotansif hastalarda pozitif inotropik destek tavsiye edilir
- * Maksimum medikal tedaviye rağmen cevap yoksa transplantasyon
- * Maksimal medikal tedavi yetersiz ise yapılabiliyorsa Balon atriyal septostomi

KTEPH düşündüren anamnez belirti ve bulgular

EKO'da PH olasılığı

Yüksek yada orta düzeyde PH olasılığı

V/Q taraması

Uyumsuz perfüzyon defektleri

KTEPH olası

KTEPH dışlandı

Uzmanlaşmış merkeze sevk

PH/PAH tetkiki

Pulmoner BT anjiyografi
SSK
Pulmoner anjiyografi

PE sonrası 2 yıl
%0.1-9.1
Ort yaş:63
E=K
3 ay sonra
Nefes darlığı

KTEPH

- * Uzmanlaşmış KTEPH merkezi tarafından doğrulandı
- * Yaşam boyu antikoagülasyon
- * Operasyon uygunluğu
- * Uygunsa endarterektomi
- * Kalıcı semptomatik ise Hedefe yönelik tedavi
- * Akciğer Transplantasyon

