

Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης στην πνευμονική υπέρταση

Αφροδίτη Μπούτου MD, MSc, PhD

Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Επιμ. Β' Πνευμονολογίας,
Πνευμονολογική Κλινική Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου»



ΠΥ και συμπτωματολογία

- Δύσπνοια στην κόπωση (exertional dyspnea), εύκολη κόπωση (fatigue) και μειωμένη ικανότητα για άσκηση: πρώιμα και πλέον συχνά συμπτώματα σε ασθενείς με ΠΑΥ
- Χαμηλή ειδικότητα συμπτωμάτων → λανθασμένη διάγνωση / καθυστέρηση διάγνωσης και καθυστέρηση έναρξης θεραπείας
- Σύσταση για εκτίμηση της ικανότητας για άσκηση νωρίς στη διάγνωση, παρακολούθηση και προγνωστική εκτίμηση ασθενών με ΠΑΥ

Περιορισμοί εξετάσεων ηρεμίας

- Αιμοδυναμικές μετρήσεις:
 - μπορεί να μη βελτιωθούν μετά από έναρξη αγωγής
 - δεν ακολουθούν πάντα τη λειτουργική βελτίωση του ασθενή
- Acute Vasoreactivity testing:
 - συχνά δε συσχετίζεται με τη χρόνια ανταπόκριση στη θεραπεία
- Σπироμέτρηση:
 - μη επαρκής για να ερμηνεύσει τη δύσπνοια στην κόπωση
 - δε συσχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου

Πρωταρχικά τελικά σημεία σε κλινικές μελέτες με θεραπείες ΠΥ

κλινικά:

- ικανότητα για άσκηση (6min walk test, CPET)
- χρόνος μέχρι την κλινική επιδείνωση
- επιβίωση

*οι αιμοδυναμικές μεταβολές αποτελούν συνήθως δευτερεύον καταληκτικό σημείο

Ο ρόλος των δοκιμασιών άσκησης σε ασθενείς με ΠΥ

- Η ανάδειξη διαταραχών σε πρώιμα στάδια της νόσου, όταν οι μετρήσεις ηρεμίας είναι φυσιολογικές
- Η ενίσχυση της διαφορικής διάγνωσης από νοσήματα με παρόμοια συμπτώματα
- Η συσχέτιση των συμπτωμάτων με την λειτουργική κατάσταση
- Η παρακολούθηση ασθενών με τη χρήση αντικειμενικών λειτουργικών παραμέτρων
- Η εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία
- Η εκτίμηση της πρόγνωσης

Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης (CPET)

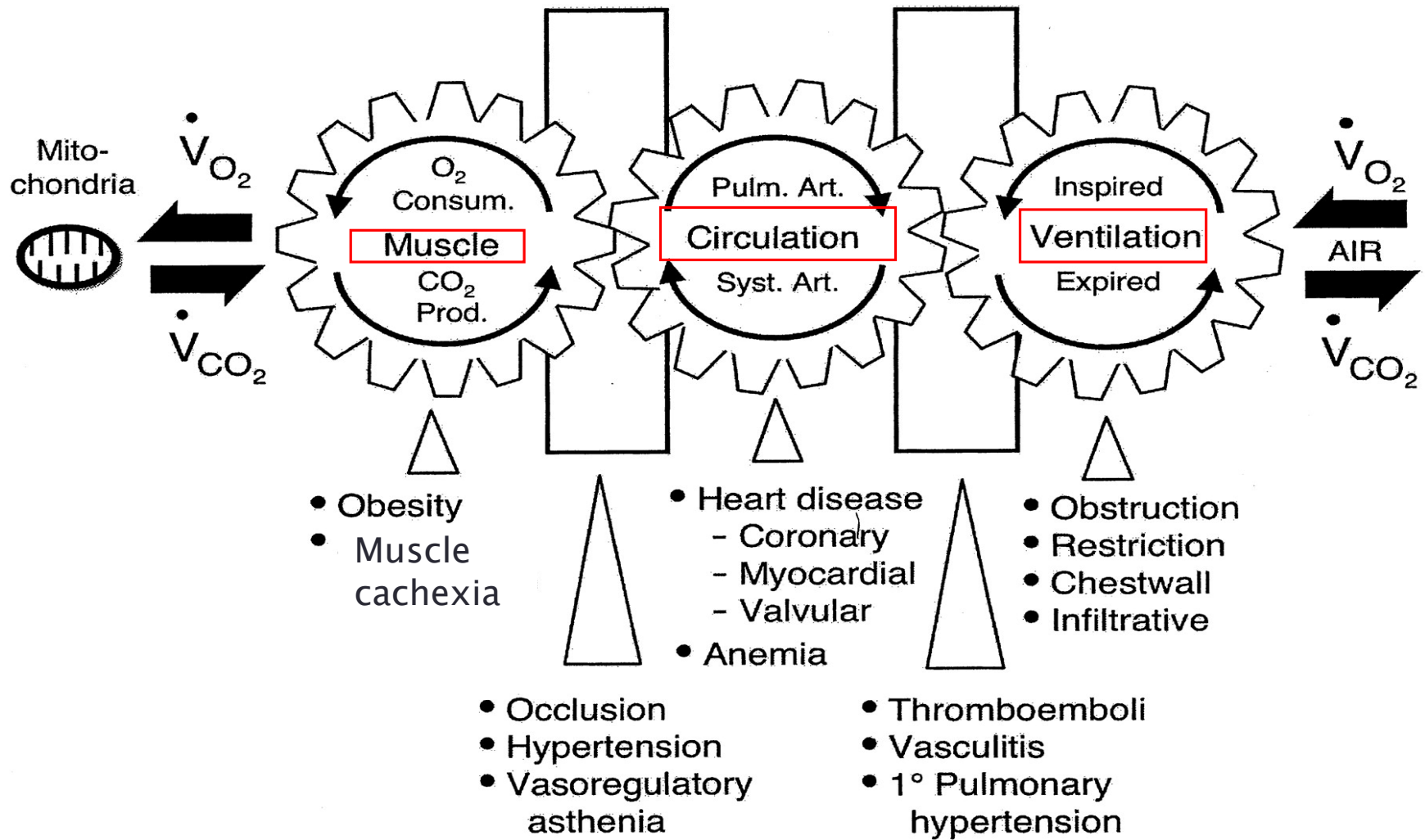
ERS Task Force 2007

“Cardiopulmonary exercise testing (CPET) should be considered the **gold standard** for evaluating the **causes of exercise intolerance** in patients with **pulmonary and cardiac disease**, and is based on the principle that **system failure** typically **occurs** while the system (e.g. muscle–energetic, cardiovascular or pulmonary) is **under stress**.”

“Η CPET αποτελεί την δοκιμασία άσκησης που δίνει την δυνατότητα της ταυτόχρονης εκτίμησης της **κυτταρικής, αναπνευστικής, καρδιαγγειακής, αιμοποιητικής, νευροψυχιατρικής και μυοσκελετικής** απάντησης σε καθορισμένο βαθμό άσκησης, δηλαδή σε καθορισμένο βαθμό μεταβολικού stress.

Internal respiration

External Respiration



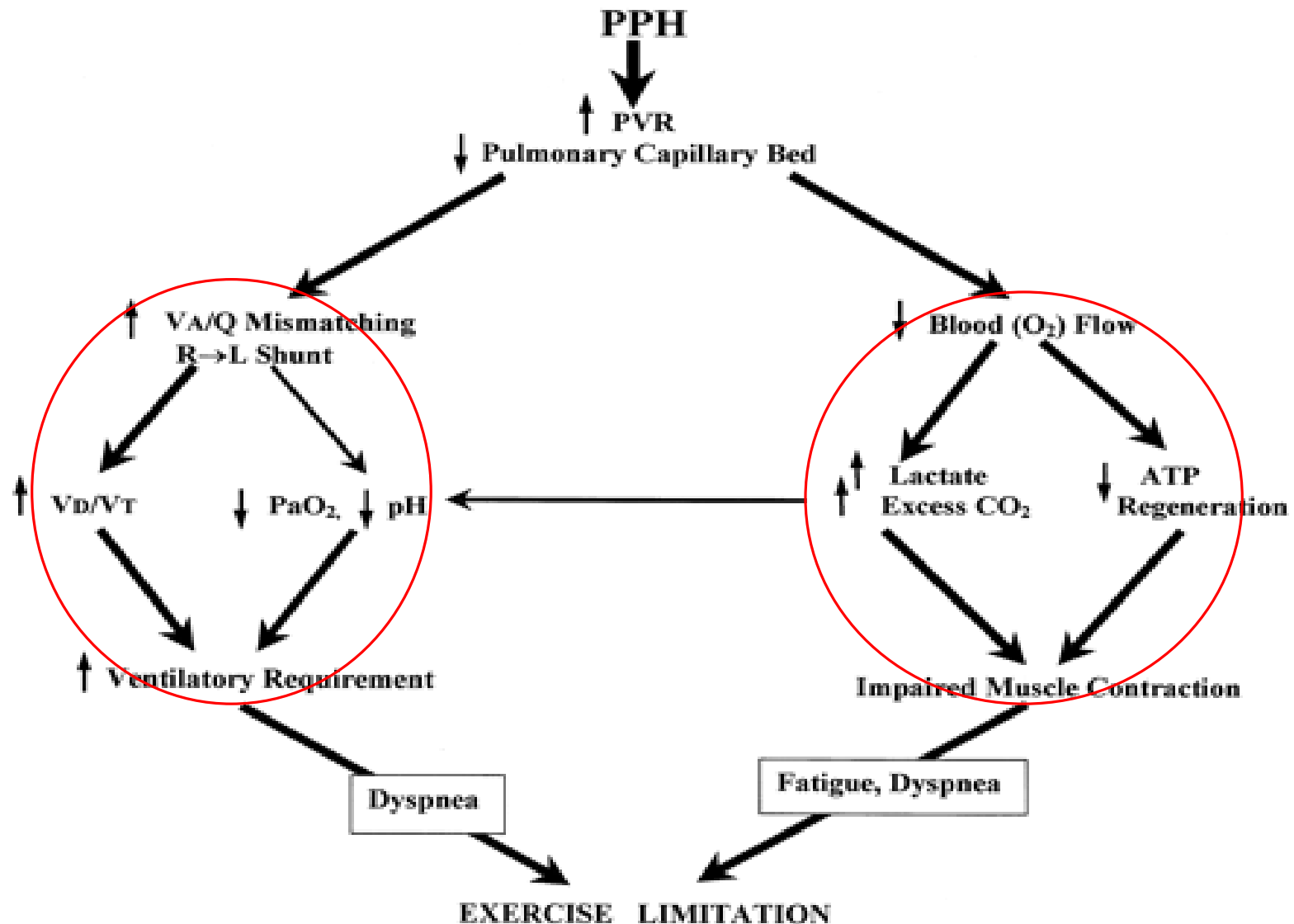
Μεταβλητές CPET και φυσιολογικές λειτουργίες II

Variables Reflecting Cardiovascular Function	Variables Reflecting Ventilatory Function	Variables Reflecting Pulmonary Gas Exchange Efficiency
Peak $\dot{V}O_2$	Breathing reserve	Ratio of physiological dead space to tidal volume
$\dot{V}O_2$ at V_T	Tidal volume:breathing frequency relationships	$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$
$\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$	Inspiratory capacity and end-expiratory lung volume	P_{aO_2} and $P_{AO_2} - P_{aO_2}$
$\dot{V}O_2/HR$	Pre- and postexercise spirometry	SpO_2 by pulse oximetry
ECG		
Blood pressure		

Μεταβλητές CPET: φυσιολογικές τιμές

Variables	Criteria of Normality
$\dot{V}O_{2\max}$ or $\dot{V}O_{2\text{peak}}$	<u>> 84% predicted</u>
Anaerobic threshold	<u>> 40% $\dot{V}O_{2\max}$ predicted</u> ; wide range of normal (40–80%)
Heart rate (HR)	HRmax > 90% age predicted
Heart rate reserve (HRR)	HRR < 15 beats/min
Blood pressure	< 220/90
O ₂ pulse ($\dot{V}O_2/\text{HR}$)	> 80%
Ventilatory reserve (VR)	<u>MV – $\dot{V}E_{\max}$: > 11 L</u> or $\dot{V}E_{\max}/MV \times 100$: < 85%. Wide normal range: $72 \pm 15\%$
Respiratory frequency (fr)	< 60 breaths/min
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ (at AT)	<u>< 34</u>
V_D/V_T	< 0.28; < 0.30 for age > 40 years
Pa_{O_2}	> 80 mm Hg
$P(A-a)O_2$	< 35 mm Hg

Παθοφυσιολογία της ελάττωσης της ικανότητας για άσκηση στην ΠΥ



Παθολογία άσκησης σε ασθενείς με ΠΑΥ: νεότερα δεδομένα



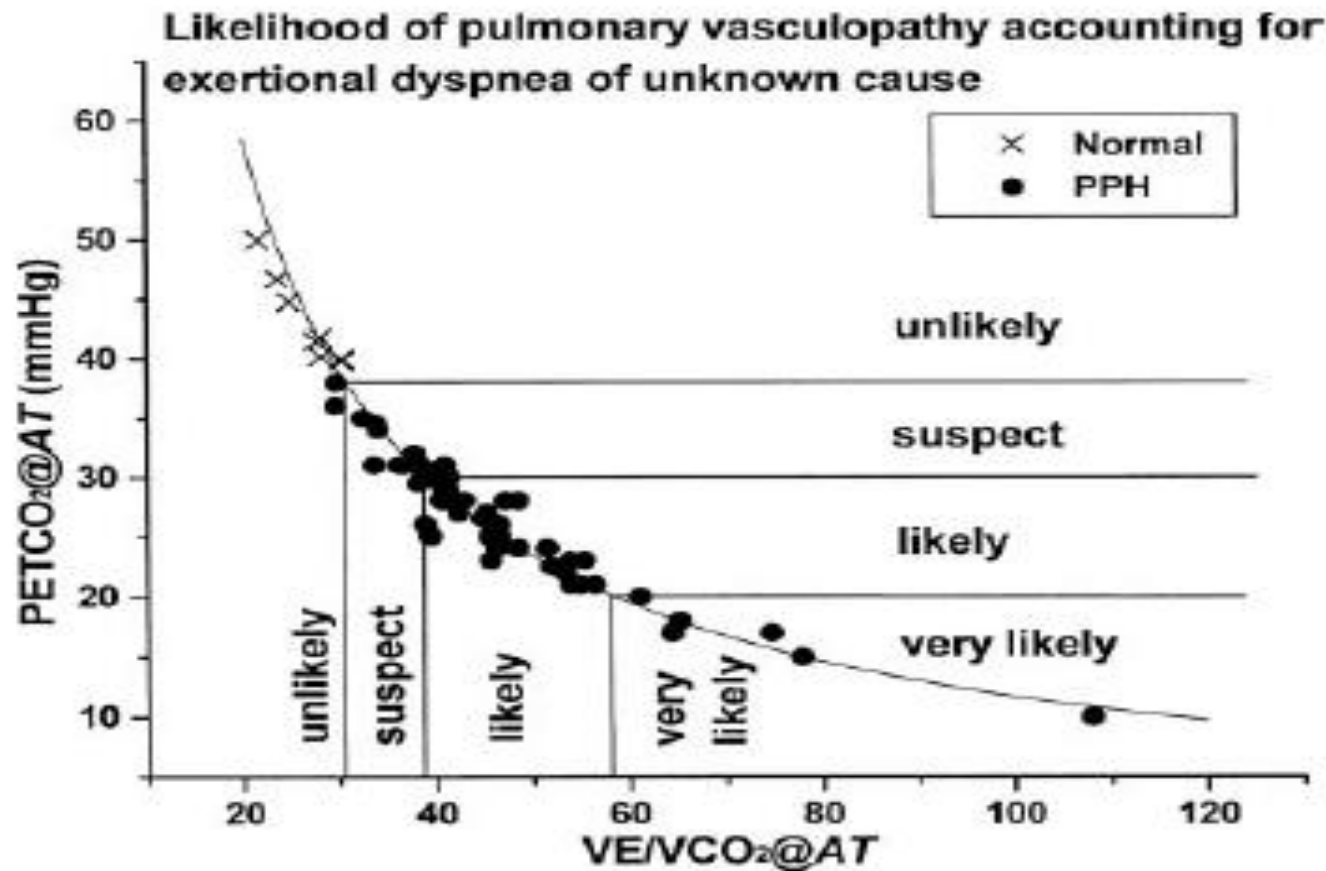
Typical CPET-response in PH

- χαμηλή μέγιστη κατανάλωση O₂ (**peak VO₂**)
- χαμηλός αναερόβιος ουδός (**AT**)
- χαμηλός παλμός οξυγόνου (**O₂ pulse**)
- Χαμηλό παραγόμενο έργο (**WR**)
- αδυναμία ανταπόκρισης της VO₂ στην αύξηση του έργου (χαμηλό **$\Delta VO_2/\Delta WR$**)
- υψηλή σχέση αερισμού προς το παραγόμενο CO₂ (υψηλό **VE/VCO₂**)
- χαμηλό **PETCO₂** (τελοεκπνευστικό CO₂)
- ελάττωση **SaO₂** (χωρίς μεταβολή PaCO₂)
- αύξηση (**A-a**) pO₂

Η CRET στη διάγνωση της ΠΥ

End-tidal P_{CO_2} Abnormality and Exercise Limitation in Patients With Primary Pulmonary Hypertension*

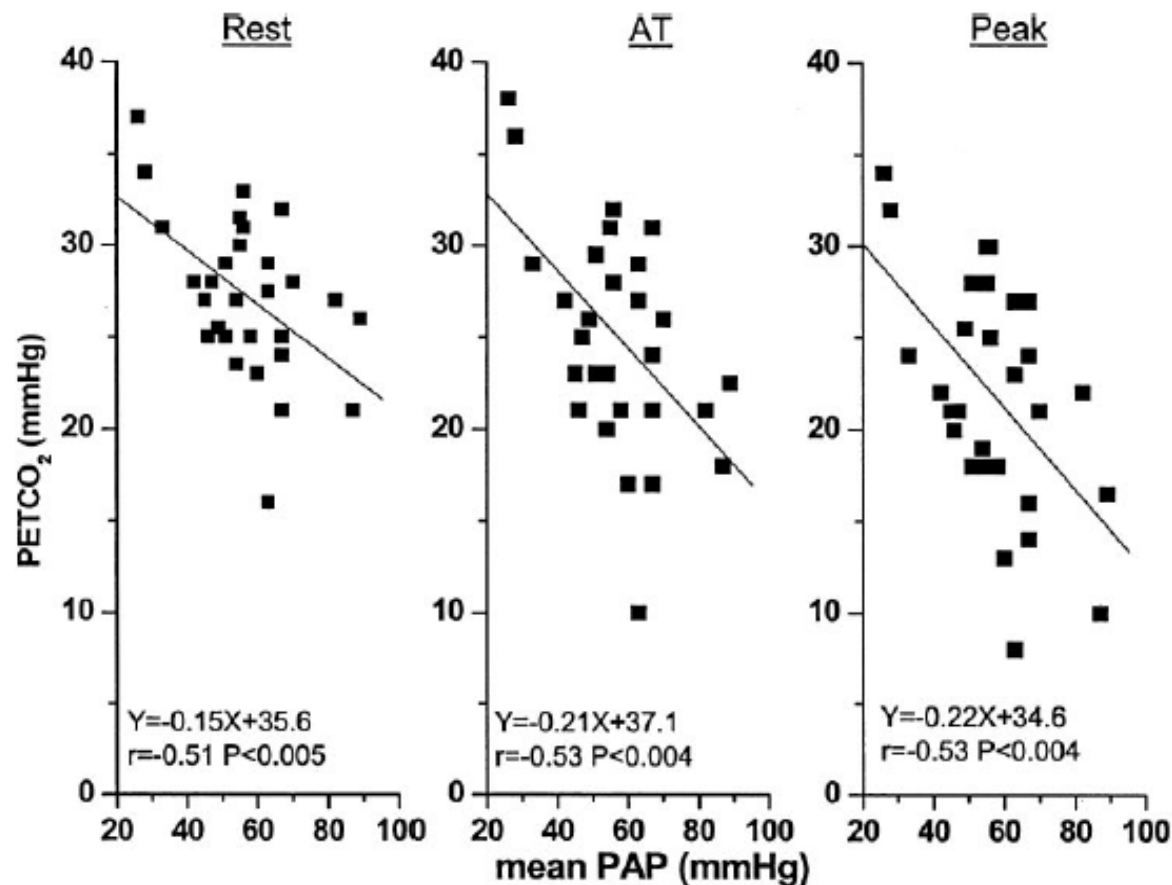
Yuji Yasunobu, MD; Ronald J. Oudiz, MD; Xing-Guo Sun, MD;
James E. Hansen, MD, FCCP; and Karlman Wasserman, MD, PhD, FCCP



52 PPH
patients vs.
9 controls

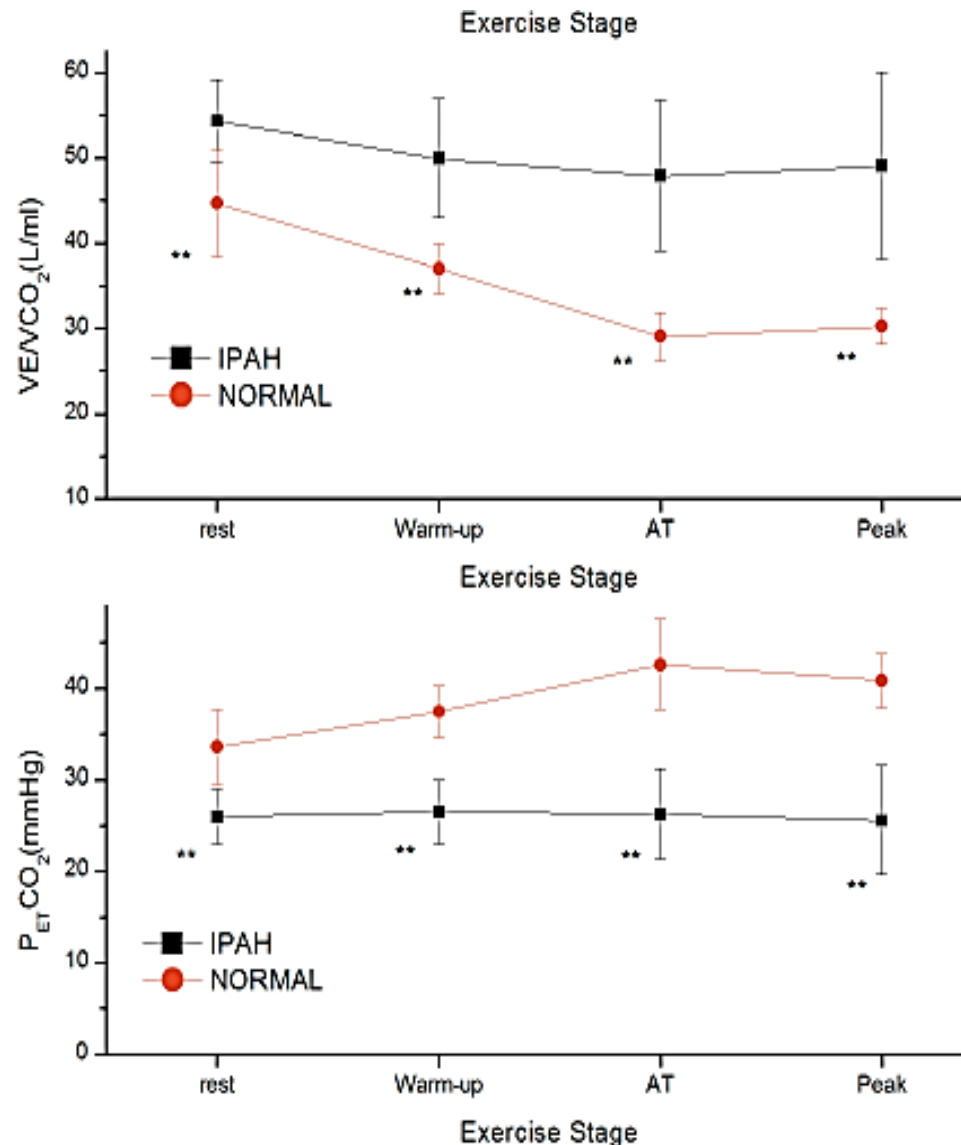
End-tidal P_{CO_2} Abnormality and Exercise Limitation in Patients With Primary Pulmonary Hypertension*

Yuji Yasunobu, MD; Ronald J. Oudiz, MD; Xing-Guo Sun, MD;
James E. Hansen, MD, FCCP; and Karlman Wasserman, MD, PhD, FCCP

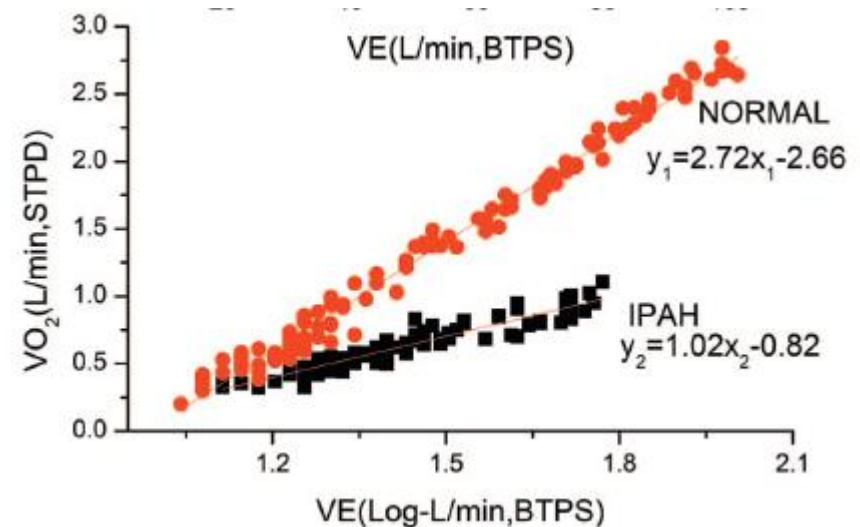


29 PPH patients with
RHC and CPET

Usefulness of Decrease in Oxygen Uptake Efficiency to Identify Gas Exchange Abnormality in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

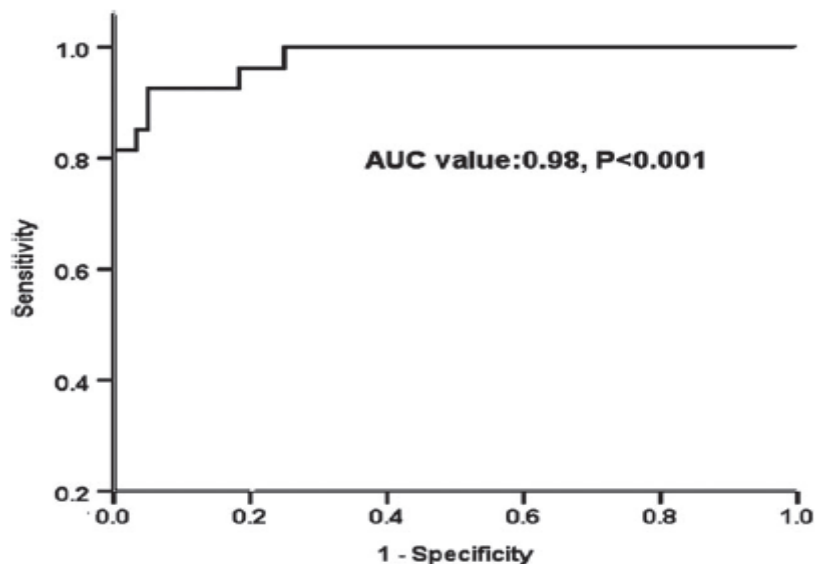


32 IPAH patients vs 16 controls (all underwent maximal CPET)



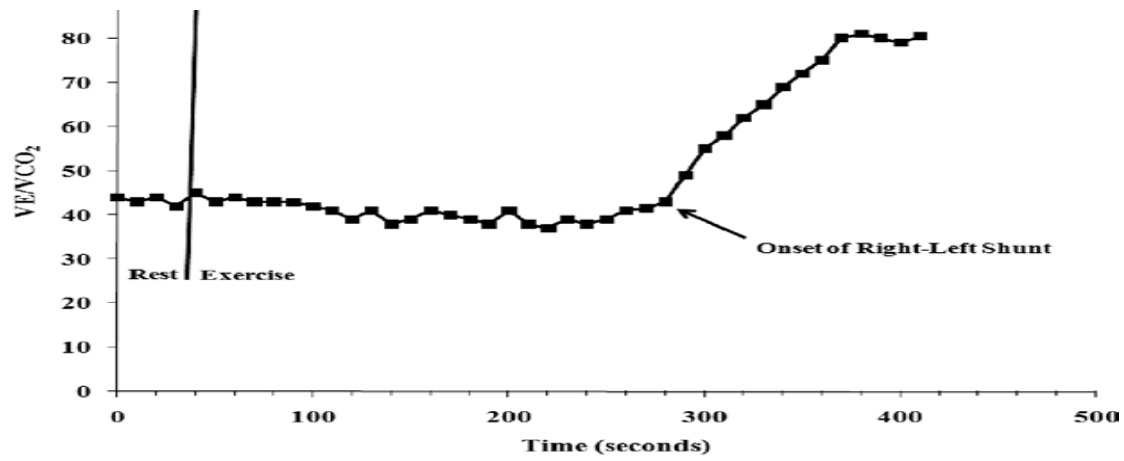
Cardiopulmonary exercise testing improves diagnostic specificity in patients with echocardiography-suspected pulmonary hypertension

	OR (95% CI)	P Value	β -Coefficient	OR (95% CI)	P Value
Age	0.98 (0.95-1.00)	0.08	-0.09	0.92 (0.85-0.98)	0.012
Sex	2.15 (0.71-6.5)	0.17			
BMI	0.78 (0.66-0.93)	0.006	-0.75	0.47 (0.26-0.85)	0.012
CPET parameters					
VO ₂ peak, mL/min/kg	0.86 (0.77-0.95)	0.005			
AT, mL/min/kg	0.75 (0.61-0.93)	0.008	-0.35	0.71 (0.52-0.96)	0.03
P _{ET} CO ₂ , mm Hg	0.72 (0.62-0.83)	<0.001			
Lowest VE/VCO ₂	1.37 (1.17-1.61)	<0.001			
VE/VCO ₂ slope	1.37 (1.17-1.59)	<0.001	0.56	1.76 (1.24-2.48)	0.001

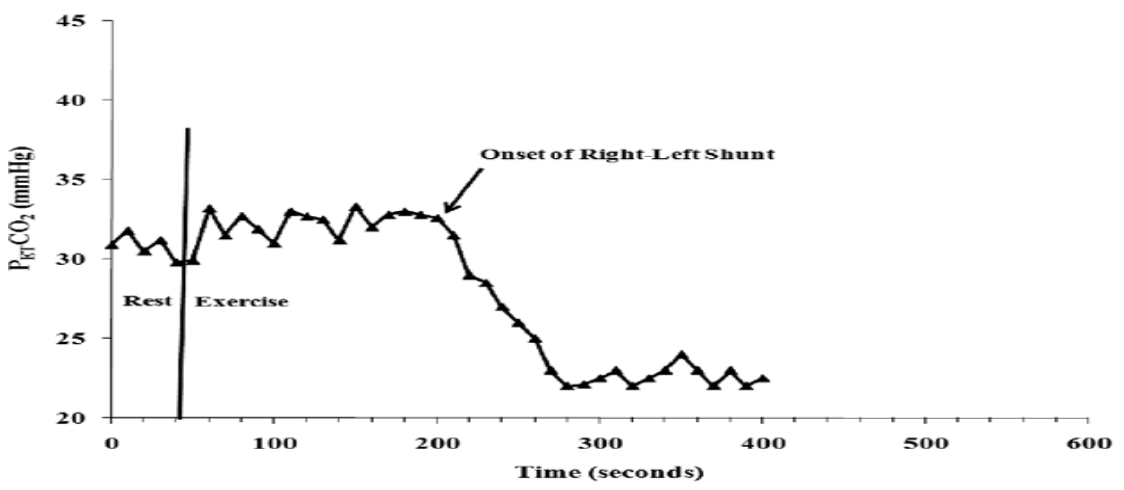


88 pts with potential PH based on Echo:
27 PH (PAH or CTEPH), **61 non-PH**

Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: An evidence-based review



(a) VE/VCO_2 ratio response

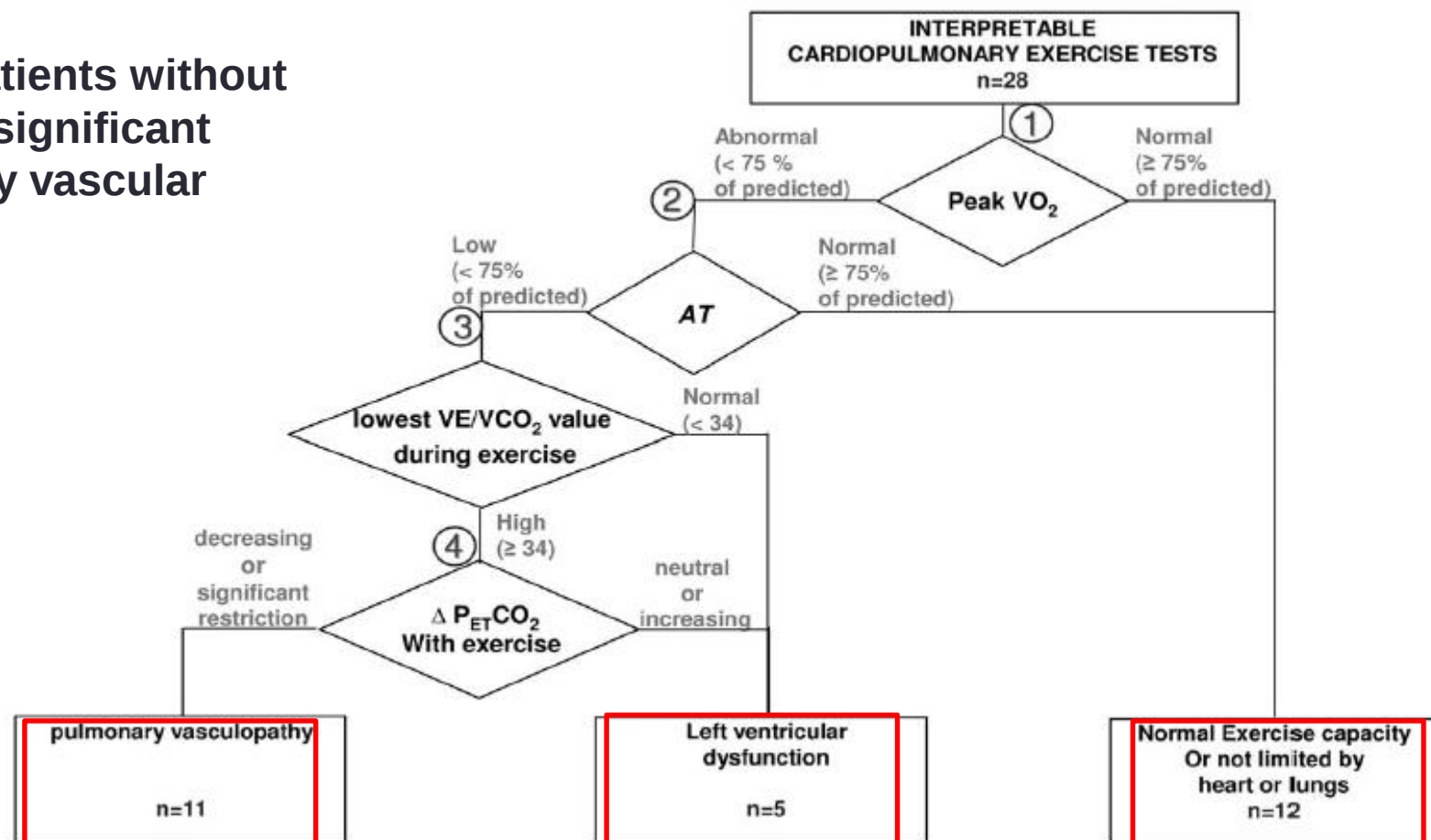


(b) $P_{ET}CO_2$ response

Developing Pulmonary Vasculopathy in Systemic Sclerosis, Detected with Non-Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing

Daniel Dumitrescu^{1,2,5*}, Ronald J. Oudiz^{1,3}, George Karpouzas^{1,4}, Arsen Hovanesyan^{1,3}, Amali Jayasinghe^{1,2}, James E. Hansen^{1,2}, Stephan Rosenkranz⁵, Karlman Wasserman^{1,2}

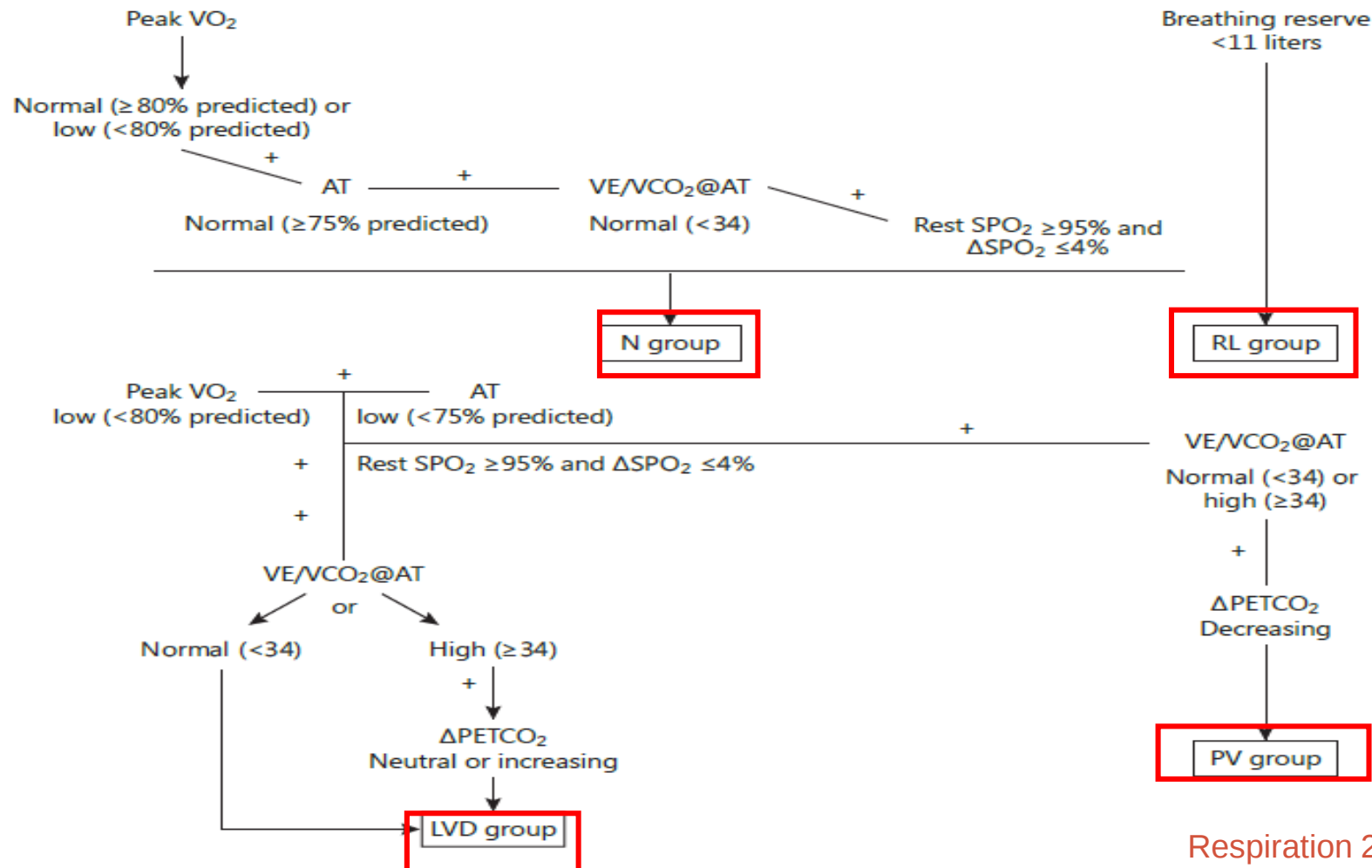
30 SSc patients without clinically significant pulmonary vascular disease



Phenotyping Exercise Limitation in Systemic Sclerosis: The Use of Cardiopulmonary Exercise Testing

78 SSc patients with exertional dyspnea

Afroditi K. Boutou^a Georgia G. Pitsiou^a Panagiota Siakka^b
 Theodoros Dimitroulas^{c, d} Asimina Paspala^a Evdokia Sourla^a
 Nikolaos Chavouzis^a Alexandros Garyfallos^b Paraskevi Argyropoulou^a
 Ioannis Stanopoulos^a



Respiration 2016

Η CPET στην προγνωστική εκτίμηση των ασθενών με ΠΑΥ

Σημαντικές παράμετροι για την βαρύτητα και την πρόγνωση της PAH

Better prognosis	Determinants of prognosis	Worse prognosis
No	Clinical evidence of RV failure	Yes
Slow	Rate of progression of symptoms	Rapid
No	Syncope	Yes
I, II	WHO-FC	IV
Longer (>500 m) ^a	6MWT	Shorter (<300 m)
Peak O ₂ consumption >15 mL/min/kg	Cardio-pulmonary exercise testing	Peak O ₂ consumption <12 mL/min/kg
Normal or near-normal	BNP/NT-proBNP plasma levels	Very elevated and rising
No pericardial effusion TAPSE ^b >2.0 cm	Echocardiographic findings ^b	Pericardial effusion TAPSE ^b <1.5 cm
RAP <8 mmHg and CI ≥2.5 L/min/m ²	Haemodynamics	RAP >15 mmHg or CI ≤2.0 L/min/m ²

Σημαντικές παράμετροι για την βαρύτητα και την πρόγνωση της ΠΑΥ

Table 13 Risk assessment in pulmonary arterial hypertension

Determinants of prognosis ^a (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm ² Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

Χρήσιμοι παράμετροι της CPET για τον καθορισμό της βαρύτητας της ΠΑΥ

Peak VO_2 % predicted

Peak VO_2 (ml/kg/min)

AT

Peak O_2 pulse

PET_{CO2} at rest

PET_{CO2} at AT

PET_{CO2} during recovery

VENCO₂ slope

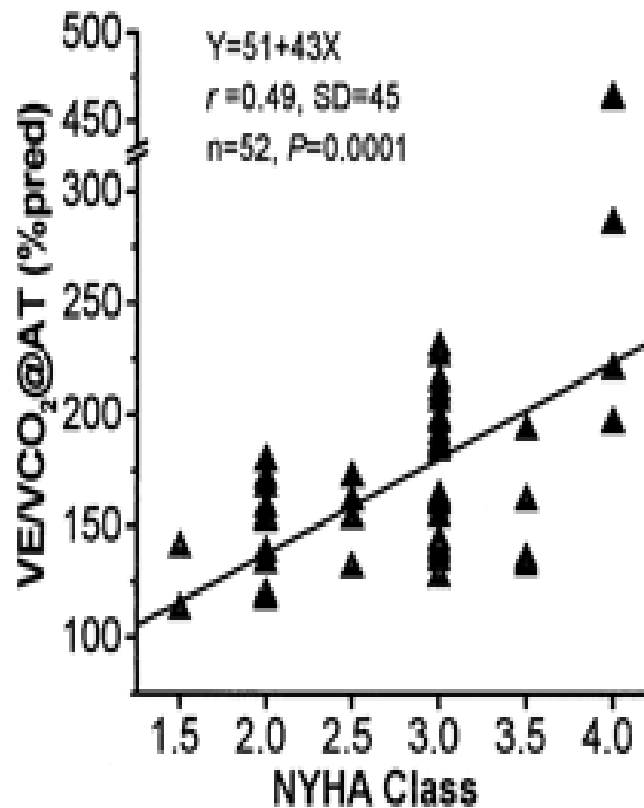
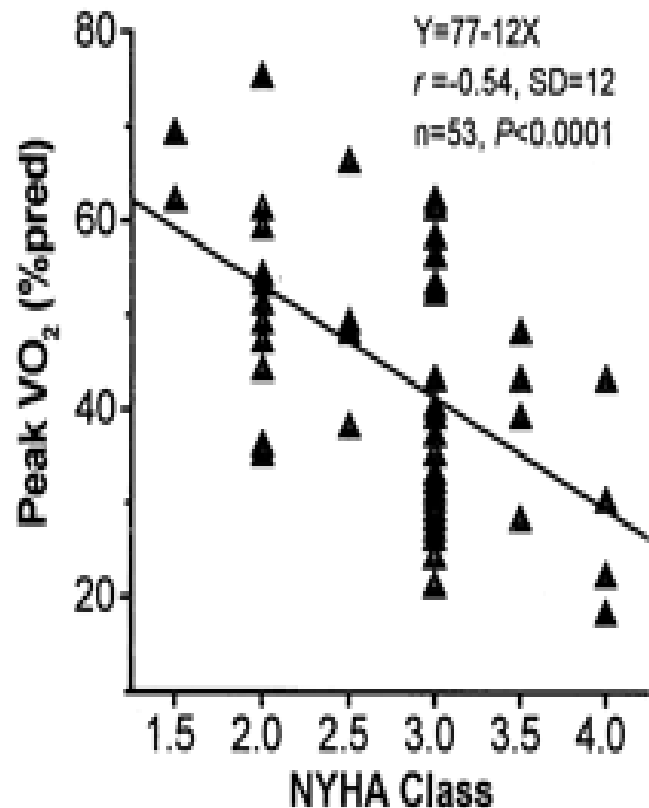
$\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{work}$ slope

Peak heart rate

ΔO_2 saturation (between peak exercise and rest)

Exercise Pathophysiology in Patients With Primary Pulmonary Hypertension

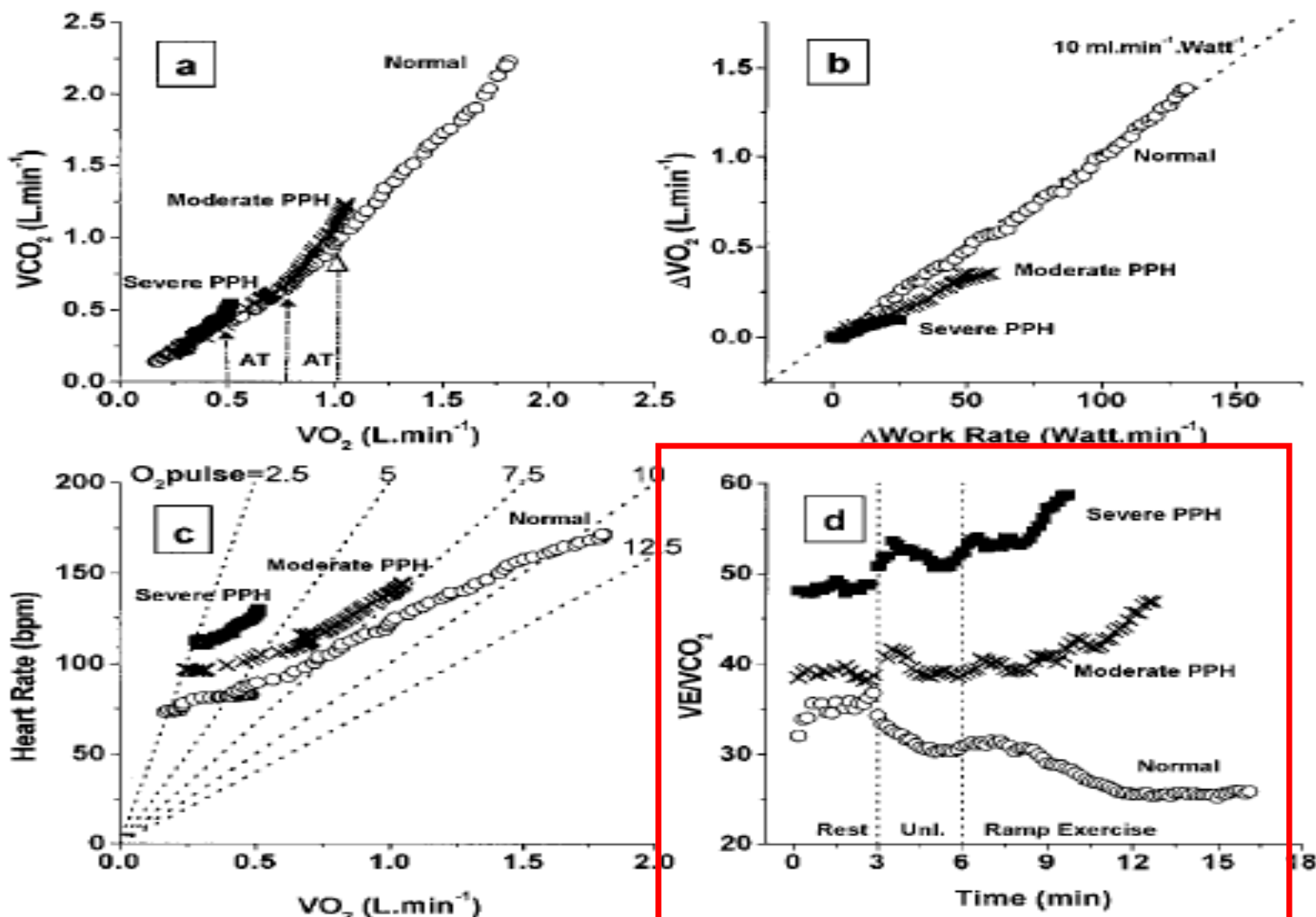
Xing-Guo Sun, MD; James E. Hansen, MD; Ronald J. Oudiz, MD; Karlman Wasserman, MD, PhD



53 PPH patients
with RHC and
cycle CPET

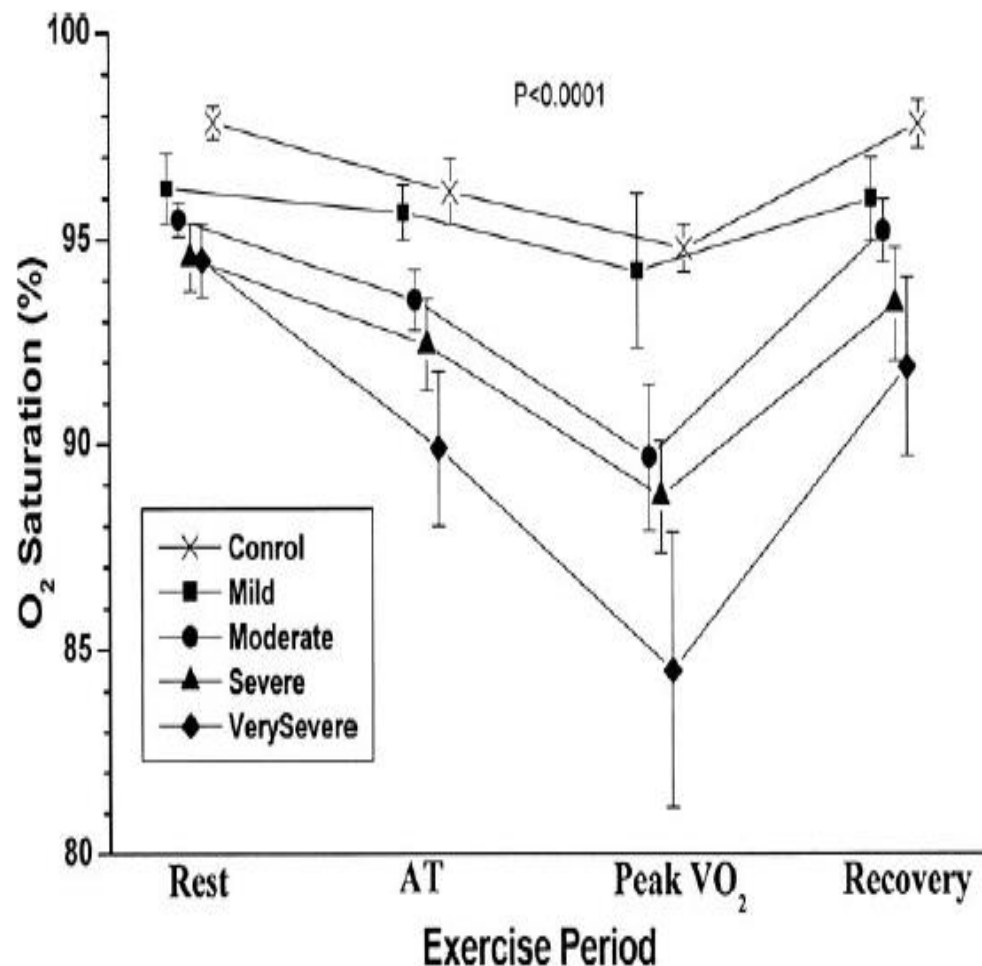
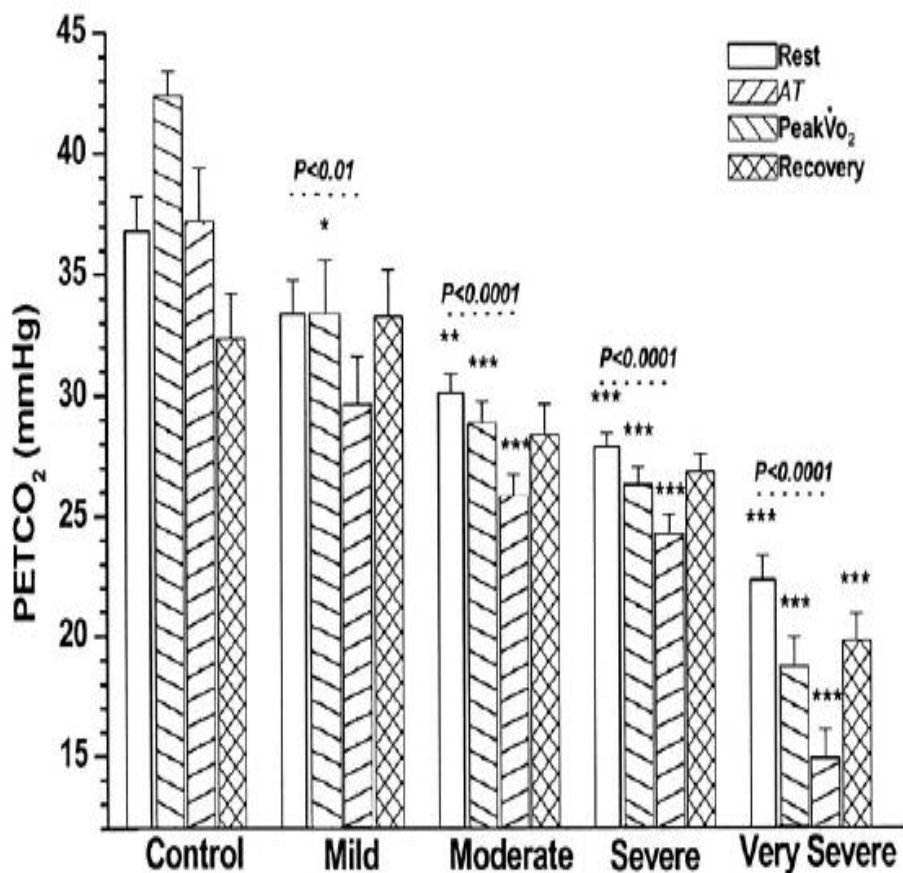
Exercise Pathophysiology in Patients With Primary Pulmonary Hypertension

Xing-Guo Sun, MD; James E. Hansen, MD; Ronald J. Oudiz, MD; Karlman Wasserman, MD, PhD



End-tidal P_{CO_2} Abnormality and Exercise Limitation in Patients With Primary Pulmonary Hypertension*

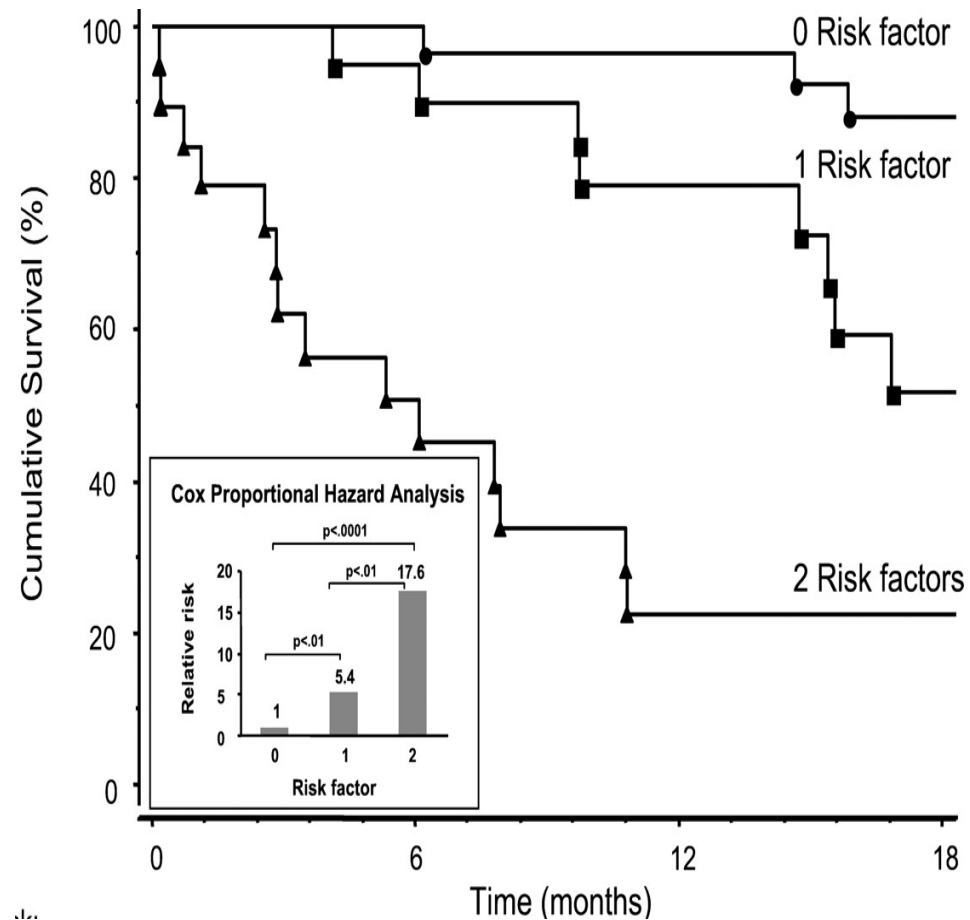
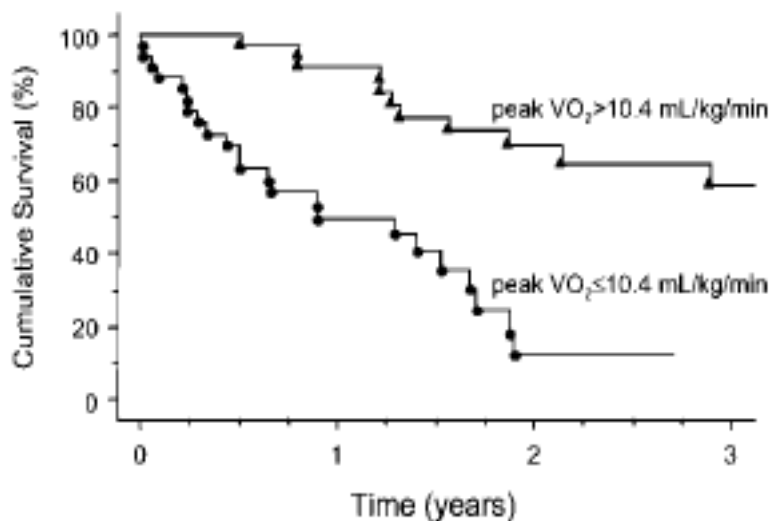
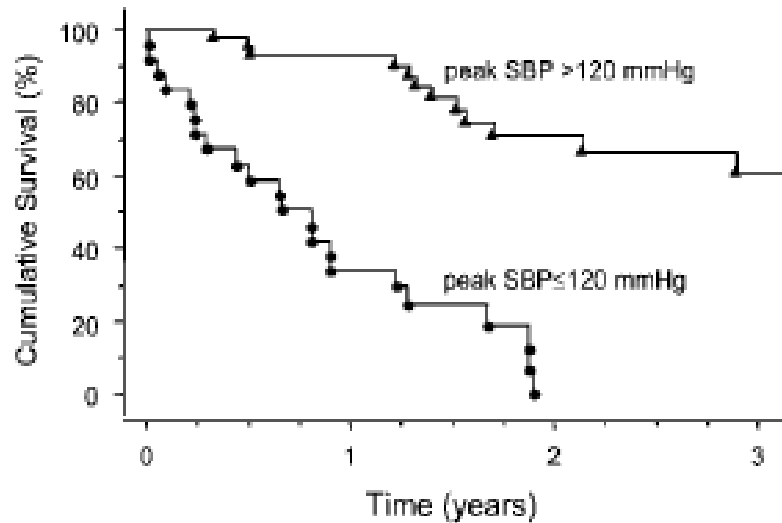
Yuji Yasunobu, MD; Ronald J. Oudiz, MD; Xing-Guo Sun, MD;
James E. Hansen, MD, FCCP; and Karlman Wasserman, MD, PhD, FCCP



52 PPH patients vs 9 controls

Assessment of Survival in Patients With Primary Pulmonary Hypertension

Importance of Cardiopulmonary Exercise Testing



72 PPH patients

Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension

Martin Schwaiblmair*, Christian Faul, Wolfgang von Scheidt and Thomas M Berghaus

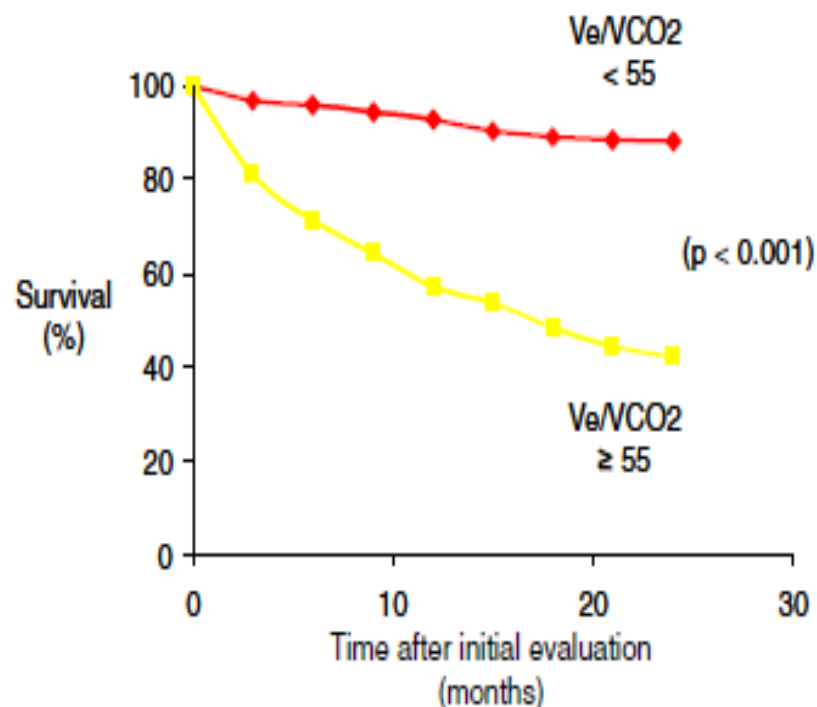


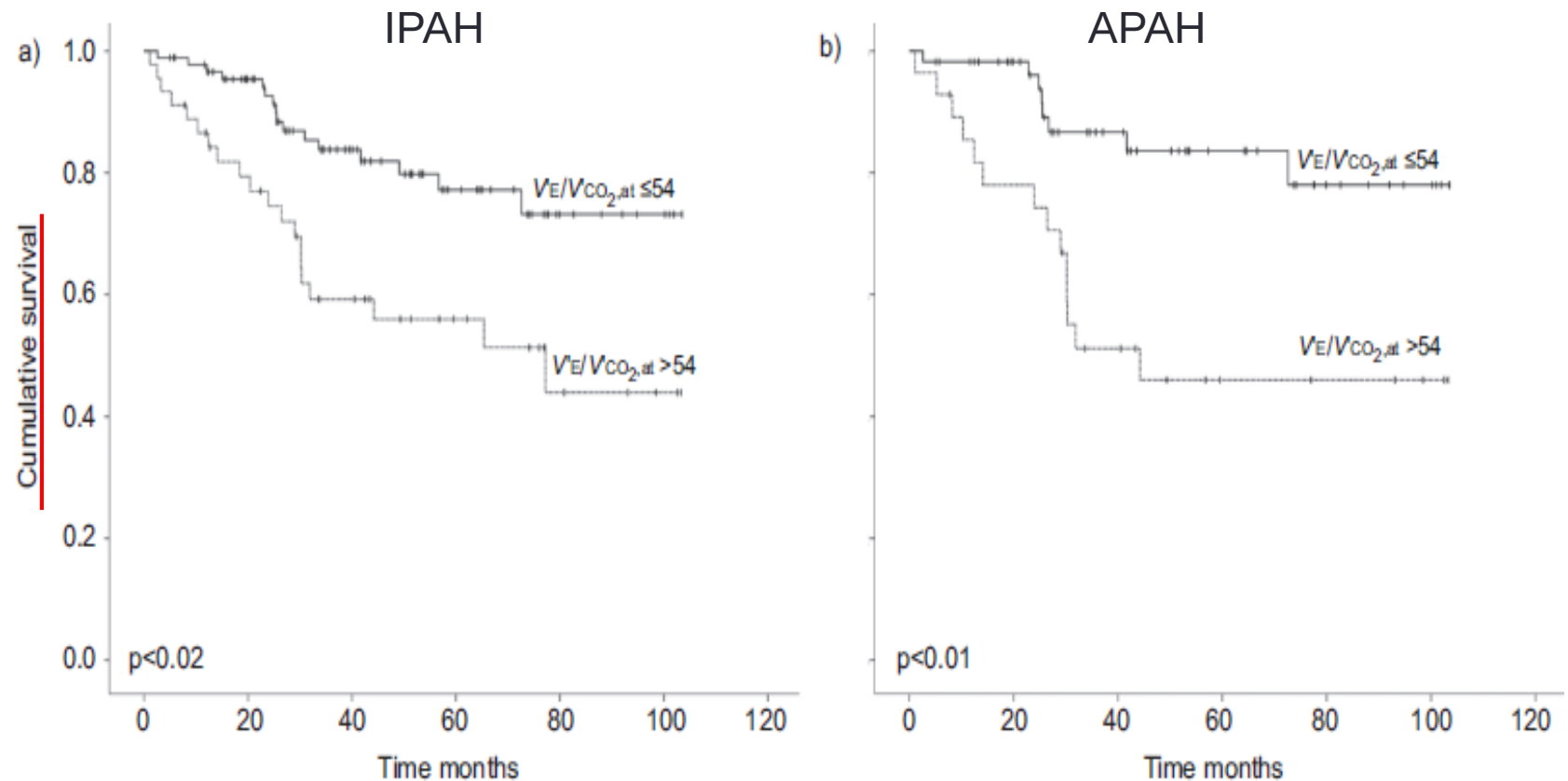
Figure 2 Kaplan-Meier plot relating survival to V_e/V_{CO_2} at anaerobic threshold.

	Survivors (n = 87)	Nonsurvivors (n = 29)	p
PAP, mmHg	42.0 ± 2.5	39.6 ± 2.6	ns
CI, L*min ⁻¹ *m ⁻²	2.30 ± 0.12	2.31 ± 0.21	ns
PVR, dynes * s * cm ⁻⁵	633.8 ± 68.2	594.1 ± 76.6	ns
RAP, mmHg	7.22 ± 0.79	8.55 ± 1.88	ns
W, watts	67.7 ± 8.0	35.7 ± 1.5	0.023
VO ₂ , ml/min/kg	14.6 ± 1.4	10.9 ± 1.0	ns
AT, ml/min/kg	9.65 ± 0.87	7.09 ± 1.07	ns
O ₂ pulse, ml/min/beat	9.80 ± 0.81	7.79 ± 0.64	ns
V_e/VO_2 - AT	42.1 ± 2.1	56.9 ± 2.6	0.001
V_e/V_{CO_2} - AT	47.5 ± 2.2	64.4 ± 2.3	< 0.001
AaDO ₂ - peak exercise, mmHg	52.8 ± 2.8	67.5 ± 4.2	0.009
a-et CO ₂ , mmHg	6.8 ± 0.8	10.5 ± 1.1	0.014
V_e/V_{CO_2} slope	47.0 ± 3.2	65.4 ± 7.5	0.014

Survival of **86 PPH** and **31 CTPH** patients at **24 months**

Exercise testing to predict outcome in idiopathic *versus* associated pulmonary arterial hypertension

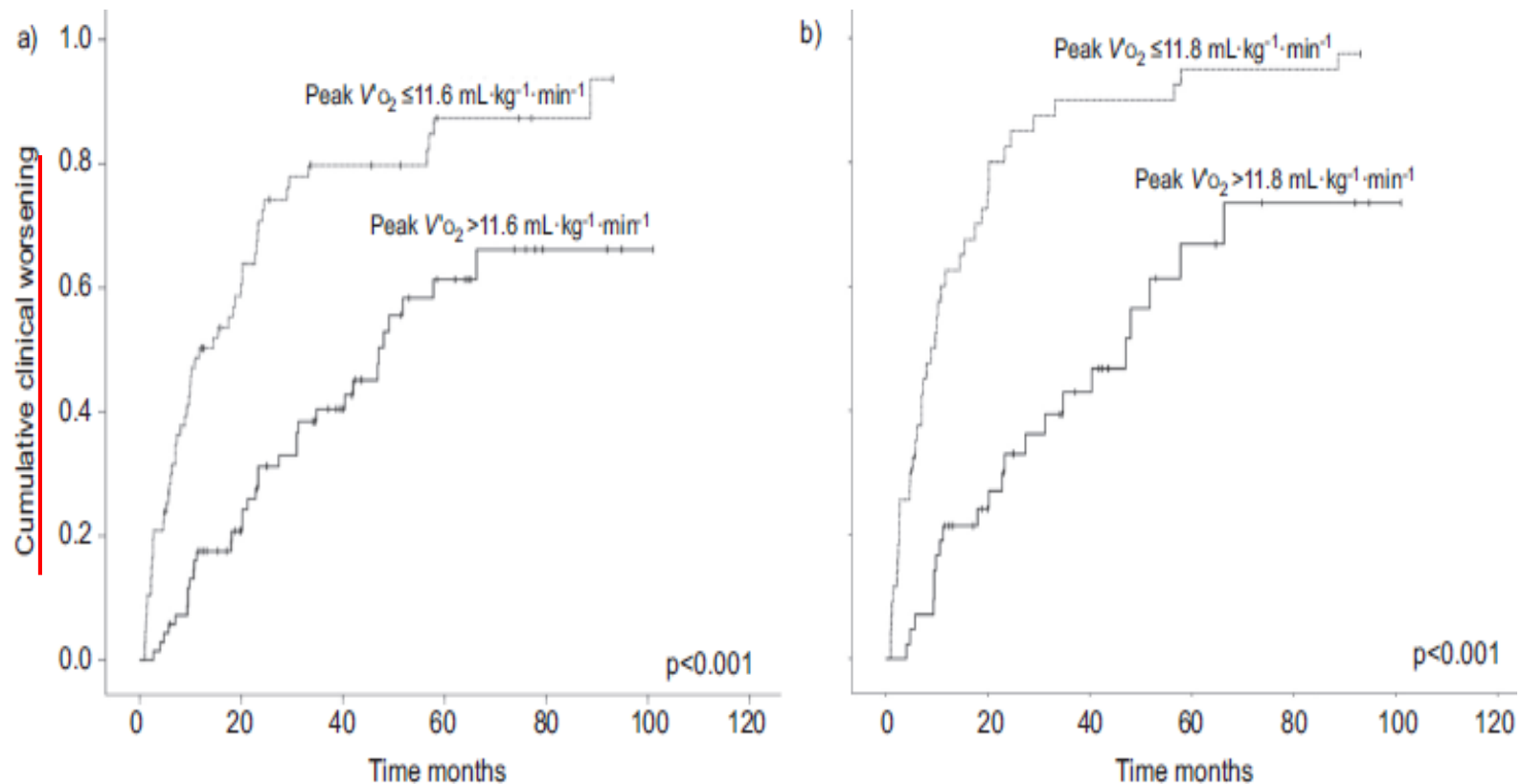
Gaël Deboeck*, Cristina Scoditti[#], Sandrine Huez*, Jean-Luc Vachiéry*, Michel Lamotte*, Linda Sharples[¶], Christian Melot⁺ and Robert Naeije^s



a) **86 IPAH** patients and b) **50 APAH** patients

Exercise testing to predict outcome in idiopathic *versus* associated pulmonary arterial hypertension

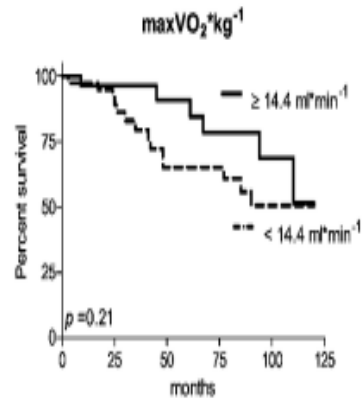
Gaël Deboeck*, Cristina Scoditti[#], Sandrine Huez*, Jean-Luc Vachiéry*, Michel Lamotte*, Linda Sharples[†], Christian Melot⁺ and Robert Naeije[§]



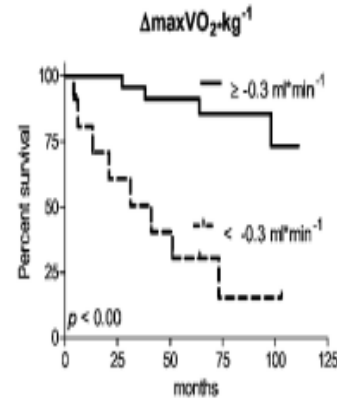
a) **86 IPAH** patients and b) **50 APAH** patients

Prognostic Relevance of Changes in Exercise Test Variables in Pulmonary Arterial Hypertension

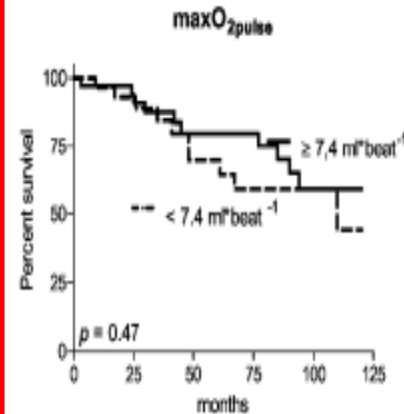
baseline



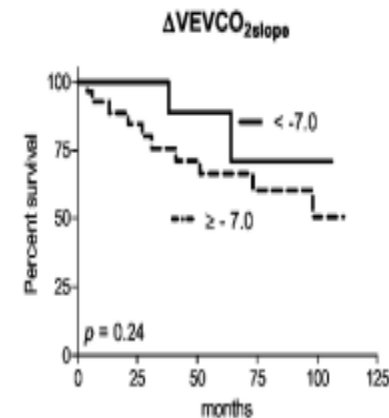
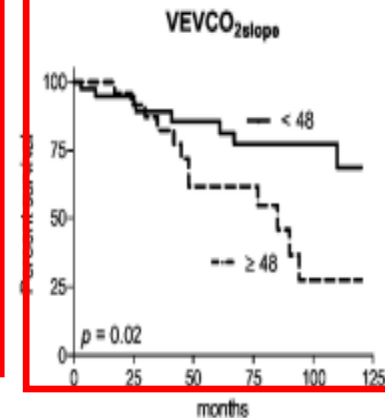
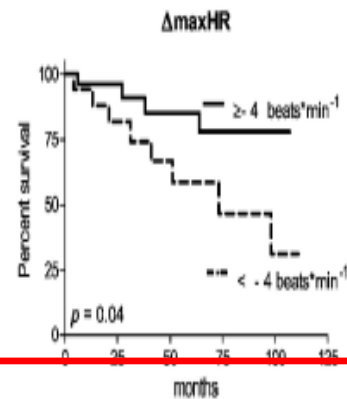
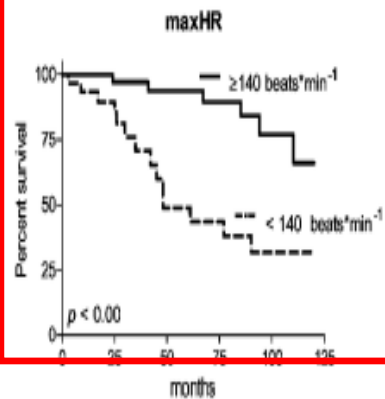
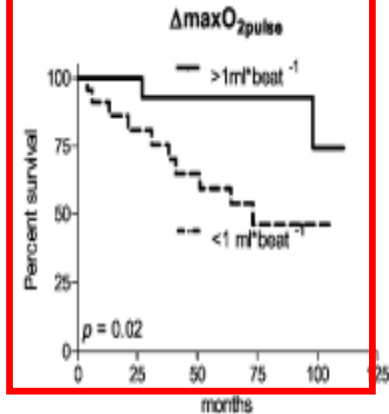
change



baseline



change



65 IPAH at baseline and **43** of them after **13 months** median follow-up

Παρακολούθηση ασθενών με ΠΑΥ

Table 14 Suggested assessment and timing for the follow-up of patients with pulmonary arterial hypertension

	At baseline	Every 3–6 months ^a	Every 6–12 months ^a	3–6 months after changes in therapy ^a	In case of clinical worsening
Medical assessment and determination of functional class	+	+	+	+	+
ECG	+	+	+	+	+
6MWT/Borg dyspnoea score	+	+	+	+	+
CPET	+		+		+ ^e
Echo	+		+	+	+
Basic lab ^b	+	+	+	+	+
Extended lab ^c	+		+		+
Blood gas analysis ^d	+		+	+	+
Right heart catheterization	+		+ ^f	+ ^e	+ ^e

Ο ρόλος της CPET στην αξιολόγηση της
ανταπόκρισης στη θεραπεία ασθενών με ΠΑΥ

Treatment Goals of Pulmonary Hypertension

Journal of the American College of Cardiology

Vol. 62, No. 25, Suppl D, 2013

Table 1

Variables Used in Clinical Practice to Determine Response to Therapy and Prognosis in Patients With PAH

Functional class

I or II

Echocardiography/CMR

Normal/near-normal RV size and function

Hemodynamics

Normalization of RV function (RAP <8 mm Hg and CI >2.5 to 3.0 l/min/m²)

6-min walk distance

>380 to 440 m; may not be aggressive enough in young individuals

Cardiopulmonary exercise testing

Peak VO₂ >15 ml/min/kg and EqCO₂ <45 l/min/l/min

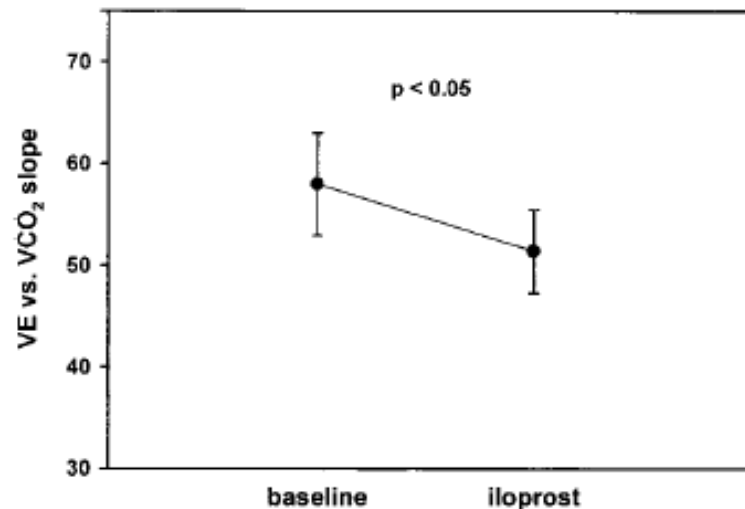
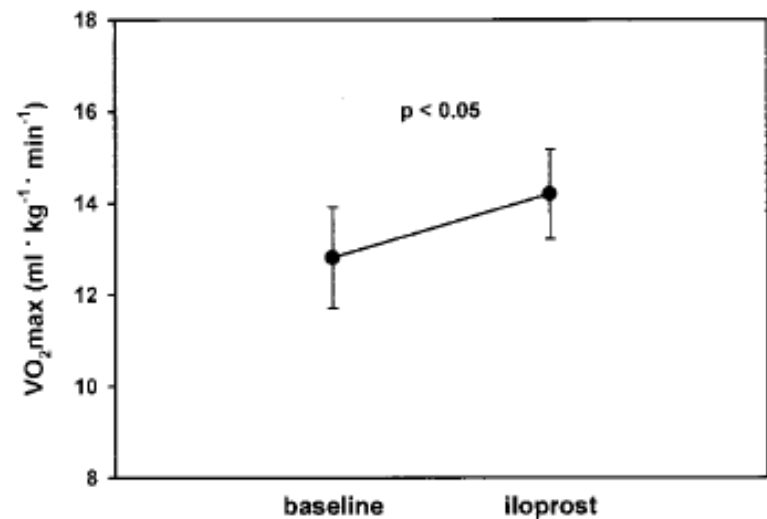
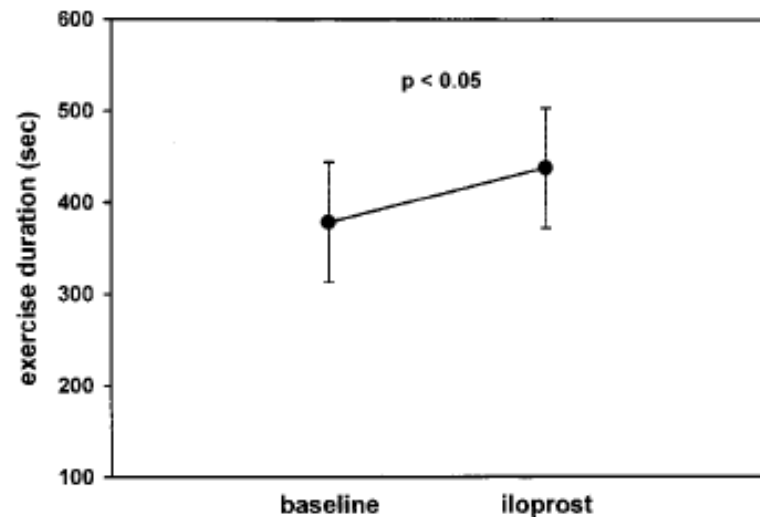
B-type natriuretic peptide level

Normal

CI = cardiac index; CMR = cardiac magnetic resonance; EqCO₂ = ventilatory equivalent for carbon dioxide; PAH = pulmonary arterial hypertension; RAP = right atrial pressure; RV = right ventricular; VO₂ = peak oxygen consumption.

Effects of Iloprost Inhalation on Exercise Capacity and Ventilatory Efficiency in Patients With Primary Pulmonary Hypertension

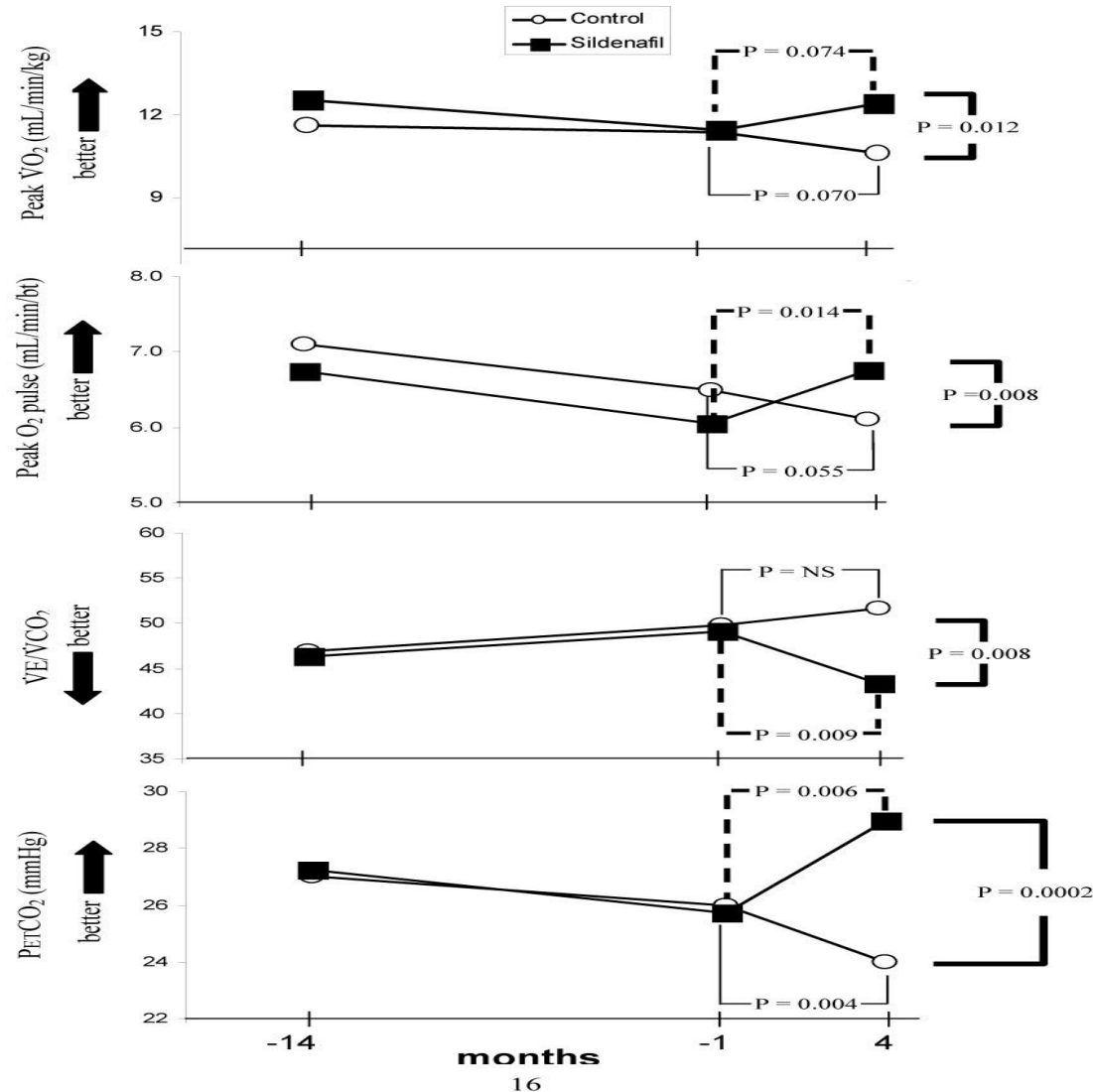
Roland Wensel, Christian F. Opitz, Ralf Ewert, Leonhard Bruch and Franz X. Kleber
Circulation 2000;101;2388-2392



11 patients with PPH, before and after the inhalation of **17mg of iloprost**.

Effect of Sildenafil on Ventilatory Efficiency and Exercise Tolerance in Pulmonary Hypertension

Ronald J. Oudiz, MD, FACC^{*}, Giorgio Roveran, MD[†], James E. Hansen, MD[†], Xing-Guo Sun, MD[†], and Karlman Wasserman, MD, PhD[†]



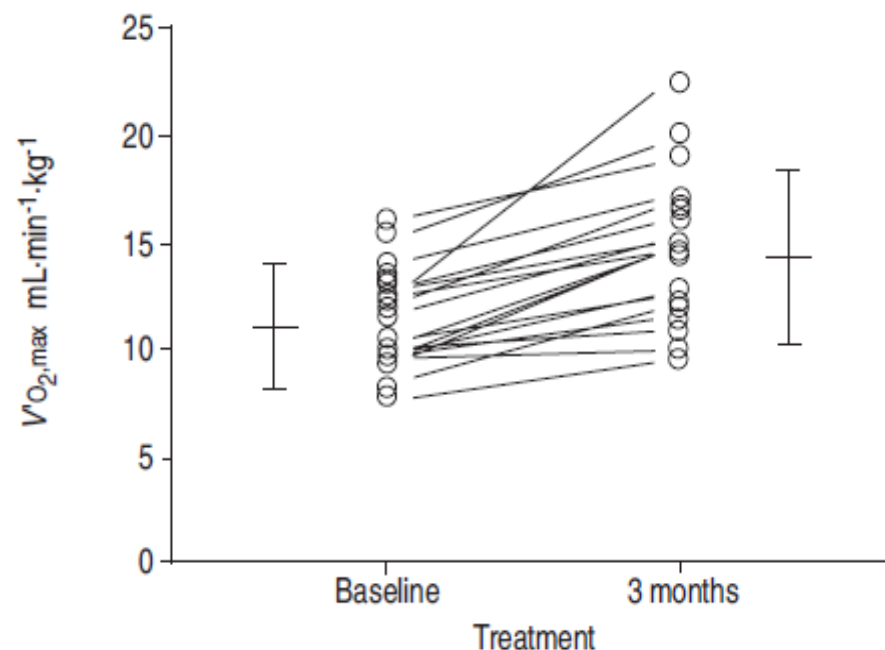
14 patients who received sildenafil (plus conventional PAH treatment) vs 14 who did not

Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids

M.M. Hoeper, N. Taha, A. Bekjarova, R. Gatzke, E. Spiekerkoetter

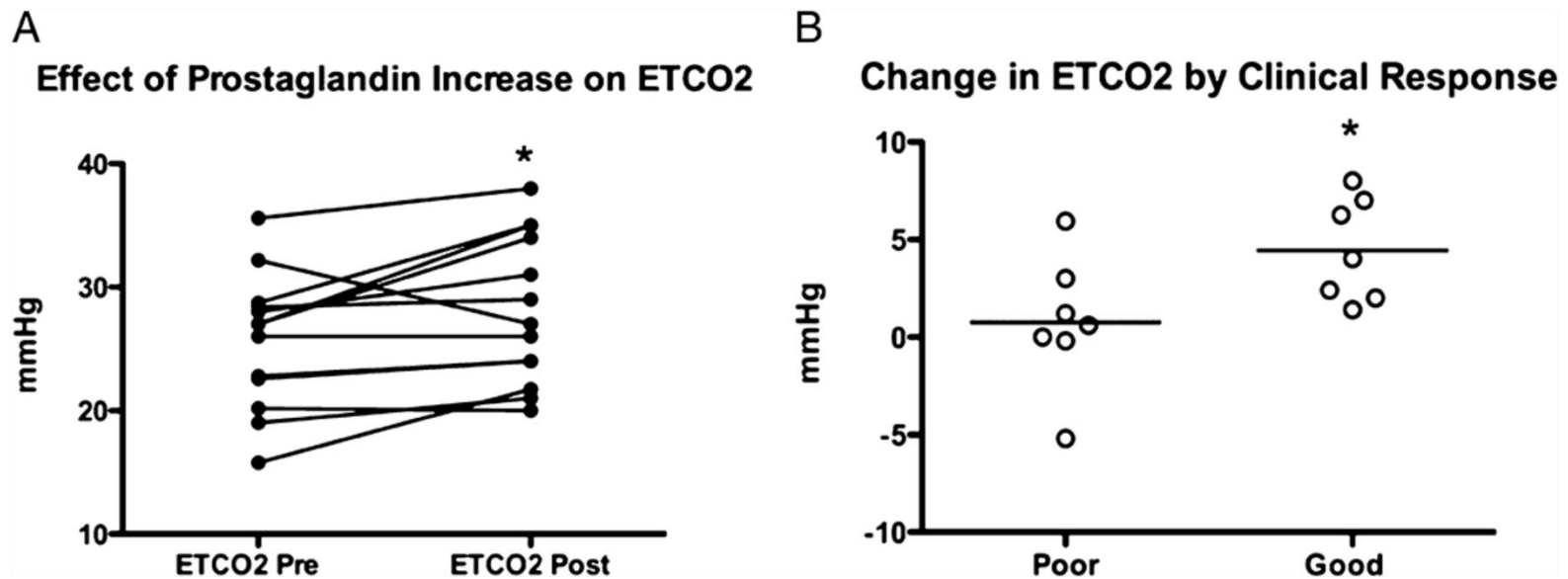
	Baseline	3 months	p-value
Work rate W	43±20	63±17	<0.0001
$f_{c,max}$ beats·min ⁻¹	133±16	139±16	0.03
$\dot{V}O_{2,max}$ mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	11.0±2.3	13.8±3.6	<0.0001
AT mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	10.2±2.2	11.7±2.9	0.007
Peak oxygen pulse mL·beat ⁻¹	5.7±1.5	6.8±2.0	0.0004
$\dot{V}E_{max}$ L·min ⁻¹	45.8±14.5	57.6±15.0	<0.0001
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ at AT [#]	52.3±14.9	44.9±10.3	0.004
Peak SBP mmHg [†]	120±17	139±21	<0.0001

20 patients with PPH under inhaled iloprost or oral beraprost alone (baseline) and **3 months after bosentan add-on.**



End Tidal CO₂ Tension

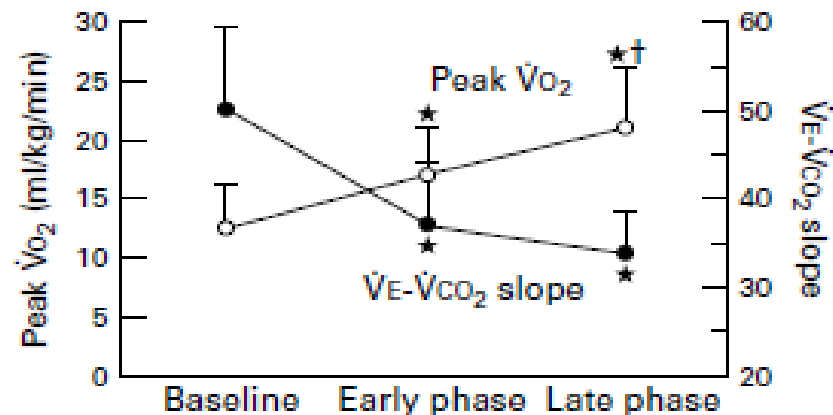
Pulmonary Arterial Hypertension vs Pulmonary Venous Hypertension and Response to Treatment



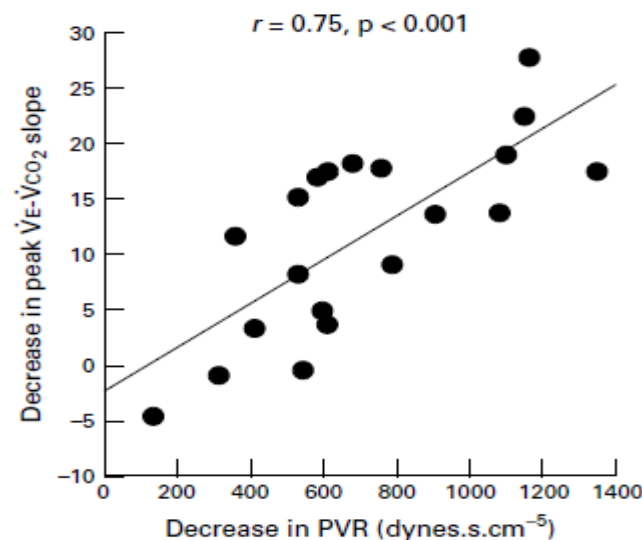
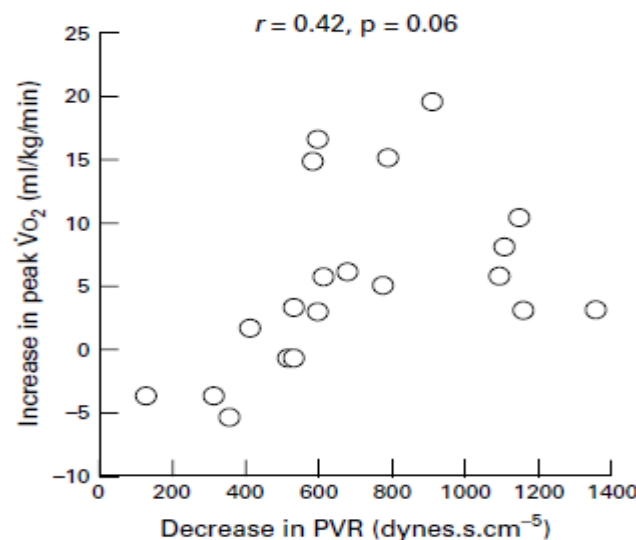
14 PAH patients on prostaglandin,
11 months median follow-up

Acute and chronic effects of surgical thromboendarterectomy on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

T Iwase, N Nagaya, M Ando, T Satoh, F Sakamaki, S Kyotani, H Takaki, Y Goto, Y Ohkita, M Uematsu, N Nakanishi, K Miyatake



20 patients with CTPH
before, 1m and 4m after
surgery



Συμπεράσματα

- Η ανάπτυξη ΠΥ συνοδεύεται από πρώιμα και μη ειδικά συμπτώματα κατά την άσκηση που δεν μπορούν να διαφοροδιαγνωστούν επαρκώς από τις εξετάσεις ηρεμίας
- Η αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων οδηγεί, αφενός, σε μείωση του ΚΛΟΑ και περιφερική υποάρδευση και, αφετέρου, σε αύξηση του νεκρού χώρου και υπεραερισμό
- Κατά την CPET: χαμηλό peak $\dot{V}O_2$, AT, όγκος παλμού, WR σε συνδυασμό με υψηλό $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ και χαμηλό $PETCO_2$: ειδικά για ΠΥ
- Η υψηλή peak $\dot{V}O_2$ (>15 ml/kg/min) και ο χαμηλός $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ (<36) είναι, μεταξύ άλλων, ιδιαίτερα σημαντικές παράμετροι για την αναγνώριση ασθενών καλύτερης πρόγνωσης
- Η peak $\dot{V}O_2$, το πηλίκο $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ και η $PETCO_2$ αποτελούν χρήσιμες παραμέτρους για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

A scenic view of the White Tower of Thessaloniki, a prominent landmark in Greece. The tower is a cylindrical stone structure with a crenellated top, situated on a hill overlooking the city. In the foreground, there is a paved promenade and a body of water reflecting the tower and the sky. The background shows a cityscape with various buildings and a clear blue sky with some clouds.

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ
ΠΟΛΥ**