

lek. Andrzej Łabyk

Przezskórna angioplastyka balonowa tętnic płucnych w leczeniu przewlekłego zakrzepowo - zatorowego nadciśnienia płucnego - doświadczenia i wyniki odległe w ośrodku referencyjnym.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Marek Roik

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby Zakrzepowo – Zatorowej

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024 r.

Słowa kluczowe:

angioplastyka balonowa tętnic płucnych
nadciśnienie płucne zakrzepowo – zatorowe
zator płucny
endarterektomia tętnic płucnych
ultrasonografia wewnątrznaczyniowa
cewnik ciśnieniowy

Key words

balloon pulmonary angioplasty
chronic thromboembolic pulmonary hypertension
pulmonary embolism
pulmonary endarterectomy
intravascular ultrasonography
pressure catheter

Nazwa i numer projektu badawczego

Nie dotyczy

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:

W skład cyklu publikacji wchodzi praca oryginalna, przedstawiająca wyniki leczenia oraz obserwację odległą pacjentów z nadciśnieniem płucnym o etiologii zakrzepowo - zatorowej (CTEPH) w ośrodku referencyjnym, dwa opisy przypadku dokumentujące nowatorskie zastosowanie angioplastyki balonowej tętnic płucnych u pacjenta z CTEPH i współistniejącą sarkoidozą oraz u pacjentki z licznymi przewlekłymi niedrożnościami tętnic płucnych. Łączny wskaźnik oddziaływania (impact factor - IF) prac wchodzących w cykl wynosi 6,911 oraz łączna punktacja MNiSZW 210 punktów. We wszystkich pracach doktorant jest pierwszym autorem.

1. **Łabyk A**, Krakowian M, Mysiorski Ł, Lichodziejewska B, Dzikowska-Diduch O, Ou-Pokrzewińska A, Zieliński D, Gołębiowski M, Pruszczyk P, Roik M. Refined balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension – reference center experience. *Adv Interv Cardiol.* 2024; 1(75): 84–88. IF 1,5; MNiSZW 40 pkt;
2. **Łabyk A**, Wretowski D, Potępa M, Pruszczyk P, Roik M. Refined balloon pulmonary angioplasty as the first-line therapy of complex thromboembolic lesions in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pol Arch Intern Med.* 2020 Sep 30; 130(9): 805-806. IF 3,227; MNiSZW 140 pkt;
3. **Łabyk A**, Wretowski D, Zybińska-Oksiutowicz S, Furdyna A, Ciesielska K, Piotrowska-Kownacka D, Dzikowska-Diduch O, Lichodziejewska B, Biederman A, Pruszczyk P, Roik M. Balloon pulmonary angioplasty - efficient therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the patient with advanced sarcoidosis - a case report. *BMC Pulm Med.* 2018 Aug 16; 18(1): 139. IF 2,184; MNiSZW 30 pkt;

Spis treści

1. Streszczenie w języku polskim
2. Streszczenie w języku angielskim
3. Wstęp
4. Założenia i cel pracy
5. Kopie opublikowanych prac, wchodzących w skład rozprawy doktorskiej
6. Podsumowanie (wnioski)
7. Opinia komisji bioetycznej
8. Oświadczenia współautorów
9. Piśmiennictwo

Wykaz stosowanych skrótów

BPA (balloon pulmonary angioplasty) - angioplastyka balonowa tętnic płucnych

CTEPH (chronic thromboembolic pulmonary hypertension) - przewlekłe zakrzepowo – zatorowe nadciśnienie płucne

ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) – pozaustrojowe utlenowanie krwi

ESC (European Society of Cardiology) - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

IF (impact factor) - wskaźnik oddziaływania

IVUS (intravascular ultrasonography) - ultrasonografia wewnątrznaczyniowa

mPAP (mean pulmonary artery pressure) - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej

NT – proBNP (N – terminal natriuretic propeptide) - N – końcowy propeptyd natriuretyczny

OCT (optical coherent tomography) - optyczna tomografia koherentna

PAG (pulmonary angiography) - angiografia płucna

PAWP (pulmonary artery wedge pressure) – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej

PEA (pulmonary endarterectomy) - endarterektomia tętnic płucnych

PE (pulmonary embolism) - zatorowość płucna

PH (pulmonary hypertension) - nadciśnienie płucne

PVR (pulmonary vascular resistance) - opór płucny naczyniowy

RHC (right heart catheterization) - cewnikowanie prawych jam serca

RPE (reperfusion pulmonary oedema) - obrzęk poreperfuzyjny

WHO (World Health Organization) - Światowa Organizacja Zdrowia

6MWT (6 minute walk test) - test 6 minutowego marszu

1. Streszczenie w języku polskim.

Wstęp.

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) charakteryzuje się przewlekłymi zmianami zakrzepowo-zatorowymi, które w różnym stopniu zajmują tętnicze łożysko płucne, prowadząc do pogorszenia funkcji prawej komory oraz przedwczesnego zgonu.

Angioplastyka balonowa tętnic płucnych (BPA) jest prężnie rozwijającą się formą terapii w grupie pacjentów z CTEPH, nie zakwalifikowanych do endarterektomii tętnic płucnych (PEA). Po pierwszych doniesieniach i początkowych niesatysfakcjonujących wynikach, w ostatnich dekadach metoda została udoskonalona i ugruntowała swoją pozycję w leczeniu pacjentów z CTEPH.

Cele.

Prezentowana rozprawa doktorska miała na celu:

1. ocenę długofalowej skuteczności klinicznej angioplastyki balonowej tętnic płucnych, wykonywanej w ośrodku referencyjnym,
2. ocenę profilu bezpieczeństwa angioplastyki balonowej tętnic płucnych, wykonywanej z zastosowaniem obrazowania wewnątrznacyniowego i cewnika ciśnieniowego,
3. wykazanie przydatności i skuteczności angioplastyki balonowej tętnic płucnych, wzbogaconej o dodatkowe techniki oceny wewnątrznacyniowej, w terapii przypadków trudnych i złożonych.

Metody i wyniki.

Pierwsze dwa cele osiągnięto poddając ocenie 55 pacjentów, włączonych do programu BPA w ośrodku referencyjnym. Przeanalizowano 588 angioplastyk tętnic płucnych, wykonanych w ramach 226 sesji, z bardzo wysokim odsetkiem zastosowania ultrasonografii wewnątrznacyniowej (IVUS) (94%, $n = 213$), optycznej tomografii koherentnej (OCT) (8%, $n = 19$) oraz cewnika ciśnieniowego (69%, $n = 158$). W badanej grupie średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) zmniejszyło się istotnie z 42 (22-66) do 26,5 mmHg (11-54) ($p < 0,05$), opór nacyniowy płuc (PVR) i stężenie peptydu natriuretycznego (NT - proBNP) zmniejszyły się odpowiednio z 6,67 (1,66-14) do 3,295 jednostek Wooda (1,09-11,11) i z 1934 (60-16963) do 296 (21-9901) pg/ml ($p < 0,05$). Wykazano także poprawę wydolności fizycznej w klasie czynnościowej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z $2,85 \pm 0,61$ do $2,15 \pm 0,62$ oraz wzrost dystansu 6-minutowego marszu (6MWT) z 300 ± 131 do 367 ± 154 m ($p < 0,05$). Nie stwierdzono zgonów wewnątrzszpitalnych, ani zgonów w ciągu 30 dni od zabiegu.

Uszkodzenie tętnicy płucnej wystąpiło podczas dziewięciu sesji ($n = 9/226$, 4%), podczas gdy jedynie 2 sesje ($n = 2/226$, 0,9%) były powikłane ostrą niewydolnością prawej komory, wymagającą zastosowania pozaustrojowego utlenowania krwi (ECMO) lub terapii nerkozastępczej. W prawie 90% sesji nie stwierdzono znamiennej, poreperfuzyjnej obrzęku płuc (RPE 0). RPE stopnia 1 do 3 wystąpił w 10,2% sesji.

Dwie kolejne prace to opisy przypadków, skomplikowanych klinicznie i trudnych technicznie zabiegów BPA u pacjentów z CTEPH.

W pierwszym z tych opisów wykazano skuteczność kliniczną i hemodynamiczną wzbogaconego BPA u pacjentki z mnogimi, złożonymi zmianami zakrzepowo – zatorowymi, obciążonej wysokim ryzykiem powikłań około proceduralnych. Wykonując BPA zgodnie z opracowanym w ośrodku protokołem, uzyskano redukcję mPAP z 44 mmHg do 18 mmHg, z obniżeniem PVR z 9,3 do 2 j. Wooda. Po 15 miesiącach od ostatniej sesji BPA, pacjentka pozostawała w klasie czynnościowej I wg WHO, bez objawów niewydolności prawej komory, NT - proBNP obniżyło się z 1383 do 144 pg/ml, a odległość (dystans) w 6MWT wzrosła do 550 metrów.

W ostatniej pracy, analizującej pacjenta z nadciśnieniem płucnym i współistniejącą sarkoidozą, dzięki multimodalnemu podejściu potwierdzono komponentę zakrzepowo – zatorową nadciśnienia płucnego i wykonano skuteczne dwie sesje BPA. Na przestrzeni 12 miesięcy stwierdzono redukcję mPAP z 54 do 27 mmHg oraz poprawę wydolności fizycznej w klasie czynnościowej WHO z IV do II.

Wnioski.

Prezentowane prace, składające się na niniejszą rozprawę doktorską wykazują, iż program angioplastyki balonowej tętnic płucnych prowadzony w referencyjnym ośrodku jest bezpieczną i skuteczną opcją leczenia pacjentów z przewlekłym zakrzepowo – zatorowym nadciśnieniem płucnym, nieoperacyjnych lub obciążonych wysokim ryzykiem powikłań związanym z operacją. Multimodalne podejście do procedur, zastosowanie dodatkowych metod obrazowania i cewnika ciśnieniowego nie tylko podnosi poziom bezpieczeństwa, ale także umożliwia skuteczną terapię w przypadkach złożonych i przy chorobach współistniejących. Wnioski powstałe w wyniku opublikowanych prac :

1. Angioplastyka balonowa tętnic płucnych jest skuteczną metodą leczenia pacjentów z przewlekłym zakrzepowo – zatorowym nadciśnieniem płucnym. Istotna redukcja średniego ciśnienia w pniu płucnym przekłada się na redukcję klasy czynnościowej

objawów niewydolności serca i poprawia komfort życia pacjentów z przewlekłym zakrzepowo – zatorowym nadciśnieniem płucnym. Mało inwazyjny charakter procedury pozwala na jej wykorzystanie nie tylko u nieoperacyjnych pacjentów, ale także u pacjentów po endarterektomii tętnic płucnych, z suboptymalnym efektem hemodynamicznym. Stworzenie i przestrzeganie protokołu procedury w ośrodku referencyjnym znacząco podnosi jej bezpieczeństwo.

2. W przypadkach skomplikowanych i złożonych, o niejasnej etiologii nadciśnienia płucnego dodatkowe obrazowanie wewnątrznaczyniowe umożliwia potwierdzenie przewlekłego zakrzepowo – zatorowego nadciśnienia płucnego i kwalifikację do leczenia zabiegowego angioplastyką balonową tętnic płucnych.
3. Zabiegi angioplastyk balonowych tętnic płucnych z zastosowaniem ultrasonografii wewnątrznaczyniowej, optycznej tomografii koherentnej i cewnika ciśnieniowego nie tylko pozwalają na pogłębienie wiedzy na temat przewlekłego zakrzepowo – zatorowego nadciśnienia płucnego, ale także poszerzają możliwości i są punktem wyjścia do dalszego rozwoju kardiologii interwencyjnej. Wykorzystanie danych uzyskanych z dodatkowych technik zabiegowych, znanych z interwencji w tętnicach wieńcowych, pozwala na dokładne planowanie każdej sesji angioplastyki balonowej tętnic płucnych, poprawia komfort operatora i przede wszystkim bezpieczeństwo pacjenta.

2. Streszczenie w języku angielskim.

Baseline.

Chronic pulmonary thromboembolic hypertension (CTEPH) is characterized by chronic thromboembolic changes that affect the pulmonary arterial bed to varying degrees, leading to deterioration of right ventricular function and premature death. Balloon pulmonary artery angioplasty (BPA) in patients with CTEPH is a rapidly developing form of therapy when they are not qualified for pulmonary endarterectomy (PEA). After initial reports and initial unsatisfactory results, the method has been refined in recent decades and has established itself in the treatment of patients with CTEPH.

Objectives.

The objectives of the presented doctoral dissertation included:

1. assessment of the long-term clinical efficacy of balloon pulmonary angioplasty, performed in a reference center,
2. assessment of the safety profile of balloon pulmonary angioplasty, performed with the use of endovascular imaging and a pressure catheter,
3. demonstration of the usefulness and effectiveness of balloon pulmonary angioplasty enriched with additional techniques of endovascular assessment, in the treatment of difficult and complex cases.

Methods and results.

The first two objectives were achieved by evaluating 55 patients enrolled in the BPA program at the reference center. A total of 588 angioplasties were analyzed, performed in 226 sessions, with a very high percentage of intravascular ultrasound (IVUS) (94%, $n = 213$), optical coherence tomography (OCT) (8%, $n = 19$) and pressure catheter (69%, $n = 158$). In the study group, mean pulmonary pressure (mPAP) decreased significantly from 42 (22-66) to 26.5 mmHg (11-54) ($p < 0.05$), pulmonary vascular resistance (PVR) and natriuretic peptide concentration (NT - proBNP) decreased from 6.67 (1.66-14) to 3.295 Wood units (1.09-11.11) and from 1934 (60-16963) to 296 (21-9901) pg/ml ($p < 0.05$), respectively. An improvement was also shown in the World Health Organization's functional class from 2.85 ± 0.61 to 2.15 ± 0.62 and an increase in the distance of a 6-minute walk (6MWT) from 300 ± 131 to 367 ± 154 m ($p < 0.05$). There were no in-hospital deaths or deaths within 30 days of the procedure. Arterial injury occurred during nine sessions ($n = 9/226$, 4%), while only 0.9% ($n = 2/226$) was complicated by acute right ventricular failure, requiring extracorporeal membrane oxygenation or renal replacement therapy. In almost 90% of the sessions, no significant post-reperfusion pulmonary edema (RPE 0) was found. Grade 1 to 3 RPE occurred at 10.2%.

The third objective of the dissertation was demonstrated in two subsequent papers, which are case reports of complicated patients with CTEPH subjected to BPA.

The first of these descriptions demonstrated the clinical and hemodynamic efficacy of BPA-enriched in a patient with multiple, complicated (high-risk complications) thromboembolic lesions. Performing BPA in accordance with the protocol developed at the center, a reduction in mPAP was achieved from 44 mmHg to 18 mmHg, with a reduction in PVR from 9.3 to 2 Wood units. After 15 months from the last BPA session, the patient remained in WHO functional class I, without symptoms of right ventricle dysfunction, NT pro BNP decreased from 1383 to 144 pg/ml, and the distance in 6MWT increased to 550 meters.

In last case report analyzing a patient with pulmonary hypertension and concomitant sarcoidosis, the thromboembolic component of pulmonary hypertension was confirmed using a multimodal approach and two effective BPA sessions were performed. Over a period of 12 months, mPAP was reduced from 54 to 27 mmHg and the WHO functional class improved from IV to II.

Conclusions.

The presented papers, which make up this doctoral dissertation, demonstrate that the balloon pulmonary angioplasty program conducted at the reference center is a safe and effective option for the treatment of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, inoperable or at high risk of complications related to surgery. The multimodal approach to procedures, the use of additional imaging methods and a pressure catheter not only increases the level of safety, but also enables effective therapy in complex cases and with comorbidities. Conclusions resulting from the published works:

1. Balloon angioplasty of the pulmonary arteries is an effective method of treating patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A significant reduction in the mean pressure in the pulmonary trunk translates into a reduction in the functional class of heart failure symptoms and improves the quality of life of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The minimally invasive nature of the procedure allows it to be used not only in inoperable patients, but also in patients after pulmonary endarterectomy, with a suboptimal hemodynamic effect. Creating and following the protocol of the procedure in the reference center significantly increases its safety.
2. In complicated and complex cases with unclear etiology of pulmonary hypertension, additional endovascular imaging allows confirmation of chronic thromboembolic

pulmonary hypertension and qualification for surgical treatment with balloon angioplasty of the pulmonary arteries.

3. Balloon pulmonary artery angioplasty procedures with the use of endovascular ultrasonography, optical coherence tomography and a pressure catheter not only allow to deepen the knowledge of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, but also expand the possibilities and are the starting point for further development of interventional cardiology. The use of data obtained from additional surgical techniques, known from interventions in coronary arteries, allows for accurate planning of each session of balloon angioplasty of the pulmonary arteries, improves the comfort of the operator and, above all, patient safety.

3. Wstęp.

Przewlekłe nadciśnienie płucne o etiologii zakrzepowo – zatorowej (CTEPH) jest rzadko występującą chorobą i najczęściej rozwija się na podłożu zwłókniałych pozostałości skrzeplin w tętnicach płucnych, które nie uległy pełnej rekanalizacji po przebytych epizodzie zatorowości płucnej (PE) [1,2,5]. Zmiany te, pod postacią wewnątrznacyniowych sieci, okrężnych przewężeń, a nawet całkowitych niedrożności światła tętnicy powodują postępujący wzrost oporu naczyniowego, przeciążenie prawej komory serca i w konsekwencji doprowadzają do zgonu. Szacuje się, że CTEPH rozwija się u 0,1 - 9,1% pacjentów po epizodzie ostrej PE. U części pacjentów dochodzi do rozwoju choroby mimo braku ewidentnego wywiadu w kierunku ostrego epizodu PE. Dane te oraz postępujący charakter CTEPH znacząco utrudniają prowadzenie systemowych badań przesiewowych i oddalają czas od pierwszych objawów do diagnozy nawet o kilkanaście miesięcy. Pierwszym badaniem, na podstawie którego można oszacować prawdopodobieństwo obecności nadciśnienia płucnego (PH) jest badanie echokardiograficzne. Zmierzona prędkość trójdzielnej fali zwrotnej oraz inne parametry echokardiograficzne (stosunek wymiarów jam obu komór, skurczowe wychylenie pierścienia trójdzielnego) określają prawdopodobieństwo PH na niskie, pośrednie lub wysokie. Kolejnym krokiem, będącym standardem diagnostycznym jest wykonanie scyntyografii wentylacyjno – perfuzyjnej. Ujawnienie klinowatych ubytków perfuzji płuc przy zachowanej wentylacji jest charakterystyczne dla CTEPH i wyklucza inne przyczyny PH. Stwierdzenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) powyżej 20 mmHg ostatecznie potwierdza rozpoznanie, a badania obrazowe, takie jak tomografia komputerowa czy selektywna angiografia tętnic płucnych (PAG) stanowią podstawę kwalifikacji do dalszego leczenia.

Według zaleceń międzynarodowych towarzystw kardiologicznych złotym standardem w leczeniu pacjentów z CTEPH pozostaje chirurgiczna endarterektomia tętnic płucnych (PEA) [3,5]. Mimo ciągłych postępów technologicznych w medycynie, wykonanie tego trudnego i wymagającego zabiegu, znanego kardiochirurgom od połowy ubiegłego stulecia jest niemożliwe u około 30% pacjentów z CTEPH [6-8]. Spowodowane jest to głównie dystalną lokalizacją zmian w tętnicach płucnych, wiekiem pacjentów i chorobami towarzyszącymi. Ta grupa pacjentów pozostawała praktycznie bez opcji terapeutycznych do lat 80 XX wieku. Pierwsze doniesienie o skutecznej, przezskórnej angioplastyce balonowej tętnic płucnych (BPA) zapoczątkowało kolejną erę w leczeniu pacjentów z CTEPH [9-12]. BPA polega na przezskórnym wprowadzeniu cewnika balonowego do tętnicy płucnej i poszerzeniu zwłókniałych pozostałości skrzeplin. Mimo niepowodzeń, wyrażonych wysokim odsetkiem

powikłań, z poreperfuzyjnym obrzękiem płuc (RPE) prowadzącym do ostrej niewydolności oddechowej, po śmiertelność około zabiegową przekraczającą 5%, od 2004 roku, dzięki ogromnej i drobiazgowej pracy lekarzy japońskich metoda została udoskonalana i wykazano jej długoterminową skuteczność [13-26].

Modyfikacja techniki obejmowała zmniejszenie średnicy cewnika balonowego adekwatne do średnicy zmienionego odcinka tętnicy płucnej, odpowiedni wybór kolejności poszerzania zmian (w pierwszych sesjach zmiany nieskomplikowane, jak przepony czy pierścienie) oraz dobór średnicy cewników na podstawie oceny obrazowej i czynnościowej. Prace japońskie miały ogromny wpływ na popularyzację tej metody leczenia pacjentów z CTEPH w krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, co spowodowało przyznanie tej metodzie przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) najwyższej, pierwszej klasy, w zaleceniach dotyczących terapii nieoperacyjnych pacjentów. Przyczyniła się do tego faktu wypracowana poprawa bezpieczeństwa procedur. Zdobyte doświadczenia pozwoliły na klasyfikację możliwych powikłań (uszkodzenia naczyniowe, uszkodzenia mięszu płuc), określenie orientacyjnego czasu ich występowania oraz metod prewencji i sposobów leczenia tychże [27-28].

Publikacje wchodzące w skład tej rozprawy doktorskiej pochodzą z ośrodka referencyjnego zajmującego się leczeniem pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo – zatorową i CTEPH. Analogicznie do prac japońskich, europejskich i amerykańskich wykazano w nich skuteczność i bezpieczeństwo BPA u nieoperacyjnych pacjentów z CTEPH. Dzięki nieustannemu wpływowi najbardziej doświadczonych ośrodków japońskich, wdrażając program leczenia za pomocą BPA, do oceny czynnościowej wykorzystano znane w kardiologii interwencyjnej metody obrazowania wewnątrznaczyniowego – ultrasonografię wewnątrznaczyniową (IVUS), optyczną tomografię koherentną (OCT) oraz cewniki ciśnieniowe [29-30]. Uporządkowane, systemowe podejście do diagnostyki, kwalifikacji i terapii BPA pozwoliło na podsumowanie dekady funkcjonowania programu BPA w ośrodku i wykazanie bardzo małego odsetka powikłań, z zerową śmiertelnością około proceduralną. Zastosowanie dodatkowych metod obrazowania wewnątrznaczyniowego i oceny czynnościowej pozwoliło na skuteczne wykonanie BPA u pacjentów z złożonymi zmianami zakrzepowo – zatorowymi oraz w przypadku nakładania się różnych przyczyn nadciśnienia płucnego. Przez analogię do interwencji w tętnicach wieńcowych, wykorzystanie tych technik ułatwiło nawigację w złożonej i skomplikowanej anatomii tętnic płucnych oraz miało znaczący, pozytywny wpływ na bezpieczeństwo i efektywność BPA.

4. Założenia i cel rozprawy doktorskiej.

Za główne cele niniejszej rozprawy obrano:

- ocenę długofalowych efektów angioplastyki balonowej tętnic płucnych w leczeniu pacjentów z przewlekłym zakrzepowo – zatorowym nadciśnieniem płucnym,
- ocenę bezpieczeństwa programu angioplastyki balonowej tętnic płucnych w ośrodku referencyjnym,
- wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa udoskonalonej angioplastyki balonowej tętnic płucnych u pacjentów z chorobami współistniejącymi oraz z licznymi przewlekłymi niedrożnościami tętnic płucnych.

5. Kopie opublikowanych prac.

Refined balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension – reference center experience.

Omówienie i streszczenie pracy w języku polskim.

W pierwszej, wchodzącej w skład cyklu publikacji pracy przeanalizowano kliniczną skuteczność i długoterminowe bezpieczeństwo systemowego programu BPA, wzbogaconego o około proceduralne zastosowanie obrazowania wewnątrznaczyniowego i cewnika ciśnieniowego, w ośrodku referencyjnym. Wykazano w niej skuteczność kliniczną i hemodynamiczną BPA w leczeniu nieoperacyjnych pacjentów z CTEPH, przy bardzo niskim odsetku powikłań.

Wstęp.

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH), charakteryzujące się zmianami zakrzepowo-zatorowymi obecnymi w tętniczym łożysku płucnym, prowadzi do pogorszenia funkcji prawej komory serca i przedwczesnej śmierci. Wprowadzenie balonowej angioplastyki płuc (BPA) znacznie poprawiło rokowanie pacjentów z CTEPH.

Metody.

Spośród 111 pacjentów z CTEPH do analizy włączono 55, leczonych BPA. Łącznie wykonano 226 sesji, ze znacznym odsetkiem obrazowania wewnątrznaczyniowego i stosowania cewnika ciśnieniowego.

Wyniki.

W badanej grupie średnie ciśnienie w tętnicy płucnej zmniejszyło się istotnie z 42 (22-66) do 26,5 mmHg (11-54) ($p < 0,05$). Podobnie, opór naczyniowy płuc i stężenie peptydu natriuretycznego zmniejszyły się odpowiednio z 6,67 (1,66-14) do 3,295 jednostek Wooda (1,09-11,11) i z 1934 (60-16963) do 296 (21-9901) pg/ml ($p < 0,05$). Nastąpiła również poprawa wydolności fizycznej w klasie czynnościowej Światowej Organizacji Zdrowia z $2,85 \pm 0,61$ do $2,15 \pm 0,62$ oraz wzrost dystansu 6-minutowego marszu z 300 ± 131 do 367 ± 154 m ($p < 0,05$). Nie stwierdzono zgonów wewnątrzszpitalnych ani zgonów w ciągu 30 dni od zabiegu. Uszkodzenie tętnicy wystąpiło podczas dziewięciu sesji ($n = 9/226$, 4%), podczas gdy 0,9% ($n = 2/226$) było powikłanych ostrą niewydolnością prawej komory, wymagającą pozaustrojowego utlenowania błony lub terapii nerkozastępczej. W prawie 90% sesji nie stwierdzono poreperfuzyjnego obrzęku płuc (RPE 0). RPE stopnia 1 do 3 wystąpił w 10,2%.

Wnioski.

Programy BPA prowadzone w doświadczonych ośrodkach są bezpieczną i skuteczną opcją leczenia pacjentów z CTEPH, którzy są nieoperacyjni lub są narażeni na wysokie ryzyko powikłań związanych z operacją.

Refined balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension – reference center experience

Andrzej Łabyk¹, Marcin Krakowian¹, Łukasz Mysiorski¹, Barbara Lichodziejewska¹, Olga Dzikowska-Diduch¹, Aisha Ou-Pokrzewińska¹, Dariusz Zieliński², Marek Gołębiowski³, Piotr Pruszczyk¹, Marek Roik¹

¹Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

²Department of Cardiac Surgery, Medicover Hospital, Warsaw, Poland

³1st Department of Radiology, Medical University of Warsaw, Infant Jesus Teaching Hospital Warsaw, Warsaw, Poland

Adv Interv Cardiol 2024; 20, 1 (75): 84–88
DOI: <https://doi.org/10.5114/aic.2024.136411>

Abstract

Introduction: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), characterized by thromboembolic changes affecting the pulmonary bed, leads to ventricular function deterioration and premature death. The introduction of balloon pulmonary angioplasty (BPA) has significantly improved the prognosis of CTEPH patients.

Aim: The authors of this article decided to summarize the experience of the BPA program, conducted between 2014 and 2022, at the reference center.

Material and methods: Among 111 CTEPH patients, 55 were included in the analysis. A total of 226 sessions were performed, with a significant percentage of intravascular imaging and pressure catheter use.

Results: Mean pulmonary pressure decreased significantly from 42 (22–66) to 26.5 mm Hg (11–54) ($p < 0.05$). Pulmonary vascular resistance and natriuretic peptide concentration decreased from 6.67 (1.66–14) to 3.295 Wood units (1.09–11.11), respectively, and from 1934 (60–16963) to 296 (21–9901) ng/ml ($p < 0.05$). There was also an improvement in the functional class (WHO) from 2.85 $\pm$ 0.61 to 2.15 $\pm$ 0.62 and an increase in the 6-minute walking distance from 300 $\pm$ 131 to 367 $\pm$ 154 m ($p < 0.05$). There were no in-hospital deaths or within 30 days of the procedure. Arterial damage occurred during nine sessions ($n = 9/226$, 4%), while 0.9% ($n = 2/226$) were complicated by acute right ventricular failure. Post-reperfusion pulmonary edema (RPE 0 – none) was observed in almost 90% of the sessions, grade 1 to 3 RPE occurred in 10.2%, and grade 4 RPE was not noted.

Conclusions: BPA programs conducted in experienced centers are a safe and effective treatment option for inoperable CTEPH patients.

Key words: percutaneous, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, balloon pulmonary angioplasty.

Summary

The introduction of balloon pulmonary angioplasty (BPA) has significantly improved the prognosis of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) patients. 55 CTEPH patients were included in BPA program in or center. Mean pulmonary pressure reduced significantly from 42 (22–66) to 26.5 mm Hg (11–54) ($p < 0.05$). Similarly, pulmonary vascular resistance and natriuretic peptide concentration decreased from 6.67 (1.66–14) to 3.295 Wood units (1.09–11.11), respectively, and from 1934 (60–16963) to 296 (21–9901) ng/ml ($p < 0.05$). There was also an improvement in the World Health Organization functional class from 2.85 $\pm$ 0.61 to 2.15 $\pm$ 0.62 and an increase in the 6-minute walking distance from 300 $\pm$ 131 to 367 $\pm$ 154 m ($p < 0.05$). There were no in-hospital deaths or deaths within 30 days of the procedure and very small rate of periprocedural complications. BPA programs conducted in experienced centers are a safe and effective treatment option for CTEPH patients who are inoperable or at high risk of surgery-related complications.

Corresponding author:

Andrzej Łabyk MD, Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, 4 Lindleya St, Warsaw, Poland, e-mail: endrjulab@tlen.pl

Received: 16.12.2023, accepted: 18.01.2024, online publication: 15.03.2024.

Introduction

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is characterized by chronic thromboembolic changes that involve the pulmonary arterial bed to varying degrees, leading to deterioration of proper ventricular function and premature death. Balloon pulmonary angioplasty (BPA) in patients with CTEPH is a dynamically developing form of therapy in the absence of indications for pulmonary endarterectomy (PEA). The essence of this procedure is the percutaneous insertion of a balloon catheter into the pulmonary artery and inflation of the fibrotic remnant of the thrombus, which improves perfusion, reduces vascular resistance and pressure in the vessel, and improves the prognosis. After the first reports from 1988 and initial unsatisfactory results, the method has been improved in recent decades and has consolidated its position in treating CTEPH patients [1–11].

Aim

The authors of this article decided to summarize their experience from the BPA program conducted since 2014 at a reference center.

Material and methods

Among 111 consecutive patients diagnosed with CTEPH under the care of our center, those who qualified for the BPA program from 2014 to 2022 were analyzed. The diagnosis of CTEPH was made according to the recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) [9]. Based on clinical assessment, medical interviews, and imaging tests (computed tomography pulmonary angiography and ventilation-perfusion scintigraphy of the lungs), patients were referred for right heart catheterization (RHC) with simultaneous angiography of the pulmonary arteries. After confirming pulmonary hypertension and the presence of thromboembolic changes in the pulmonary arterial bed, patients were evaluated at an experienced cardiac surgery center. If they were not found eligible for PEA, they were included in the BPA program [7–9]. The treatments were performed using the protocol developed at the center. Our algorithm incorporated anatomical (angiography and intravascular ultrasound) and functional assessment of targeted lesions. This evaluation and baseline mean pulmonary arterial pressure (mPAP) allowed careful balloon catheter selection, with adequate reduction of the balloon diameter [7].

The safety and effectiveness of the treatments were substantially assessed, with the presence of comorbidities, World Health Organization functional class (WHO-FC), distance covered in the 6-minute walk test (6MWT), hemodynamic parameters, and natriuretic peptide concentration analyzed. The number of BPA sessions performed, the use of additional imaging methods and pressure catheters, the volume of contrast medium,

and the dose of ionizing radiation were considered. The assessment of complications included periprocedural deaths, in-hospital deaths, and complications related to the BPA procedure itself. According to the ESC clinical consensus, procedural complications were divided into BPA-related (such as vascular injury or/and lung injury) and non-BPA-specific complications [8].

The goal of the therapy was to reduce the mPAP to normal values or below 30 mm Hg in cases with anatomically challenging lesions and clinical pictures. December 31, 2022, was assumed as the final reference point for the analyzed group. The local bioethics committee approved the implementation of the BPA program in the center (KB 163/2014), and all patients were informed about the risks and benefits of BPA and signed informed consent forms. Some patients were also treated with dedicated (targeted) pulmonary hypertension pharmacotherapy, according to the inclusion and reimbursement criteria of the National Health Fund.

Statistical analysis

Categorical variables are described as median with minimal and maximal value. For comparisons, variables with a normal distribution are given as means with standard deviation and analyzed using Student's *t*-test. The Mann-Whitney *U* test analyzed qualitative or non-normally distributed variables. Statistical analysis employed the Statistica program (TIBCO Software Inc., CA, USA), with statistical significance defined as $p < 0.05$.

Results

The BPA program included 55 patients, with the clinical characteristics of the study group shown in Table I. A total of 588 angioplasties were performed over 226 sessions, with a significant percentage using intravascular ultrasound (IVUS) (94%, $n = 213$), optical coherence

Table I. Clinical characteristics of analyzed group

Parameter	<i>n</i> (%) or mean $\pm$ SD
Number of patients	55 (100)
Age [years]	67.5 $\pm$ 13.2
Female	27 (49)
Post APE	50 (90.9)
DVT	26 (47.3)
CAD	13 (23.6)
HT	40 (72.7)
CKD	19 (34.5)
DM	17 (30.9)
Thrombophilia	5 (9.09)
Post PEA	6 (10.9)
Riociguat	24 (43.6)

APE – acute pulmonary embolism, DVT – deep vein thrombosis, CAD – coronary artery disease, HT – hypertension, CKD – chronic kidney disease, DM – diabetes mellitus, PEA – pulmonary endarterectomy.

Table II. Procedural summary

Variable	N (%), median (range)
Sessions/dilated segmental arteries	226/588
Sessions per patient	3 (1–12)
Dilated segmental arteries per session	2.5 (1–7)
Contrast volume per session [ml]	230 (100–500)
Balloon size during procedure [mm]	2–8
Kerma [mGy]	542.5 (63–3483)
Access site jugular/femoral	181 (80.1)/45 (19.9)
IVUS/OCT during session	213 (94)/19 (8)
Pressure catheter/pulmonary pressure ratio assessment during session	158 (69)

IVUS – intravascular ultrasound, OCT – optical coherence tomography, Kerma – kinetic energy per unit mass, mGy – milligray.

tomography (OCT) (8%, $n = 19$), and a pressure catheter (69%, $n = 158$). The predominant vascular access was via the right internal jugular vein (Table II).

There were no periprocedural deaths, in-hospital deaths, or deaths within 30 days of the procedure. Vascular injury (VI) occurred in nine (4%) sessions during the procedure. The percentage of sessions complicated by acute right ventricular failure requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) or the need for renal replacement therapy was < 1%. In just over 10% of the sessions, significant pulmonary complications (pulmonary injury [PI]) in the form of post-reperfusion pulmonary edema (RPE) were recorded. PI manifesting as significant hemoptysis, not requiring invasive ventilation, occurred in 2.65% of the sessions (Table III).

During the analyzed period (2014–2022), 32 patients from the program remained alive with completed treatment, and 19 patients died. Only 5 patients died due to right ventricle failure (Table IV). Data regarding median follow-up time and BPA procedures per year are presented in Table V. Compared to the initial assessment, the WHO-FC improved, and the distance covered in the 6MWT increased. A reduction in mPAP and pulmonary vascular resistance (PVR) was noted among the hemodynamic parameters, with an increase in the cardiac index

Table IV. Balloon pulmonary angioplasty program status: long-term follow-up period (2014–2022)

Parameter	N (%)
Alive	36 (65.5)
Death in follow-up period	19 (34)
Causes of death:	
COVID-19	5
Influenza	1
Stroke	1
Right ventricle failure	5
Cancer/leukemia	3
Accident/trauma	2
Sepsis/shock/multi-organ failure	2

Table III. Complications

Variable	N (%)
Periprocedural/in-hospital death	0
Death in 30 days	0
BPA-related complications:	
Vascular injury	9 (4)
BPA non-specific complications:	
ECMO/acute right ventricle failure	1/1 (0.9)
Hemodialysis	2 (0.9)
RPE:	
Grade 0 – none	203 (89.8)
Grade 1 present	7 (7.5)
Grade 2 NIV/NHFC	4 (1.8)
Grade 3 ventilation/ECMO	2 (0.9)
Grade 4 death	0
Prolonged hemoptysis	6 (2.65)

BPA – balloon pulmonary angioplasty, ECMO – extracorporeal membrane oxygenator, RPE – reperfusion pulmonary edema, NIV – noninvasive ventilation, NHFC – nasal high-flow cannula.

(CI). Moreover, a decrease in pro-B-type natriuretic peptide (pro-BNP) concentration was found (Table VI).

Discussion

The experiences and data presented are consistent with previously published reports [7, 11–17]. In our opinion, the lack of periprocedural and 30-day deaths is related to the systemic approach and implementation of the BPA program protocol adopted in a given center. The jugular vein access site provides instant mobility after the procedure and allows more effective handling of access site complications. Low complication rates may also be due to the widespread use of IVUS and the pressure catheter. IVUS allows careful selection and appropriate balloon size reduction, especially in patients with high mPAP values. Additional pressure gradient assessment

Table V. Additional data regarding follow-up, procedures per year

Parameter	N or median (range)
Follow-up [months]	65 (8–126)
Patients in BPA program with mPAP ≤ 20 mm Hg after treatment	12
Patients in BPA program with mPAP ≤ 30 mm Hg after treatment	26
BPA procedures per year:	
2014	6
2015	32
2016	39
2017	59
2018	36
2019	16
2020–2021 (COVID-19)	8 (5 + 3)
2022	30

Table VI. Hemodynamic and clinical efficacy

Selected hemodynamic and clinical parameters	Baseline	BPA (at end of analyzed period)	P-value
mPAP [mm Hg]	42 (22–66)	26.5 (11–54)	< 0.05
Pro-BNP [ng/ml]	1934 (60–16963)	296 (21–9901)	< 0.05
PVR [Wood units]	6.67 (1.66–14)	3.295 (1.09–11.11)	< 0.05
6MWT [m]	300 ±131	367 ±154	< 0.05
CI [l/min/m ²]	2.59 ±0.5	2.9 ±0.6	< 0.05
WHO-FC (mean)	2.85 ±0.61	2.15 ±0.62	< 0.05

mPAP – mean pulmonary artery pressure, Pro-BNP – pro-B-type natriuretic peptide, PVR – pulmonary vascular resistance, 6MWT – 6-minute walk test, CI – cardiac index, WHO-FC – World Health Organization functional class.

decreases aggressive (angiography based) dilatations and eventually results in no RPE or low rates. The potential cost of using additional tools seems to be lower than the costs of treating complications. These methods provide excellent support to BPA operators, with comparable X-ray exposure and contrast agent consumption to those reported in other BPA registries [7, 11–17].

The optimal goal of therapy should be the normalization of mPAP, preferably confirmed by normal perfusion in lung scintigraphy. Considering comorbidities and technical and anatomical possibilities, the clinical picture modifies this goal. According to published data, the European population of CTEPH patients is older than the Japanese registries [16, 17]. Thus, in many cases, the effectiveness of BPA is defined by clinical improvement (WHO-FC and 6MWT). According to the authors, the satisfactory reduction of mPAP demonstrated in the study group is also due to the routine use of IVUS and a pressure catheter, which allow for more precise selection and adequate escalation of the size of balloon catheters during each BPA session.

The number of periprocedural complications in the study group does not differ from those found in European and American reports [10, 13, 14, 18–22], with the procedure methodology and many years of experience documented in Japanese publications significantly contributing to reducing the number of deaths [5, 16, 17, 23]. The available publications present various approaches to using additional endovascular techniques for BPA, but in the studied single-center group, this translated into treatment effectiveness and safety [11–17].

The main study limitation was its single-center nature and the small group of patients. Additionally, chest CT was not routinely performed after each BPA session and only in reported cases of significant, prolonged hemoptysis and/or decreased percutaneous oxygen saturation. In the light of published randomized studies comparing BPA to riociguat therapy that show the advantage of BPA in improving hemodynamic parameters in experienced centers, and due to the size of the group, the riociguat-treated subgroup was not analyzed in detail [24, 25]. The riociguat drug program has been available in our center since 2016, which resulted in a correspondingly smaller number of patients ($n = 24$). In our group the median

mPAP in patients without riociguat was lower (21 mm Hg; 11–47) than on the medication (32 mm Hg; 17–54). Despite this statistically significant difference, riociguat is a useful option in patients with anatomical and technical challenges during BPA.

Conclusions

The BPA program conducted in experienced referral centers is a safe and effective therapeutic option for inoperable CTEPH patients. Using intravascular imaging methods and a pressure catheter during BPA procedures is a precious support for operators. The study group achieved statistically significant clinical and hemodynamic improvement, with a favorable periprocedural risk profile.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Voorburg JA, Cats VM, Buis B, et al. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest* 1988; 94: 1249-53.
2. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103: 10-3.
3. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 748-55.
4. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 756-62.
5. Taniguchi Y, Miyagawa K, Nakayama K, et al. Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eurointervention* 2014; 10: 518-25.
6. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013; 99: 1415-20.
7. Roik M, Wretowski D, Łabyk A, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty driven by combined assessment of intra-arterial anatomy and physiology--Multimodal approach to treated le-

- sions in patients with non-operable distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension—Technique, safety and efficacy of 50 consecutive angioplasties. *Int J Cardiol* 2016; 203: 228-35.
8. Lang IM, Andreassen AK, Andersen A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical consensus statement of the ESC working group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2023; 44: 2659-71.
9. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61: 2200879.
10. Sepúlveda P, Hameau R, Backhouse C, et al. Mid-term follow-up of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an experience in Latin America. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021; 97: E748-57.
11. Darocha S, Roik M, Kopeć G, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a multicentre registry. *Eurointervention* 2022; 17: 1104-11.
12. Wiedenroth CB, Liebetrau C, Breithecker A, et al. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 591-6.
13. Araszkiewicz A, Darocha S, Pietrasik A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol* 2019; 278: 232-7.
14. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602409.
15. Brenot P, Jais X, Taniguchi Y, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802095.
16. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e004029.
17. Chausheva S, Naito A, Ogawa A, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Austria and Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 158: 604-14e2.
18. Lang IM, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: is Europe behind? *Eur Respir J* 2019; 53: 1900843.
19. Roik M, Wretowski D, Kostrubiec M, et al. High prevalence of severe coronary artery disease in elderly patients with non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension referred for balloon pulmonary angioplasty. *Adv Interv Cardiol* 2016; 12: 355-9.
20. Roik M, Wretowski D, Łabyk A, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty—a therapeutic option in very elderly patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Interv Cardiol* 2017; 30: 249-55.
21. Łabyk A, Wretowski D, Potępa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty as the first-line therapy of complex thromboembolic lesions in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pol Arch Intern Med* 2020; 130: 805-6.
22. Bashir R, Noory A, Oliveros E, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial results of U.S. Regional Program. *JACC Adv* 2023; 2: 100291.
23. Poch DS, Mahmud E, Patel M, et al. Patient selection for balloon pulmonary angioplasty: six-year results from a high volume PTE surgical center. *Pulm Circ* 2022; 12: e12148.
24. Kawakami T, Matsubara H, Shinke T, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 949-60.
25. Jais X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 961-71.

Refined balloon pulmonary angioplasty as first line therapy in complex thromboembolic lesions in patients with chronic thromboembolic hypertension

Omówienie i streszczenie pracy w języku polskim.

W kolejnej pracy wykazano bezpieczeństwo i skuteczność kompleksowego podejścia do leczenia pacjentów z trudnym anatomicznie CTEPH. Prezentowany opis przypadku pacjentki z licznymi, przewlekłymi niedrożnościami tętnic płucnych jest także przykładem skutecznej i bezpiecznej terapii BPA, bez zastosowania wsparcia farmakoterapii nacelowanej na tętniczki płucne.

Wstęp.

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) jest rzadką chorobą wynikającą z ograniczających przepływ, zorganizowanych pozostałości skrzeplin w proksymalnych i dystalnych tętnicach płucnych oraz wtórnej przebudowy łożyska mikronaczyniowego płuc. Endarterektomia płucna (PEA) jest metodą z wyboru w leczeniu CTEPH z doskonałymi wynikami w obserwacji długoterminowej, ale w dużych rejestrach połowa pacjentów z CTEPH jest dyskwalifikowana z operacji. Aktualne wytyczne ESC zalecają u pacjentów nieoperacyjnych z powodów technicznych wykonanie balonowej angioplastyki tętnic płucnych (BPA), albo celowaną terapię medyczną, albo połączenie obu strategii. Prezentujemy pacjentkę z CTEPH z bardzo złożonymi, obciążonymi wysokim ryzykiem powikłań, zmianami zakrzepowo-zatorowymi stwierdzonymi w angiografii płuc (PAG), u której zastosowano BPA jako terapię pierwszego wyboru, bez włączenia farmakoterapii ukierunkowanej na tętniczki płucne.

Opis przypadku.

Do naszego oddziału skierowano 66-letnią kobietę z rozpoznaniem ciężkim, mieszanym typem CTEPH (zmiany w segmentach proksymalnych oraz dystalnych), stosującą długotrwale doustne leki przeciwzakrzepowe, po epizodzie PE pośredniego - wysokiego ryzyka, z niewydolnością serca w klasie III wg WHO i z dominującymi objawami niewydolności prawej komory. W wywiadach (choroby współistniejące): nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca i niedoczynność tarczycy. Cewnikowanie prawego serca (RHC) potwierdziło ciężkie nadciśnienie płucne (mPAP 44 mmHg, PAWP 10 mmHg, PVR 9,3 WU). PAG ujawniła zmiany zakrzepowo - zatorowe wysokiego ryzyka: głównie okluzje, całkowite lub subtotalne. Ze względu na wiek, choroby współistniejące, lokalizację zmian chorobowych pacjentka została zdyskwalifikowana z leczenia operacyjnego przez doświadczonego kardiochirurga. Pacjentka została poddana skutecznym - sesjom BPA (n =8), wykonanym zgodnie z przyjętym w ośrodku

protokołem. Łącznie, bez większych powikłań udrożniono 27 segmentowych i subsegmentowych tętnic płucnych, z przywróceniem przepływu płucnego (tylko podczas jednej sesji wystąpiło umiarkowane krwiopłucie). Badanie RHC wykonane 15 miesięcy po ostatniej sesji BPA wykazało normalizację średniego ciśnienia płucnego (mPAP 18 mmHg) ze spadkiem PVR do 2 WU. Pacjentka prezentuje objawy niewydolności serca w I klasie czynnościowej według WHO, bez znamiennych objawów niewydolności prawej komory, NT - proBNP obniżyło się z 1383 do 144 pg/ml, a odległość w 6MWT wzrosła do 550 metrów.

Wnioski.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że BPA może powodować normalizację hemodynamiki niezależnie od stosowania dedykowanej farmakoterapii. Nasz raport pokazuje nowe podejście do pacjentów ze złożonym (typ proksymalno - dystalny) CTEPH, w doświadczonym ośrodku BPA. Dzięki rosnącemu doświadczeniu, ciągłemu doskonaleniu techniki oraz urządzeń, BPA może być bezpiecznie wykonywane, nawet bez farmakoterapii celowanej na tętniczki płucne, ze znaczną poprawą hemodynamiki oraz poprawą czynnościową, utrzymującą się w długoterminowej obserwacji.

Refined balloon pulmonary angioplasty as the first-line therapy of complex thromboembolic lesions in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Andrzej Łabyk, Dominik Wretowski, Michał Potępa, Piotr Pruszczyk, Marek Roik

Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare disease resulting from unresolved, flow-limiting organized thrombi within proximal and distal pulmonary arteries and secondary remodeling of the pulmonary microvascular bed. Pulmonary endarterectomy (PEA) is the method of choice for curative treatment of CTEPH with excellent long-term results. Yet, in large registries, half of patients with CTEPH are not considered suitable for PEA, due to either technical or medical reasons. The current guidelines of the European Society of Cardiology recommend in this population either balloon pulmonary angioplasty (BPA), targeted medical therapy, or combination of both strategies.¹ Yet, the first-line therapy in patients with CTEPH, offering optimal safety and efficacy, is to be determined.^{1,2} Herewith, we describe a patient with CTEPH and very complex, high-risk thromboembolic lesions on pulmonary angiography, with curative BPA as the first-choice therapy, without pulmonary hypertension (PH)-targeted medical therapy.

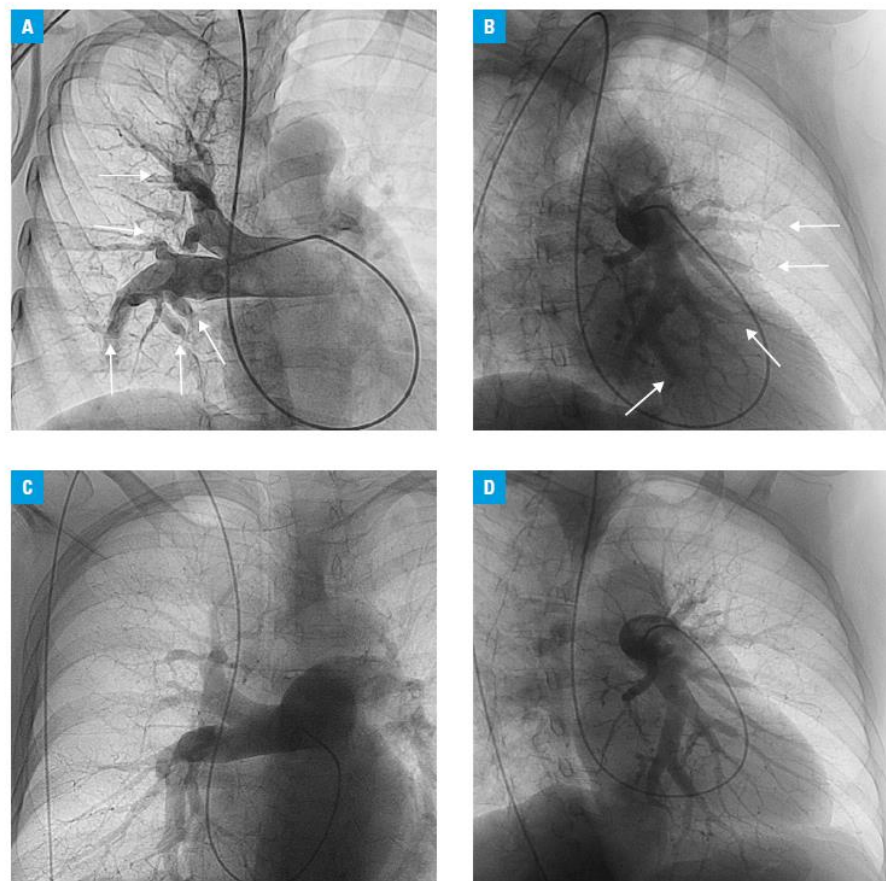
A 66-year-old woman diagnosed with severe segmental and subsegmental type CTEPH, on long-term oral anticoagulation due to recurrent intermediate-high-risk PE, in World Health Organization (WHO) functional class III and evident signs of right heart failure, was referred to our department. She had coexisting chronic conditions, including hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, and hypothyroidism. Right heart catheterization confirmed severe pulmonary hypertension (mean pulmonary artery pressure, 44 mm Hg; pulmonary artery wedge pressure, 10 mm Hg, pulmonary vascular resistance, 9.3 Wood units, cardiac index,

2.3 l/min/m²). Pulmonary angiography revealed high-risk thromboembolic lesions, mainly total or subtotal segmental and subsegmental occlusions (FIGURE 1A and 1B). Based on age, comorbidities, and the distribution of lesions, the patient was deemed inoperable by a PEA-experienced cardiac surgeon. The patient underwent 8 successful BPA sessions, performed according to the previously described protocol.^{3,4} In total, 27 segmental and subsegmental pulmonary arteries were opened with restoration of pulmonary flow and without major complications (during one session, only moderate hemoptysis occurred).⁵ Right heart catheterization performed 15 months after the last BPA session showed normal hemodynamics with mean pulmonary artery pressure of 18 mm Hg, pulmonary vascular resistance of 2 Wood units, cardiac index of 2.7 l/min/m², and excellent angiographic outcome (FIGURE 1C and 1D). The patient is in the WHO functional class I without signs of right ventricular failure, N-terminal pro-B type natriuretic peptide plasma level dropped from 1383 pg/ml to 144 pg/ml and the 6-minute walk distance test increased from 240 to 550 meters.

Whilst PEA is the treatment of choice in CTEPH, there is a growing body of evidence that BPA can result in normalization of hemodynamics, either with or without combination with PH-targeted drugs.² In the reported patient, despite high burden of lesions, refined BPA led to normalization of hemodynamics, with significant functional improvement and without any major adverse events in almost 2 years of follow-up. Our report demonstrates a new approach to complex patients with CTEPH in our high-volume BPA

Correspondence to:
Prof. Marek Roik, MD, PhD,
Department of Internal
Medicine and Cardiology,
Medical University of Warsaw,
ul. Lindleya 4, 02-006 Warszawa,
Poland, phone: +48 22 602 11 44,
email: mroik@wum.edu.pl
Received: April 23, 2020.
Revision accepted: June 9, 2020.
Published online: July 4, 2020.
Pol Arch Intern Med. 2020;
130 (9): 805-806
doi:10.20452/pamw.15480
Copyright by the Author(s). 2020

FIGURE 1 Angiographic images before (**A** and **B**) and after (**C** and **D**) balloon pulmonary angioplasty in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: **A, B** – angiographic view of the left and right pulmonary artery before balloon pulmonary angioplasty (subtotal and total occlusions – arrows); **C, D** – angiographic view of the left and right pulmonary artery after successful balloon pulmonary angioplasty



center. With emerging international experience and ongoing technical refinements, BPA can be safely performed, with significant improvement in hemodynamics and functional capacity, even without PH-targeted drugs, with excellent long-term outcomes. Nevertheless, this strategy needs further assessment in a large, prospective study, with a head-to-head comparison of refined BPA and PH-targeted medical therapy.

ARTICLE INFORMATION

CONFLICT OF INTEREST None declared.

OPEN ACCESS This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons AttributionNonCommercialShareAlike 4.0 International License (CC BY-NC-SA 4.0), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited, distributed under the same license, and used for noncommercial purposes only. For commercial use, please contact the journal office at pamw@mp.pl.

HOW TO CITE Łabek A, Wretowski D, Potępa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty as the first line therapy of complex thromboembolic lesions in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130: 805-806. doi:10.20452/pamw.15480

REFERENCES

- 1 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020; 41: 543-603.
- 2 Tanabe N, Kawakami T, Satoh T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review. *Respir Investig.* 2018; 56: 332-341. [↗](#)

3 Roik M, Wretowski D, Łabek A, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty driven by combined assessment of intra-arterial anatomy and physiology – multimodal approach to treated lesions in patients with non-operable distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension – technique, safety and efficacy of 50 consecutive angioplasties. *Int J Cardiol.* 2016; 203: 228-235.

4 Roik M, Wretowski D, Łabek A, Kostrubiec M, et al. Optical coherence tomography of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with refined balloon pulmonary angioplasty. *Pol Arch Med Wewn.* 2014; 124: 742-743.

5 Kopeć G, Stepniowski J, Magoń W, et al. Prolonged catheter inflation for the treatment of hemoptysis complicating balloon pulmonary angioplasty. *Pol Arch Intern Med.* 2017; 127: 129-130. [↗](#)

Balloon pulmonary angioplasty – efficient therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the patient with advanced sarcoidosis – a case report.

Omówienie i streszczenie pracy w języku polskim.

W ostatniej pracy wykazano, iż zastosowanie dodatkowych metod obrazowania (takich jak IVUS i OCT) oraz cewnika ciśnieniowego u pacjentów z nadciśnieniem płucnym o niejasnej, złożonej etiologii, nie tylko pozwala na potwierdzenie współistnienia CTEPH w obrazie klinicznym, ale także umożliwia skuteczne zastosowanie BPA w ich leczeniu, pozwalając na osiągnięcie dobrego i trwałego efektu klinicznego i hemodynamicznego.

Wstęp

U około jednej czwartej pacjentów z zaawansowaną sarkoidozą rozwija się nadciśnienie płucne (PH), które niekorzystnie wpływa na rokowanie. Przedstawiamy nietypowy przypadek pacjenta z potwierdzonym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) i sarkoidozą w stadium IV, skutecznie leczonego balonową angioplastyką płuc (BPA).

Prezentacja przypadku.

Do naszego ośrodka został skierowany 65 letni mężczyzna z powodu silnej duszności. W wywiadzie rozpoznano dziesięć lat wcześniej wrzodziejące zapalenie jelita grubego i sarkoidozę płucną. Pacjent był w trakcie długotrwałej, doustnej sterydoterii oraz przewlekłe stosował leczenie antykoagulacyjne po przebytej zakrzepicy żył głębokich i ostrej zatorowości płucnej. Przy przyjęciu do szpitala prezentował objawy niewydolności serca w IV klasie czynnościowej wg WHO, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) w cewnikowaniu prawego serca (RHC) było podwyższone do 54 mmHg. Rozpoznanie CTEPH zostało definitywnie potwierdzone typowym obrazem scyntygrafii wentylacyjno - perfuzyjnej oraz selektywną angiografią tętnic płucnych (PAG), uzupełnioną obrazowaniem wewnątrznaczyniowym (IVUS oraz OCT). Pacjent został zdyskwalifikowany z operacji przez zespół CTEPH (kardiochirurg, kardiolog, radiolog), a dwie sesje BPA z podejściem multimodalnym spowodowały istotną poprawę wydolności fizycznej i hemodynamiczną, do klasy II wg WHO oraz spadek mPAP do 27 mmHg.

Wnioski.

Balonowa angioplastyka płuc, szybko rozwijająca się metoda leczenia nieoperacyjnych pacjentów z CTEPH, jest również niezwykle przydatnym narzędziem terapeutycznym u pacjentów ze złożoną etiologią PH.

CASE REPORT

Open Access



Balloon pulmonary angioplasty – efficient therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the patient with advanced sarcoidosis – a case report

Andrzej Labyk^{1*}, Dominik Wretowski¹, Sabina Zybińska-Oksiotowicz¹, Aleksandra Furdyna¹, Katarzyna Ciesielska¹, Dorota Piotrowska-Kownacka², Olga Dziukowska-Diduch¹, Barbara Lichodziejewska¹, Andrzej Biederman³, Piotr Pruszczyk¹ and Marek Roik¹

Abstract

Background: Approximately a quarter of patients with advanced sarcoidosis develop pulmonary hypertension (PH), which affects their prognosis. We report unusual case of confirmed chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in a patient with stage IV sarcoidosis successfully treated with balloon pulmonary angioplasty (BPA).

Case presentation: A 65 years old male with a history of colitis ulcerosa, and pulmonary sarcoidosis diagnosed in 10 years before, on long term oral steroids, with a history of deep vein thrombosis and acute pulmonary embolism chronically anticoagulated was referred to our center due to severe dyspnea. On admission he presented WHO functional class IV, mean pulmonary artery pressure (mPAP) in right heart catheterization (RHC) was elevated to 54 mmHg. Diagnosis of CTEPH was definitely confirmed with typical V/Q scan, and with selective pulmonary angiography (PAG) completed by intravascular imaging (intravascular ultrasound, optical coherent tomography). The patient was deemed inoperable by CTEPH team and two sessions of BPA with multimodal approach resulted in significant clinical and haemodynamical improvement to WHO class II and mPAP decrease to 27 mmHg.

Conclusions: Balloon pulmonary angioplasty, rapidly developing method of treatment of inoperable CTEPH patients, is also extremely useful therapeutic tool in complex PH patients.

Keywords: Sarcoidosis, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Balloon pulmonary angioplasty

Background

Approximately 26% of patients with advanced pulmonary sarcoidosis may develop pulmonary hypertension (PH), which is related with poor prognosis [1, 2]. According to current guidelines, patients with suspected PH should undergo detailed diagnostic workup and differential diagnosis among others should include chronic lung diseases leading to hypoxia and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) [3]. We

report an unusual challenging case of CTEPH in a patient with stage IV sarcoidosis.

Case presentation

A 65 years old male with history of colitis ulcerosa, and advanced sarcoidosis diagnosed 10 years before, on oral steroids was admitted to our department due to exertional dyspnea and right ventricular (RV) heart failure progressing since last 12 months to functional class IV. Two years earlier, he experienced the first severe decompensation of right heart function. At that time PH was diagnosed on echocardiography. RV to left ventricle (LV) ratio exceeded one (RV:LV - 39/32 mm); peak systolic tricuspid regurgitation gradient (TRPG) was 75 mmHg, and decreased tricuspid annular plane systolic excursion

* Correspondence: andjulyab@tlen.pl

¹Center for Diagnostics and Treatment of Venous Thromboembolism, Department of Internal Medicine and Cardiology, Warsaw Medical University, Infant Jesus Hospital, Lindleya Street 4, 02-005 Warsaw, Poland
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

(TAPSE) 15 mm indicated significant pressure overload and RV systolic dysfunction. Chest computed tomography (CT) revealed sarcoidosis progression, however no pulmonary thromboemboli were detected. After typical heart failure treatment with diuretics, ACE inhibitors, and steroid dose increase the patient improved and he was discharged home in a good clinical condition in WHO functional class II, with the diagnosis of PH due to sarcoidosis stage IV. One year later, due to acute dyspnea, worsening of RV function and unilateral leg swelling he underwent another chest CT, which this time showed fresh thrombi in the left segmental upper lobe pulmonary artery. Moreover, acute deep vein thrombosis was detected with lower limb compression ultrasound. Long term oral anticoagulation with rivaroxaban was started. Two years later the patient was referred to our center due to progressive functional deterioration. On admission he was in WHO functional class IV, saturation on room air was 85%, blood pressure 120/80 mmHg, heart rate 90 beats per minute. Mild peripheral edema was present. Distance covered in 6 min walk test (6MWT) was 100 m with desaturation to 77%. Plasma natriuretic peptide (NT-pro-BNP) concentration was elevated to 6239 pg/ml (normal range < 125 pg/ml). Echocardiography showed severe RV pressure overload with TRPG 95 mmHg, dilatation of both right atrium and ventricle. Preserved morphology and function of LV

was observed. Chest CT scan showed signs of advanced interstitial lung fibrosis (Fig. 1a) and calcified mediastinal lymph nodes (Fig. 1b). However, organized thrombi in both pulmonary were also detected (Fig. 1c and d). At that time multifactorial etiology of PH was considered: sarcoidosis with secondary PH and local in situ thrombosis, or CTEPH in a patient with stage IV sarcoidosis, and with deep vein thrombosis in the past. Lung perfusion scan with SPECT/CT showed bilateral perfusion defects which strongly suggested thromboembolic component of PH. Right heart catheterization (RHC) followed by selective pulmonary angiography (PAG) showed mean pulmonary artery pressure (mPAP) of 54 mmHg. Pulmonary artery wedge pressure (PAWP) was 6 mmHg and pulmonary vascular resistance (PVR) was 13.5 Wood Units. Selective PAG confirmed chronic thromboembolic lesions suggestive of CTEPH – left upper lobe artery occlusion, intravascular webs in right pulmonary artery (Fig. 2a). After experienced cardiac surgeon consultation, the patient was deemed inoperable due to advanced, sarcoidosis - related lung changes and probable complications regarding the use of extracorporeal circulation. He was finally qualified for balloon pulmonary angioplasty (BPA).

BPA procedures were performed according to the previously published protocol [4]. Importantly, in order to confirm intraluminal localization of thromboembolic

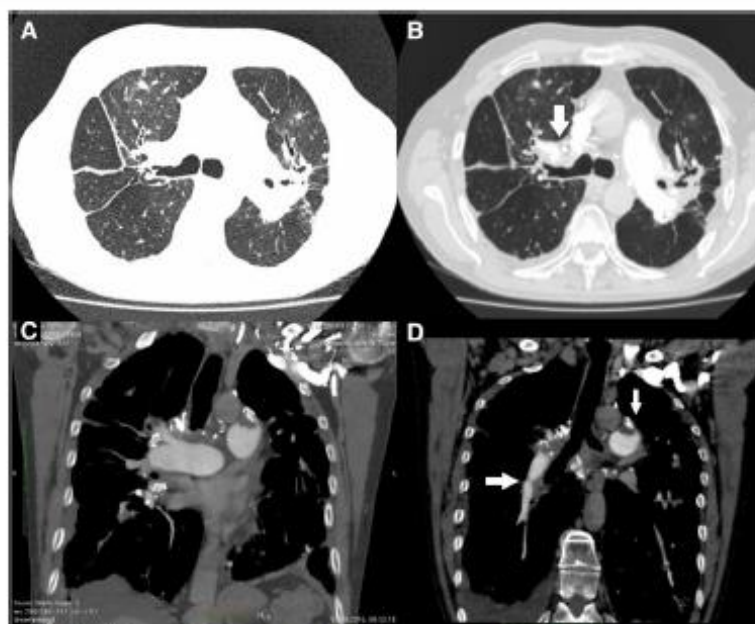
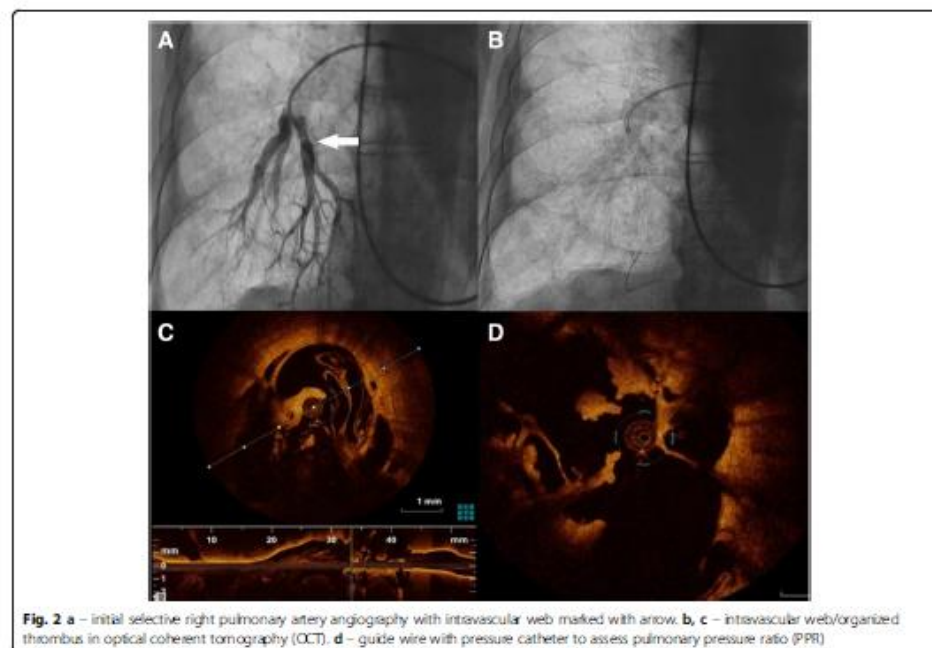


Fig. 1 a, b – interstitial lung fibrosis and calcified lymph nodes. c, d – organized thrombi in left and right pulmonary arteries



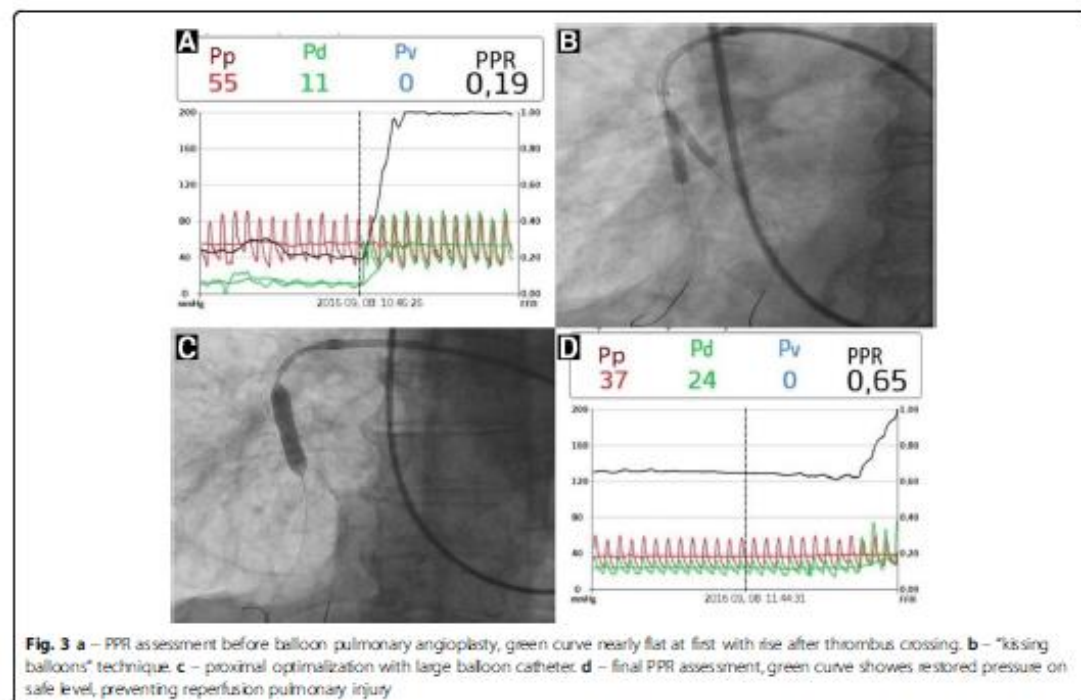
lesions intravascular imaging with optical coherence tomography (OCT) and intravascular ultrasound (IVUS) were performed. It allowed to definitely confirm organized thrombi (Fig. 2a – white arrow, 2C, 2D). With the use of pressure catheter we assessed hemodynamic significance of intrapulmonary lesions (Fig. 2b). Pulmonary pressure ratio (PPR, the ratio of the pressure distal to the lesion (P_d) divided by the pressure proximal to the lesion (P_p)) was assessed to optimize the BPA procedure and to minimize potential complications such as reperfusion pulmonary injury (RPI). PPR in arteries A9 and A10 was 0.19 and 0.22 – which suggested functional occlusion of both arteries. After simultaneous inflation of balloon catheters – “kissing balloon” technique (4.0x20mm and 4.0x27mm respectively), followed by proximal optimization with 7.0x30mm balloon catheter resulted in PPR 0.63 in A9 and 0.65 in A10 (Fig. 3, part A and D – green curve marking distal pressure). There were no periprocedural complications. Mean PAP after the first BPA procedure decreased from 52 mmHg to 40 mmHg. The second BPA session was performed 3 weeks later (left pulmonary artery), also without complications. Both procedures (3 segmental lesions in total) resulted in further hemodynamic and functional improvement, with mPAP drop to 27 mmHg at 12 months follow – up. Patient was still in

functional class II WHO, echocardiography and 6MWT showed further improvement in clinical condition and RV function (Table 1).

Discussion and conclusions

Sarcoidosis related PH as is predominantly caused severe lung fibrosis or by compression of pulmonary arteries by mediastinal fibrosis and lymphadenopathy [1, 2, 5]. Pulmonary artery stenting was reported to be efficient in the treatment of pulmonary arteries compression in advanced sarcoidosis [5], while pharmacology with sildenafil or other PH specific drugs are of very limited short term efficacy [6, 7].

Presented case is probably one of the first available reports with initially suspected sarcoidosis related PH, which eventually was verified by pulmonary angiography and multimodal intravascular assessment as CTEPH. There are no data on optimal treatment in such challenging patients. After being deemed inoperable due to advanced sarcoidosis resulting in severe lung alterations, the patient was qualified to BPA procedure. Percutaneous catheter based method, is a rapidly developing therapeutic method for CTEPH patients. There is a growing evidence that in expert centers it is safe and effective, allowing normalization or near normalization of



mPAP in majority of treated cases [4, 8–13]. In our institution we have started BPA program in inoperable CTEPH in 2014. BPA procedures are performed according to the previously described protocol [4] with the use of pressure catheter, and in selected cases with OCT/IVUS intravascular imaging. Our data indicate that this

Table 1 Clinical and hemodynamical assessment before and after 2 BPA sessions

	Before treatment	At 12 months follow-up
WHO functional class	IV	II
NT-pro-BNP level (pg/ml)	6239	281
6MWT distance (m)	100	405
TRPG (mmHg)	95	31
RVSP (mmHg)	102	53
TAPSE (mm)	14	20
AcT (ms)	63	100
mPAP (mmHg)	54	27
CI (l/min/m ²)	2.08	3.34
RAP (mmHg)	14/10/9	5/3/1
PVR (Wood Units)	13.5	3.7

NT-pro-BNP natriuretic peptide concentration, 6MWT 6 min walk test, TRPG tricuspid regurgitation peak gradient, RVSP right ventricle systolic pressure, TAPSE tricuspid annular plane excursion, AcT acceleration time, mPAP mean pulmonary artery pressure, CI cardiac index, RAP right atrial pressure, PVR pulmonary vascular resistance, BPA balloon pulmonary angioplasty

technique is safe and effective also in CTEPH high risk patients with severe comorbidities [14]. We are convinced that multimodal approach not only allowed to confirm CTEPH definitely in the patient with advanced sarcoidosis, but it also allowed to treat him and successfully and safely. We performed angioplasties of selected thromboembolic lesions, which were proved to be hemodynamically significant in multimodal assessment. Such fast improvement was also observed in other CTEPH patients treated with BPA. Based on our experience, it is related with initial treatment of the lesions in segmental arteries of lower lobes. In presented case, specific drug therapy (riociguat) was not available at that time. Patient was on sildenafil (25 mg t.i.d.) and initial mPAP decreased only by 2 mmHg (54 mmHg in initial RHC versus 52 mmHg before first BPA session). Thus, only two BPA sessions resulted in mPAP reduction and significant clinical improvement. We think that BPA became a real therapeutic option in CTEPH patients, who are not candidates for surgery.

Abbreviations

6MWT 6 min walk test; AcT: Acceleration time; BPA: Balloon pulmonary angioplasty; CI: Cardiac index; CT: Computed tomography; CTEPH: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; IVUS: Intravascular ultrasound; LV: Left ventricle; mPAP: Mean pulmonary artery pressure; NT-pro-BNP: Natriuretic peptide concentration; OCT: Optical coherent tomography; PAA: Pulmonary angiography; PAWP: Pulmonary artery wedge pressure; PH: Pulmonary hypertension; PPR: Pulmonary pressure ratio; PVR: Pulmonary

vascular resistance; RAP: Right atrial pressure; RHC: Right heart catheterization; RPE: Reperfusion pulmonary injury; RV: Right ventricle; RVSP: Right ventricle systolic pressure; SPECT: Single-photon emission computed tomography; TAPSE: Tricuspid annular plane excursion; TRPG: Tricuspid regurgitation peak gradient

Funding

The authors declare that there was no funding regarding this manuscript.

Availability of data and materials

Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analysed during the current study.

Authors' contributions

AL – analysis and interpretation of patient's data, second operator in BPA procedures, leading contribution in writing the manuscript. DW, MR – first operators in BPA procedures, data analysis and interpretation, supervision, contribution in writing the manuscript. SZQ, AF, KC – diagnostic work-up, follow-up, data collection. DPK – radiology studies assessment. ODD, BL – echocardiography assessment. AB – cardiac surgeon, consulted the patient. PP – contribution in writing the manuscript, supervision. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Written informed consent for publication in BMC Pulmonary Medicine was obtained.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Center for Diagnostics and Treatment of Venous Thromboembolism, Department of Internal Medicine and Cardiology, Warsaw Medical University, Infant Jesus Hospital, Lindleya Street 4, 02-005 Warsaw, Poland. ²Department of Radiology, Infant Jesus Hospital, Lindleya Street 4, 02-005 Warsaw, Poland. ³Cardiac Surgery Department Medicover Hospital, Rzeczpospolitej 5 Avenue, 02-972 Warsaw, Poland.

Received: 9 March 2018 Accepted: 20 July 2018

Published online: 16 August 2018

References

- Boucly A, Cottin V, Nunes H, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2017. <https://doi.org/10.1183/13993003.00465-2017>.
- Baughman RP, Shubin OA. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: so close, and yet so far. *Eur Respir J*. 2017. <https://doi.org/10.1183/13993003.01725-2017>.
- 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 Heart J*. 2016;37(1):67–119.
- Roik M, Wietowski D, Labyk A, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty driven by combined assessment of intra-arterial anatomy and physiology—Multimodal approach to treated lesions in patients with non-operable distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension—Technique, safety and efficacy of 50 consecutive angioplasties. *Int J Cardiol*. 2016;203:228–35.
- Hamilton-Craig CR, Slaughter R, McNeil K, et al. Improvement after angioplasty and stenting of pulmonary arteries due to sarcoid mediastinal fibrosis. *Heart Lung Circ*. 2009;18(3):222–5.

- Toonkel RL, Borczuk AC, Pearson GD, et al. Sarcoidosis-associated fibrotic mediastinitis with resultant pulmonary hypertension: a case report and review of the literature. *Respiration*. 2010;79(4):341–5.
- Kacprzak A, Szumowski M, Burskowska B, et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension treated with sildenafil – a case report. *Adv Respir Med*. 2017;85(5):258–63.
- Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):748–55.
- Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:756–62.
- Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2012;76(2):485–8.
- Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(11):1297–306.
- Roik M, Wietowski D, Labyk A, et al. Optical coherence tomography of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with refined balloon pulmonary angioplasty. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124(12):742–3.
- Roik M, Wietowski D, Rowiński O, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension—a multi-modality approach to the treated lesion. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):e139–41.
- Roik M, Wietowski D, Labyk A, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty—a therapeutic option in very elderly patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Interv Cardiol*. 2017;30(3):249–55.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



6. Podsumowanie i wnioski

Prezentowane prace, składające się na niniejszą rozprawę doktorską wykazują, iż program angioplastyki balonowej tętnic płucnych prowadzony w referencyjnym ośrodku jest bezpieczną i skuteczną opcją leczenia pacjentów z przewlekłym zakrzepowo – zatorowym nadciśnieniem płucnym, nieoperacyjnych lub obciążonych wysokim ryzykiem powikłań związanym z operacją. Multimodalne podejście do procedur, zastosowanie dodatkowych metod obrazowania i cewnika ciśnieniowego nie tylko podnosi poziom bezpieczeństwa, ale także umożliwia skuteczną terapię w przypadkach złożonych i przy chorobach współistniejących. Wnioski powstałe w wyniku opublikowanych prac :

1. Angioplastyka balonowa tętnic płucnych jest skuteczną metodą leczenia pacjentów z przewlekłym zakrzepowo – zatorowym nadciśnieniem płucnym. Istotna redukcja średniego ciśnienia w pniu płucnym przekłada się na redukcję klasy czynnościowej objawów niewydolności serca i poprawia komfort życia pacjentów z przewlekłym zakrzepowo – zatorowym nadciśnieniem płucnym. Mało inwazyjny charakter procedury pozwala na jej wykorzystanie nie tylko u nieoperacyjnych pacjentów, ale także u pacjentów po endarterektomii tętnic płucnych, z suboptymalnym efektem hemodynamicznym. Stworzenie i przestrzeganie protokołu procedury w ośrodku referencyjnym znacząco podnosi jej bezpieczeństwo.
2. W przypadkach skomplikowanych i złożonych, o niejasnej etiologii nadciśnienia płucnego dodatkowe obrazowanie wewnątrznaczyniowe umożliwia potwierdzenie przewlekłego zakrzepowo – zatorowego nadciśnienia płucnego i kwalifikację do leczenia zabiegowego angioplastyką balonową tętnic płucnych.
3. Zabiegi angioplastyk balonowych tętnic płucnych z zastosowaniem ultrasonografii wewnątrznaczyniowej, optycznej tomografii koherentnej i cewnika ciśnieniowego nie tylko pozwalają na pogłębienie wiedzy na temat przewlekłego zakrzepowo – zatorowego nadciśnienia płucnego, ale także poszerzają możliwości i są punktem wyjścia do dalszego rozwoju kardiologii interwencyjnej. Wykorzystanie danych uzyskanych z dodatkowych technik zabiegowych, znanych z interwencji w tętnicach wieńcowych, pozwala na dokładne planowanie każdej sesji angioplastyki balonowej tętnic płucnych, poprawia komfort operatora i przede wszystkim bezpieczeństwo pacjenta.

7. Opinia Komisji Bioetycznej

KB 163/2014

8. Oświadczenia współautorów opublikowanych prac

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Dr hab. n. med. Marek Roik
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Refined balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension – reference center experience**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Nadzór merytoryczny, pomoc w przygotowaniu manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określam jako 58 %,

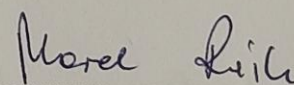
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Dr hab. n. med. Marek Roik
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Balloon pulmonary angioplasty - efficient therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the patient with advanced sarcoidosis - a case report**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Nadzór merytoryczny, pomoc w przygotowaniu manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określam jako 72 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....
Marek Roik

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Dr hab. n. med. Marek Roik
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Refined balloon pulmonary angioplasty as the first-line therapy of complex thromboembolic lesions in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Nadzór merytoryczny, wykonywanie zabiegów, pomoc w przygotowaniu manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

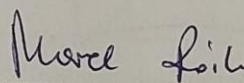
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Refined balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension – reference center experience**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Nadzór merytoryczny, pomoc w przygotowaniu manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 4 %.

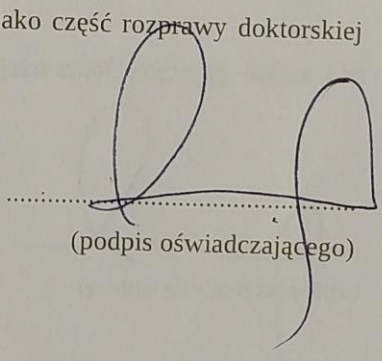
Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określłam jako 58 %,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Balloon pulmonary angioplasty - efficient therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the patient with advanced sarcoidosis - a case report**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Nadzór merytoryczny, pomoc w przygotowaniu manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 2 %.

Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określám jako 72 %,

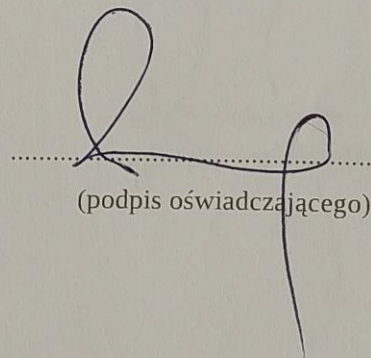
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Refined balloon pulmonary angioplasty as the first-line therapy of complex thromboembolic lesions in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Nadzór merytoryczny, pomoc w przygotowaniu manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

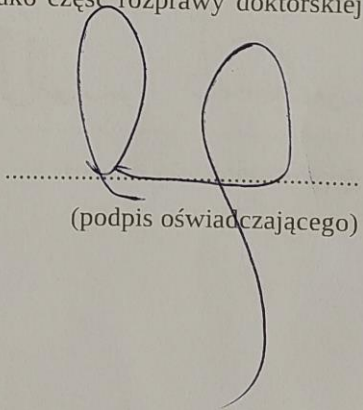
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Lek. Marcin Krakowian
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Refined balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension – reference center experience**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

zbieranie danych klinicznych, asysta w pomiarach hemodynamicznych

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4 %.

Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określam jako 58 %,

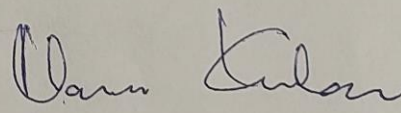
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Dr n. med. Katarzyna Ciesielska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Balloon pulmonary angioplasty - efficient therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the patient with advanced sarcoidosis - a case report**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Zbieranie danych klinicznych

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 2 %.

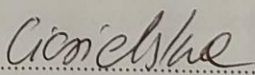
Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określám jako 72 %,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Aisha Ou - Pokrzewińska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Refined balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension – reference center experience**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

zbieranie danych klinicznych i echokardiograficznych

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 4 %.

Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określłam jako 58 %,

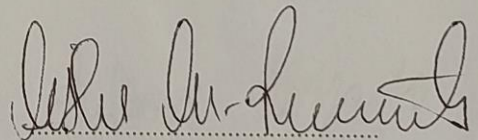
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Lek. Łukasz Mysiorski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Refined balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension – reference center experience**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

zbieranie danych klinicznych, asysta w pomiarach hemodynamicznych

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4 %.

Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określam jako 58 %,

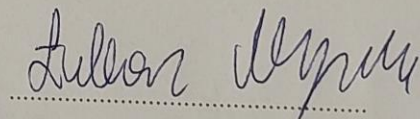
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Dr n. med. Barbara Lichodziejewska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Refined balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension – reference center experience**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

zbieranie danych klinicznych i echokardiograficznych

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4 %.

Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określam jako 58 %,

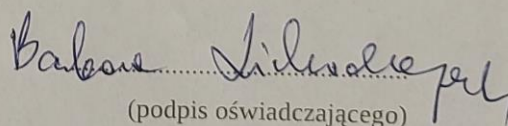
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Lek. Aleksandra Furdyna
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Balloon pulmonary angioplasty - efficient therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the patient with advanced sarcoidosis - a case report**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Zbieranie danych klinicznych

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 2 %.

Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określám jako 80 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Aleksandra Furdyna
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Mgr. Michał Potępa
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Refined balloon pulmonary angioplasty as the first-line therapy of complex thromboembolic lesions in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Analiza obrazów radiologicznych, pomoc w przygotowaniu ilustracji

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

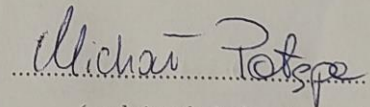
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Dr hab. n. med. Olga Dzikowska - Diduch
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Balloon pulmonary angioplasty - efficient therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the patient with advanced sarcoidosis - a case report**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Zbieranie danych echokardiograficznych

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

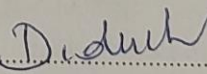
Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określam jako 72 %,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Dr hab. n. med. Olga Dzikowska - Diduch
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Refined balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension – reference center experience**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

zbieranie danych klinicznych i echokardiograficznych

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4 %.

Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określam jako 58 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....*Diduch*.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Lek. Dominik Wretowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Refined balloon pulmonary angioplasty as the first-line therapy of complex thromboembolic lesions in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Nadzór merytoryczny, wykonywanie zabiegów, pomoc w przygotowaniu manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określam jako 80 %,

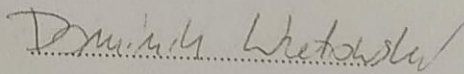
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 09.09.2024 r.
(miejscowość, data)

Lek. Dominik Wretowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Balloon pulmonary angioplasty - efficient therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the patient with advanced sarcoidosis - a case report**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Zbieranie danych klinicznych, wykonywanie zabiegów

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 2 %.

Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określám jako 80 %,

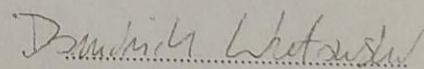
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Lek. Sabina Zybińska - Oksiutowiec
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Balloon pulmonary angioplasty - efficient therapy of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the patient with advanced sarcoidosis - a case report” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Zbieranie danych klinicznych

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 2 %.

Wkład lek. Andrzeja Łabyka w powstawanie publikacji określám jako 80 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: zbieranie i analizę danych klinicznych, wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Łabyka

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Sabina Zybińska-Oksiutowiec
(podpis oświadczającego)

9. Piśmiennictwo.

1. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, Jenkins D, Kim NH, Humbert M, Jais X, Vonk Noordegraaf A, Pepke-Zaba J, Brénot P, Dorfmüller P, Fadel E, Ghofrani HA, Hoeper MM, Jansa P, Madani M, Matsubara H, Ogo T, Grünig E, D'Armini A, Galie N, Meyer B, Corkery P, Meszaros G, Mayer E, Simonneau G. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2021; 57(6): 2002828.
2. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, Ogo T, Tapson VF, Ghofrani HA, Jenkins DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53(1): 1801915.
3. Madani MM. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state-of-the-art 2020. *Pulm Circ.* 2021; 11(2): 1–6.
4. Fernandes TM, Kim NH, Kerr KM, Auger WR, Fedullo PF, Poch DS, Yang J, Papamataheakis DG, Alotaibi M, Bautista MA, Pretorius VG, Madani MM. Distal vessel pulmonary thromboendarterectomy: results from a single institution. *J Heart Lung Transplant.* 2023; 42: 1112–1119.
5. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2022; 61: 2200879.
6. 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, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011; 124(18): 1973–1981.
7. Kerr KM, Elliott CG, Chin K, Benza RL, Channick RN, Davis RD, He F, LaCroix A, Madani MM, McLaughlin VV, Park M, Robbins IM, Tapson VF, Terry JR, Test VJ, Jain S, Auger WR. Results from the United States Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Registry: enrollment characteristics and 1-year follow-up. *Chest.* 2021; 160(5): 1822–1831.

8. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, Nakayama K, Fadel E, Hoole SP, Jenkins DP, Kiely DG, Kim NH, Lang IM, Madani MM, Matsubara H, Ogawa A, Ota-Arakaki JS, Quarck R, Sadushi-Kolici R, Simonneau G, Wiedenroth CB, Yildizeli B, Mayer E, Pepke-Zaba J. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH registry. *ERJ Open Res.* 2021; 7(3): 00850-2020.
9. Martin EC, Diamond NG, Casarella WJ. Percutaneous transluminal angioplasty in non-atherosclerotic disease. *Radiology.* 1980; 135(1): 27–33.
10. Rao PS. Transcatheter treatment of pulmonary stenosis and coarctation of the aorta: experience with percutaneous balloon dilatation. *Heart.* 1986; 56(3): 250–258.
11. Voorburg JAI, Cats VM, Buis B, Bruschke AVG. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest.* 1988; 94(6): 1249–1253.
12. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Fernandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001; 103(1): 10–13.
13. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2012; 76(2): 485–488.
14. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012; 5(6): 756–762.
15. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012; 5(6): 748–755.
16. 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(11): e004029.
17. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, Breithecker A, Fuge J, Krombach GA, Haas M, Hamm C, Kramm T, Guth S, Ghofrani HA, Hinrichs JB, Cebotari S, Meyer K, Hoeper

- MM, Mayer E, Liebetrau C, Meyer BC. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J*. 2017; 49(6): 1602409.
18. Darocha S, Roik M, Kopeć G, Araszkiewicz A, Furdal M, Lewandowski M, Jacheć W, Grabka M, Banaszkiewicz M, Pietrasik A, Pietura R, Stępniewski J, Waligóra M, Magoń W, Jonas K, Łabyk A, Potępa M, Fudryna A, Jankiewicz S, Sławek-Szmyt S, Mularek-Kubzdela T, Lesiak M, Mroczek E, Orłowska J, Peregud-Pogorzelska M, Tomasik A, Mizia-Stec K, Przybylski R, Podolec P, Zieliński D, Biederman A, Torbicki A, Pruszczyk P, Kurzyna M. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a multicentre registry. *EuroIntervention*. 2022; 17(13): 1104-1111.
 19. Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, Garcia Alonso C, Gerardin B, Mussot S, Mercier O, Fabre D, Parent F, Jevnikar M, Montani D, Savale L, Sitbon O, Fadel E, Humbert M, Simonneau G. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(5): 1802095.
 20. Poch DS, Mahmud E, Patel M, Papamatheakis D, Fernandes T, Kerr K, Yang J, Pretorius V, Madani MM, Kim NH. Patient selection for balloon pulmonary angioplasty: six-year results from a high volume PTE surgical center. *Pulm Circ*. 2022; 12(4): e12148.
 21. Bautista A, Kasahara A, Fernandes TM, Hsiao A, Kerr KM, Kligerman SJ, Madani MM, Mahmud E, Papamatheakis DG, Patel M, Poch DS, Pretorius V, Yang J, Drcar T, Stinson M, Fedullo PF, Kim NH. Evolution towards multimodal treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: single high-volume united states center experience. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 203: A1632.
 22. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C, Chaouat A, Cottin V, De Groote P, Favrolt N, Horeau-Langlard D, Magro P, Savale L, Prévot G, Renard S, Sitbon O, Parent F, Trésorier R, Tromeur C, Piedvache C, Grimaldi L, Fadel E, Montani D, Humbert M, Simonneau G. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med*. 2022; 10(0): 961–971.
 23. Mahmud E, Behnamfar O, Ang L, Patel MP, Poch D, Kim NH. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interv Cardiol Clin*. 2018; 7(1): 103–117.

24. 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; 9(10): e003318.
25. Ejiri K, Ogawa A, Fujii S, Ito H, Matsubara H. Vascular injury is a major cause of lung injury after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018; 11(12): e005884.
26. Wiedenroth CB, Deissner H, Adameit MSD, Kriechbaum SD, Ghofrani HA, Breithacker A, Haas M, Roller F, Rolf A, Hamm CW, Mayer E, Guth S, Liebetrau C. Complications of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: impact on the outcome. *J Heart Lung Transplant.* 2022; 41(8): 1086–1094.
27. Lang IM, Andreassen AK, Andersen A, Bouvaist H, Coghlan G, Escribano-Subias P, Jansa P, Kopec G, Kurzyna M, Matsubara H, Meyer BC, Palazzini M, Post MC, Pruszczyk P, Räber L, Roik M, Rosenkranz S, Wiedenroth CB, Redlin-Werle C, Brenot P. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical consensus statement of the ESC working group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.* 2023; 44(29): 2659–2671.
28. Yang JZ, Poch DS, Ang L, Mahmud E, Kim NH. Balloon pulmonary angioplasty in the current era of CTEPH treatment: How did we get here? *Pulm Circ.* 2023 Nov 20; 13(4): e12312.
29. Roik M, Wretowski D, Łabyk A, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty driven by combined assessment of intra-arterial anatomy and physiology--multimodal approach to treated lesions in patients with non-operable distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension--technique, safety and efficacy of 50 consecutive angioplasties. *Int J Cardiol.* 2016; 203: 228-235.
30. Roik M, Wretowski D, Łabyk A, Kostrubiec M, Rowiński O, Pruszczyk P. Optical coherence tomography of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with refined balloon pulmonary angioplasty. *Pol Arch Intern Med.* 2014; 124 (12): 742-3.