

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Doktorské studijní programy v biomedicině

Studijní obor: Zobrazovací metody v lékařství



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Matěj Novák

**Diagnostika patologických změn na cévním řečišti a nové metody
intervenční léčby**

**Diagnostics of pathological changes in vascular system and
innovative methods of interventional therapy**

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Ing. Lukáš Lambert, Ph.D.

Praha, 2024

Prohlášení:

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

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

V Praze, 31.3.2024

MUDr. Matěj Novák

Podpis

Identifikační záznam:

Novák, Matěj. Diagnostika patologických změn na cévním řečišti a nové metody intervenční léčby. [Diagnostics of pathological changes in vascular system and innovative methods of interventional therapy] Praha, 2024. 92s. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Radiodiagnostická klinika. Školitel: prof. MUDr. Ing. Lukáš Lambert, Ph.D.

Poděkování

Děkuji především pacientům, kteří projevili ochotu, věnovali svůj čas a dobrovolně se zapojili do výzkumu. Dále děkuji všem kolegům z Radiodiagnostické kliniky 1.LF UK a VFN. Velký dík patří školiteli prof. MUDr. Ing. Lukáši Lambertovi, Ph.D., za jeho podporu a vedení.

Souhrn

Účel. Cílem první práce bylo porovnat výsledky primární průchodnosti selhávajících dialyzačních zkratů při použití lékových balonkových katetrů ve srovnání s prostými balonkovými katetry. Cílem druhé práce bylo kvantifikovat perfúzní změny na CT angiografii plicnice (CTPA) u pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH).

Metodika. Do první studie bylo randomizováno 76 pacientů – 38 pacientů bylo léčeno perkutánní transluminální angioplastikou s použitím lékového balonkového katetru, 38 pacientů bylo léčeno perkutánní transluminální angioplastikou s použitím prostého balonkového katetru. Kontrolní DSA byly prováděny 3, 6, 9 a 12 měsíců po vstupním intervenčním zákroku. Ve druhé práci bylo retrospektivně zhodnoceno CTPA u 58 pacientů s CTEPH. Pomocí denzitního prahování v poloautomaticky segmentovaném objemu plic byl stanoven objem hypoperfundované části plic a výsledky srovnány s hemodynamickými parametry z pravostranné srdeční katetrizace.

Výsledky. V první studii byla primární průchodnost ve skupině PTA s lékovým balonkovým katetrem oproti skupině PTA s prostým balonkovým katetrem byla $86,7 \pm 5,6\%$ vs. $74,2 \pm 7,4\%$ ve 3 měsících, $52,8 \pm 8,4\%$ vs. $25,6 \pm 7,9\%$ v 6-ti měsících, $21,8 \pm 8,1\%$ vs. $11,0 \pm 5,9\%$ v 9-ti měsících a $17,4 \pm 7,5\%$ vs. $11,0 \pm 5,9\%$ ve 12-ti měsících. Medián času potřebného k reintervenci byl 181 dní (95%CI 156-91 dní) ve skupině PTA s lékovým balonkovým katetrem vs. 98 dní (95%CI 92-108 dní) ve skupině PTA s prostým balonkovým katetrem ($p=0,019$).

Ve druhé studii jsme prokázali statisticky významnou korelaci mezi objemem hypoperfundované plicní tkáně a plicní cévní rezistencí ($p=0,02$).

Závěr. Léčba selhávajících nativních i protetických dialyzačních zkratů pomocí lékových balonkových katetrů prodlužuje dobu primární průchodnosti a prodlužuje dobu k nutné reintervenci na zkratu. Objem hypoperfundované plicní tkáně na CTPA u pacientů s CTEPH koreluje s plicní cévní rezistencí.

Klíčová slova: *dialyzační zkrat, perkutánní transluminální angioplastika, lékový balonkový katetr, chronická tromboembolická plicní hypertenze, CT angiografie plicnice*

Abstract

Purpose. The objective of the first study was to compare the results of primary patency of failing dialysis arterio-venous fistulas and grafts when using drug-coated balloon catheters in comparison with simple balloon catheters. The aim of the second study was to quantify perfusion changes on CT pulmonary angiography (CTPA) in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Methods. In the first study, a total of 76 patients were randomized to the study – 38 patients were treated with percutaneous transluminal angioplasty using a drug-coated balloon catheter, and 38 patients were treated with percutaneous transluminal angioplasty using a simple balloon catheter. Follow-up DSAs were performed at 3, 6, 9, and 12 months after baseline intervention. In the second study, CTPA in 58 patients with CTEPH were evaluated. The volume of the hypoperfused part of the lungs was measured using density thresholding in semi-automatically segmented lung volume and compared with hemodynamic parameters from catheterization.

Results. In the first study, the primary patency in the PTA group with a drug-coated balloon catheter versus the PTA group with a simple balloon catheter was $86.7 \pm 5.6\%$ vs. $74.2 \pm 7.4\%$ at 3 months, $52.8 \pm 8.4\%$ vs. $25.6 \pm 7.9\%$ at 6 months, $21.8 \pm 8.1\%$ vs. $11.0 \pm 5.9\%$ at 9 months and $17.4 \pm 7.5\%$ vs. $11.0 \pm 5.9\%$ at 12 months. The median time required for reintervention was 181 days (95% CI 156-91 days) in the PTA group with a drug-coated balloon catheter vs. 98 days (95% CI 92-108 days) in the PTA group with a simple balloon catheter ($p=0.019$). In the second study, a correlation between the hypoperfused volume and pulmonary vascular resistance was found ($p=0,02$).

Conclusions. Treatment of failing native and prosthetic dialysis arterio-venous shunts using drug-coated balloon catheters prolongs the primary patency period and prolongs the time to necessary reintervention. The volume of hypoperfused lung measured on CTPA in patients with CTEPH correlates with pulmonary vascular resistance.

Keywords: *dialysis shunt, percutaneous transluminal angioplasty, drug-coated balloon catheter, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CT pulmonary angiography*

Použité zkratky

AG - angiografie

ALARA – zásada radiační ochrany šetření s množstvím radiační zátěže (as low as reasonably achievable)

AP – předozadní projekce (anterio-posterior)

AV – arterio-venózní

AVF - arterio-venózní píštěl, nativní (arterio-venous fistula)

AVG – arterio-venózní graft, protetický (arterio-venous graft)

BSA – plocha povrchu těla (body surface area)

CI – interval spolehlivosti (confidence interval)

CI – srdeční index (cardiac index)

CKD – chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease)

CO – srdeční výdej (cardiac output)

CTEPH - chronická tromboembolická plicní hypertenze

CTPA – CT angiografie plicních tepen

DCB – lékové balonkové katetry (drug-coated balloon)

DSA – digitální subtrakční angiografie

ESUR - Evropská společnost pro urologii

GFR – glomerulární filtrace

HU – Hounsfieldovy jednotky

IQR - kvartálové rozmezí

IQR – mezikvartilové rozpětí (interquartile range)

IU – mezinárodní jednotky (international units)

KDIGO – Onemocnění ledvin: zlepšování globálních výsledků (Kidney disease: Improving global outcomes)

KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

mPAP – střední tlak v plicnici

OTW – po vodiči zaváděný katetr (over the wire)

PAWP – tlak v zaklínění plicnice

PBV – objem plicní krve

POBA – prostý balonkový katetr (plain-old balloon angioplasty)

PTA – perkutánní transluminální angioplastika
PTFE – polytetrafluoroethylen
PVR – plicní vaskulární rezistence
RAP – tlak v pravé síni
RC – radiocephalický zkrat
RLAP – relativní objem plicního parenchymu s nízkou denzitou
RRT – náhrada funkce ledvin (renal replacement therapy)
RTG – rentgenové záření
UK – Spojené království Velké Británie (United Kingdom)
USA – Spojené státy americké (United states of America)
USD – americký dolar
USG – ultrazvuk
V-P – ventilačně perfuzní scan
WU – Woodovy jednotky

Obsah

1	Úvod.....	6
2	Cévní přístupy pro dialýzu a léčba jejich stenóz.....	6
2.1	Incidence	6
2.2	Péče o pacienta, predialyzační.....	8
2.3	Prevence selhání dialyzačního zkratu.....	14
2.4	Endovaskulární výkony na AV fistulích	16
2.4.1	Obecná charakteristika angiografického pracoviště	16
2.4.2	Indikace endovaskulární intervence na dialyzačních zkratech.....	17
2.4.3	Kontraindikace angiografického vyšetření dialyzačních zkratů.....	18
2.4.4	Postup provedení angiografie a PTA.....	23
3	Chronická tromboembolická plicní hypertenze	53
3.1	Výpočetní tomografie v diagnostice CTEPH.....	53
3.1.1	Vaskulární známky CTEPH na CTPA	54
3.1.2	Parenchymatózní známky chronické plicní hypertenze na CT vyšetřeních	60
4	Angioplastika dysfunkčních dialyzačních zkratů pomocí lékových balonkových katetrů: srovnání primární průchodnosti s prostou angioplastikou.....	63
4.1	Materiál a metodika.....	63
4.2	Výsledky.....	69
4.3	Diskuze.....	73
4.4	Závěr.....	76
5	Semi-automatická kvantifikace mozaikovitě perfuze plicního parenchymu a její korelace s hemodynamickými parametry u pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí	77
5.1	Materiál a metodika.....	77
5.2	Výsledky.....	79
5.3	Diskuze.....	80
5.4	Závěr.....	83
6	Souhrn.....	84
	Literatura	85

1 Úvod

Tato práce shrnuje dvě témata, jejichž společným jmenovatelem jsou patologické změny v cévním řečišti. Jedná se o stenózy, které jsou způsobené trombotickým materiálem, neointimální hyperplázií, či jizvením a přestavbou cévní stěny.

První část práce se zabývá léčbou stenóz v dialyzačních zkratech. Chronické onemocnění ledvin je zdrojem morbidit u desetiny dospělé populace. Nejčastější a nejlépe dostupnou metodou k náhradě funkce ledviny je dialýza. Pro zajištění cévního přístupu je nejvhodnější konstrukce dialyzačních zkratů. I ty ale mají omezenou životnost a při jejich stenóze nebo uzávěru je nutné je opět zprůchodnit, nejčastěji pomocí balonkové angioplastiky. K balonkové angioplastice se tradičně používají balonkové katetry. Nověji jsou k dispozici balonkové katetry s upraveným povrchem (např. „cutting“) nebo s vrstvou léčiva (např. paclitaxel), které inhibuje jizvení a tvorbu intimální hyperplasie, které jsou nejčastější příčinou restenóz po těchto intervencích.

Druhá část práce se zabývá změnami, které vznikají v důsledku depozice trombotického materiálu, jeho přestavbou, fibrotizací, a remodelací v cévním řečišti plicnice.

2 Cévní přístupy pro dialýzu a léčba jejich stenóz

2.1 Incidence

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je celosvětově velmi rozšířené onemocnění, dle práce z roku 2022 se týká více než 10% dospělé populace a její prevalence dlouhodobě narůstá (Kovesdy C., 2022). Toto jistě souvisí se základními rizikovými faktory CKD – tedy hypertenzí, diabetem a metabolickým syndromem - jejichž prevalence rovněž každoročně narůstá.

Chronické onemocnění ledvin je definováno doporučením globální nefrologické iniciativy (K/DOQI; 2002) jako poškození ledvin trvající minimálně tři měsíce s patologickými strukturálními změnami ledvin (histopatologie) nebo známkami poškození ledvin (proteinurie, albuminurie, hematurie, sonografické změny), nebo se snížením glomerulární filtrace (GFR) pod 60 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu bez ohledu na přítomnost známek poškození ledvin, což odpovídá stupni CKD 3-5 (Tabulka 1).

Tabulka 1. Kategorie chronického onemocnění ledvin podle poklesu glomerulární filtrace (KDIGO, 2013)

stupeň	charakteristika	GFR (ml/min/1,73m ²)
G1	poškození ledvin s normální GFR	≥90
G2	poškození ledvin s lehkým poklesem GFR	90-60
G3a	poškození ledvin s lehkým až středním poklesem GFR	60-45
G3b	poškození ledvin se středním až těžším stupněm snížení GFR	45-30
G4	těžké poškození ledvin s výrazným poklesem GFR	30-15
G5	chronické selhání ledviny	≤15

V podstatě jedinou možností léčby u pacientů s terminálním selháním ledvin (CKD 5; GFR pod 15 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu) je náhrada funkce ledvin (RRT – renal replacement therapy), která zahrnuje transplantaci ledvin či dialyzační léčbu (hemodialýza, peritoneální dialýza). V České republice se v roce 2022 dle dat České nefrologické společnosti nacházelo v programech RRT celkem 11 157 pacientů (z nich 4 779 pacientů s transplantovanou ledvinou, 6 108 pacientů podstupujících hemodialýzu a 270 pacientů podstupujících peritoneální dialýzu, Tabulka 2). Pro srovnání v roce 2005 bylo celkové množství pacientů v programech RRT 7 867 (3 229 s transplantací, 4 289 s hemodialýzou, 349 s peritoneální dialýzou). K 31.12.2022 bylo v České republice 113 dialyzačních středisek (Rychlík I. et al., 2023).

Tabulka 2. Přehled RRT dle metody - data ČR (Rychlík I. et al., 2023)

	2005	2022
počet obyvatel k 31.12 daného roku	10 220 577	10 827 529
hemodialýza	4289	6108
peritoneální dialýza	349	270
transplantace	3229	4779
celkem RRT	7867	11157

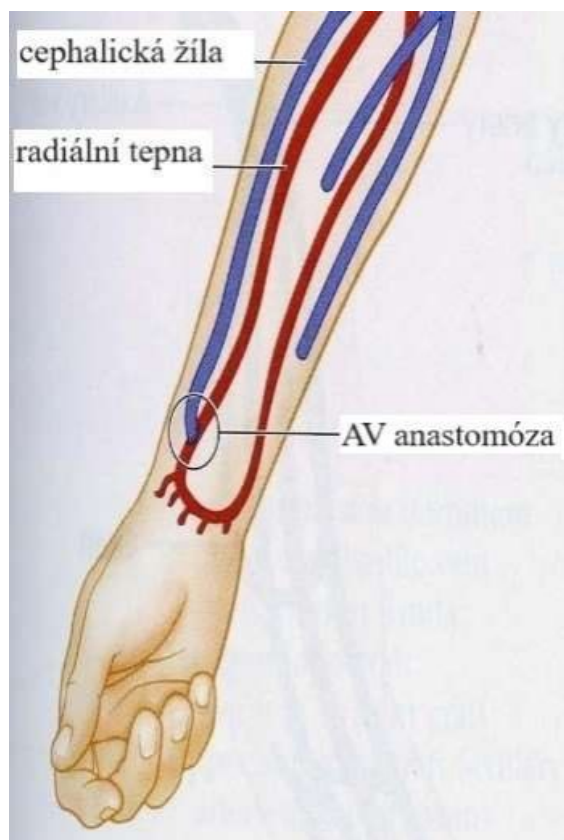
2.2 Péče o pacienta, predialyzační

Pacienti by měli být informováni o povaze svého onemocnění a o předpokládané progresi onemocnění ledvin a měli by být odesíláni do nefrologických ambulancí již ve fázi CKD 3, nejpozději s CKD 4 (Chytilová E.,2015). Následuje pravidelné sledování pacienta, léčba oddalující nutnost zajištění náhrady funkce ledvin a poté výběr vhodné metody RRT. Optimální možností zůstává zařazení pacienta na čekací listinu k transplantaci ledvin, nicméně toto není vhodné pro všechny pacienty. V tom případě je nutné zařazení do dialyzačního programu, přičemž peritoneální dialýzu využívá 3,9% dialyzovaných pacientů. Naprostá většina je tedy zařazena do hemodialyzačního programu.

Pro dobře fungující dlouhodobou hemodialýzu je nezbytný kvalitní cévní přístup. Management péče o tyto pacienty je v kompetenci nefrologa, který rozhoduje o správném načasování založení zkratu cévním chirurgem tak, aby v době potřeby náhrady funkce ledvin již pacient měl našitou funkční a vyzrálou AV fistuli.

Stále velká část pacientů (až 40% - Chytilová E., 2015) přichází do nefrologických ambulancí či do nemocniční lůžkové péče až ve stadiu terminálního renálního selhání (CKD 5) tzv. “z ulice”, tedy bez nezbytné predialyzační přípravy. Tito pacienti potřebují dialyzační katetr jako první cévní přístup, bohužel i s nezanedbatelnými komplikacemi, které s sebou tento cévní přístup nese - zejména infekce, trombózy a následné postpunkční komplikace centrálních žil (stenózy a chronické uzávěry).

Ideálním cévním přístupem je chirurgicky založená nativní (AVF) AV fistule na nedominantní končetině, co nejperiferněji na ruce (Obrázek 1). Tomu odpovídá radio-cephalický (RC) zkrat šitý v úrovni zápěstí. Další volbou je RC fistule na dominantní končetině. Pokud tyto varianty nejsou u pacienta možné, volí cévní chirurg našití nativního zkratu šitého v úrovni kuby s několika možnostmi technického řešení, opět pokud možno na nedominantní končetině. Poslední možností nativní AV fistule na ruce je transpozice bazilické žíly (většinou poměrně hluboko uložená) pro vytvoření brachio-basilického zkratu v úrovni kuby. Nepříliš častou variantou je našití nativní AV fistule na dolní končetině (Tabulka 3).



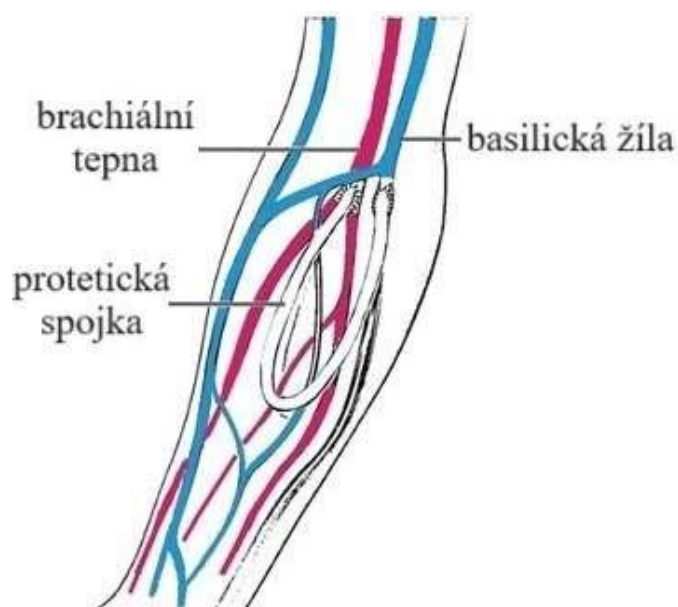
Obrázek 1. Schéma nativního radio-cephalického zkratu

Tabulka 3. Strategie vytvoření cévního přístupu (L. Brlicová, 2005)

1. nativní radiocephalický zkrat na nedominantní končetině
 2. nativní radiocephalický zkrat na dominantní končetině
 3. nativní zkrat kubitální na nedominantní končetině
 4. nativní zkrat kubitální na dominantní končetině
 5. transpozice bazilické žíly na paži
 6. PTFE arteriovenózní graft na předloktí nedominantní končetiny
 7. PTFE arteriovenózní graft na předloktí dominantní končetiny
 8. PTFE arteriovenózní graft na paži nedominantní končetiny
 9. PTFE arteriovenózní graft na paži dominantní končetiny
 10. arteriovenózní zkrat na dolní končetině
 11. centrální žilní katetr
-

Při absenci vlastního žilního štěpu je variantou našití protetikého (AVG) arterio-venózního zkratu. Ve srovnání s nativními AV fistulemi mají tyto zkraty kratší dobu průchodnosti, větší počet nutných intervencí a vyšší výskyt komplikací, zejména infekčních. Z těchto důvodů je v Evropě i Austrálii častější zakládání nativních fistulí, odlišná situace panuje v USA (Tabulka 4).

Nejčastějším protetikým zkratem je brachio-basilický zkrat na předloktí do oblouku. Dalšími variantami jsou přímý protetiký zkrat na předloktí, zkrat do oblouku či přímý protetiký zkrat na paži a v poslední řadě protetiký zkrat na dolní končetině (Obrázek 2).



Obrázek 2. Schéma brachio-basilického protetikého zkratu

Tabulka 4. Používání jednotlivých cévních přístupů v % (Ronald, 2002)

Krajina	cévní přístup		
	AVF	AVG	Tunelizovaný katetr
Evropa - celkově	80	10	8
USA	24	58	17
Německo	84	12	4
UK	67	9	22
Francie	77	15	6
Itálie	90	4	5
Austrálie	74	12	13

Po chirurgickém založení cévního zkratu je nutná doba pro vyžívání zkratu (arteriodilatace smykovým napětím v tepně, dilatace odvodných žil zkratu zvýšeným průtokem). Optimální cévní přístup se řídí tzv. pravidlem šesti - průtok alespoň 600ml/min, hloubka punkovatelného úseku do 6mm a průměr žíly alespoň 6mm. Doporučený termín první punkce nativního zkratu je po ukončeném čtvrtém až šestém týdnu zranění, první punkce protetického zkratu je možná nejdříve 14 dnů od založení, vždy ale až po odeznění pooperačního otoku (Chytilová E., 2015).

Pro úplnost výčtu variant založení AV fistule je třeba uvést i novou možnost endovaskulárního založení cévního zkratu pomocí dvou tenkých magnetických katetrů a vytvoření anastomózy pulsem radiofrekvenční energie mezi radiální či ulnární tepnou a příslušnou hlubokou žilou, krev je poté přes žilní perforátor v kubitě vedena do povrchových žil na paži (cephalická či basilická), které jsou následně používány k dialyzačnímu přístupu (Obrázek 3). Benefitem je možnost založení fistule bez nutnosti celkové anestezie a celkově méně invazivní zákrok s lepším pooperačním průběhem. Nevýhodou je vysoká cena magnetických katetrů (Tyagi R. et al., 2021).



Obrázek 3. Schéma endovaskulárního založení AV fistule

2.3 Prevence selhání dialyzačního zkratu

Primární průchodnost je významně lepší u nativních zkratů než u protetických zkratů. Studie uvádí ztrátu primární průchodnosti (tedy bez provedené intervence) do tří let od založení u 87% pacientů s AVG a 69% pacientů s AVF, ztráta primární asistované průchodnosti (tedy průchodnost s intervenčními zákroky) do tří let od založení je u 69% pacientů s AVG a 25% pacientů s AVF (Roetker N. et al., 2022).

Selhání arteriovenózních fistulí výrazně zvyšuje náklady na zdravotní péči. Zásadním důvodem selhání zkratů jsou stenózy způsobené neointimální hyperplasií, která má u nativních i protetických zkratů různé příčiny vzniku (Tabulka 5). V případě AVF je neointimální hyperplasií nejčastěji postižený juxtaanastomotický úsek odvodné žíly, v případě AVG nejčastěji venózní anastomóza či úsek žíly v blízkosti venózní anastomózy.

Tabulka 5. Faktory rozvoje neointimální hyperplazie (Roy-Chaudhury P. et al., 2007)

	AVG	AVF
1.	Chirurgické trauma během operace	Malý průměr tepny či žíly, nebo jejich vzájemný nepoměr
2.	Smykové napětí v místě žilní anastomózy	Smykové napětí v místě AV anastomózy
3.	Bioinkompatibilita štěpu	Předchozí venepunkce Genetická dispozice k
4.	Zranění AVG při punkcích během dialýzy	neointimální hyperplazii a zúžení žíly
5.	Uremie ovlivňující endotelovou dysfunkci	Chirurgické trauma během založení AVF
6.	Opakované angioplastiky poškozující endotel	Preexistující neointimální hyperplazie

Součástí prevence proti selhání dialyzačního zkratu je farmakologická antiagregační terapie. V praxi se nejčastěji používají látky s protidestičkovým efektem, zejména kyselina acetylsalicylová a clopidogrel. Méně často se setkáváme s užíváním omega-3 mastných kyselin, které mají nejen antiagregační účinky, ale také efekt protizánětlivý a antiproliferativní. Studie prokázaly významný pokles trombózy AV zkratů při užívání těchto preparátů (Schmitz P. et al., 2002).

Důležitým faktorem pro udržení průchodnosti dialyzačních zkratů je zejména monitorace cévního přístupu. Ta může být rozdělena do několika stupňů. Nejzákladnější je monitorace zkratu samotným pacientem v predialyzačním období – tzv. denní monitorace, při správné edukaci pacienta může vést k včasnému odhalení špatné funkce AV zkratu (Tabulka 6).

Tabulka 6. Péče o "zrající" AV zkrat samotným pacientem (Ročínová K., 2005)

	Denní samovyšetření pohledem, pohmatem, případně poslechem - při
1.	pochybnostech kontaktovat dialyzační středisko
2.	Cvičení končetiny s AV zkratem - opakované komprese měkkého pěnového míčku
3.	Vyhnout se kompresím AV zkratu - nenosit těsné oblečení, hodinky, náramky, neležet na končetině s AV zkratem
4.	Neměřit tlak, neaplikovat i.v. injekce, neodebírat krev z končetiny s AV zkratem

V dalším stupni je monitorace zkratu dialyzačním lékařem fyzikálním vyšetřením před každou dialýzou. Vzhledem k četnosti opakovaných dialýz (většinou 3 sezení v týdnu) je tento postup dobrou prevencí před uzávěry AV zkratů. Rozšiřuje se počet dialýz a dialyzačních lékařů, kteří umí zacházet s ultrazvukem a rozšiřují tak svoje diagnostické možnosti přímo v dialyzačních střediscích. Již běžnou monitorací funkčnosti zkratu během dialýzy je přístrojové sledování tlaků v mimotělním obvodu, sledování recirkulace v dialyzačním zkratu a v neposlední řadě sledování průtoku krve cévním přístupem.

V případě podezření na dysfunkci zkratu při fyzikálním vyšetření, nebo při naměření nevyhovujících přístrojových parametrů, bývá indikována kontrola cévním chirurgem, případně detailní sonografické vyšetření zkratu. Na základě těchto vyšetření může být indikováno provedení angiografické diagnostiky zkratu s možností provedení intervenčního výkonu a tím opětovné zlepšení dialyzačních parametrů zkratu. Angiografická diagnostika může být indikována přímo dialyzačním lékařem, zejména u pacientů, kteří mají recidivující známé restenózy dialyzačního zkratu dobře reagující na intervenční zákroky.

2.4 Endovaskulární výkony na AV fistulích

2.4.1 Obecná charakteristika angiografického pracoviště

Angiografický sál je určen k provádění vaskulárních intervencí na tepenném i žilním řečišti. Základním vybavením sálu je angiografický přístroj s funkcí digitální subtrakční angiografie (DSA), pohyblivé C rameno zesilovače, tlaková pumpa pro rychlé vstříkávání kontrastní látky, obrazovka pro sledování živého skiaskopického obrazu, ovladovna odstíněná od ionizujícího záření a v neposlední řadě sklad materiálu nutného k provádění endovaskulárních výkonů a řešení možných komplikací (Obrázek 4).

Péče o cévní přístup dialyzovaných pacientů je nedílnou součástí angiografických pracovišť. Intervenční radiologie pro tyto pacienty nejčastěji nabízí řešení stenóz a uzávěrů dialyzačních zkratů, méně často řešení steal syndromu či embolizaci postranních větví odvodných žil zkratu ke zvýšení průtoku punktovatelnou žilou zkratu (Greenberg JI. et al., 2008).

Endovaskulární intervence u dialyzovaných pacientů slouží nejčastěji k provádění perkutánní transluminální angioplastiky (PTA) stenóz zkratů, které působí zhoršení dialyzačních parametrů při monitoraci zkratu během dialýzy uvedených v kapitole 1.3. Výhodou endovaskulárních intervencí je, že se jedná o málo invazivní zákroky, prováděné ambulantně, čímž odpadají další náklady spojené s případnou hospitalizací pacientů. PTA stenóz slouží jako prevence uzávěru zkratu a lze ji provádět opakovaně, dialýza je možná ihned po výkonu (Rajan DK., 2015). V případě uzávěrů zkratů slouží endovaskulární intervence jako alternativa k chirurgické trombektomii, u níž platí výše popsané výhody.



Obrázek 4. Běžně vybavený angiografický sál

2.4.2 Indikace endovaskulární intervence na dialyzačních zkratech

Dialyzační lékaři indikují angiografii cévního zkratu na základě 1) zvýšení žilního tlaku nad 150mm Hg při průtoku 200ml/min po tři následné dialýzy, 2) poklesu průtoku zkratem pod 600ml/min nebo o alespoň 25% oproti předchozímu měření, 3) recirkulaci větší než 10%, 4) otoku a bolestivosti končetiny (Obrázek 5), 5) obtížného umístění dialyzačních kanyl, 6) častého srážení krve, 7) prodlouženého krvácení z dialyzačních vpichů (Krajina A. et al., 2005).

Nespornou výhodou angiografie je možnost navázání terapeutické části na část diagnostickou v jedné době. Indikací k provedení terapeutické PTA je pokles šíře lumen pod 50% hodnoty šíře lumen zdravé cévy (Haage P. et al., 2006).



Obrázek 5. Otok pravé ruky s našitou fistulí při stenóze centrálního žilního řečiště, patrná stranová asymetrie

2.4.3 Kontraindikace angiografického vyšetření dialyzačních zkratů

K provedení angiografie, případně PTA, je nezbytné využití ionizačního záření a použití RTG kontrastní látky. Lékařské ozáření nepodléhá limitům a jako takové tedy nepředstavuje kontraindikaci k provedení výkonu, nicméně podle principu radiační ochrany je nutné dodržovat zásady ALARA (as low as reasonably achievable) (Zeeshan H. et al., 2022).

V březnu 2018 vydala Evropská společnost pro uroradiologii (ESUR) nová doporučení týkající se kontrastních látek a změnila tak náhled na kontraindikace provádění radiologických vyšetření s použitím jodové kontrastní látky. Nově již není kontraindikací alergická reakce na jodovou kontrastní látku v anamnéze pacienta, dokonce dle ESUR není doporučena ani obvyklá premedikace těchto pacientů (40mg Prednisonu p.o. večer před výkonem a 20mg Prednisonu p.o. ráno před výkonem). Doporučuje se použít jinou kontrastní látku, než na kterou byla zaznamenána alergická reakce.

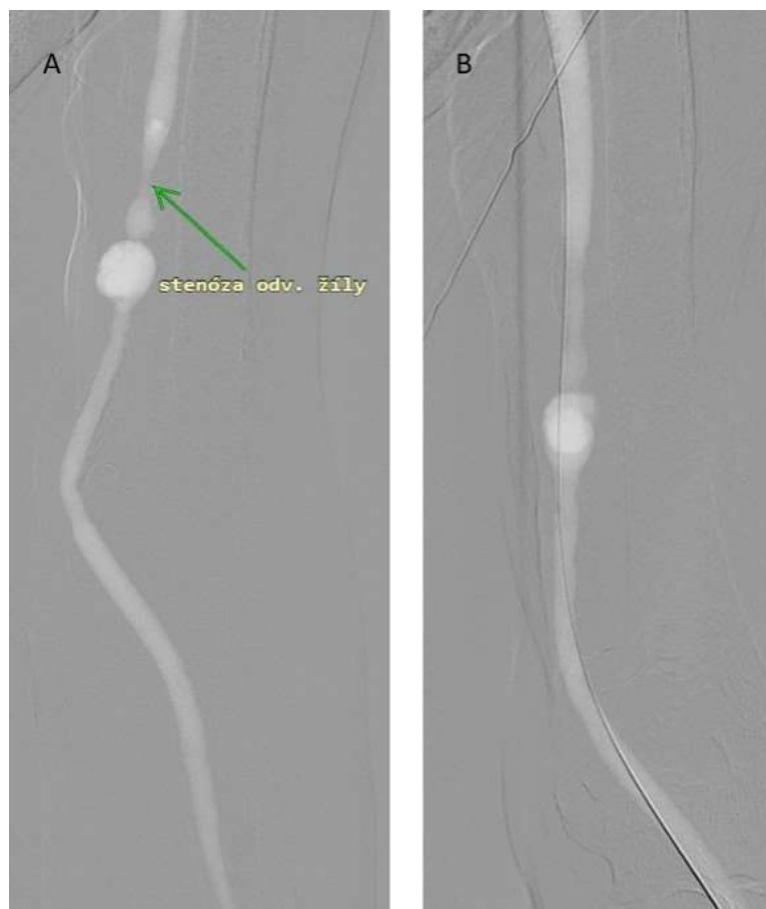
Při angiografii se lze podání jodové kontrastní látky úplně vyhnout. V případě diagnostiky i intervencí na dialyzačních zkratech lze použít jako negativní kontrastní látku plynný CO₂ (Obrázek 6, Obrázek 7, Obrázek 8, Obrázek 9).



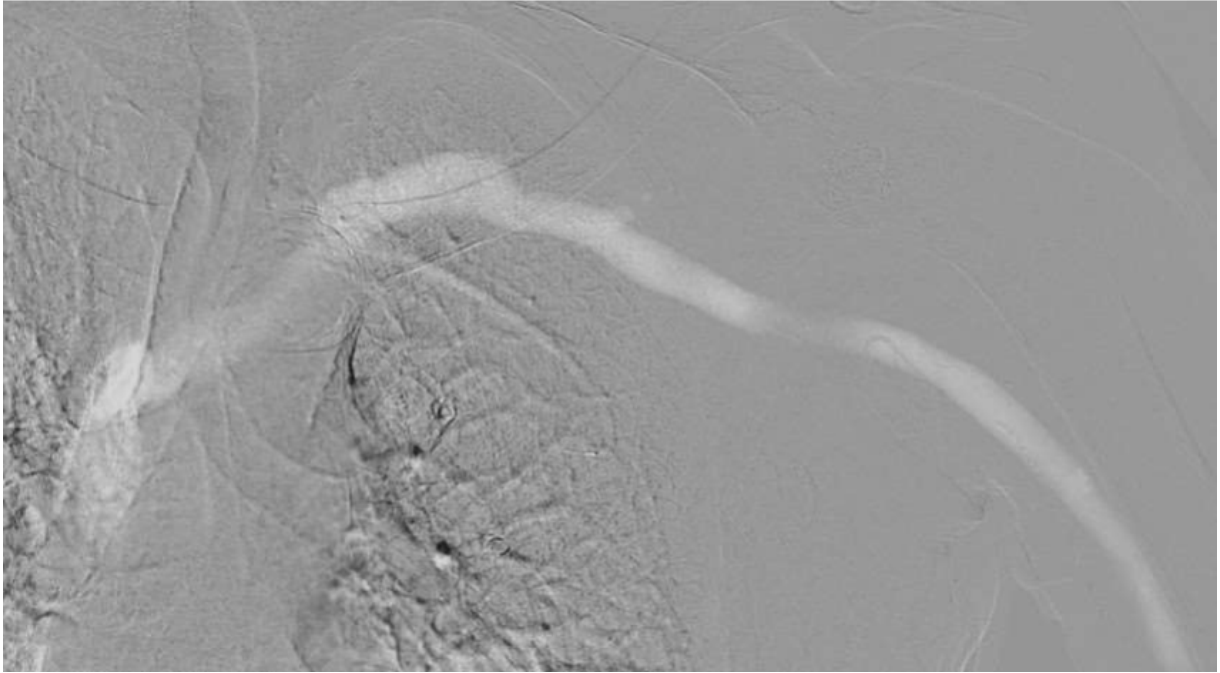
Obrázek 6. Detail na CO₂ set. Hadička s označením GAS se připojuje tlakovou nádobu s CO₂, spirálovitá hadička se připojuje na cévní přístup u pacienta



Obrázek 7. CO₂ set při provádění flebografie levé horní končetiny



Obrázek 8. Angiografie dialyzačního zkratu s CO₂ s průkazem stenózy odvodné žíle (A) a stav po plastice (B)



Obrázek 9. Angiografie centrálních žil s CO₂, bez průkazu stenózy

Další možností je detailní vyšetření zkratu ultrasonograficky a při nálezu významné stenózy provést PTA zkratu pod sonografickou kontrolou rovněž bez jodové kontrastní látky i bez ionizačního záření (Obrázek 10, Obrázek 11, Obrázek 12). Nevýhodou tohoto postupu je nemožnost zobrazení centrálních žil a celkově horší obrazová přehlednost při výkonu (Abou-Rashed et al., 2023).



Obrázek 10. Sonograficky verifikovaná významná stenóza odvodné žíly v příčném řezu



Obrázek 11. PTA odvodné žíly balonkovým katetrem v podélném USG zobrazení



Obrázek 12. Příčné USG zobrazení odvodné žíly po PTA v místě původní významné stenózy

Kontraindikací provedení angiografie zůstává lokální zánět v místě dialyzačního zkratu.

2.4.4 Postup provedení angiografie a PTA

Výkon začíná již přijetím pacienta na angiografický sál, následuje jeho uložení a polohování na stůl angiografického přístroje tak, aby měl operatér dobrý přístup k vyšetřované končetině a zároveň mu během výkonu nepřekáželo C rameno zesilovače. Poté radiologičtí asistenti provedou dezinfekci celé vyšetřované horní končetiny mimo dlaň a prsty, na kterou nasadíme sterilní rukavici. Poté (již sterilní) operatér provede rouškování pro vytvoření dostatečně velké sterilní plochy k provedení výkonu (Obrázek 13).



Obrázek 13. Zarouškovaný pacient, sterilně připravený k výkonu na dialyzačním zkratu na levé horní končetině

Jednotlivé kroky naší práce při diagnostické angiografii zkratu a PTA (perkutánní transluminální angioplastika) u různých zkratů jsou sice obdobné, ale strategie výkonu je přeci jen odlišná mezi různými zkraty a u různých indikací, pro které jsou pacienti na naše pracoviště odesíláni (Haage P. et al., 2006).

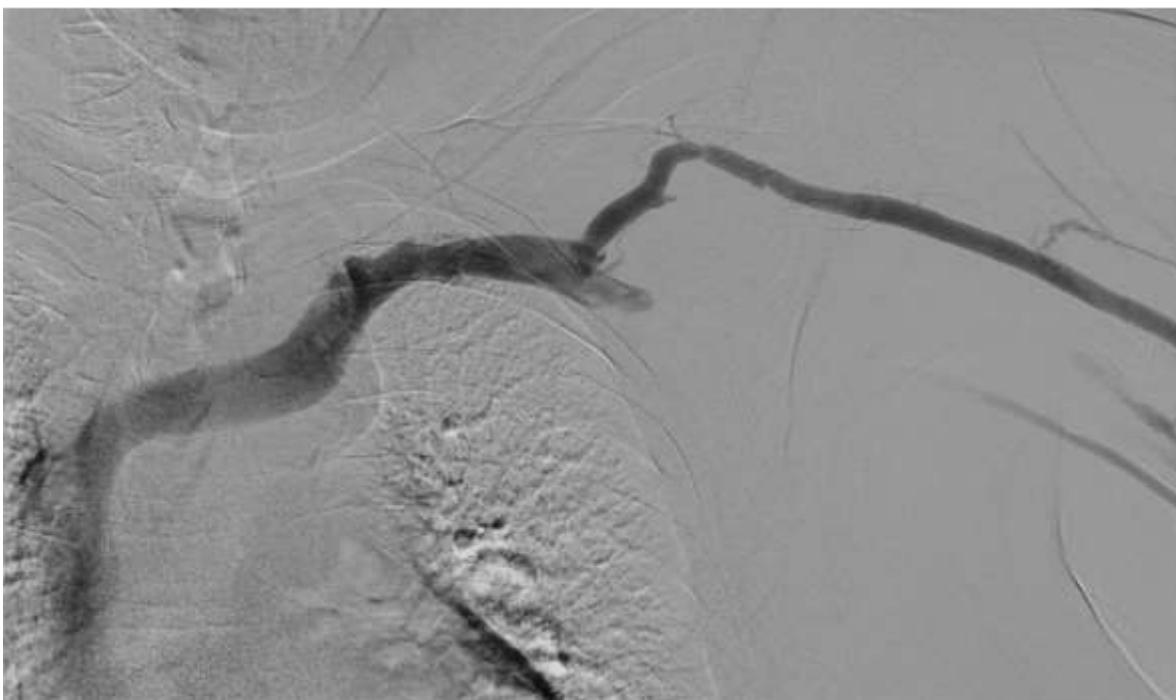
V první řadě se řídíme informacemi ze žádanky, pokud jsou uvedeny. Může se jednat o informace z dialýzy, např. nízké průtoky by mohly navádět ke stenóze v přítokové části zkratu, vysoké venózní tlaky spíše pro stenózu v odtokové části zkratu. Dále se může jednat o informace z dopplerovského ultrasonografického vyšetření zkratu, což je pro nás ideální situace, kdy byl zkrat pacienta “předvyšetřen” zobrazovací metodou s popisem lokalizace stenózy a my poté vstupujeme do určité míry do známého terénu. Samozřejmě dopplerovské vyšetření zkratů má své limity, například nezobrazí zkrat v celém rozsahu (centrální žilní řečiště).

2.4.4.1 Postup provedení angiografie a PTA u nativních zkratů

V algoritmu našeho postupu je první část výkonu diagnostická. U nativních zkratů volíme nejčastěji retrogradní punkci a. brachialis v kubitě, kde je dobře hmatná, případně lze využít i sonograficky navigovanou punkci. Nejčastěji do tepny zavádíme tenkou 20G kanylu, eventuálně arteriální set, který umožňuje k punkci využít modifikovanou Seldingerovu metodu (Haage P. et al., 2006). Punkce tepny a následné provedení DSA (digitální subtrakční angiografie) nám umožní zobrazit zkrat v celém jeho průběhu - tedy přívodnou tepnu, anastomózu, odvodnou žílu v celém rozsahu, i centrální žilní řečiště až po vyústění horní duté žíly do pravé síně srdeční (Obrázek 14, Obrázek 15). V případě negativního nálezu výkon v tuto chvíli ukončujeme vytažením kanyly z místa vpichu a jeho dostatečně dlouhým odmačkáním (ideálně 10 minut) pro zamezení vzniku postpunkčního pseudoaneurysmatu na přívodné tepně.



Obrázek 14. DSA radio-cephalického zkratu, bez zřejmé stenózy. Na snímcích zachycena anastomóza a cephalická žíla na předloktí (A), oblasti kubitě s větvením na cephalickou a basilickou žílu a jejich průběh na paži (B).



Obrázek 15. DSA centrálního žilního řečiště, bez zřejmé stenózy. Zachycený cephalický oblouk, podklíčková a brachiocephalická žíla, částečně horní dutá žíla.

Pokud pacient má sonograficky verifikovanou stenózu ve známé lokalizaci, lze punkci tepny přeskočit a rovnou zavést sheath do žilního systému podle postupu popsaného v dalším textu. V těchto případech je s výhodou mít k dispozici i předchozí obrazovou angiografickou dokumentaci pacienta, pro jasnou anatomickou představu o průběhu zkratu, protože retrográdní sondování zkratu probíhá v podstatě naslepo. Dalším případem, kdy lze vynechat punkci přívodné tepny, jsou objektivní známky stenózy centrálního žilního řečiště - oteklá končetina, podkožní žilní kolaterály v okolí ramenního kloubu a nadklíčkové oblasti, výrazně naplněná a tuhá odvodná žíla na paži, případně předloktí pacienta (Greenberg JI. et al., 2008).

V případě nálezu významné stenózy závisí další postup na její lokalizaci. U nejčastějších stenóz lokalizovaných na odvodné žíle juxtaanastomoticky volíme zavedení sheathu (pouzdra) do odvodné žíly retrográdně, v případě stenóz v proximálnějších partiích odvodné žíly či stenóz centrálního žilního řečiště volíme zavedení sheathu do odvodné žíly prográdně, tedy po směru toku krve. V případě kombinace stenóz v různých lokalizacích lze zavést dva sheathy criss-cross metodou (jeden prográdně a druhý retrográdně). Zavedení sheathu spočívá v punkci odvodné žíly 18G kanylou a lokální anestezii místa vpichu.

Následně do kanyly zavádíme vodič sheathu a kanylu vytahujeme, poté po vodiči zavádíme sheath společně s dilatátorem, dilatátor s vodičem se poté odstraní a v žíle zůstává sheath se dvěma luminy – jedno lumen na zavádění materiálu a druhé lumen na nastříkávání zkratu kontrastní látkou (Obrázek 16). Po zavedení sheathu vždy aplikujeme Heparin i.v. pro prevenci tvorby koagul na cizím materiálu v cévním řečišti.



Obrázek 16. Zavedený sheath jako přístup do dialyzačního zkratu pro provedení PTA

Následuje nasondování místa stenózy vodičem, v případě stenózy v blízkosti anastomózy je třeba vodič zavést retrográdně do přívodné tepny tak, aby poskytoval dostatečnou oporu pro balonkové katetry. V případě tohoto retrográdního přístupu volíme vodič hydrofilní, stejně tak i při sondování anatomicky komplikovaných zkratů (např. vinuté, aneurysmaticky dilatované, četně kolateralizované). U nekomplikovaných zkratů s relativně přímou cestou lze využít i vodič nehydrofilní. Po úspěšném nasondování poté po vodiči do místa stenózy zavádíme balonkový katetr a provádíme vlastní PTA s insuflací balonu kontrastní látkou, abychom mohli sledovat postupnou dilataci balonu a povolení

stenózy lumina cévy (Obrázek 17). Rozměr použitého balonkového katetru volíme v závislosti na lokalizaci stenózy a rozměru cévy v nezúženém místě, v místě anastomózy je to nejčastěji balonek šíře 4mm, na odvodné žíle 6-8mm, v případě centrálního žilního řečiště 12-14mm (Obrázek 18, Obrázek 19). S ohledem na šíři balonku již dopředu volíme šíři použitého sheathu tak, aby byly navzájem kompatibilní, nejčastěji se jedná o sheathy 5-7 French (Rajan DK., 2015). Poté provádíme DSA zkratu v místě původní stenózy, v případě její uspokojivé dilatace výkon ukončujeme (Obrázek 20). Dochází k vytažení balonkového katetru i vodiče, ošetření místa zavedení sheathu stehem, komprese v místě zavedení arteriální kanyly. Místa vpichů poté obvazujeme. Po výkonu lze pacientovi provést dialýzu bez dalších nutných odkladů (Greenberg JI. et al., 2008).



Obrázek 17. Stenóza nativního zkratu juxtaanastomoticky (A), řešená prolongovanou dilatací balonkového katetru šíře 5mm (B), výsledný obraz se spasmy přívodné tepny (C)



Obrázek 18. Stenóza nativního zkratu juxtaanastomoticky (A), zářez na rozvíjejícím se balonkovém katetru při PTA (B)



Obrázek 19. Rozvinutí balonku s nevýznamným zářezem, výsledný angiografický obraz (pokračování obrazové dokumentace pacienta z obrázku číslo 18.)



Obrázek 20. Významná stenóza brachiocephalické žíly, s mohutnými žilními kolaterálami a chabým plněním žil za stenózou (A), rozvíjení balonkového katetru se zářezem (B), výsledný stav po optimálně proběhlé PTA (C)

Varietou výkonu na nativním dialyzačním zkratu je embolizace kolaterálních odvodných žil. Přistupujeme k ní u pacientů s nízkým průtokem ve zkratu v situaci, kdy angiografie neprokazuje žádnou stenózu vysvětlující nízký průtok a zároveň jsou na angiografii patrné silné kolaterální žíly odvádějící krev ze zkratu nejčastěji do hlubokého žilního řečiště. Embolizace těchto kolaterálních odvodných žil zajistí jejich uzavření a tím vyšší průtok krve zkratem (Obrázek 21).



Obrázek 21. Mohutná ventrální kolaterální větev odvádějící krev do hlubokých žil, stav po embolizaci Amplatz okludérem s její kompletní okluzí.

2.4.4.2 Postup provedení angiografie a PTA u protetikých zkratů

U pacientů s našitým protetikým zkratem se náš přístup mírně odlišuje. Výkon rovněž začíná diagnostickou částí, kdy po sterilizaci operačního pole a zarouškování obvyklým způsobem provádíme prográdní punkci protézy ve vzdálenosti cca 5cm od arteriální anastomózy zelenou 18G kanylou. Následuje DSA zkratu v rozsahu protézy, venózní anastomózy, odvodné žíly a centrálních žil až do místa vyústění k pravé síni srdeční. Pro úplnou diagnostiku zkratu a zobrazení přívodné tepny a arteriální anastomózy lze doplnit DSA zkratu s obturací protézy - to lze provést buď manuální kompresí protézy, případně obturací balonem při provádění PTA (Haage P. et al., 2006). V této situaci se podaná jodová kontrastní látka šíří zkratem retrográdně a zobrazí tak i oblast přívodné tepny a arteriální anastomózy. Tento přístup s vynecháním punkce tepny volíme u protetikých zkratů proto, že nejčastějším místem stenózy je oblast venózní anastomózy a přilehlého úseku odvodné žíly. Narozdíl od nativních zkratů je u protetikých zkratů poměrně vzácná stenóza v oblasti arteriální anastomózy. Použití 18G kanyly má tu výhodu, že se do lumen kanyly vejde vodič sheathu a v případě nálezu významné stenózy lze toto diagnostické místo punkce použít i pro terapeutickou část výkonu, celý výkon tedy probíhá z jednoho vpichu.

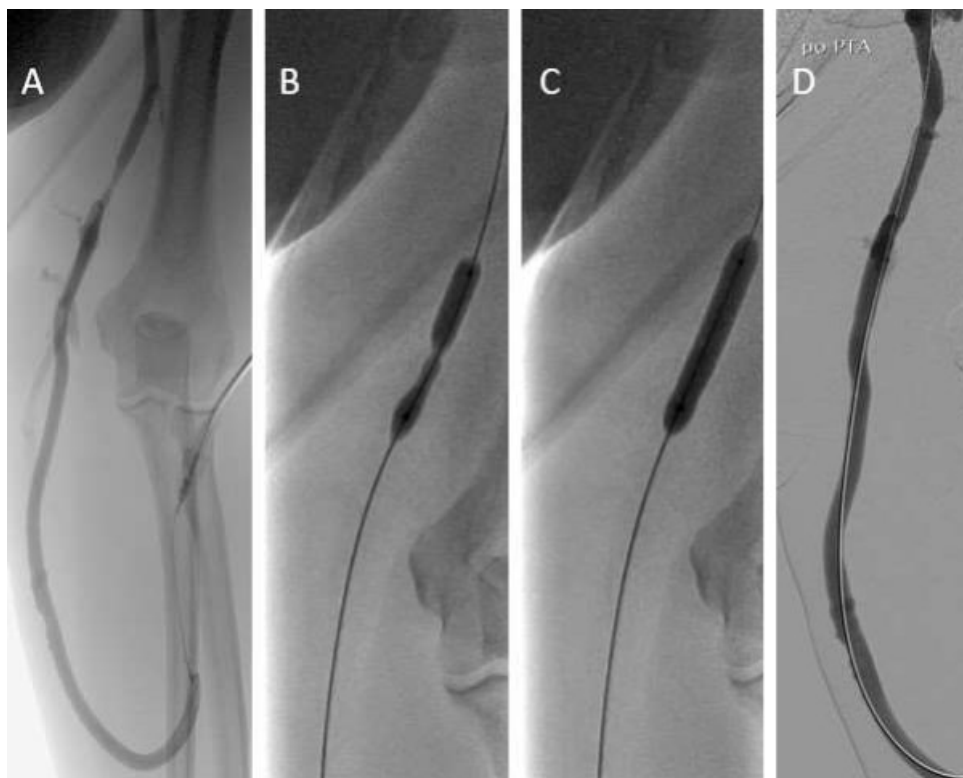
Následuje zavedení sheathu v lokální anestezii, šíře sheathu se opět volí dle nálezu - nejčastěji volíme 6F sheath, přes který lze ošetřit nejčastější stenózy v místech venózní anastomózy a odvodné žíly zkratu (Obrázek 22). V případě nálezu stenózy centrálního žilního řečiště je nutné použít 7F sheath, do kterého se vejdou balonkové katetry větších rozměrů. Poté obvyklým způsobem pronikáme vodičem přes místo stenózy. U protetikých zkratů bývá často cesta pro vodič poměrně přímá a anatomicky nekomplikovaná, proto zde častěji volíme non-hydrofilní vodič. Jeho výhodou jsou nižší pořizovací náklady ve srovnání s hydrofilními vodiči, další výhodou je, že pohyb balonkových katetrů po non-hydrofilním povrchu vodiče je poměrně hladký a nevyžaduje tak časté "mokření", což pro operátora činí výkon komfortnější. Následně po vodiči zavádíme balonkový katetr, nejčastějšími rozměry jsou katetry šíře 7mm vhodné pro protézu, venózní anastomózu a přilehlou část odvodné žíly (Obrázek 23). V případě stenózy odvodné žíly ve větší vzdálenosti od venózní anastomózy volíme balonkové katetry širší, vždy v závislosti na šíři odvodné žíly v blízkosti stenotického úseku. V případě stenóz centrálního žilního řečiště volíme balonkové katetry šíře až 14mm.

Pokud nástřiky či předchozí sonografické vyšetření zkratu prokáže stenózu v místě arteriální anastomózy či přilehlého úseku protézy, je třeba provést retrográdní punkci protézy 18G kanylou s následným zavedením sheathu a nasondováním přívodné tepny hydrofilním vodičem. V případě kombinace stenóz v místě arteriální i venózní anastomózy je nezbytné zavést dva sheathy criss-cross (jeden prográdně, druhý retrográdně).

Při uspokojivém výsledku balonkové dilatace vytahujeme balonkový katetr i zavedený vodič a místo vpichu po sheathu ošetřujeme kožním stehem.



Obrázek 22. Stenózy v arteriálním i venózním raménku protetického zkratu v místech dialyzačních vpichů (A), PTA pomocí 7mm balonkového katetru (B), výsledná angiografie po plastice (C)



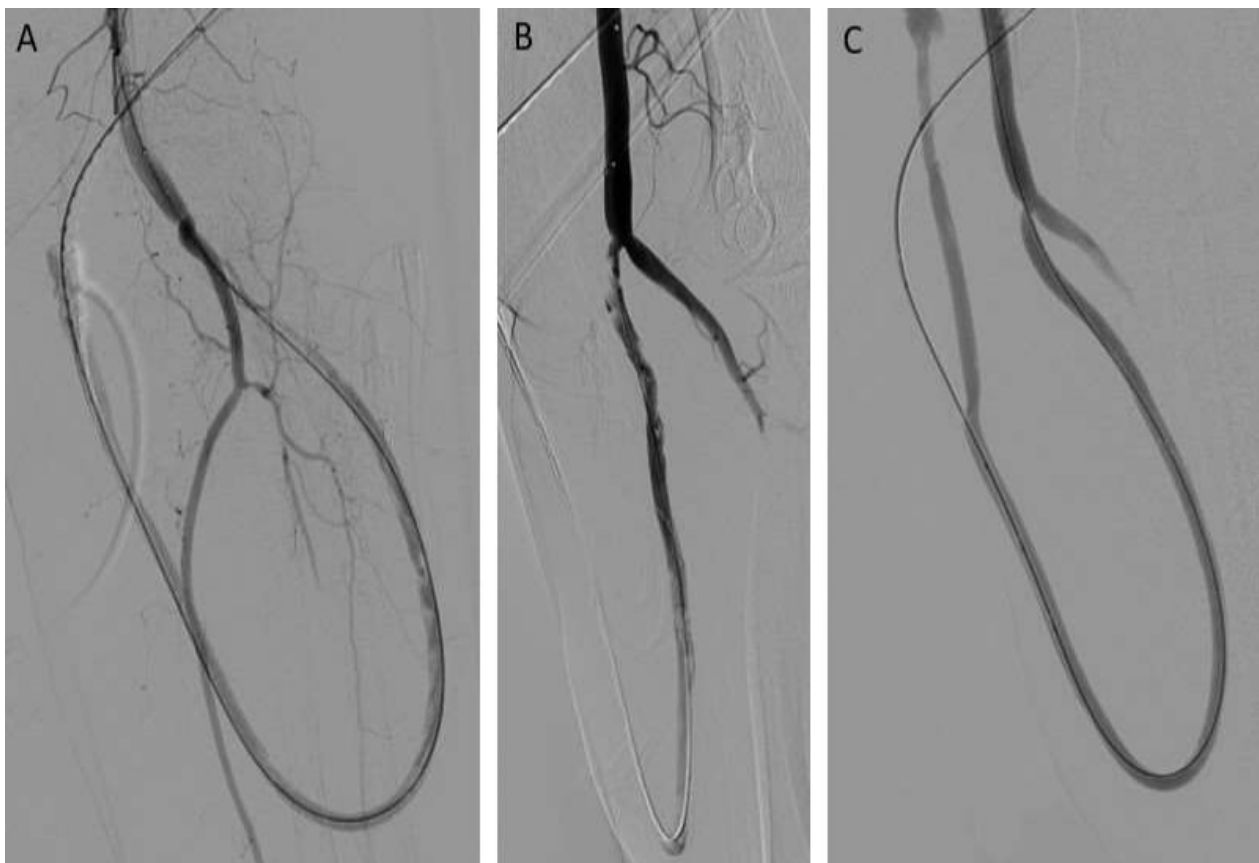
Obrázek 23. Stenóza odvodné žíly za venózní anastomózou protetického zkratu (A), PTA balonkovým katetrem šíře 7mm (B,C), výsledná angiografie po PTA (D)

2.4.4.3 Postup provedení angiografie a rekanalizace u ztrombozovaných zkratů

Bohužel nikterak výjimečné nejsou kompletní trombotické uzávěry dialyzačních zkratů. Příčiny mohou být poměrně různorodé, například neošetřená stenóza zkratu, hyperkoagulační stav pacienta či komprese zkratu pacientem - např. během spánku. Častější je trombóza protetických zkratů (Dolmatch B, 2005)

V případě zjištění trombózy zkratu dialyzačním pracovištěm je ideálním postupem objednání pacienta na pokus o rekanalizaci na druhý den. Pacient přijíždí na naše pracoviště v ranních hodinách, následuje klinické vyšetření pacienta pro potvrzení uzávěru zkratu a vyloučení zánětlivých změn protézy - v tomto případě je pokus o rekanalizaci kontraindikovaný. Poté na lůžku mimo angiografický sál dochází ke sterilizaci končetiny a zarouškování pacienta. Následuje zavedení dvou 18G kanyl - prográdním směrem do arteriálního raménka protézy a retrográdním směrem do venózního raménka protézy. Vzhledem k absenci krevního návratu do kanyl bývá občas punkce uzavřeného protetického zkratu svízelná, proto ověřujeme intraluminální polohu kanyl zavedením vodiče a pohmatovou kontrolou pohybu vodiče v protéze - tím dochází i k vytvoření tenkého kanálu v trombu a lepšímu efektu podané trombolýzy. Poté do zavedených kanyl aplikujeme Heparin s antikoagulačním efektem a Actilyso s trombolýtickým efektem. Jako ideální se jeví podání 5000 IU Heparinu (v poměru 1:1 do venózního i arteriálního raménka protézy), a frakcionované podání 5ml Actilyso – polovinu z tohoto množství na začátku spolu s Heparinem, druhou polovinu s odstupem 60 min (rovněž v poměru 1:1 do venózního i arteriálního raménka protézy) a následně se čeká dalších 60 min. Během této doby je třeba pacienta často kontrolovat, poměrně pravidelně dochází efektem trombolýzy ke krvácení z předchozích (pokusných) dialyzačních vpichů, které je nutné ošetřit stehem. Následně pacienta přesouváme na angiografický sál, dochází k opětovné sterilizaci a zarouškování operačního pole. Nástřikem s DSA do arteriálního raménka protézy ověřujeme efekt trombolýzy, který bývá nejčastěji částečný, s reziduální trombózou zkratu. Trombolýza velmi často nerozpustí trombus v arteriální anastomóze, čímž nedochází k obnovení průtoku ve zkratu. Při nedostatečném efektu trombolýzy lze v tomto okamžiku podat ještě další Heparin v množství 1250-2500 IU. V lokální anestezii v místech vpichů kanyl zavádíme dva 6F sheathy, následně zavádíme vodiče do přívodné tepny i odvodné žíly. Nejprve se snažíme od reziduálních trombů uvolnit protézu a odvodnou žílu - osvědčeným způsobem je fragmentace trombů opakovanou PTA balonkovým katetrem, při tomto se často nalezne místo stenózy zkratu, která byla původní příčinou trombotického uzávěru. Je nutné stenózu

obvyklým způsobem ošetřit (Dolmatch B., 2005). Poté je nezbytné obnovit přítok krve do zkratu, osvědčilo se nám použití 5F Fogartyho katetru a jeho opakovanému projetí oblasti arteriální anastomózy. Může být nezbytné doplnit PTA arteriální anastomózy či arteriální části protézy k další fragmentaci reziduálních trombů. Po zprůchodnění zkratu ošetřujeme místa vpichů kožními stehy a pacienta odesíláme k provedení dialýzy (Obrázek 24).

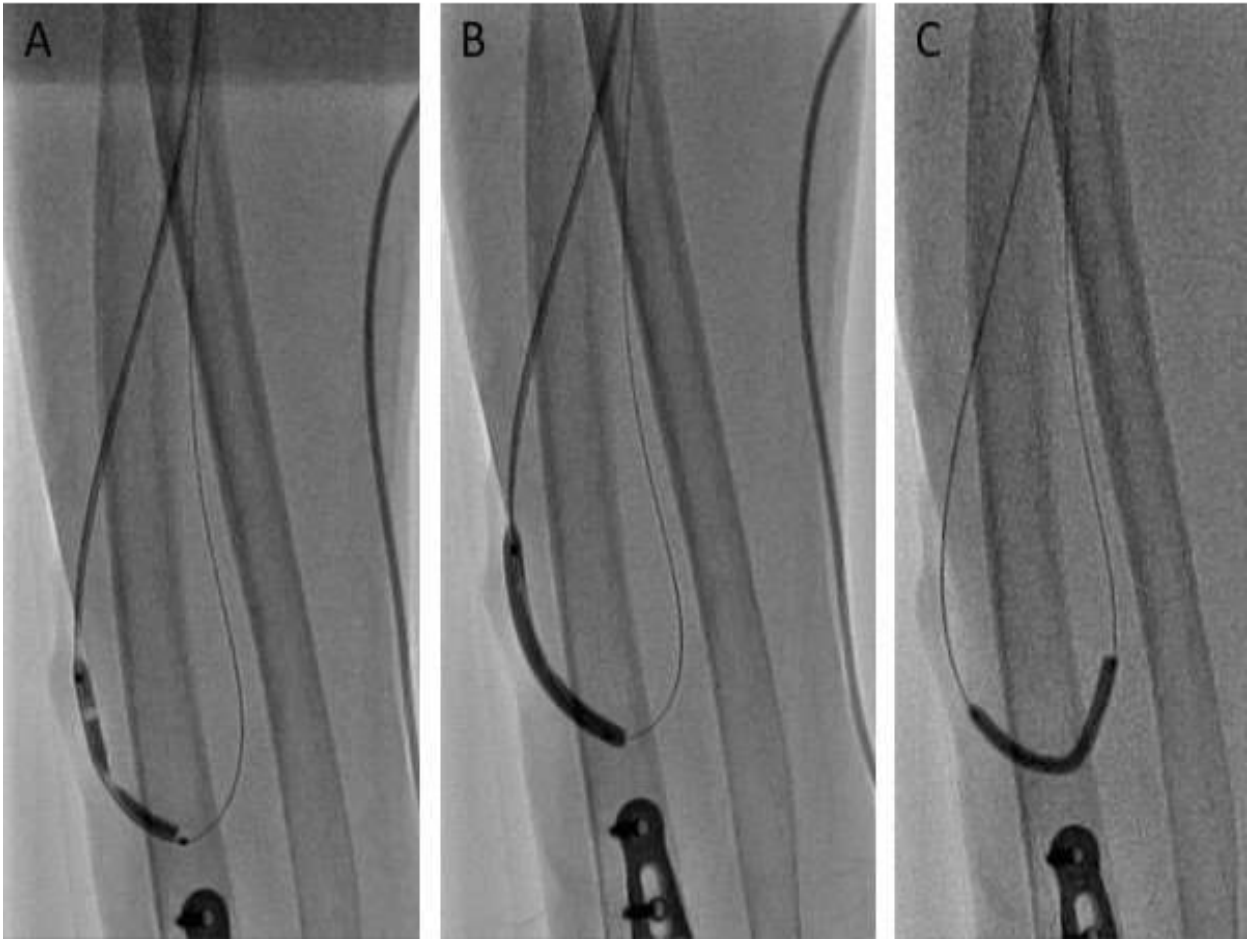


Obrázek 24. Reziduální trombóza protetického zkratu na angiografii po proběhlé lokální trombolýze, odvodná žíla se vůbec neplní (A,B), výsledná angiografie po opakované fragmentaci trombů balonkovými katetry, plnění odvodné žíly (C)

Odlišný přístup volíme u trombózy nativních zkratů. Zde vynecháváme trombolýzu na lůžku mimo angiografický sál a pacienta rovnou pokládáme na angiografický stůl. Vhodné může být sonografické vyšetření zkratu k určení rozsahu trombózy a najetí neztrombózaného punktovatelného úseku odvodné žíly. Velmi často se trombóza táhne od anastomózy do přilehlého úseku odvodné žíly, proximálnější úseky odvodné žíly např. na paži již bývají průchodné se zachovalým průtokem přes některou z žilních kolaterál. Diagnostickou část výkonu zahajujeme retrográdní punkcí přívodné tepny a nástřikem s DSA, kde se velmi často ukáže alespoň naznačeně místo anastomózy, což je důležité pro orientaci následného sondování vodičem. Poté v lokální anestezii zavádíme retrográdně 6F sheath do neztrombózaného úseku odvodné žíly a hydrofilním vodičem se pokoušíme projít uzavřeným úsekem odvodné žíly a nasondovat přívodnou tepnu (Obrázek 25). Tato část výkonu bývá často obtížná, zvláště pokud trombus není zcela čerstvý, jako opora pro vodič mohou pomoci diagnostické katetry (Greenberg JI. et al., 2008). Dalším úskalím výkonu je hledání cesty pro vodič prakticky naslepo, bez možnosti angiografické kontroly správné pozice vodiče, často je s výhodou kontrolovat správnou polohu vodiče během výkonu sonograficky. Během výkonu podáváme 5000 IU Heparinu a často je s výhodou do katetru podat určité množství trombololytika (Actilyse). Po úspěšném proniknutí uzavřeným úsekem žíly a nasondování přívodné tepny provádíme PTA oblasti anastomózy a odvodné žíly k fragmentaci trombů a vyřešení často příčinné stenózy zkratu (Obrázek 26). Po zprůchodnění zkratu opět ošetřujeme místo vpichu do tepny kompresí, vpich po sheathu kožním stehem a pacienta odesíláme k provedení dialýzy (Obrázek 27).



Obrázek 25. Angiografie pacienta s uzavřeným nativním zkratem, šipka označuje rozšíření v lumen tepny odpovídající anastomóze (A), retrográdní sondování odvodné žíly "naslepo" (B)



Obrázek 26. Postupná PTA odvodné žíly a anastomózy - fragmentace trombů a zároveň PTA příčinné stenózy stenózy uzávěru (A-C)



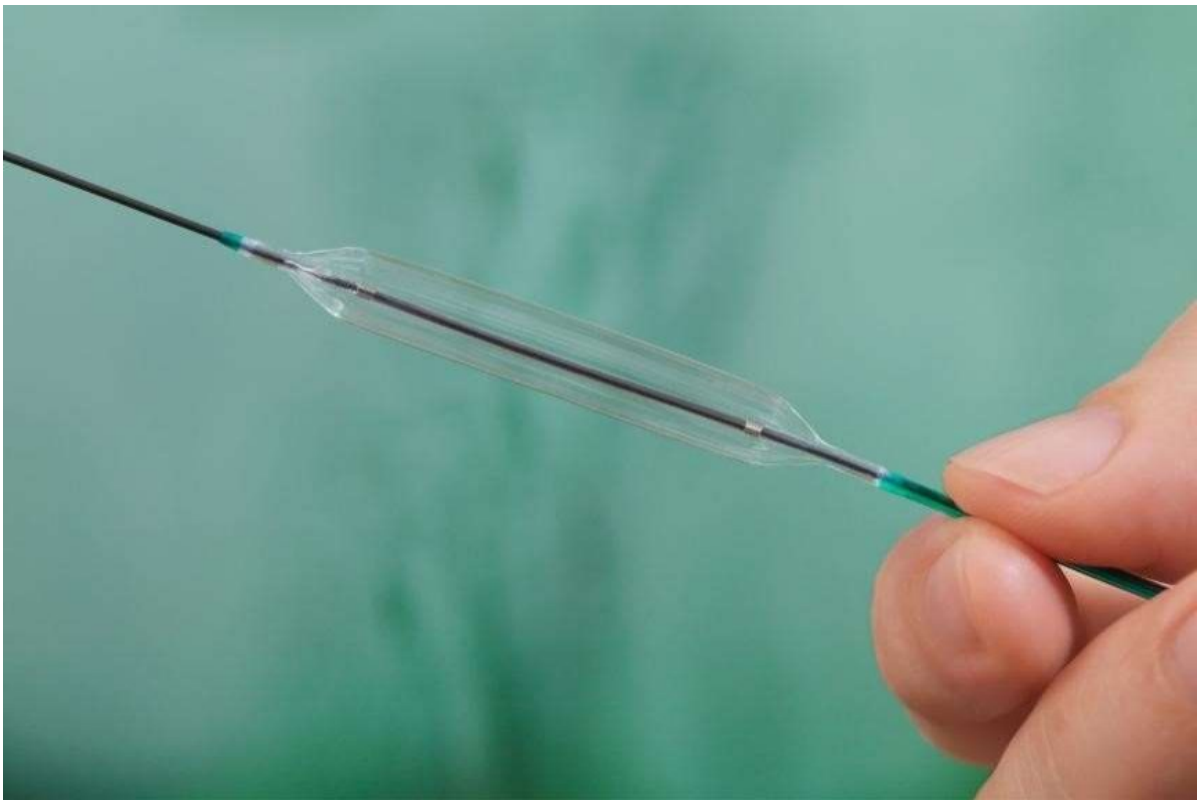
Obrázek 27. Výsledný obraz zprůchodněného nativního zkratu

2.4.4.4 Alternativní postupy při ošetřování stenóz dialyzačních zkratů

Postupy popsané v předchozích kapitolách lze považovat za základní. Stenózy odvodných žil ale bývají často rigidní a běžně používané balonkové katetry s použitelným tlakem insuflace do 17atm nemusí na uspokojivou dilataci stenózy stačit.

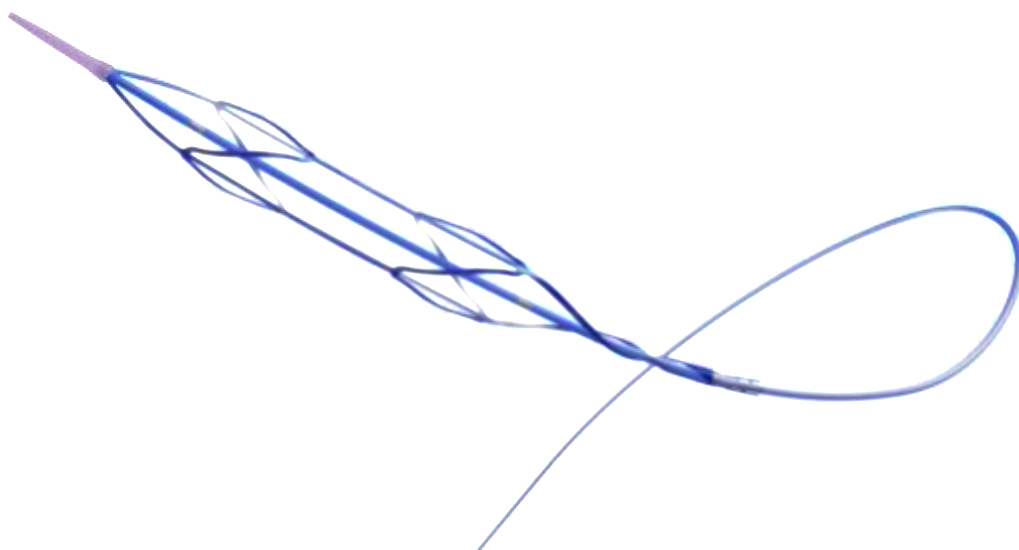
Proto je na trhu k dispozici řada alternativních “vylepšených” balonkových katetrů.

Z nich konstrukčně nejjednodušší jsou tzv. vysokotlaké balonky, které se od běžných odlišují pouze větším rozsahem možného tlaku insuflace, k dispozici máme balonky s tlakem do 40atm (Obrázek 28).



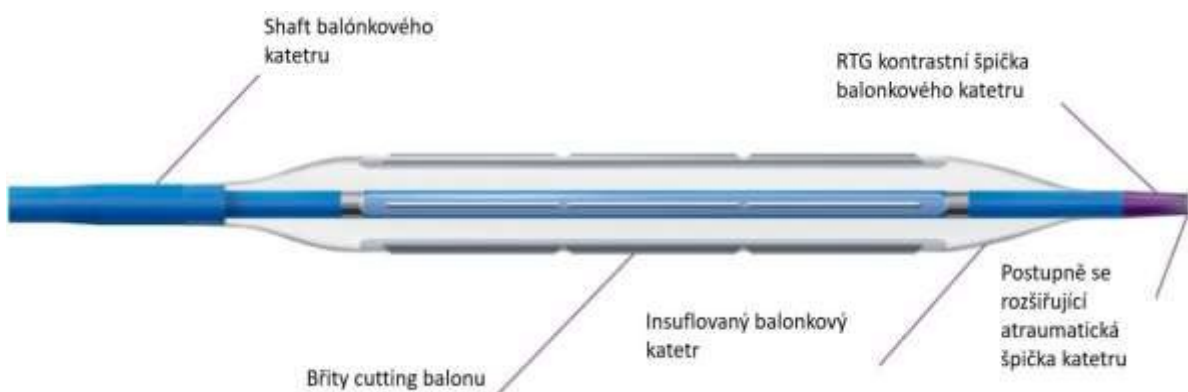
Obrázek 28. Insuflovaný vysokotlaký balonkový katetr

Dalším typem balónků jsou tzv. skórovací balonky, které mají po svém obvodu již od výrobce umístěné jeden či dva paralelní vodiče, případně jsou vodičem opleteny. Při jejich insuflaci by mělo dojít k rozrušení rigidní stenózy právě tlakem tohoto vodiče (Obrázek 29).



Obrázek 29. Ilustrace skórovacího vodičem opleteného balonkového katetru

Ještě lépe by měly na rigidní stenózy fungovat tzv. cutting balonky, které mají po svém obvodu v podélné ose čtyři ostré tenké břity, které se při insuflaci balonku napřímí a měly by rozříznout rigidní fibrózní pruh stenózy. U těchto balonků je nutné dbát na jejich pečlivou desuflaci před další manipulací s nimi v cévním řečišti, aby břity nepoškodily cévní stěnu, případně aby podélně nerozřízly sheath při vytahování balonkového katetru (Obrázek 30).



Obrázek 30. Schéma řezacího (cutting) balonkového katetru

Balonkové katetry, které by měly zabraňovat časným restenózám cév, se nazývají DCB (drug-coated balloon). Tyto balonkové katetry mají na svém povrchu cytostatikum – paclitaxel, navázaný na nosič dle výrobce. Při insuflaci balonku a jeho kontaktu se stěnou cévy dochází k difuzi cytostatika do vrstev cévní stěny, kde by mělo zabránit či zpomalit proliferaci buněk v intimě a medii a tím zpomalit tvorbu restenóz (Obrázek 31). Při zavádění těchto balonků je třeba dbát na to, abychom naší manipulací neodstranili cytostatikum z povrchu balonku ještě před jeho možným uvolněním do cévní stěny. Proto jsou výrobcem dodávány s plastovým krytem, který slouží k proražení chlopně sheathu pro ochranu před zbytečným kontaktem mezi chlopní a povrchem balonkového katetru. Dále bychom tyto balonky měly na místo stenózy po vodiči dopravit co možná nejrychleji, aby nedošlo ke smytí cytostatika krví obtékající balonek. Účinnost DCB katetrů byla prokázána

v tepenném řečišti, důkazy pro jejich účinnost v žilním řečišti zatím nebyly dostatečné, i proto se na ně v této práci zaměřujeme.



Obrázek 31. Ilustrace paclitaxelem potaženého lékového balonkového katetru

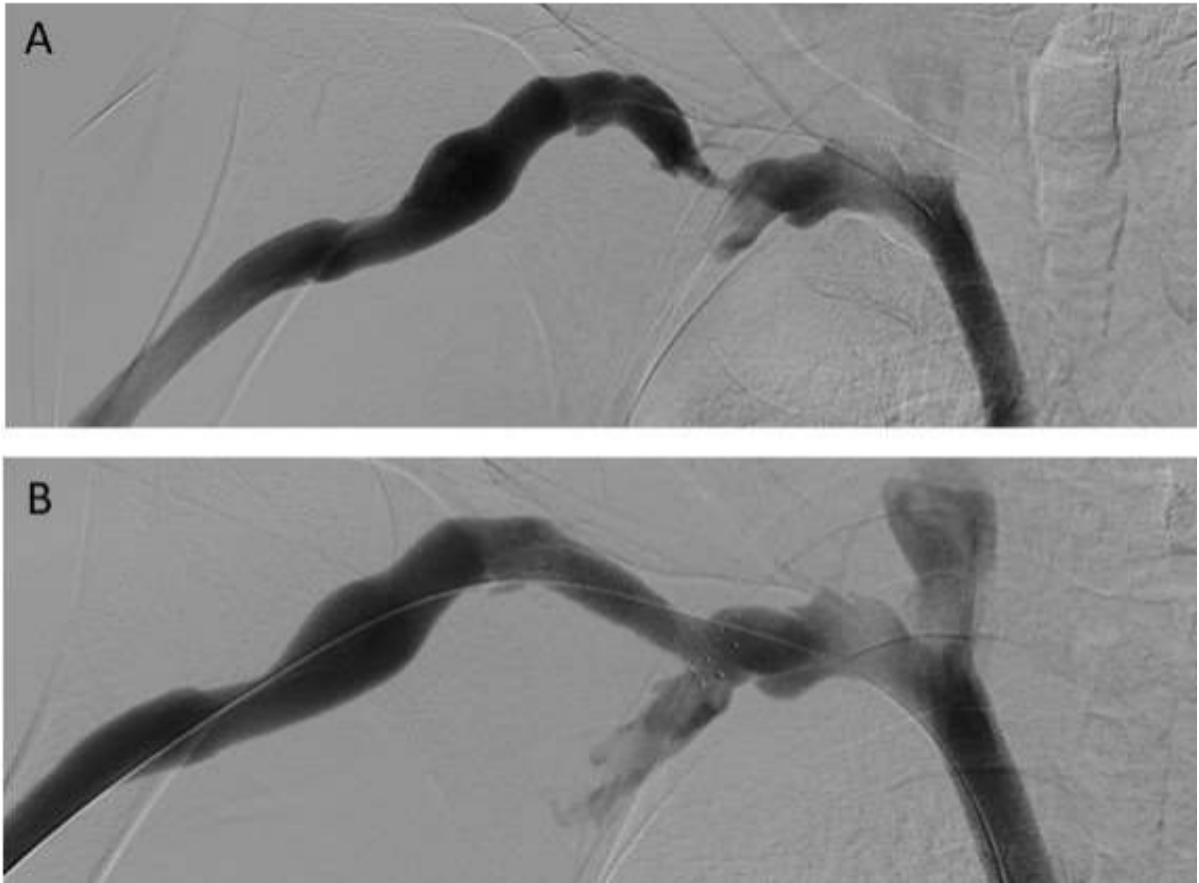
Dalším možným alternativním postupem je použití stentů a stentgraftů.

Stenty jsou výztuže vyrobené z kovového materiálu a po rozvinutí zůstávají v cévě trvale (Obrázek 32). Indikacemi pro použití stentu jsou: 1) neúspěch prosté PTA s okamžitým recoilem, 2) opakované časné restenózy do 3 měsíců od poslední PTA (Obrázek 33), 3) tok-limitující disekce cévy, 4) neodstranitelný trombus způsobující významnou stenózu (Chytilová E., 2005). Ve všech výše popsaných případech by měla trvalá radiální síla stentu udržet cévu volně průchodnou. Stenty nelze použít vždy, limitací pro jejich užití je např. výrazně vinutý průběh cévy či výrazný ohyb cévy v místě stenózy, dalším možným problémem je zevní komprese stentu. Místo implantace stentu ve zkratu je vyloučeno z punkce dialyzačních jehel, což může být další limitace použití stentů na dialyzačních zkratech. Do dialyzačních zkratů se implantují samoexpandibilní stenty, které mají ve srovnání s balonexpandibilními stenty nižší riziko zúžení či fragmentace při zevní kompresi, což je trvalé riziko při ohybech horní končetiny. Stent jako endoluminální trvalý cizí materiál zvyšuje riziko trombózy a intimální hyperplasie, což zhoršuje primární

průchodnost zkratů, a jejich použití by proto mělo následovat jen po uvážlivé rozvaze (Bakken AM. et al., 2007).



Obrázek 32. Stenty různých délek a šířek



Obrázek 33. Významná časně restenózuující stenóza cephalického oblouku před vtokem do podklíčkové žíly (A), řešení implantací stentu (B)

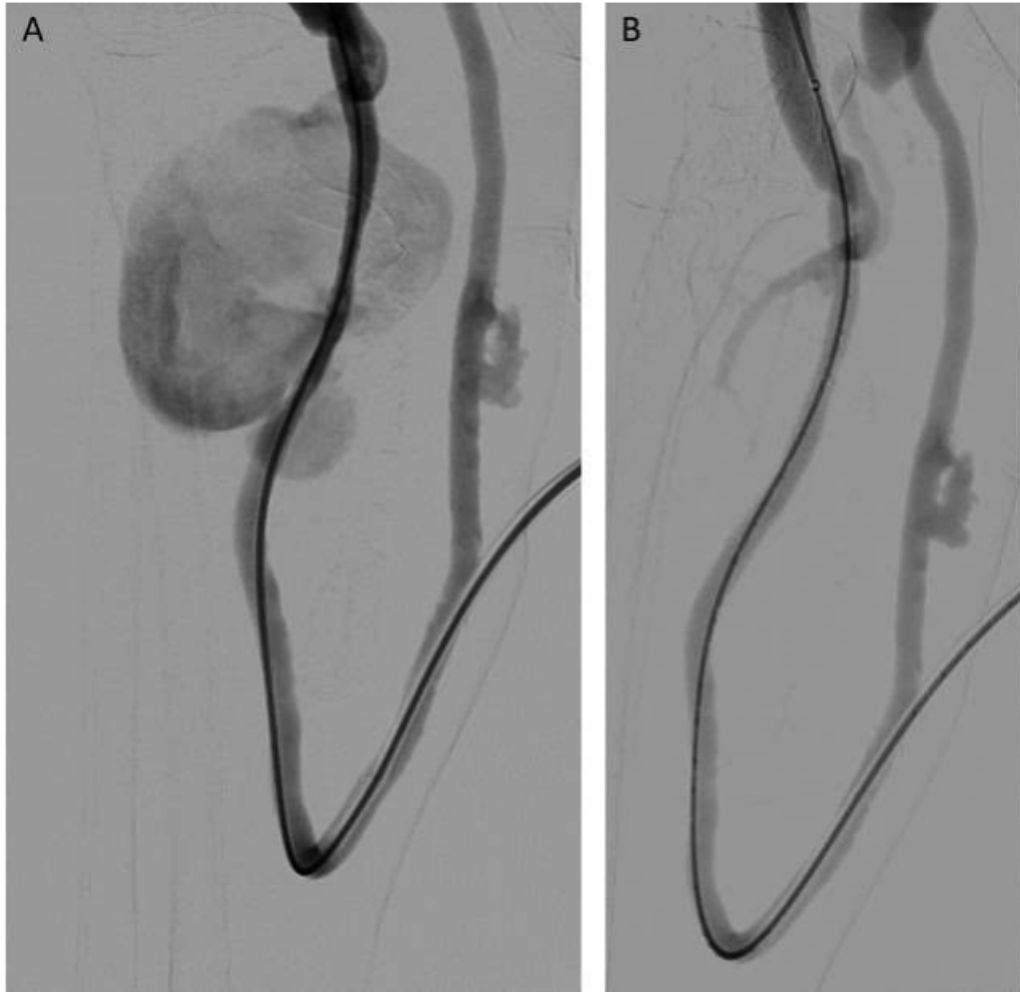
Stentgrafty jsou v podstatě stenty kryté nepropustným materiálem (Obrázek 34). K indikacím stentů se zde přidává zejména řešení ruptury cévy, která se může po PTA stenóz dialyzačních zkratů vyskytnout (Obrázek 35). K dalším indikacím použití stentgraftů u dialyzačních zkratů patří překrytí aneurysmatu či pseudoaneurysmatu odvodné žíly (Obrázek 36). Stentgrafty mají lepší primární průchodnost než stenty, mají i lepší výsledky stran restenóz z důvodu intimální hyperplasie (Kaván J. et al., 2016).



Obrázek 34. Stentgrafty různých délek a šířek



Obrázek 35. Ruptura odvodné žíly na paži v místě PTA, pokračující extravazace kontrastní látky i přes prodlouženou insuflací balonkového katetru v místě ruptury (A), řešení implantací stentgraftu přes místo ruptury (B)



Obrázek 36. Objemné pseudoaneurysma na venózním raménku protetického zkratu (A), řešení překrytím krčku pseudoaneurysmatu stentgraftem (B)

2.4.4.5 Komplikace spojené s angiografickými výkony na dialyzačních zkratech

Diagnostická angiografie a zejména terapeutické intervenční výkony mají své neopomenutelné komplikace. Mezi obávané akutní komplikace patří ruptura cévy, případně její disekce. Další časnou komplikací je trombóza po intervenčním výkonu, méně závažnou komplikací je hematoma.

Ruptura cévy může vzniknout při nešetrné manipulaci zejména hydrofilním vodičem v lumen cévy, tyto ruptury však bývají drobné a velmi často dochází k jejich spontánnímu uzávěru. Významnější cévní perforace vidáme v důsledku PTA, pravděpodobnost jejich vzniku je přímo úměrná velikosti tlaku insuflovaného balonku, případně se zvyšuje při použití speciálních řezacích (cutting) balonů (Rajan DK., 2015). Metodou první volby při zjištění perforace je prodloužená insuflace balonku na nízký tlak v místě perforace na 10-15 minut, poté může dojít ke spontánnímu uzávěru perforace. Pokud ani opakovaná prodloužená insuflace balonku nevede k zástavě krvácení, jsme nuceni překrýt místo perforace stentgraftem.

Disekce cévy vzniká rovněž v důsledku manipulace s vodičem v luminu cévy či jako přímý důsledek PTA. Řešením je opět prodloužená dilatace balonku v místě disekce na nízký tlak. Pokud je výsledkem drobná tok nelimitující disekce, většinou nevyžaduje další řešení a dochází k jejímu spontánnímu zahojení, vhodné je pacientovi po výkonu naordinovat antiagregační terapii jako prevenci trombózy. Větší tok limitující disekce je nutno řešit překrytím stentem či stentgraftem.

Trombóza při a po intervenčních výkonech vzniká v důsledku porušení integrity cévní stěny vpichy, přítomnosti cizího materiálu v luminu cév a stázou krve při dilataci balonkových katetrů. Jako prevenci vzniku trombózy aplikujeme na začátku výkonu 2500 IU heparinu v bolusu. V případě implantace stentu či stentgraftu zvyšujeme množství nízkomolekulárního Heparinu na 5000 IU a indikujeme duální antiagregační terapii na dobu tří měsíců po výkonu.

Hematoma je nejméně závažnou časnou komplikací, vzniká v místě vpichu, případně v místě perforace cévy. Prevencí vzniku je dostatečně dlouhé odmačkávání míst vpichů. Naprostá většina hematomů se spontánně resorbuje, případně lze urychlit resorpci hematomu aplikací Heparoidové masti. Jen zcela výjimečně může objemný hematoma vyžadovat chirurgickou intervenci.

Opožděnou komplikací intervenčních výkonů může být i vznik pseudoaneuryzmatu, nejpravděpodobněji na přívodné brachiální tepně v místě vpichu, případně v místě ruptury cévy. Důležité je vyhnout se zejména vzniku PSA přívodné tepny, které mohou vyžadovat intervenci cévního chirurga. Prevencí je důsledné odmačkávání vpichů, i po tenké 20G kanyle ideálně po dobu 10 minut.

Ve výčtu komplikací nemůžeme zapomenout ani na komplikace spojené s aplikací jodové kontrastní látky - tedy akutní alergické reakce a opožděné postkontrastní nefropatie. S akutními alergickými reakcemi se u moderních jodových kontrastních látek setkáváme zřídka a většinou mají mírný průběh - erytém. Nejzávažnějším projevem alergické reakce je anafylaktický šok, který vyžaduje akutní řešení ve spolupráci s anesteziology. I přes nová doporučení ESUR (Evropská společnost pro urologii) ohledně alergických reakcí je stále zvykem u pacientů se známou alergií na jodové kontrastní látky, případně polyvalentním alergikům před vyšetřením podávat protialergickou přípravu (40mg Prednisonu p.o. večer před výkonem a 20mg Prednisonu p.o. ráno před výkonem). Prevencí postkontrastní nefropatie je používání co možná nejmenšího množství jodové kontrastní látky. Dialyzovaní pacienti mají již renální funkce alterované, nicméně část spektra našich pacientů má zachovanou reziduální funkci ledvin, případně se nachází v předdialyzační přípravě a u těchto zejména je nutné se postkontrastní nefropatií vyhnout. Již v jiné kapitole byly zmíněny alternativní metody provedení intervenčních výkonů bez použití jodové kontrastní látky (angiografie pomocí CO₂, intervenční zákrok pod US kontrolou).

3 Chronická tromboembolická plicní hypertenze

Plicní hypertenze je syndrom charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici ≥ 25 mm Hg. Onemocnění má významné klinické důsledky, projevuje se postupně progredující námahovou dušností a únavou, ve výsledku může vést k nízkému srdečnímu výdeji, ischemii pravé srdeční komory, a v konečném stadiu k pravostrannému srdečnímu selhání, což zvyšuje kardiovaskulární morbiditu (Jansa P. et al., 2011).

Třetí nejčastější příčinou chronické plicní hypertenze je chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH). CTEPH vzniká jako komplikace akutní plicní embolie. Základním patofyziologickým podkladem je nekompletní trombolýza plicních embolů, dále hrají roli navazující remodelační změny v oblasti malých plicních cév (Teerapuncharoen K. et al., 2022).

Mezi základní vyšetřovací metody při stanovení diagnózy CTEPH patří 1) echokardiografie se známkami přetížení pravostranných srdečních oddílů, 2) ventilačně-perfuzní scintigrafie plic (V-P scan) s vysokou senzitivitou průkazu perfúzních defektů oblastí plicního parenchymu s jejich zachovalou ventilací, 3) konvenční angiografie plicnice s pravostrannou srdeční katetrizací, která umožňuje přesné měření hemodynamických parametrů, 4) CT angiografie, která bude detailněji diskutována v následujícím textu (Gopalan D. et al., 2017).

3.1 Výpočetní tomografie v diagnostice CTEPH

Role CT angiografie plicních tepen (CTPA) v diagnostice akutní plicní embolie je dominantní a nezastupitelná. V poslední době se vyzdvihuje její role i v diagnostice CTEPH, studie ukazují, že přínos je srovnatelný s dlouhodobě nadřazenou ventilačně-perfuzní scintigrafií (He J. et al., 2012; Lambert L. et al. 2022; Hrdlicka et al., 2024). Práce ukazují vysokou senzitivitu i specifitu CTPA v diagnostice chronického tromboembolického postižení na úrovni lobární (97-100% resp. 95-100%) i segmentární (86-100% resp. 93-99%) (Sugiura T. et al., 2013). Limitace CTPA zůstávají v diagnostice CTEPH omezené na periferní subsegmentární větve plicních tepen.

Udávanou nevýhodou CTPA ve srovnání s V-P scanem byla vysoká radiační zátěž, nicméně moderní přístroje s optimalizací CT protokolů a iterativními rekonstrukčními algoritmy tuto dávku radiačního záření výrazně snížily, na našem pracovišti se radiační

zátěž pohybuje nejčastěji mezi 2-3mSv, což prakticky dorovnáva radiační zátěž pro pacienta při provedení V-P scanu.

Základní zobrazovací charakteristiky CTEPH při CTPA lze rozdělit na známky vaskulární a známky parenchymatózní.

3.1.1 Vaskulární známky chronické plicní hypertenze na CTPA

Pro optimální hodnocení plicních tepen je zásadní správné časování spuštění CT akvizice po nitrožilní aplikaci jodové kontrastní látky. K tomu se nejčastěji používá tzv. bolus tracking, tedy sledování denzity v kmeni plicnice v jednosekundových intervalech a spuštění CT akvizice po překonání předem stanovené prahové hodnoty denzity.

Mezi základní známky CTEPH patří defekty v náplni plicních tepen, které mohou být kompletní či nekompletní. Kompletní defekty (Obrázek 37) nalézáme i u akutní plicní embolie a diagnostika CTEPH by v těchto případech měla být podpořena anamnézou plicní embolie v minulosti a ideálně i dalším nálezem známek odpovídajících CTEPH na daném CTPA (Nishiyama KH. et al., 2018).



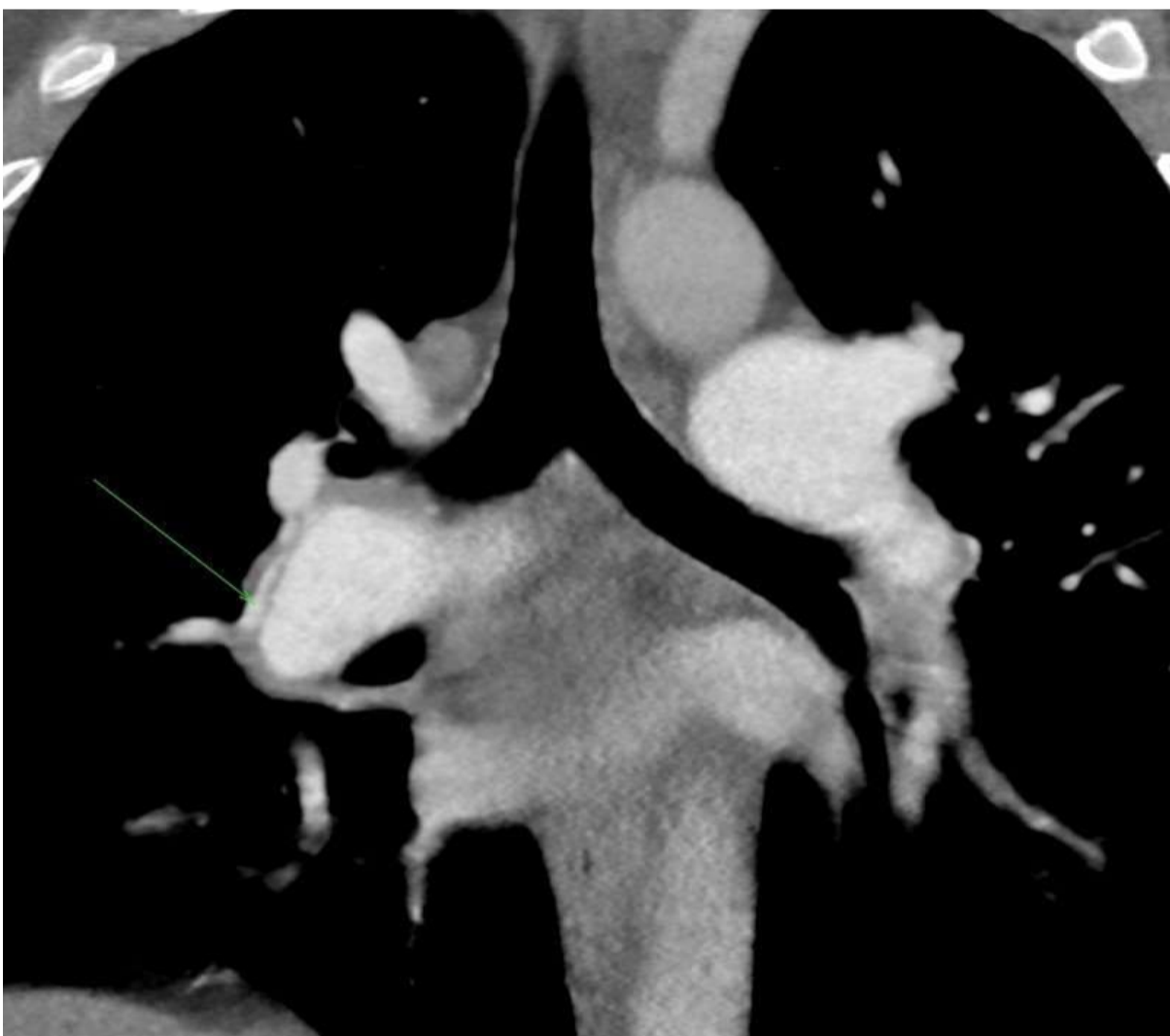
Obrázek 37. Šipkou označený kompletní defekt v pravé plicní tepně.

Ke stěně adherující tromby způsobující nekompletní okluzi plicních tepen jsou pro diagnózu CTEPH vysoce specifické, tyto tromby mohou často kalcifikovat (Obrázek 38).



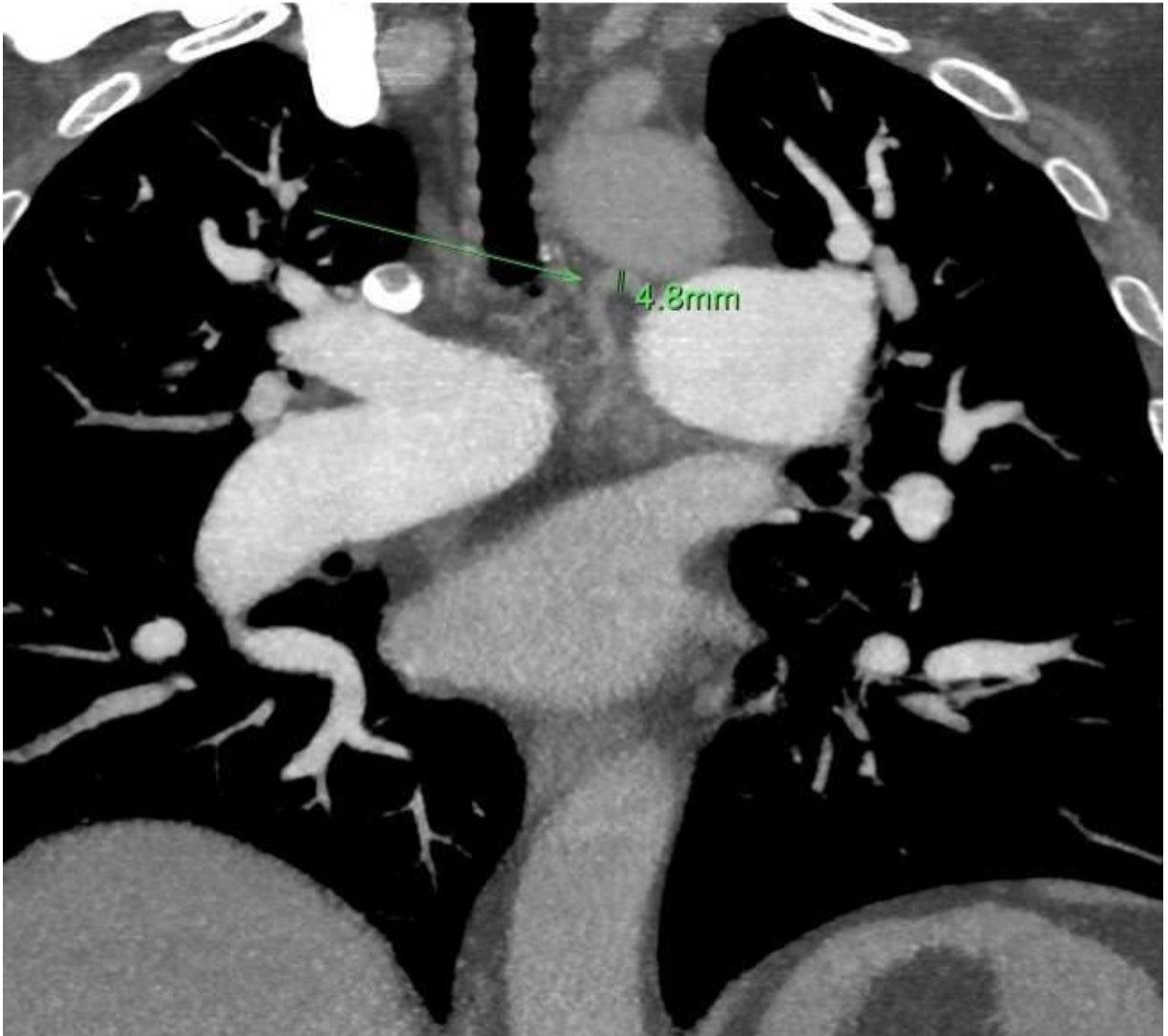
Obrázek 38. Kalcifikovaný, nekompletně obturující trombus v pravé plicní tepně.

Nekompletní defekty v náplni plicních tepen mohou být rovněž patrné jako intraluminální pavučinovitě sítě nebo pruhy, vznikající nekompletní resorpcí embolů po částečné rekanalizaci (Obrázek 39).



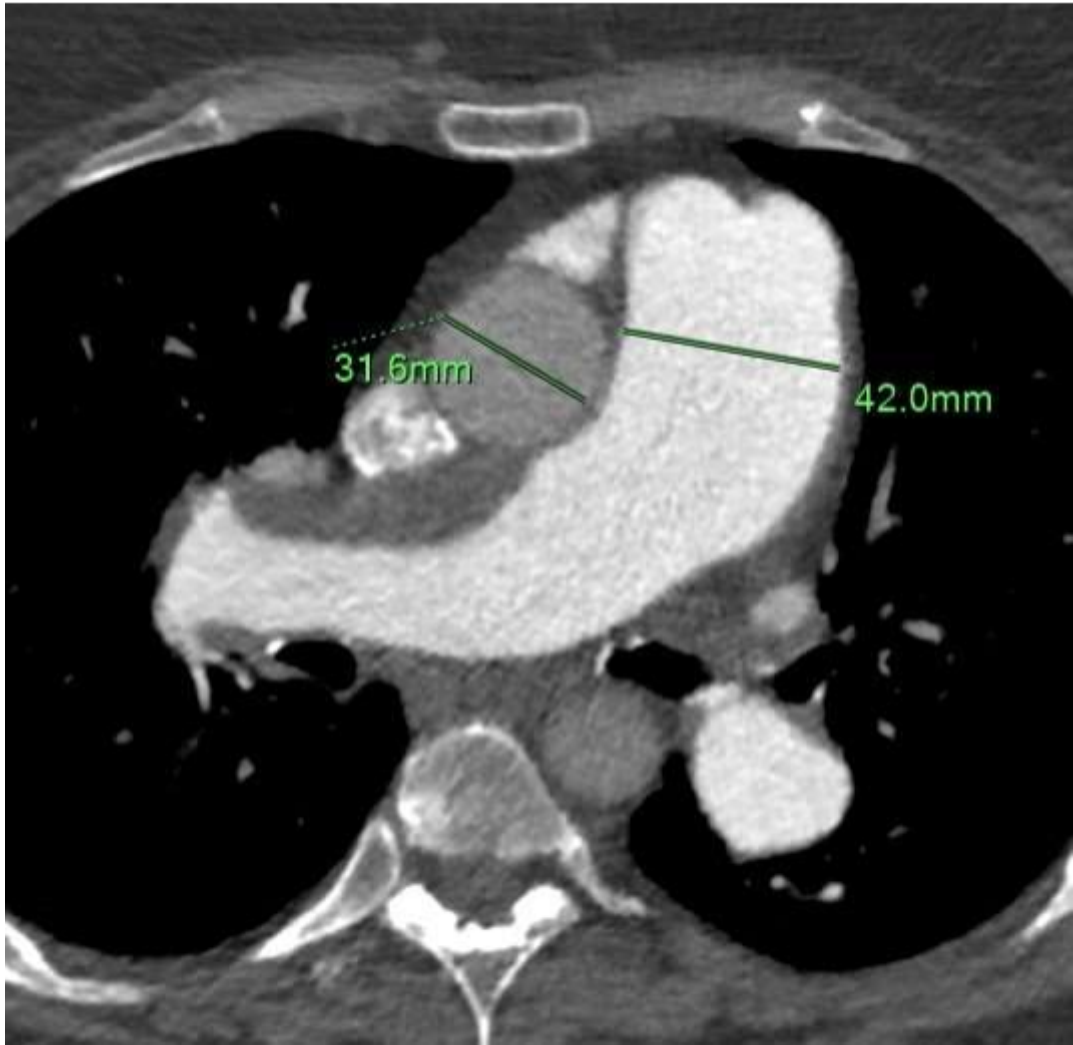
Obrázek 39. Hypodenzní pruh v truncus intermedius pravé plicní tepny.

Chronická obstrukce plicních tepen vede ke kompenzatorní dilataci a tortuozitě tepen bronchiálních, přičemž za dilatované se považují tepny od průměru 2mm (Obrázek 40). Tato známka je poměrně nespecifická, protože příčin sníženého průtoku plicními tepnami může být mnoho, mezi nejčastější patří skupina intersticiálních plicních onemocnění (Heinrich M. et al., 2005).

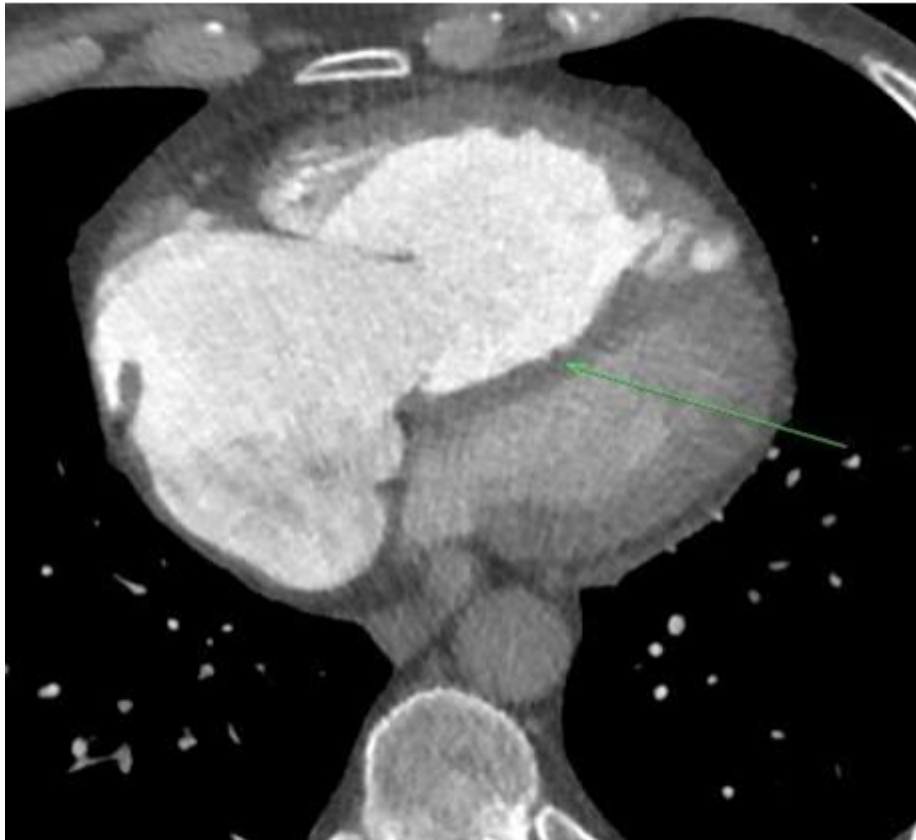


Obrázek 40. Dilatovaná a vinutá bronchiální tepna u pacienta s diagnostikovanou CTEPH.

Dalšími nepřímými známkami CTEPH jsou znaky plicní hypertenze. Mezi tyto řadíme dilataci kmene plicnice, hypertrofii a zvětšení pravé komory, vyklenování interventrikulárního septa směrem do levé komory (Obrázek 42). Kmen plicnice bývá obecně považován za rozšířený, pokud v axiální rovině měříme $>29\text{mm}$, dále bývá při plicní hypertenzi zvýšený poměr rozměru kmene plicnice vůči ascendentní aortě (Obrázek 41). Pro zvýšení specifity se pro diagnózu plicní hypertenze považuje kmen plicnice dilatovaný pokud měříme $\geq 33\text{mm}$ a pokud poměr rozměrů kmene plicnice a ascendentní aorty přesahuje 1,1:1 (Raymond TE. et al., 2014).



Obrázek 41. Dilatovaný kmen plicnice na 42mm, poměr rozměrů kmene plicnice a ascendentní aorty 1,33:1

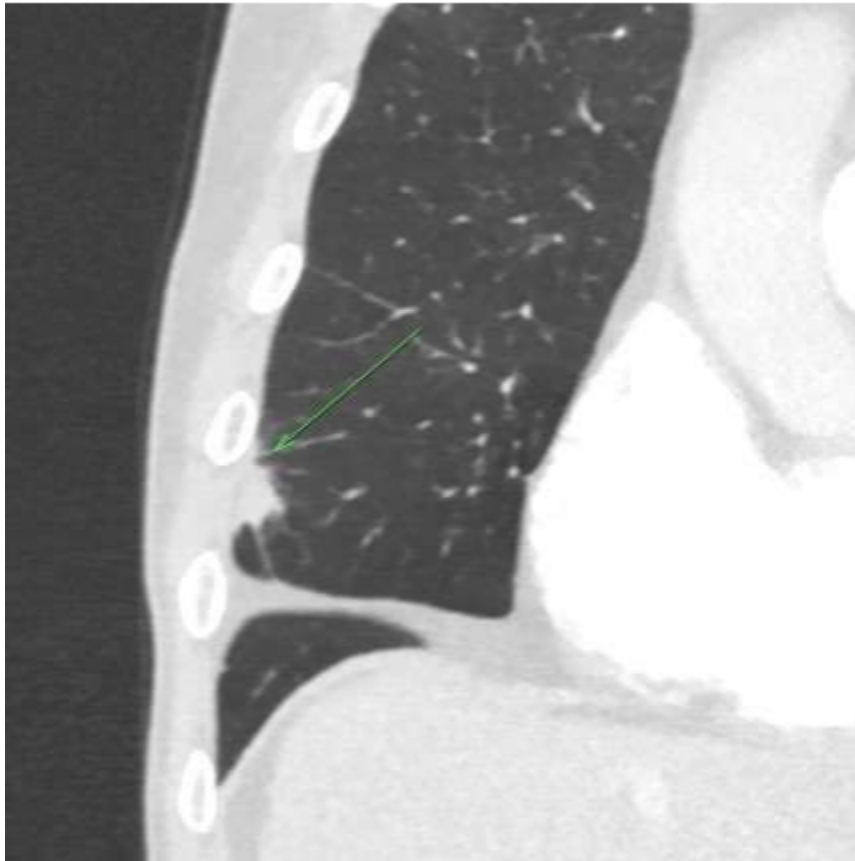


Obrázek 42. Vyklenování interventrikulárního septa směrem do levé komory.

3.1.2 Parenchymatózní známky chronické plicní hypertenze na CT vyšetřeních

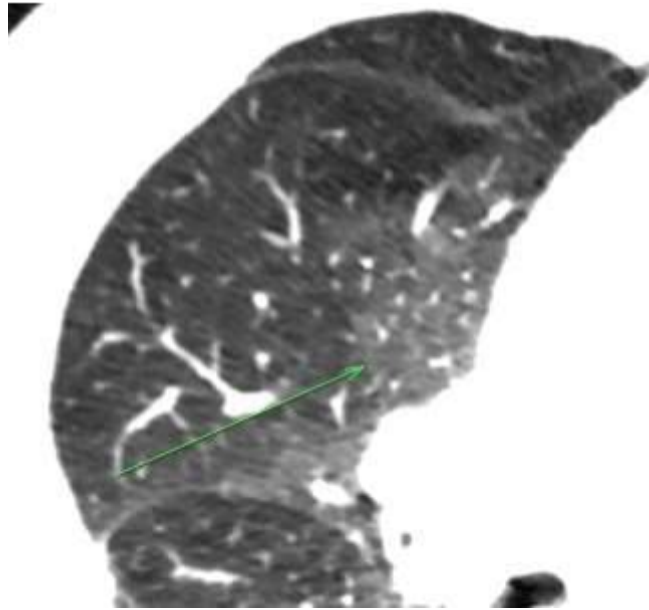
Mezi základní nálezy v plicním parenchymu při CTEPH patří plicní infarkty a mozaiková perfuze.

Plicní infarkty bývají reprezentovány jizvami různých tvarů, typicky se jedná o klínovité subpleurální kondenzace, může se také jednat o pruhy či nepravidelné lineární periferní změny, nejčastěji v dolních lalocích (Obrázek 43).



Obrázek 43. Klínovitý plicní infarkt subpleurálně v periférii pravého středního laloku.

Mozaikovitá perfuze plicního parenchymu je důsledkem rozdílného prokrvení částí plicního parenchymu. Hypoperfundované, ventilované oblasti parenchymu vykazují sníženou denzitu oproti oblastem se zachovalou (naopak kompenzatorně zvýšenou) perfuzí (Obrázek 44). Jedná se rovněž o znak pro CTEPH nespecifický, mozaikovitá perfuze bývá přítomná i u pacientů s plicní hypertenzí z jiných příčin, dále u pacientů s air-trappingem (Nishiyama KH. et al., 2018).



Obrázek 44. Mozaikovitá perfuze s hypoperfuzí segmentu 4 pravého středního laloku a se zachovalou perfuzí segmentu 5, šipka označuje ostrý přechod mezi segmenty.

4 Angioplastika dysfunkčních dialyzačních zkratů pomocí lékových balonkových katetrů: srovnání primární průchodnosti s prostou angioplastikou

Nativní i protetické dialyzační zkraty mají poměrně nízkou primární průchodnost. Hlavními důvody jsou turbulentní tok v oblasti anastomózy a časté opakované punkce zkratů. Pro udržení průchodnosti dialyzačních zkratů jsou nutné časté intervence. Prostá balonková angioplastika má dobrý bezprostřední efekt, ale velmi často dochází k časným restenózám vyžadujícím další intervenční zákrok. Lékové balonkové katetry (drug-coated balloons, DCB) mají potenciál snížit počet intervencí na dialyzačním zkratu během jeho životnosti a prodloužit dobu mezi jednotlivými intervenčními zákroky. Narozdíl od stentů či stentgraftů jsou po použití ze zkratu odstraněny, nezmenšují tak jeho punktovatelný úsek pro potřeby dialýzy. Mohou být použity i v oblastech anatomicky nevhodných pro použití stentů a stentgraftů - zejména oblast anastomózy a vinutých úseků odvodné žíly. Lékové balonky jsou potaženy paclitaxelem, inhibitorem mitotické aktivity neointimální hyperplazie, avšak jejich funkčnost u dialyzačních zkratů nebyla doposud spolehlivě potvrzena. Pomocnou látkou u lékových balonků je resveratrol, polyphenol, který tlumí zánětlivou reakci v cévní stěně. Kombinace těchto dvou farmak by tedy měla poskytnout lepší efekt angioplastiky s ohledem na dlouhodobou průchodnost.

Cíl práce

Cílem naší prospektivní, randomizované, zaslepené studie bylo porovnat výsledky primární průchodnosti dialyzačních zkratů s nově zjištěnou stenózou či restenózou při použití lékových balonkových katetrů ve srovnání s prostými balonkovými katetry.

Hypotéza

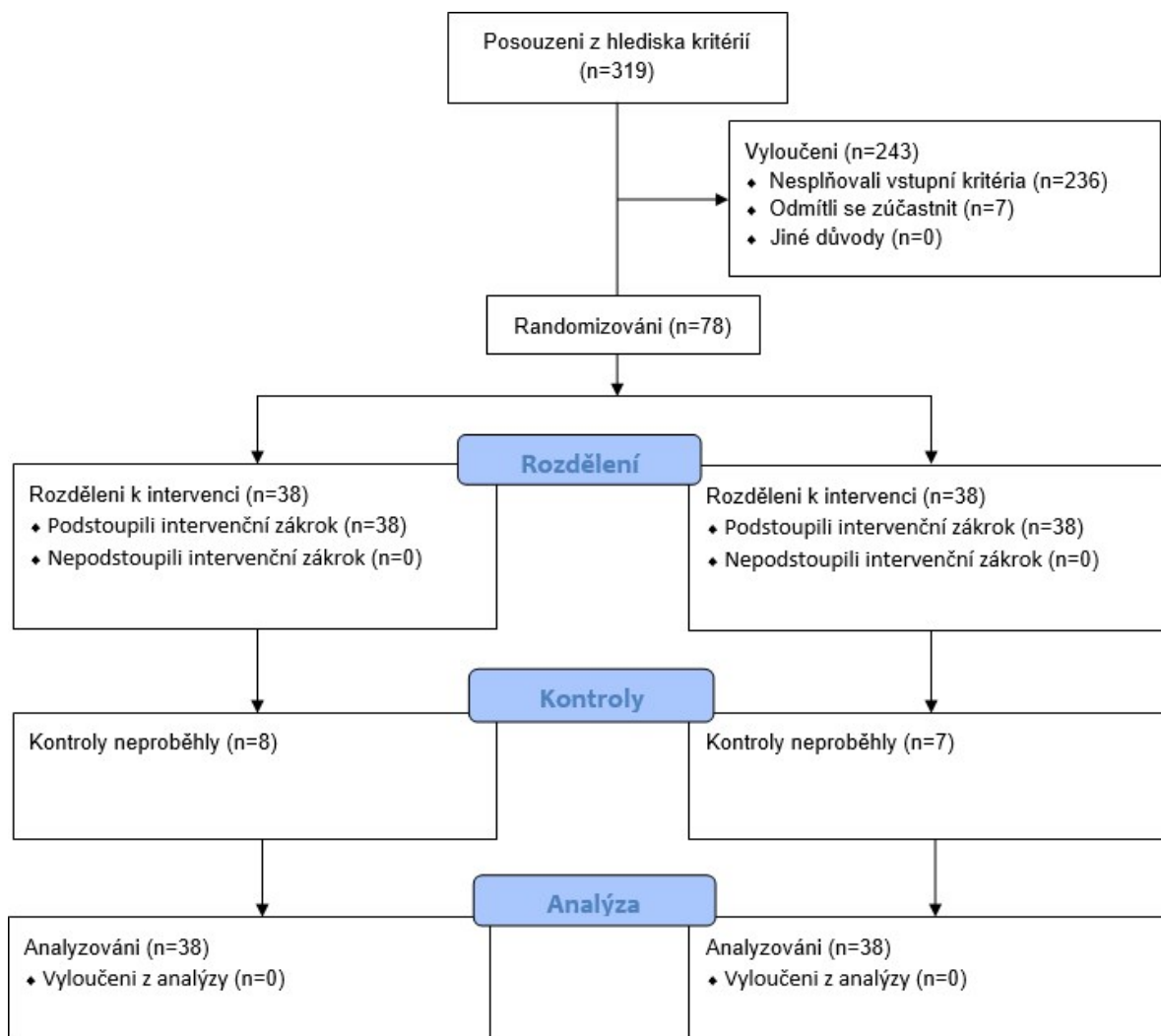
Rozdíl v primární průchodnosti stenóz dialyzačních zkratů ošetřených pomocí lékových balonkových katetrů a prostých balonkových katetrů není významný.

4.1 Materiál a metodika

Tato studie byla prováděna v terciárním referenčním centru pro pacienty vyžadující dlouhodobý cévní přístup, zejména pro potřeby dialýzy. Studie byla schválena Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Všem pacientům byly řečeny detailní informace o studii, následně podepsali informovaný souhlas.

Studie byla provedena jako zaslepená, prospektivní a randomizovaná, v jednom centru specializujícím se na dialyzační cévní přístupy. Studie porovnávala angioplastiku s lékovými balonky oproti angioplastice s prostými balonkovými katetry u pacientů de novo stenózu či restenózou na dialyzačním zkratu. Výkon provádějící radiolog věděl, který z balonkových katetrů byl použit. Indikující lékař, pacient a radiolog provádějící kontrolní angiografii tuto informaci k dispozici neměli.

V období mezi říjnem 2018 a říjnem 2020 bylo randomizováno 76 pacientů (Obrázek 45). Všichni pacienti byli na naše angiografické oddělení indikováni ze svého dialyzačního střediska, případně z ambulance cévního chirurga. Kritéria zařazení do studie byly: 1) věk nad 18 let a předpokládané přežití >1 rok, 2) klinicky vyzrálý dialyzační zkrat (nativní nebo protetický) již používaný pro hemodialýzu s dostatečnou průtokovou rychlostí a efektivní dialýzou s metodou napichování na dvě jehly alespoň po 4 po sobě jdoucí sezení, 3) známky dysfunkce dialyzačního zkratu (chybějící vír, nízký průtok, vysoké žilní tlaky, vysoké nebo abnormální pulsace ve zkratu, problémy s napichováním, abnormální poslech průtoku, otok končetiny), 4) hemodynamicky významná stenóza (>50%) v juxtaanastomotické oblasti či odvodné žíle u nativního zkratu (mimo centrální žíly - definované jako žíly mediálně od laterálního okraje I.žebra v AP projekci), nebo ve venózní anastomóze, juxtaanastomotické oblasti a odvodné žíle u protetických zkratů (opět mimo centrální žíly). Vylučovací kritéria zařazení do studie byly: 1) trombóza dialyzačního zkratu v posledním roce, 2) anamnéza infekce protetického zkratu, 3) předchozí použití lékového balonku na aktuálním dialyzačním zkratu, 4) restenóza v místě zavedeného stentu či stentgraftu, 5) kontraindikace angiografie (zejména závažná alergická reakce na kontrastní látku), 6) dvě nebo více samostatné významné stenózy na dialyzačním zkratu.



Obrázek 45. Diagram zařazování a randomizace pacientů, jejich následného sledování

Cílem studie bylo zjištění primární průchodnosti v místě významné stenózy po intervenci, definované jako doba bez nutných reintervencí v místě původní významné stenózy či trombotických okluzí zkratu během 12 měsíců následujících po výkonu. Restenóza původně významné stenózy byla definována jako: 1) angiografický průkaz

stenózy >50% při současných klinických známkách dysfunkce zkratu, 2) angiografický průkaz stenózy >70% i při absenci klinických známek dysfunkce zkratu.

Pacienti zařazení do experimentální části studie podstoupili angioplastiku lékovým balonkovým katetrem SeQuent® Please OTW (B. Braun Melsungen AG, Berlín, Německo). Balonek byl potažen směsí paclitaxelu (v koncentraci 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) a resveratrolu (v koncentraci 0,93 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$). Resveratrol je přírodní substance přítomná v borůvkách, hroznech a oříšcích, sloužící jako pomocná látka, která upravuje optimální adhezi léčiva k povrchu balonu a jeho pronikání do cévní stěny. Paclitaxel je mitotický inhibitor, který omezuje neointimální proliferaci po poškození intimy při PTA.

Výkon byl vždy proveden intervenčním radiologem se specializovanou způsobilostí či pod jeho přímým dohledem. Každý výkon začal standardně přehlednou digitální subtrakční angiografií celého zkratu, manuální aplikací kontrastní látky do kanyly v brachiální tepně či do arteriálního raménka v případě protetického zkratu. Počet projekcí, objem podané kontrastní látky a rychlost aplikace určoval lékař provádějící výkon. Pokud byla zobrazena významná stenóza, následovalo v lokální anestezii zavedení krátkého 6F sheathu do zkratu. Poté byl vodič šíře 0,035' zaveden přes stenózu a provedla se predilatace standardním či vysokotlakým balonkovým katetrem, šíře balonkového katetru byla určena dle šíře cévy v okolí stenózy v poměru 1:1, vždy se jednalo o balonky v rozmezí 5-8mm. Predilatace byla považována za úspěšnou, pokud na kontrolní angiografii byl výsledek <30% reziduální stenózy a nebyla prokázána ruptura či tok limitující disekce. Poté byl predilatační balonkový katetr odstraněn, vodič ponechán na místě. Pouze v případě úspěšné predilatace byl pacient randomizován do experimentální či kontrolní skupiny pacientů (Obrázek 46). Následně byla každému pacientovi provedena další angioplastika, u pacientů z kontrolní skupiny stejným balonkovým katetrem, který byl použit k predilataci, u pacientů z experimentální skupiny lékovým balonkovým katetrem, jehož délka byla zvolena tak, aby lézi na každé straně přesahoval alespoň o 10mm, abychom zajistili pokrytí celé léze (Obrázek 47). V obou případech byl balonek insuflován na nominální tlak balonkového katetru na dobu 3min (v případě DCB balonků nominální tlak činil 6atm., Obrázek 48).

Po tomto vstupním výkonu pacient pokračoval v antiagregační a antikoagulační léčbě ve stejném režimu jako před výkonem. Kontrolní angiografie byly naplánovány v intervalech 3, 6, 9 a 12 měsíců od vstupního výkonu. V případě, že zkrat vykazoval klinické či sonografické známky dysfunkce dříve, pacient byl referován na naše angiografické

pracoviště k provedení časnější angiografické kontroly. Reintervence byla provedena v závislosti na nálezů na kontrolní angiografii.

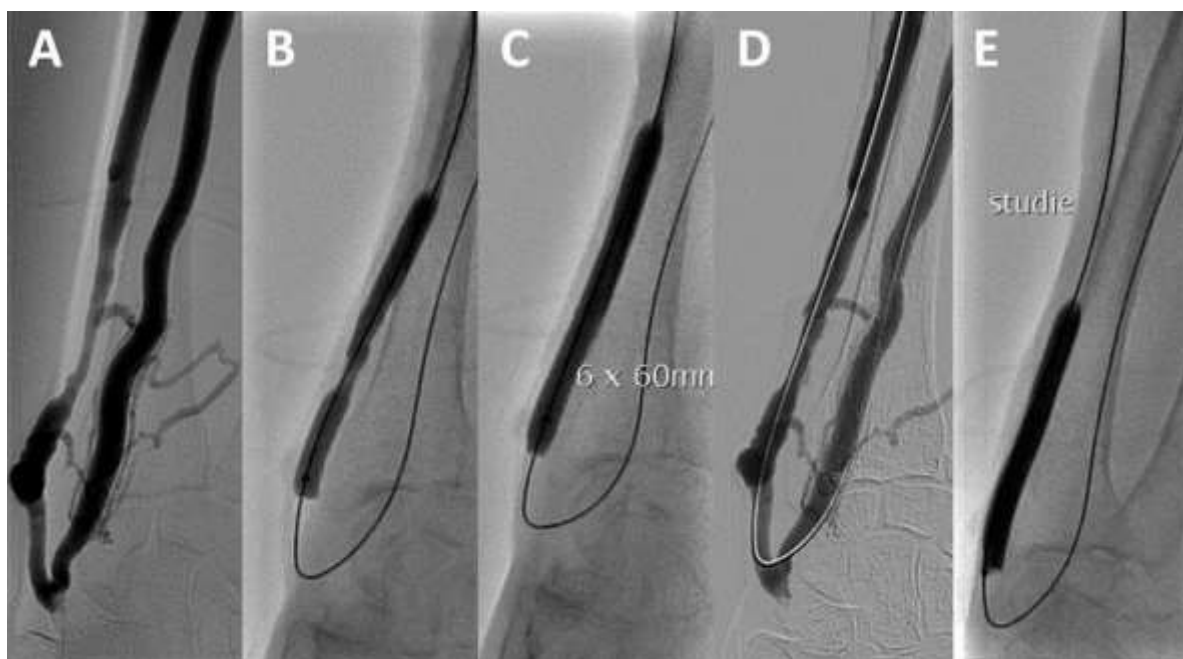
Cena vstupního výkonu byla stanovena jako součet všech nákladů - tedy zahrnovala provedení výkonu samotného i cenu použitého materiálu. V případě experimentální skupiny pacientů se přičítala cena lékového i obyčejného balonkového katetru, protože při výkonu byly použity oba.



Obrázek 46. Významná stenóza protetického zkratu za venózní anastomózou (A), predilatace konvenčním balonkem (B,C,) stav po predilataci (D)



Obrázek 47. Pokračování obrazové dokumentace předchozího pacienta, angioplastika „studiovým“ balonkovým katetrem (A), stav při ukončení výkonu (B)



Obrázek 48. Obrazová dokumentace pacienta s nativním zkratem zařazeného do studie

Statistická analýza byla provedena s pomocí softwarů MedCalc a R. Normalita spojitých dat byla testována pomocí D'Agostino-Pearson testu. Normálně distribuovaná data byla porovnána pomocí t-testu. V ostatních případech byl použit Mann-Whitney U-test. F-test nebo χ^2 test byly použity pro porovnání dichotomických proměnných. Křivky průchodnosti byly zakresleny pomocí Kaplan-Meierova estimátoru a porovnány pomocí log-rank testu. P-hodnota pod 0,05 byla považována za statisticky významnou.

4.2 Výsledky

Celkem bylo randomizováno 76 pacientů. Základní data pacientů, jejich komorbidity, typ přístupu, místo významné stenózy a další data jsou shrnuta v tabulce (

Tabulka 7). Dvě skupiny pacientů nevykazovaly v základních datech žádné signifikantní rozdíly.

Tabulka 7. Porovnání skupinových charakteristik mezi pacienty v experimentální skupině léčených angioplastikou s lékovým balonkovým katetrem (drug-coated balloon, DCB) a pacienty v kontrolní skupině léčených angioplastikou prostým balonkovým katetrem. (plain-old balloon angioplasty, POBA).

	DCB (n=38)	POBA (n=38)	p
věk	71 (IQR 65, 78)	69 (IQR 64, 76)	0.557
mužské pohlaví	21 (55%)	18 (47%)	0.647
antiagregační terapie	22 (58%)	26 (68%)	0.476
antikoagulační terapie	15 (39%)	12 (32%)	0.632
diabetes	25 (66%)	23 (61%)	0.812
ischemická choroba srdeční	13 (34%)	13 (34%)	1.0
AVF	26 (68%)	28 (74%)	0.800
AVG	12 (32%)	10 (26%)	
medián času od založení zkratu (roky)	1.56 (IQR 0.89, 2.91)	1.42 (IQR 0.92, 2.74)	0.934
předchozí PTA cévního přístupu	29 (76%)	21 (82%)	0.779
místo stenózy			0.687
protéza	2 (5%)	1 (3%)	
odvodná žíla	11 (29%)	8 (21%)	
juxta-anastomotický úsek odvodné žíly	21 (55%)	26 (68%)	
venózní anastomóza	4 (11%)	3 (8%)	
rozměr balonkového katetru			0.786
5mm	5 (13%)	5 (13%)	
6mm	18 (47%)	21 (52%)	
7mm	12 (32%)	10 (26%)	
8mm	3 (8%)	2 (5%)	
významnost stenózy	67% ± 11%	69% ± 10%	0.360
trombóza	3 (8%)	2 (5%)	1.0

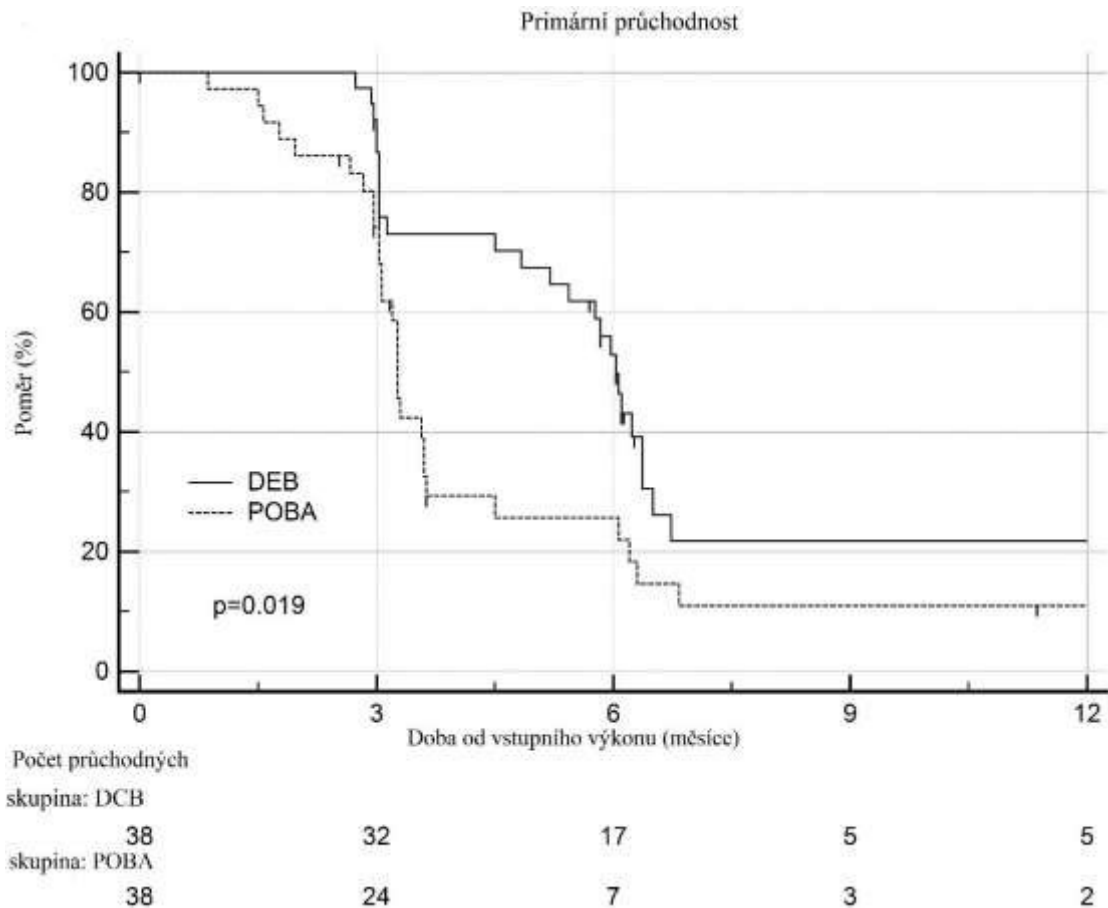
DCB, lékový balonkový katetr; POBA, angioplastika konvenčním balonkovým katerem;
 AVF, arterio-venózní fistule; AVG, protetický zkrat; 95%CI, 95% interval spolehlivosti;
 IQR, mezikvartilové rozmezí

Primární průchodnost 12 měsíců po vstupním výkonu byla $17,4 \pm 7,5\%$ v experimentální skupině pacientů a $11,0 \pm 5,9\%$ v kontrolní skupině. Ve 3 měsících to bylo $86,7 \pm 5,6\%$ vs. $74,2 \pm 7,4\%$, v 6-ti měsících $52,8 \pm 8,4\%$ vs. $25,6 \pm 7,9\%$, a v 9-ti měsících $21,8 \pm 8,1\%$ vs. $11,0 \pm 5,9\%$ (Tabulka 8).

Tabulka 8. Primární průchodnost u pacientů s angioplastikou lékovým balonkovým katetrem (drug-coated balloon, DCB) a obyčejným balonkovým katetrem (plain-old balloon angioplasty, POBA)

	DCB		POBA	
	(n=38)		(n=38)	
Primární průchodnost	Procento	95%CI	Procento	95%CI
	[%]	[%]	[%]	[%]
3 měsíce	86.7	72.4-94.2	74.2	57.8-85.8
6 měsíců	52.8	36.9-68.2	25.6	13.5-43.2
9 měsíců	21.8	10.2-40.6	11.0	3.9-27.4
12 měsíců	17.4	7.2-36.1	11.0	3.9-27.4

Medián času potřebného k reintervenci ošetřené významné stenózy byl delší v experimentální skupině pacientů (medián 181 dní, 95%CI 156-91 dní), než v kontrolní skupině pacientů (medián 98 dní, 95%CI 92-108 dní) ($p=0,019$) (Obrázek 49).



Obrázek 49. Průchodnost zkratů v obou studiových skupinách v závislosti na čase od provedené PTA

Tři (8%) pacienti z experimentální skupiny pacientů a dva (5%, $p=1,0$) pacienti z kontrolní skupiny prodělali kompletní trombotickou okluzi. Hazard ratio lékových balonkových katetrů byl 0,55 (95%CI 0,32-0,95). Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí příhody.

Celkové náklady vstupního výkonu byly v kontrolní skupině pacientů 1613 USD, při známém mediánu dnů k nutné reintervenci vychází denní náklady na 16,46 USD. Lékový balonkový katetr prodražil výkon o 518 USD, celková cena výkonu v experimentální skupině byla tedy 2131 USD, při vydělení mediánem dnů k nutné reintervenci vychází denní náklady na 11,77 USD.

4.3 Diskuze

Tato studie dokazuje výhody lékových balonkových katetrů při ošetřování selhávajících nativních i protetických dialyzačních zkratů ve smyslu lepší primární průchodnosti ve srovnání s angioplastikou běžnými balonkovými katetry. Používání těchto lékových balonkových katetrů prodlužuje dobu mezi nutnými reintervencemi.

Dlouhodobě funkční cévní přístup je nezbytný pro zachování co nejvyšší možné kvality života pacientů závislých na dialýze. U hemodialyzovaných pacientů jsou nativní a protetické dialyzační zkraty nadřazeny centrálním žilním katetrům, zejména díky nižšímu riziku infekce, stenóz či okluzí centrálních žil a v neposlední řadě i díky vyššímu komfortu pro pacienta (Lok CE. *et al.*, 2020; Shenoy S. *et al.*, 2018). Bohužel, stenózy dialyzačních cévních zkratů s postupným omezováním jejich funkce a nakonec s jejich selháním významně přispívají k morbiditě pacientů a jsou významnou ekonomickou přítěží pro systém veřejného zdravotnictví (Manns B. *et al.*, 2005).

Primární průchodnost nativních dialyzačních zkratů je nízká, okolo 50% v prvním roce. Sekundární intervence vedou ke zlepšení primární asistované průchodnosti na 64%-81% a sekundární průchodnosti na 70%-94% (Ayez N. *et al.*, 2011). Protetické dialyzační zkraty mají primární průchodnost 32%-47%, primární asistovanou průchodnost 67%-72% a sekundární průchodnost 83%-94% (Voorzaat BM. *et al.*, 2020; Suemitsu K. *et al.*, 2016). Přestože sekundární průchodnosti nativních a protetických zkratů jsou srovnatelné, protetické zkraty vyžadují více intervencí pro udržení správné funkce pro dialýzu (Voorzaat BM. *et al.*, 2020). Stenózy u nativních zkratů často vznikají v juxtaanastomotické oblasti na odvodné žíle, zatímco stenózy u protetických zkratů vznikají nejčastěji v místě venózní anastomózy a v juxtaanastomotickém úseku (MacRae JM. *et al.*, 2016). Tyto typy stenóz rovněž převažují v našem souboru.

Zlatým standardem intervencí u selhávajících dialyzačních zkratů zůstává angioplastika balonkovým katetrem, případně angioplastika vysokotlakými balonky (Lok

CE. *et al.*, 2020). Nicméně primární průchodnost stenóz léčených angioplastikou zůstává neuspokojivě nízká, 20-40% ve 12-ti měsících (Zhu Z-R. *et al.*, 2020; Kim WS. *et al.*, 2011). Až 70% pacientů vyžaduje minimálně jednu další intervenci do jednoho roka (Boitet A. *et al.*, 2016).

Byly učiněny pokusy k prodloužení intervalu mezi jednotlivými intervencemi pomocí technik, které se ukázaly efektivní v léčbě nemocí periferních tepen. Ačkoliv kovové stenty ukazovaly slušné výsledky (Chan MR. *et al.*, 2008), byly nahrazeny potaženými stentgrafy a nové guideliny jejich používání nedoporučují (Lok CE. *et al.*, 2020; Kavan J. *et al.*, 2019). Stentgrafy vykazují velmi dobré výsledky ve stenózách venózních anastomóz protetických zkratů a in-stent restenózách, avšak jejich použití v juxtaanastomotických úsecích a v kanylovaných úsecích (kde se u nativních zkratů tvoří stenózy nejčastěji) je omezeno kvůli anatomickým a praktickým důvodům.

Rozvoj stenotických lézí v cévních přístupech je připisován zejména neointimální hyperplasii, která je potencovaná endoteliálními buňkami (Cheung AK. *et al.*, 2017). Neointimální hyperplasie vzniká v důsledku turbulentního proudění krve, endoteliálního poškození, opakovaných kanylací a angioplastik a celkové endoteliální dysfunkci u terminálního renálního selhání (MacRae JM. *et al.*, 2016; Roy-Chaudhury P. *et al.*, 2007; Rothuizen TC. *et al.*, 2013).

Paclitaxel stabilizuje mikrotubulární polymery, zabraňuje jejich rozpadu a tím blokuje mitózu a inhibuje proliferaci buněk hladkého svalstva a tak omezuje neointimální hyperplasii. Vysoce lipofilní povaha paclitaxelu umožňuje pasivní absorpci přes buněčnou membránu a prolouhuje efekt uvnitř cévní stěny (Kolodgie FD. *et al.*, 2016). Pro podpoření absorpce paclitaxelu cévní stěnou musí být použita hydrofilní pomocná látka. V současnosti je na Evropském trhu dostupných přibližně deset různých lékových balonkových katetrů a každý používá jinou pomocnou látku. Existuje rovněž několik typů paclitaxelu (krystalický a amorfní) a lékové balonkové katetry mohou mít jejich směs. Dávky paclitaxelu se pohybují od 2-3,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ na povrchu balonku (Mori M., 2020). Všechny tyto proměnné vedou ke skutečnosti, že nedovedeme spolehlivě přenést výsledky jednoho typu lékového balonkového katetru na jiný a uvažovat o nich jako o stejné skupině, ale důkazy o funkčnosti musí být shromážděny pro každý balonkový katetr samostatně.

Nadřazenost lékových balonkových katetrů v léčbě onemocnění periferních tepen ve srovnání s obyčejnými balonkovými katetry byla potvrzena pěti pivotními randomizovanými kontrolovanými studiemi a lékové balonky se staly téměř standardem léčby (Caradu C. *et al.* 2019). Výhody balonkových katetrů u dialyzačních zkratů zůstávají nejasné. Jedna z prvních kontrolovaných randomizovaných studií ukázala zlepšení průchodnosti po použití lékových balonků ve srovnání s obyčejnými balonky u selhávajících dialyzačních zkratů po 6-ti měsících (Katsanos K. *et al.*, 2012). Na druhou stranu, první rozsáhlá kontrolovaná randomizovaná studie selhala v průkazu lepších výsledků lékových balonků za 6 měsíců po použití (Trerotola SO. *et al.*, 2018). Dodnes proběhla řada kontrolovaných randomizovaných studií s různými lékovými balonkovými katetry, studijními protokoly a cíli s navzájem si neodpovídajícími výsledky.

Metaanalýza publikovaná v roce 2021 ukázala pouze mírně lepší výsledky lékových balonkových katetrů (Lazarides MK. *et al.* 2021). Další metaanalýza zahrnující více než tisíc pacientů ukázala lepší primární průchodnost po použití lékových balonkových katetrů (Chen X. *et al.*, 2020). Nicméně, recentní metaanalýza selhala v průkazu lepších výsledků lékových balonkových katetrů (Luo C. *et al.*, 2022). Všechny publikované studie se shodnou na bezpečnosti použití lékových balonkových katetrů u hemodialyzovaných pacientů bez známek krátkodobých či střednědobých zdravotních rizik.

V naší studii měli pacienti v experimentální skupině lékových balonkových katetrů lepší primární průchodnost ve srovnání s kontrolní skupinou s obyčejnými balonkovými katetry. Medián času významných stenóz k nutné reintervenci byl u experimentální skupiny 181 dnů, v kontrolní skupině 98 dnů. Nejvíce stenóz se v naší skupině pacientů nacházelo v juxtaanastomotickém úseku a venózní anastomóze, kde je role neointimální hyperplasie nejvíce vyjádřena. Abychom omezili rozdíly v provedení výkonů mezi dvěma skupinami pacientů, randomizace pacienta proběhla až po úspěšné predilataci. I v kontrolní skupině pacientů byla provedena druhá angioplastika stejným balonkovým katetrem jako byl použitý pro predilataci, po jeho vytažení a znovuzavedení po vodiči.

Primární průchodnost v kontrolní skupině pacientů s obyčejným balonkovým katetrem byla nižší než v citované literatuře, ale odpovídá předchozím studiím našeho centra (Kaván J. *et al.*, 2020). Naše pracoviště slouží jako terciární centrum pro cévní přístupy a je zde vysoká koncentrace pacientů s komplikovaným cévním přístupem. Zároveň v nastavení prospektivní studie je cévní přístup kontrolován pro známky dysfunkce

častěji a více precizně, což může uměle hodnoty primární průchodnosti snížit (ale ve stejném rozsahu v obou skupinách studie).

Studie má několik limitací. Za prvé, jedná se o studii prováděnou v jednom centru, které slouží jako terciární s částečně selektovanou populací více komplikovaných pacientů, což může výsledky zkreslit. Na druhou stranu blízká spolupráce intervenčních radiologů a jejich zkušenost s cévními přístupy zajišťuje, že všechny výkony byly provedeny stejným způsobem, což nelze vždy spolehlivě zajistit v multicentrických studiích. Za druhé, studie je jednou zaslepená, protože vzhled lékových balonkových katetrů a obyčejných balonkových katetrů se liší. Za třetí, experimentální i kontrolní skupina se skládá z pacientů s nativními i protetickými dialyzačními zkraty a léze se nacházejí v různých částech zkratu, což dělá náš vzorek pacientů heterogenní.

4.4 Závěr

Naše studie ukázala lepší primární průchodnost nativních i protetických dialyzačních zkratů po angioplastice s lékovými balonkovými katetry ve srovnání s angioplastikou s obyčejnými balonkovými katetry.

Hypotéza

Rozdíl v primární průchodnosti stenóz dialyzačních zkratů ošetřených pomocí lékových balonkových katetrů a prostých balonkových katetrů není významný.

- hypotéza zamítnuta

5 Semi-automatická kvantifikace mozaikovitě perfuze plicního parenchymu a její korelace s hemodynamickými parametry u pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je vzácné progresivní onemocnění, které je nejčastěji důsledkem neúplného vyléčení akutní plicní embolie. Přibližně 0,6–4,4 % pacientů po akutní plicní embolii rozvine CTEPH. Zobrazovací diagnostika je klíčová v diagnostice a léčbě pacientů s CTEPH. Na CT angiografii plicních tepen hodnotíme arteriální stenózy, dilataci, intraluminální sítě a pruhy. Mozaiková perfuze plicního parenchymu je velmi důležitým znakem u pacientů s CTEPH. Tento termín popisuje regionální rozdíly v denzitě plicního parenchymu mezi oblastmi postiženými oligémií (vedoucí k nižší denzitě parenchymu) a oblastmi s normální perfuzí nebo kompenzační hyperémií (vedoucí k vyšší denzitě parenchymu). Tepny v postižených hypodenzních oblastech jsou malého kalibru, zatímco v normálních plicních oblastech jsou tepny normálního kalibru nebo mírně zesílené. Referenčním standardem při hodnocení hemodynamických parametrů zůstává pravostranná srdeční katetrizace. Možnost predikovat hemodynamické parametry na podkladě výsledků neinvazivních zobrazovacích vyšetření není u CTEPH dosud zcela objasněna.

Cíl práce

Cílem naší retrospektivní studie bylo prozkoumat proveditelnost poloautomatické kvantifikace mozaikové perfuze a souvislost mezi mozaikovitou perfuzí na výpočetní tomografii a hemodynamickými parametry z katetrizace.

Hypotéza

Mozaikovitá perfuze nekoreluje s hemodynamickými parametry prognosticky významnými pro pacienty s CTEPH.

5.1 Materiál a metodika

Retrospektivně byli hodnoceni pacienti se stanovenou diagnózou CTEPH ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze v období od 1. ledna 2021 do 31. prosince 2021. Kritérii pro zařazení do studie byly 1) pravostranná srdeční katetrizace a CT angiografie plicních tepen, 2) časový rozdíl mezi těmito dvěma výkony ≤ 30 dní, 3) potvrzená konečná klinická diagnóza CTEPH. Jediným vylučovacím kritériem byl nekompletní diagnostický

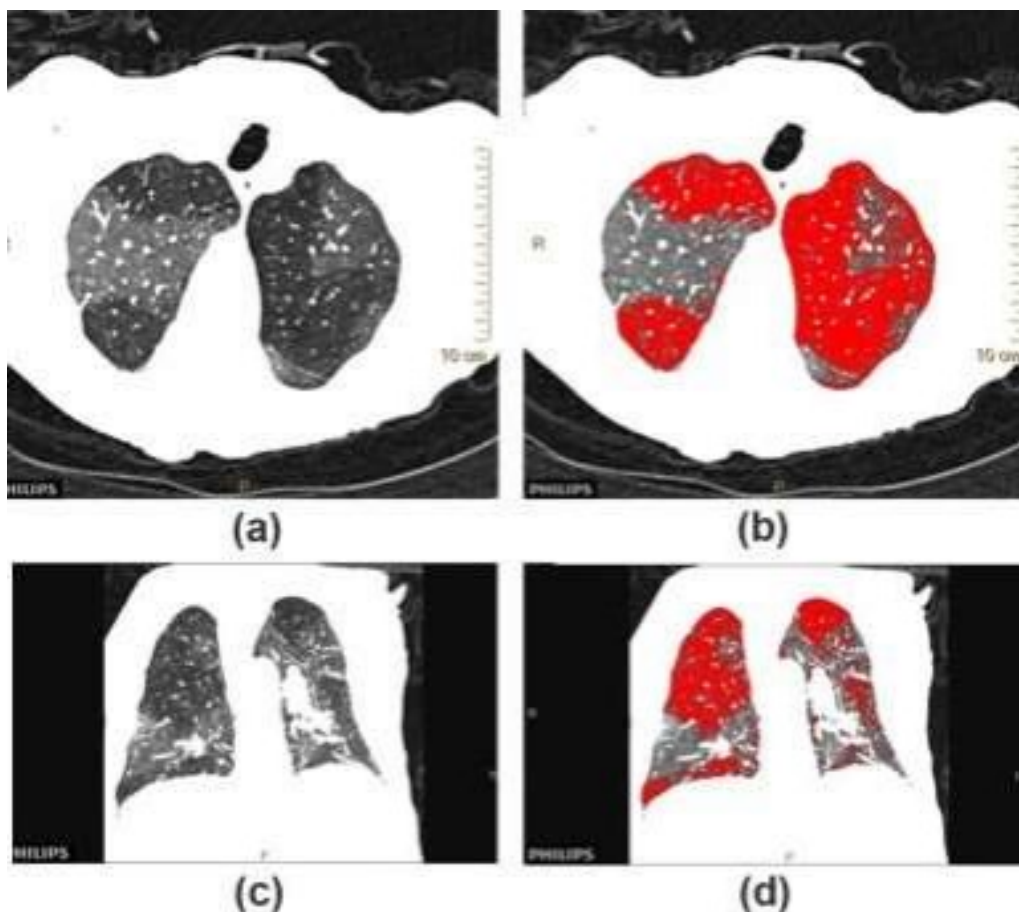
protokol; méně kvalitní CT snímky a přítomnost plicního emfyzému nebo intersticiálního plicního onemocnění nebyly považovány za vylučovací kritéria.

Hemodynamické parametry získané během katetrizace pravého srdce byly: tlak v pravé síni (RAP), tlak v plicnici (systolický, diastolický, průměr [mPAP]) a tlak v zaklínění plicnice (PAWP) získaný po nafouknutí balónku katetru na konci výdechu. Srdeční výdej (CO) byl měřen termodiluční metodou studeným fyziologickým roztokem. Na základě těchto hodnot byly vypočteny srdeční index (CI) a plicní vaskulární rezistence (PVR), dle následujících rovnic: $PVR = (mPAP - PAWP) / CO$; $CI = CO / BSA$ (BSA, plocha povrchu těla).

CT bylo provedeno pomocí přístroje Siemens Somatom Force (Siemens, Erlangen, Německo). Protokol CTPA používal bolus tracking k zajištění optimální kontrastní náplně plicních tepen. Šedesát mililitrů Iomeronu 350 bylo injikováno intravenózně za použití automatického injektoru (CT Motion XD 8000, Ulrich GmbH, Ulm, Německo), poté následovalo propláchnutí 40 ml fyziologického roztoku. Skenování bylo provedeno během hluboké inspirace pomocí protokolu s duální energií. Získaná data byla rekonstruována v energetických hladinách 90 kV i 150 Sn kV a byl vytvořen kombinovaný obraz (pomocí funkce rekonstrukce FAST DE v softwaru poskytnutém výrobcem CT) s tloušťkou řezu 0,6 mm, bez mezer. Multiplanární rekonstrukce byly provedeny s tloušťkou řezu 5 mm ve třech základních rovinách.

Pro analýzu byly použity pouze 0,6 mm kombinované rekonstrukce FAST DE, údaje o dvojí energii nebyly v této studii použity. Analýza byla provedena ve dvou samostatných krocích. V první části analýzy byly snímky analyzovány zkušeným radiologem (10 let zkušeností s hodnocením CTEPH) v softwaru Philips IntelliSpace Portal v. 10.1 pomocí aplikace CT Viewer. Hodnotilo se více CT parametrů: šířka hlavní plicní tepny (mPA), poměr průměru mPA k průměru ascendentní aorty (rPA), poměr segmentálních tepen k odpovídajícím bronchům v segmentech 3 a 10 obou plic, počet plicních laloků se subpleurálními rezidui plicních infarktů, přítomnost bronchiektázií, dilatace a hypertrofie pravé komory, vyklenutí mezikomorového septa, dilatace dolní duté žíly, reflux kontrastní látky do dolní duté žíly a jaterních žil, přítomnost perikardiálního výpotku a ascitu. Většina parametrů byla hodnocena z axiálních řezů 0,6 mm. U některých parametrů byla odpovídajícím způsobem upravena rovina (např. koronální, sagitální, šikmá). Druhá část analýzy byla provedena pomocí nástroje Lung Density Analysis v modulu „COPD

Evaluation“ softwaru Philips IntelliSpace Portal v. 10.1. Tento modul byl použit k segmentaci hypoperfundovaných oblastí plic. Prahové parametry pro hodnocení byly nastaveny na standardizované hodnoty (min -1024 HU, max -870 HU) a byl vypočten relativní objem parenchymu s nízkou densitou (RLAP) (Obrázek 50). Všechny CT snímky byly následně vizuálně ověřeny, v místech neuspokojivé automatické detekce byly prahové hodnoty nastaveny individuálně a pomocí těchto upravených hodnot byl automaticky přepočítán relativní objem hypodenzního parenchymu.



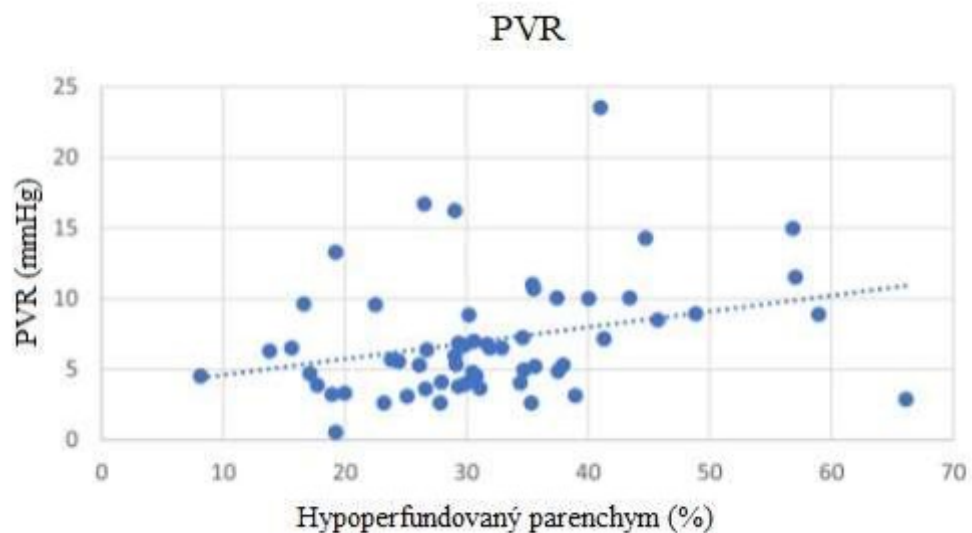
Obrázek 50. Axiální a koronární řez plicním parenchymem s patrnou mozaikovitou perfuzí, vlevo odpovídající barevná mapa hypodenzních oblastí plic.

5.2 Výsledky

V roce 2021 bylo ve Všeobecné fakultní nemocnici diagnostikováno CTEPH u 61 pacientů, z nichž 58 splnilo kritéria pro zařazení. Průměrný věk byl 66 let (SD 11 let), 48 % pacientů byly ženy, průměrná hodnota mPAP 40 mmHg (SD 11,1 mmHg) a průměrná hodnota PVR 7 WU (SD 4,2 WU). Průměrná šíře plicní tepny byla 36 mm (SD 5,4 mm). Průměrný relativní objem hypoperfundovaného parenchymu byl 31,8 % (SD 11,2 %).

Standardizované prahové hodnoty v nástroji Lung Density Analysis vedly ke správné automatické detekci pouze u 10 z 58 pacientů; u zbývajících 48 byly hodnoty změněny ručně po vizuálním ověření. Minimální prahová hodnota - 1024 HU nebyla změněna u žádného z pacientů, průměrná maximální prahová hodnota pro celou kohortu studie byla -869 HU a směrodatná odchylka (SD) byla 28 HU.

Klíčové proměnné, PVR a RLAP, byly normálně distribuovány. Pokud jde o lineární regresi mezi parametry PVR a CT, statisticky významný výsledek ($p=0,02$) byl detekován pouze pro RLAP vypočítaný z vizuálně ověřených prahových hodnot (Obrázek 51). Při standardních prahových hodnotách (-1 024 HU až - 870 HU) lineární regrese nebyla statisticky významná ($p=0,06$). Mezi ostatními hodnocenými parametry CT a PVR nebyla statisticky významná korelace.



Obrázek 51. Korelace mezi podílem hypoperfundovaného parenchymu a plicní vaskulární rezistencí (PVR).

5.3 Diskuze

Naše studie analyzovala možnost automatické kvantifikace mozaikové perfuze reprezentované relativním hypodenzním objemem parenchymu (RLAP) z CT snímků a vyhodnotila souvislosti mezi touto hodnotou a hemodynamickými parametry.

Použitý software byl původně vyvinut pro kvantifikaci rozsahu plicního emfyzému a je široce dostupný (Mohamed Hoesein FA et al., 2016). Podobné softwarové moduly jsou dostupné i od jiných prodejců. Standardizované prahové hodnoty hustoty plicního

parenchymu (minimum -1024 HU až maximum -870 HU) použité pro analýzu byly zvoleny na základě předchozích studií normální hustoty plicního parenchymu (Karimi R. et al., 2014; Mascalchi M. et al., 2017), z různých důvodů (např. hloubka nádechu, pacientova neschopnost zadržet dech, plicní emfyzém, intersticiální onemocnění, obezita) se však denzita plicní tkáně neovlivněná CTEPH může mezi pacienty lišit (Copley SJ. Et al., 2020). Podávání jódových kontrastních látek může také ovlivnit (zvýšit) denzitu plicního parenchymu (Thoo S. et al., 2022). Proto byla maximální prahová hodnota upravena u 48 z 58 pacientů; tato úprava je však velmi jednoduchá a umožňuje rychlou a přesnou kvantifikaci hypoperfundované tkáně.

Zajímavé je, že průměrná maximální prahová hodnota po individuálním nastavení pro celou kohortu byla -869 HU, zatímco původně nastavená standardní maximální prahová hodnota byla -870 HU. Tento rozdíl je zanedbatelný, avšak skutečnost, že jediná přednastavená prahová hodnota nepřinesla uspokojivé výsledky zdůrazňuje nutnost individualizovaného přístupu.

Naše výsledky poměru hypoperfundovaného parenchymu jsou kompatibilní s výsledky odvozenými z perfuze plic magnetickou rezonancí od Braamse et al. (Braams NJ. et al., 2020). V jejich studii s 21 pacienty s CTEPH byla průměrná hodnota plicní hypoperfuze 29% (9%); v této studii byl průměrný poměr hypoperfundovaného parenchymu 31% (11%). V jiné studii Derlin et al. (Derlin T. et al., 2018) kvantifikovali objem perfundovaných plic pomocí hybridní jednofotonové emisní tomografie a zjistili statisticky významnou inverzní korelaci mezi objemem perfundovaných plic a PVR, což je také v souladu s výsledky této studie.

Mozaikovitou perfuzi lze nalézt u pacientů s plicní hypertenzí jakékoli etiologie (Sherrick AD., et al., 1997) a u onemocnění dýchacích cest nebo infiltrativních onemocnění plic (Stern EJ. et al., 1995), lze ji však nalézt u 77–100 % pacientů s CTEPH (Heinrich M. et al., 2005). Hodnocení rozsahu mozaikové perfuze není standardizováno. V předchozích studiích byla hodnocena různými vizuálními semikvantitativními metodami. Ve studii s 20 pacienty s CTEPH (Hoey ET. et al., 2011) autoři použili subjektivní hodnocení RLAP v každém laloku, kategorizované pomocí 10% přírůstků. Nejistili žádnou korelaci tohoto skóre s mPAP nebo PVR. Naše studie zjistila statisticky významnou korelaci, i když korelační koeficienty nebyly příliš vysoké. To mohlo být způsobeno skutečností, že jejich skupina pacientů byla menší, a tudíž síla jejich studie nebyla dostatečná pro zjištění

statistické významnosti. Kromě toho může být náš způsob poloautomatické detekce lepší než manuální detekce nejen v rychlosti, ale také v přesnosti. Jinou metodu hodnocení použili Kasai et al. (Kasai H. et al, 2017) ve které bylo každému segmentu přiřazeno skóre 0–2 na základě subjektivně vnímaného rozsahu snížené denzity. Našli dobrou shodu mezi tímto skóre a výsledky nukleární medicíny. Naše metoda kvantifikace je méně závislá na hodnotícím lékaři, a proto by mohla sloužit jako standardizované měřítko ve studiích i v klinické praxi.

Posouzení PVR je nezbytné u pacientů s CTEPH před plicní endarterektomií (Kim NH. et al., 2004; Madani M. et al., 2016). Studie hodnotící PVR a její korelaci s parametry odvozenými z CT jsou vzácné. Studie zahrnující 145 pacientů s CTEPH (Leone MB. et al., 2017) prokázala významnou souvislost PVR se závažností mozaikové perfuze; tato studie však používala vizuální semikvantitativní skórovací systém, ve kterém byla mozaiková perfuze hodnocena jako chybějící/mírná/střední/závažná. Jiná studie na 25 pacientech s CTEPH (Meinel FG. et al., 2014) použila automatizovanou kvantifikaci objemu plicní krve (PBV) v duálním CT, ale nenašla žádnou korelaci PBV s PVR ($r=-0,20$, $p=0,35$).

Popsaná metoda pro kvantifikaci hypoperfundovaného parenchymu je snadno použitelná a současné nálezy by mohly být zavedeny do běžné klinické praxe. Kromě toho jsou 3D rekonstrukce z CTPA podobné obrázkům z perfuzních scanů plic nukleární medicíny. Proto může být tato metoda užitečným doplňkem k rutinnímu hodnocení CTPA jako alternativa k V-P scanům, případně by mohly sloužit jako náhrada V-P scanů tam, kde nejsou k dispozici.

Retrospektivní jednocentrové provedení této studie je jejím hlavním omezením. Lze také vznést námitku proti skutečnosti, že do studie byli zařazeni pacienti s plicním emfyzémem a air-trappingem, protože tato onemocnění mohou změnit hustotu plic a mohla by ovlivnit přesnost kvantifikace mozaikové perfuze, na druhou stranu zařazení těchto pacientů lépe odpovídá běžné klinické praxi. Počet pacientů se může zdát relativně nízký, ale protože CTEPH je vzácné onemocnění, naše kohorta pacientů je ve skutečnosti větší než v mnoha jiných studiích s pacienty s CTEPH. Na základě této studie lze identifikovat další směry výzkumu, například srovnání současné poloautomatické detekce hypoperfundované plicní tkáně s výsledky jiných technik (V-P scan, magnetická rezonance) by mohlo umožnit zastupitelné použití zobrazovacích metod, a tudíž zlepšit dostupnost vyšetření pro pacienty s podezřením na CTEPH.

Závěrem lze říci, že prezentovaná studie je první, která využívá (polo)automatickou kvantifikaci mozaikovitě perfuze a studuje souvislosti mezi takto automaticky detekovaným parametrem a hemodynamickými parametry u pacientů s CTEPH. Výsledky naznačují, že tato metoda kvantifikace mozaikovitě perfuze by se mohla standardizovat a stát se snadno hodnotitelným CT parametrem spojeným s důležitými hemodynamickými parametry (mPAP a PVR) u pacientů s CTEPH.

5.4 Závěr

Naše studie prokázala statisticky významnou korelaci mezi poloautomaticky detekovaným relativním podílem hypoperfundovaného plicního parenchymu a prognosticky významnými hemodynamickými faktory mPAP a PVR u pacientů s CTEPH.

Hypotéza

Mozaikovitá perfuze nekoreluje s hemodynamickými parametry prognosticky významnými pro pacienty s CTEPH.

- hypotéza zamítnuta

6 Souhrn

V úvodní části práce byla diskutována teoretická i praktická východiska k oběma dále předkládaným pracím, jejichž společným jmenovatelem jsou patologické změny v cévním řečišti. Jedná se o stenózy, které jsou způsobené trombotickým materiálem, neointimální hyperplázií, či jizvením a přestavbou cévní stěny.

Chronické onemocnění ledvin je zdrojem morbidit u desetiny dospělé populace a nejčastější a nejlépe dostupnou metodou k náhradě funkce ledviny je dialýza. Pro zajištění cévního přístupu je nejvhodnější konstrukce dialyzačních zkratů. I ty ale mají omezenou životnost a při jejich stenóze nebo uzávěru je nutné je opět zprůchodnit, nejčastěji pomocí balonkové angioplastiky. K balonkové angioplastice se tradičně používají balonkové katetry. Nověji jsou k dispozici balonkové katetry s upraveným povrchem (např. „cutting“) nebo s vrstvou léčiva (např. paclitaxel), které inhibuje jizvení a tvorbu intimální hyperplazie, které jsou nejčastější příčinou restenóz po těchto intervencích. V první části práce jsme v prospektivní studii ukázali lepší primární průchodnost nativních i protetických dialyzačních zkratů po angioplastice s lékovými balonkovými katetry ve srovnání s angioplastikou s obyčejnými balonkovými katetry.

Druhá část práce se zabývala změnami, které vznikají v důsledku depozice tromboembolického materiálu, jeho přestavbou, fibrotizací, a remodelací v cévním řečišti plicnice. V diagnostice a charakterizaci CTEPH hraje roli řada zobrazovacích metod včetně echokardiografie, scintigrafie a CT angiografie plicnice. Na CT angiografii plicnice hodnotíme jak přímé známky (postižení cévního řečiště), tak i nepřímé známky (perfúzní změny a strukturální změny v plicním parenchymu). V druhé části práce jsme ukázali statisticky významnou korelaci mezi objemem hypoperfundované plicní tkáně a plicní cévní rezistencí.

Literatura

Abou-Rashed, Ahmed Abd-Elfattah Mahmoud, et al. "Role of Color Doppler Ultrasonography in evaluation of hemodialysis AV fistula." *Al-Azhar International Medical Journal* 4.3 (2023): 4

Al-Jaishi, A.A.; Oliver, M.J.; Thomas, S.M.; Lok, C.E.; Zhang, J.C.; Garg, A.X.; Kosa, S.D.; Quinn, R.R.; Moist, L.M. Patency Rates of the Arteriovenous Fistula for Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2014, 63, 464–478

Ayez, N.; Fioole, B.; Aarts, R.A.; van den Dorpel, M.A.; Akkersdijk, G.P.; Dinkelman, M.K.; de Smet, A.A. Secondary interventions in patients with autologous arteriovenous fistulas strongly improve patency rates. *J. Vasc. Surg.* 2011, 54, 1095–1099

Bakken AM, Protack CD, Saad WE, Lee DE, Waldman DL, Davies MG. Long-term outcomes of primary angioplasty and primary stenting of central venous stenosis in hemodialysis patients. *J Vasc Surg.* 2007 Apr;45(4):776-83

Besarab A, Asif A, Roy-Chaudhury P, Spergel LM, Ravani P. The native arteriovenous fistula in 2007. Surveillance and monitoring. *J Nephrol.* 2007 Nov-Dec;20(6):656-67

Braams NJ, Ruigrok D, Schokker MGM, Padervinskiene L, de Man FS, Marcus JT, Lely RJ, Beijik MAM, Klok FA, Huisman MV, Nossent EJ, Vonk Noordegraaf A, Symersky P, Bogaard HJ, Meijboom LJ. Pulmonary vascular imaging characteristics after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2020 Mar;39(3):248-256.

Caradu, C.; Lakhlifi, E.; Colacchio, E.C.; Midy, D.; Bérard, X.; Poirier, M.; Ducasse, E. Systematic review and updated meta-analysis of the use of drug-coated balloon angioplasty versus plain old balloon angioplasty for femoropopliteal arterial disease. *J. Vasc. Surg.* 2019, 70, 981–995. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 7405

Chen, X.; Liu, Y.; Wang, J.; Zhao, J.; Singh, N.; Zhang, W.W. A systematic review and meta-analysis of the risk of death and patency after application of paclitaxel-coated balloons in the hemodialysis access. *J. Vasc. Surg.* 2020, 72, 2186–2196

Chytilová E. at al. Cévní přístupy pro dialýzu, Praha: Mladá fronta, 2015, ISBN 978-80-204-3657-3

Copley SJ, Jones LC, Soneji ND, Cousins J, Edey A, Ahmed AR, Wells AU. Lung Parenchymal and Tracheal CT Morphology: Evaluation before and after Bariatric Surgery. *Radiology*. 2020 Mar;294(3):669-675.

Derlin T, Kelting C, Hueper K, Weiberg D, Meyer K, Olsson KM, Thackeray JT, Welte T, Bengel FM, Hoepfer MM. Quantitation of Perfused Lung Volume Using Hybrid SPECT/CT Allows Refining the Assessment of Lung Perfusion and Estimating Disease Extent in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clin Nucl Med*. 2018 Jun;43(6):e170-e177.

Dinh, K.; Limmer, A.M.; Paravastu, S.C.V.; Thomas, S.D.; Bennett, M.H.; Holden, A.; Schneider, P.A.; Varcoe, R.L. Mortality After Paclitax-el-Coated Device Use in

Dolmatch B. Beyond Angioplasty: New Tools and Techniques for Fixing the Shunt: Overview of Newer Percutaneous Strategies for Treating Dialysis Shunt Stenosis (Lecture). *The Journal of Vascular Access*. 2005;6(3):118-121

Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017 Mar 15;26(143):160108.

Greenberg JJ, Suliman A, Angle N. Endovascular dialysis interventions in the era of DOQI. *Ann Vasc Surg*. 2008 Sep;22(5):657-62

Haage P, Günther RW. Radiological intervention to maintain vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006 Jul;32(1):84-9

Han, A.; Park, T.; Kim, H.J.; Min, S.; Ha, J.; Min, S.-K. Editor's Choice—Paclitaxel Coated Balloon Angioplasty vs. Plain Balloon Angioplasty for Haemodialysis Arteriovenous Access Stenosis: A Systematic Review and a Time to Event Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2021, 62, 597–609

He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012;33:459-63.

Heinrich M, Uder M, Tscholl D, Grgic A, Kramann B, Schäfers HJ. CT scan findings in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: predictors of hemodynamic improvement after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest*. 2005 May;127(5):1606-13.

Hoey ET, Mirsadraee S, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Gopalan D, Screatton NJ. Dual-energy CT angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Mar;196(3):524-32.

Hrdlicka, J.; Jurka, M.; Bircakova, B.; Ambroz, D.; Jansa, P.; Burgetova, A.; Lambert, L. Even non-expert radiologists report chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) on CT pulmonary angiography with high sensitivity and almost perfect agreement. *Eur. Radiol*. 2024, 34, 1086-1093.

Jansa, Pavel & Popelová, Jana & Al-Hiti, Hikmet & Lindner, Jaroslav & Linhart, Ales. (2011). Chronická plicní hypertenze: Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti, 2010. *Cor et Vasa*. 53. 169-182.

Kamann, S.; Haase, T.; Stolzenburg, N.; Löchel, M.; Peters, D.; Schnorr, J. Resveratrol-Coated Balloon Catheters in Porcine Coronary and Peripheral Arteries. *Int. J. Mol. Sci*. 2019, 20, 2285

Karimi R, Tornling G, Forsslund H, Mikko M, Wheelock Å, Nyrén S, Sköld CM. Lung density on high resolution computer tomography (HRCT) reflects degree of inflammation in smokers. *Respir Res*. 2014 Feb 24;15(1):23.

Kasai H, Tanabe N, Fujimoto K, Hoshi H, Naito J, Suzuki R, Matsumura A, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Mosaic attenuation pattern in non-contrast computed tomography for the assessment of pulmonary perfusion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig*. 2017 Sep;55(5):300-307.

Katsanos, K.; Karnabatidis, D.; Kitrou, P.; Spiliopoulos, S.; Christeas, N.; Siablis, D. Paclitaxel-coated balloon angio-plasty vs. plain balloon dilation for the treatment of failing dialysis access, 6-month interim results from a prospective randomized controlled trial. *J. Endovasc. Ther*. 2012, 19, 263–272

Kavan, J.; Kudlicka, J.; Malik, J.; Chytilova, E.; Lambert, L.; Slavikova, M.; Matras, P.; Burgetova, A. Treatment of failing arterio-venous dialysis graft by angioplasty, stent, and stent graft, Two-years analysis of patency rates and cost-effectiveness. *Exp. Ther. Med.* 2019, 18, 4144–4150

Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013 Feb 4;17(1):204

Kim NH, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, Ben-Yehuda O, Lee SH, Naeije R, Rubin LJ. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004 Jan 6;109(1):18-22.

Kim, W.S.; Pyun, W.B.; Kang, B.C. The Primary Patency of Percutaneous Transluminal Angioplasty in Hemodialysis Patients With Vascular Access Failure. *Korean Circ. J.* 2011, 41, 512–517

Kolodgie, F.D.; Pacheco, E.; Yahagi, K.; Mori, H.; Ladich, E.; Virmani, R. Comparison of Particulate Embolization after Femoral Artery Treatment with IN.PACT Admiral versus Lutonix 035 Paclitaxel-Coated Balloons in Healthy Swine. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2016, 27, 1676–1685

Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr;12(1):7-11

Krajina A., Peregrin H. *Intervenční radiologie : miniinvazivní terapie*, 1. vyd. Hradec Králové: Olga Čermáková, 2005, ISBN 8086703088

Lambert, L.; Michalek, P.; Burgetova, A. The diagnostic performance of CT pulmonary angiography in the detection of chronic thromboembolic pulmonary hypertension-systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2022, 32, 7927-7935

Lawson, J.H.; Niklason, L.E.; Roy-Chaudhury, P. Challenges and novel therapies for vascular access in haemodi-alysis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020, 16, 586–602

Lazarides, M.K.; Christaina, E.; Antoniou, G.A.; Argyriou, C.; Trypsianis, G.; Georgiadis, G.S. Plain versus paclitax-el-coated balloon angioplasty in arteriovenous fistula and graft stenosis, An umbrella review. *J. Vasc. Access.* 2021, 23, 981–988

Leone MB, Giannotta M, Palazzini M, Cefarelli M, Martìn Suárez S, Gotti E, Bacchi Reggiani ML, Zompatori M, Galiè N. A new CT-score as index of hemodynamic changes in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Radiol Med.* 2017 Jul;122(7):495-504.

Lok, C.E.; Huber, T.S.; Lee, T.; Shenoy, S.; Yevzlin, A.S.; Abreo, K.; Allon, M.; Asif, A.; Astor, B.C.; Glickman, M.H.; et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am. J. Kidney Dis.* 2020, 75, S1–S164

Lookstein, R.A.; Haruguchi, H.; Ouriel, K.; Weinberg, I.; Lei, L.; Cihlar, S.; Holden, A. Drug-Coated Balloons for Dysfunc-tional Dialysis Arteriovenous Fistulas. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 733–742

Luo, C.; Liang, M.; Liu, Y.; Zheng, D.; He, Q.; Jin, J. Paclitaxel coated balloon versus conventional balloon angioplasty in dysfunctional dialysis arteriovenous fistula: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren. Fail.* 2022, 44, 155–170

MacRae, J.M.; Dipchand, C.; Oliver, M.; Moist, L.; Lok, C.; Clark, E.; Hiremath, S.; Kappel, J.; Kiaii, M.; Luscombe, R.; et al. Arteriovenous Access Failure, Stenosis, and Thrombosis. *Can. J. Kidney Health. Dis.* 2016, 3, 1–11

Madani M, Mayer E, Fadel E, Jenkins DP. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Jul;13 Suppl 3:S240-7.

Manns, B.; Tonelli, M.; Yilmaz, S.; Lee, H.; Laupland, K.; Klarenbach, S.; Radkevich, V.; Murphy, B. Establishment and Maintenance of Vascular Access in Incident Hemodialysis Patients: A Prospective Cost Analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 16, 201–209

Mascalchi M, Camiciottoli G, Diciotti S. Lung densitometry: why, how and when. *J Thorac Dis.* 2017 Sep;9(9):3319-3345.

Meinel FG, Graef A, Thierfelder KM, Armbruster M, Schild C, Neurohr C, Reiser MF, Johnson TR. Automated quantification of pulmonary perfused blood volume by dual-energy CTPA in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Rofo*. 2014 Feb;186(2):151-6.

Mohamed Hoesein FA, de Jong PA. Landmark papers in respiratory medicine: Automatic quantification of emphysema and airways disease on computed tomography. *Breathe (Sheff)*. 2016 Mar;12(1):79-81.

Mori, M.; Sakamoto, A.; Kawakami, R.; Sato, Y.; Jinnouchi, H.; Kawai, K.; Cornelissen, A.; Virmani, R.; Finn, A.V. Paclitaxel- and Sirolimus-coated Balloons in Peripheral Artery Disease Treatment: Current Perspectives and Concerns. *Vasc. Endovasc*.

Nishiyama KH, Saboo SS, Tanabe Y, Jasinowodolinski D, Landay MJ, Kay FU. Chronic pulmonary embolism: diagnosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Jun;8(3):253-271.

Rajan DK. Balloon angioplasty for low-flow access. *J Vasc Access*. 2015;16 Suppl 9:S66-7

Raymond TE, Khabbaza JE, Yadav R, Tonelli AR. Significance of main pulmonary artery dilation on imaging studies. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Dec;11(10):1623-32.

Roetker NS, Guo H, Ramey DR, McMullan CJ, Atkins GB, Wetmore JB. Hemodialysis Access Type and Access Patency Loss: An Observational Cohort Study. *Kidney Med*. 2022 Nov 5;5(1):100567

Rychlík, I.; Francová, L.; et al. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2022

Schmitz PG, McCloud LK, Reikes ST, Leonard CL, Gellens ME. Prophylaxis of hemodialysis graft thrombosis with fish oil: double-blind, randomized, prospective trial. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jan;13(1):184-190

Shenoy, S.; Allon, M.; Beathard, G.; Brouwer-Maier, D.; Dember, L.M.; Glickman, M.; Lee, C.; Litchfield, T.; Lok, C.; Huber, T.; et al. Clinical Trial End Points for Hemodialysis Vascular Access. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2018, 13, 490–494

Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Jul;169(1):79-82.

Speck, U.; Häckel, A.; Schellenberger, E.; Kamann, S.; Löchel, M.; Clever, Y.P.; Peters, D.; Scheller, B.; Trog, S.; Bettink, S. Drug Distribution and Basic Pharmacology of Paclitaxel/Resveratrol-Coated Balloon Catheters. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* 2018, 41, 1599–1610

Stern EJ, Swensen SJ, Hartman TE, Frank MS. CT mosaic pattern of lung attenuation: distinguishing different causes. *AJR Am J Roentgenol.* 1995 Oct;165(4):813-6.

Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:1070-7.

Teerapuncharoen K, Bag R. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Lung.* 2022 Jun;200(3):283-299. doi: 10.1007/s00408-022-00539-w. Epub 2022 May 29.

Tepe, G.; Gögebakan, O.; Redlich, U.; Tautenhahn, J.; Ricke, J.; Halloul, Z.; Meyer, D.-R.; Waliszewski, M.; Schnorr, B.; Zeller, T.; et al. Angiographic and Clinical Outcomes After Treatment of Femoro-Popliteal Lesions with a Novel Paclitaxel-Matrix-Coated Balloon Catheter. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* 2017, 40, 1535–1544

Thoo S, Wong T, Chong C, Lim W. Assessing Lung Parenchymal Enhancement on Dual-Energy CT Pulmonary Angiograms: Potential utility of dual-energy technique as an angiographic and parenchymal 'one-stop shop' in the initial workup of patients with pulmonary symptoms. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2022 Aug;66(5):599-602.

Trerotola, S.O.; Lawson, J.; Roy-Chaudhury, P.; Saad, T.F. Drug Coated Balloon Angioplasty in Failing AV Fistulas. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018, 13, 1215–1224

Trerotola, S.O.; Saad, T.F.; Roy-Chaudhury, P.; Lutonix AV Clinical Trial Investigators. The Lutonix AV Random-ized Trial of Paclitaxel-Coated Balloons in Arteriovenous Fistula Stenosis, 2-Year Results and Subgroup Analysis. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2020, 31, 1.e5–14

Tyagi R., Ahmed SS, Navuluri R, Ahmed O. Endovascular Arteriovenous Fistula Creation: A Review. *Semin Intervent Radiol.* 2021 Nov 24;38(5):518-522

Voorzaat, B.M.; Janmaat, C.J.; van der Bogt, K.E.; Dekker, F.W.; Rotmans, J.I. Patency Outcomes of Arteriovenous Fistulas and Grafts for Hemodialysis Access: A Trade-Off between Nonmaturation and Long-Term Complications. *Kidney360* 2020, 1, 916–924

Zeeshan Hameed, B. M., Milap Shah, and Bhaskar Somani. "ALARA: How to Reduce Radiation Exposure." *Minimally Invasive Percutaneous Nephrolithotomy*. Singapore: Springer Singapore, 2022. 37-49

Zhu, Z.-R.; Zou, L.; Xing, Y.; Tan, Y.-C.; Xu, G.-J.; He, Z.-J.; Cao, J.-Q.; Wu, J.-Y.; Liang, X.-X.; Zhang, H.-P.; et al. Predictors of primary patency after percutaneous balloon angioplasty for stenosis of Brescia-Cimino hemodialysis arteriovenous fistula. *Br. J. Radiol.* 2020, 93, 20190505



Article

Angioplasty of Dysfunctional Dialysis Fistula or Graft with Resveratrol-Excipient and Paclitaxel-Coated Balloon Improves Primary Patency Rates Compared to Plain Angioplasty Alone

Matej Novak ¹, Patrik Matras ¹, Jan Kavan ¹, Lukas Lambert ^{1,2} and Andrea Burgetova ^{1,*}

¹ Department of Radiology, First Faculty of Medicine, Charles University, 121 08 Prague, Czech Republic

² Faculty of Health Studies, Technical University Liberec, 461 17 Liberec, Czech Republic

* Correspondence: andrea.burgetova@vfn.cz; Tel.: +420-224-962-232

Abstract: In this prospective randomized single-blinded study (reg. ISRCTN11414306), 76 patients with a dysfunctional dialysis fistula or graft due to a single de novo or recurrent stenosis in the access circuit were randomized to receive either conventional PTA (POBA) as a standard of care ($n = 38$) or PTA + adjunctive PTA with a drug-coated (paclitaxel–resveratrol matrix) SeQuent[®] Please OTW balloon ($n = 38$, DCB). Patients were scheduled for follow-up PTA at 3, 6, 9, and 12 months. The time of clinically driven target-lesion reintervention rate (primary patency rate) after the index procedure was analyzed using the log-rank test. The primary patency rates at 12 months after the index procedure were 17% (DCB) vs. 11% (POBA). At 3 months, they were 87% vs. 74%, at 6 months they were 53% vs. 26%, and at 9 months they were 22% vs. 11%. The hazard ratio for DCB was 0.55 (95%CI 0.32 to 0.95). The median time needed for target-lesion reintervention was longer in the DCB group (181 days) than in the conventional PTA group (98 days, $p = 0.019$). We conclude that PTA with the paclitaxel–resveratrol drug-coated SeQuent[®] Please OTW balloon in patients with de novo or recurrent stenosis in dialysis arteriovenous fistulas or grafts prolongs the time needed for target lesion reintervention and improves primary patency rates in the first year after the index procedure.

Keywords: vascular access; hemodialysis; angioplasty; stenosis; drug-coated balloon; paclitaxel; resveratrol



Citation: Novak, M.; Matras, P.; Kavan, J.; Lambert, L.; Burgetova, A. Angioplasty of Dysfunctional Dialysis Fistula or Graft with Resveratrol-Excipient and Paclitaxel-Coated Balloon Improves Primary Patency Rates Compared to Plain Angioplasty Alone. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 7405. <https://doi.org/10.3390/jcm11247405>

Academic Editor: Kikuo Isoda

Received: 31 October 2022

Accepted: 12 December 2022

Published: 14 December 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Both arteriovenous fistulas (AVFs) and arteriovenous grafts (AVGs) are considered appropriate first-line vascular access routes for hemodialysis patients [1,2]. Both suffer from low primary patency rates. Turbulent flow through the anastomosis site of the vascular access and repeated cannulation lead to neointimal hyperplasia, stenosis, thrombosis, and finally a loss of function and abandonment.

Repeated secondary interventions, mostly percutaneous transluminal angioplasty (PTA), are successful in restoring flow with assisted patency rates of 71% in the first year [3]. Because the primary patency rates after conventional PTA remain disappointingly low due to early restenosis, attempts have been made to reduce the number of reinterventions required during the lifetime of the access, or to at least prolong the time between them [2]. Drug-coated balloon (DCB) catheters have the advantage of leaving nothing behind; therefore, they can be used even in locations where, due to anatomical and technical reasons, stents and stent grafts cannot—mainly in juxta-anastomotic lesions, cannulation segments, or highly mobile or tortuous segments of outflow veins [4].

Although DCBs with paclitaxel as a mitotic inhibitor of neointimal proliferation have been approved for clinical use, their advantage in failing dialysis access in the first year after the index procedure has been questioned [5,6]. Resveratrol is a grape polyphenol that diminishes inflammatory responses in the vessel wall [7]. Resveratrol-excipient and paclitaxel-coated DCBs are therefore expected to provide additional benefits [8].

The objective of this prospective randomized single-blinded trial was to assess the performance of a paclitaxel- and resveratrol-matrix-coated balloon angioplasty catheter (Sequent® Please OTW) in comparison with conventional PTA as the standard of care for dysfunctional AVFs or AVGs due to de novo stenosis or restenosis in the access circuit in terms of primary patency rates.

2. Materials and Methods

This study (reg. ISRCTN11414306) was conducted at a tertiary referral center for patients requiring long-term vascular access, mostly for hemodialysis. The study was approved by the Ethical Committee of the General University Hospital in Prague (reference number: 1440/18 S-IV). All patients were given detailed information about the study before signing the informed consent. This investigator-initiated study received no commercial support.

2.1. Trial Design

The trial was conducted as a single-center single-blinded prospective randomized clinical study comparing angioplasty with SeQuent® Please OTW (B. Braun Melsungen AG, Berlin, Germany) drug-coated balloon catheters (DCBs) with conventional PTA (“plain old balloon angioplasty”, POBA) as a standard of care in patients with failing AVFs or AVGs due to de novo or recurrent stenosis within the fistula circuit. Only the radiologist knew which balloon was to be used. The referring physician, the patient, and the radiologist performing the follow-up angiography were blinded. The study was designed to randomize 70 patients to achieve a power of 0.8 at a significance level of 0.05, with two equivalent study groups and a survival rate difference of 0.20.

2.2. Trial Population, Inclusion/Exclusion Criteria

Between October 2018 and October 2020, 76 participants were randomized (Figure 1). All patients were referred to our angiography department, either from a facility that provides them dialysis care or by a consultant vascular surgeon.

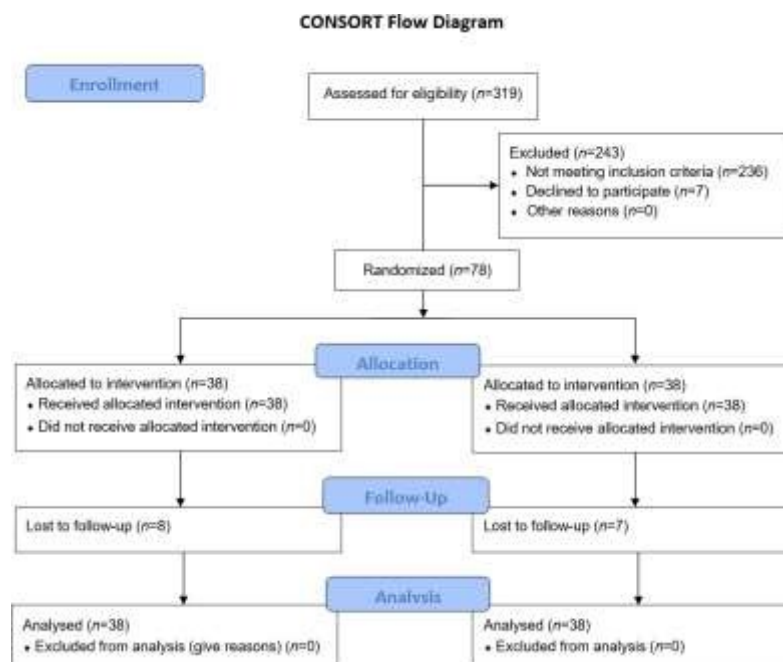


Figure 1. Consort Flow Diagram.

The inclusion criteria included the following: (i) age >18 years and life expectancy >1 year; (ii) clinically mature dialysis fistula (AVG or AVF) already used for hemodialysis with an adequate pump speed and dialysis efficacy for at least four consecutive sessions

with a two-needle technique; (iii) signs of fistula dysfunction (absent thrill, low flow, high venous pressure, high pulsatility, needling problems, abnormal pulsatility, abnormal auscultation, extremity edema, etc.); and (iv) hemodynamically significant (>50%) stenosis in the juxta-anastomotic or outflow vein of the AVF (excluding central veins defined as veins medial to the lateral margin of the first rib), or in the venous anastomosis, juxta-anastomotic segment, or outflow vein in the AVG (excluding central veins).

The exclusion criteria included the following: (i) access circuit thrombosis in the last year; (ii) history of graft infection; (iii) previous use of a drug-eluting balloon catheter in the access circuit; (iv) in-stent restenosis in a bare-metal or covered stent; (v) contraindications to angiography (e.g., severe contrast media allergy); and (iv) two or more distinct significant stenoses in the access circuit.

2.3. Trial Endpoints

The endpoint of the trial was the postinterventional target-lesion primary patency, defined as freedom from clinically driven target-lesion reintervention or thrombotic occlusion of the access circuit during the first 12 months after the index procedure [9]. Clinically driven target-lesion reintervention was characterized as either of the following: (i) angiographic stenosis of more than 50% and signs of fistula dysfunction (absent thrill, low flow, high venous pressure, high pulsatility, needling problems, abnormal pulsatility, abnormal auscultation, extremity edema, etc.); or (ii) stenosis of 70% and more, even without obvious clinical signs of fistula dysfunction.

2.4. Trial Device

Patients in the experimental arm of the study received treatment with the SeQuent Please OTW balloon catheter. The balloon was coated with a paclitaxel-resveratrol matrix (3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ and 0.9 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, respectively). Resveratrol (3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene) is a naturally occurring substance commonly found in berries, grapes, and peanuts that acts as an excipient that modulates an appropriate balance between drug adherence to the balloon surface and paclitaxel release [10]. Paclitaxel is a mitotic inhibitor that suppresses neointimal proliferation after an intimal injury during PTA [5].

2.5. Trial Procedure

All procedures were carried out in the tertiary vascular access center at the university hospital in the radiology angiography department by one of five board-certified radiologists, or by a senior resident under their direct supervision.

Every procedure started with access-circuit digital subtraction angiography (DSA), with a manual contrast injection through a cannula, which was either inserted in the arterial part of the AVG or directly into the brachial artery in the AVF under manual palpation guidance. The number of acquisitions and projections, as well as the contrast media volume and injection speed, were determined at the discretion of the radiologist.

When significant stenosis was identified, a short 6F sheath was introduced (under local anesthesia) into the access. A 0.035' guidewire was passed through the stenosis and predilation was performed with a standard or high-pressure balloon catheter with a vessel-to-balloon ratio of 1:1 and a balloon diameter of between 5 and 8 mm. Predilation was deemed successful if there was less than 30% residual stenosis and the absence of rupture or flow-limiting dissection. The balloon was then removed with the guidewire left in place.

Only after successful predilation were patients assigned to the experimental or control group by permuted block randomization. After that, every patient underwent another angioplasty, either by the same PTA catheter used for the predilation or by the experimental catheter, which involved insufflation to a nominal pressure of the catheter for 3 min (Figure 2). In the DCB group, the balloon length was selected to exceed the target lesion by approximately 10 mm at either end to ensure full coverage and to prevent a geographic mismatch.

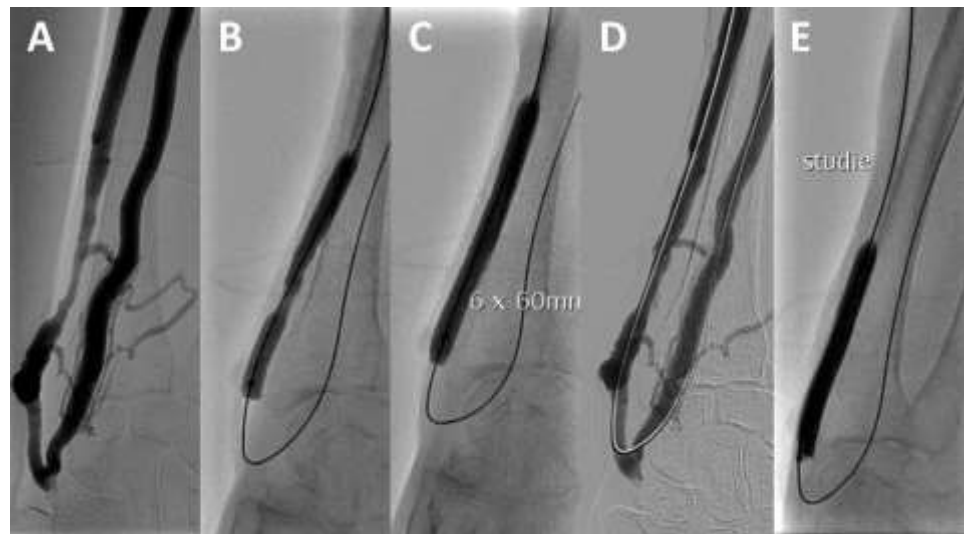


Figure 2. Index PTA in a patient from the DCB group: (A) angiography; (B,C) conventional PTA; (D) after PTA; (E) PTA with a drug-coated balloon (DCB) after randomization.

2.6. Follow-Up

After the index procedure, patients continued their antiplatelet or anticoagulation regimen without change. Follow-up angiographies were scheduled at 3, 6, 9, and 12 months. If the access circuit showed clinical or sonographic signs of dysfunction earlier than the scheduled follow-up, the patient was referred for angiography. DSA of the entire circuit was performed, and a reintervention was either performed or not according to the study protocol.

2.7. Cost Analysis

The cost of the initial procedure was calculated as the total reimbursement from the payer, including the cost of the materials and the cost of performing the procedure. In the DCB group, the additional DCB cost was included because it is recommended to perform POBA prior to the use of DCB.

2.8. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed in MedCalc (MedCalc bvba, Ostend, Belgium) and R (R Core Team, Vienna, Austria). The normality of continuous data was tested using the D'Agostino–Pearson omnibus test. Normally distributed data were compared using the *t*-test. Otherwise, the Mann–Whitney U-test was used. The F-test or χ^2 test was used to compare the dichotomous variables. Survival curves were plotted using the Kaplan–Meier estimator and compared using the log-rank test. A *p*-value below 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

Overall, 76 patients were randomized. Baseline patient data, their comorbidities, the type of access, the location of the target lesions, and other data are summarized in Table 1.

The two groups did not show any significant differences in the baseline data.

The primary patency rates (proportion \pm SE) 12 months after the index procedure were $17.4 \pm 7.5\%$ (DCB) vs. $11.0 \pm 5.9\%$ (POBA). At 3 months, they were $86.7 \pm 5.6\%$ vs. $74.2 \pm 7.4\%$, at 6 months they were $52.8 \pm 8.4\%$ vs. $25.6 \pm 7.9\%$, and at 9 months they were $21.8 \pm 8.1\%$ vs. $11.0 \pm 5.9\%$. The hazard ratio for DCB was 0.55 (95%CI 0.32 to 0.95). The median time needed for target lesion reintervention was longer in the DCB group (median = 181 days, 95%CI 156–91 days) than the POBA group (98 days, 95%CI 92–108 days, *p* = 0.019) (Figure 3). Three (8%) patients in the DCB group and two (5%, *p* = 1.0) patients in the POBA group developed total occlusion (thrombosis). The hazard ratio for DCB was 0.55 (95%CI 0.32 to 0.95). No adverse events were observed.

Table 1. Comparison of group characteristics between patients who were treated with drug-coated balloon angioplasty (DCB) and with conventional angioplasty (POBA).

	DCB Group (n = 38)	POBA Group (n = 38)	p
age	71 (IQR 65, 78)	69 (IQR 64, 76)	0.557
male sex	21 (55%)	18 (47%)	0.647
antiplatelet therapy	22 (58%)	26 (68%)	0.476
anticoagulation therapy	15 (39%)	12 (32%)	0.632
diabetes	25 (66%)	23 (61%)	0.812
ischemic heart disease	13 (34%)	13 (34%)	1.0
AVF	26 (68%)	28 (74%)	0.800
AVG	12 (32%)	10 (26%)	1.42
median time since access creation (years)	1.56 (IQR 0.89, 2.91)	1.42 (IQR 0.92, 2.74)	0.934
previous PTA on vascular access	29 (76%)	21 (82%)	0.779
stenosis location			0.687
graft	2 (5%)	1 (3%)	
outflow vein	11 (29%)	8 (21%)	
juxta-anastomotic outflow vein	21 (55%)	26 (68%)	
venous anastomosis	4 (11%)	3 (8%)	
balloon diameter			0.786
5 mm	5 (13%)	5 (13%)	
6 mm	18 (47%)	21 (52%)	
7 mm	12 (32%)	10 (26%)	
8 mm	3 (8%)	2 (5%)	
degree of stenosis	67% ± 11%	69% ± 10%	0.360

DCB, drug-coated balloon; POBA, conventional angioplasty; AVF, arteriovenous fistula; AVG, arteriovenous graft; 95%CI, 95% confidence interval; IQR, interquartile range.

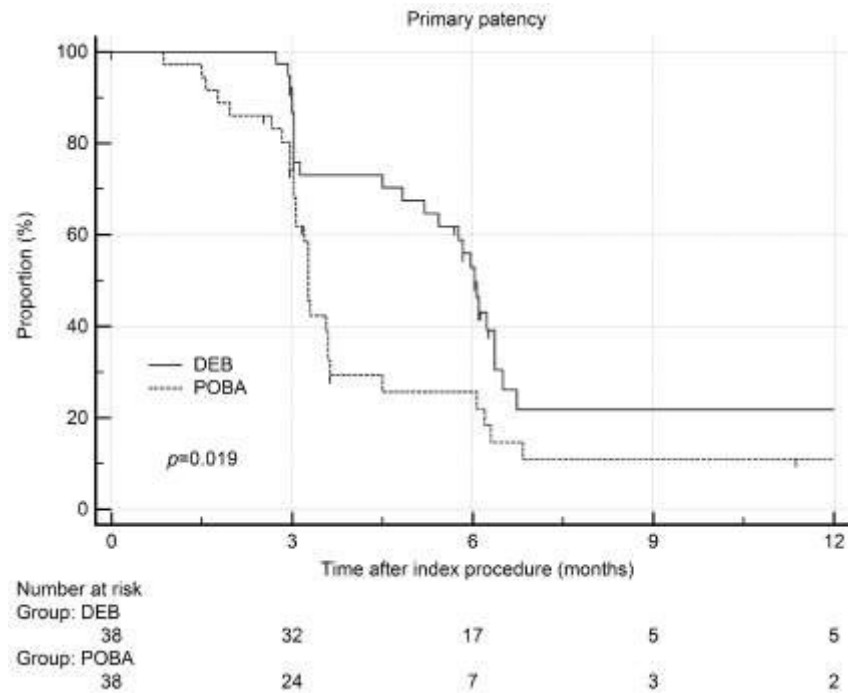


Figure 3. Comparison of primary patency rates after index procedure between patients with conventional angioplasty (POBA) and drug-coated balloon (DCB) on a Kaplan–Meier plot.

The total cost of the index procedure in the POBA group was USD 1613 (USD 16.50 per day). The additional cost of the DCB was USD 518. Therefore, in the DCB group, the cost of the initial procedure was increased by 32% (USD 2131 USD, USD 11.80/day).

4. Discussion

This study shows that treatment of failing AVFs or AVGs with resveratrol-excipient and paclitaxel DCB improves primary patency rates compared to conventional angioplasty alone. The use of this DCB prolongs the time needed for reintervention.

The deteriorating function of vascular accesses over time and, ultimately, their failures contribute significantly to the morbidity of patients and healthcare system costs [11]. Primary AVF patency rates are low at 51% in the first year. Secondary interventions result in assisted patency (time needed for intervention to maintain or reestablish patency, or to access thrombosis) rates of 78% [12,13]. AVGs have 1-year primary patency rates of 47% and assisted patency rates of 67% [13].

Although the assisted patency rates of AVFs and AVGs are comparable, AVGs require more interventions to maintain usability for hemodialysis [13]. Fistulas tend to develop stenosis most commonly at the juxta-anastomotic site and the outflow vein, while grafts are more likely to develop at the venous anastomosis and the juxta-anastomotic vein [14]. These lesions also represent the majority of the lesions in our study.

Balloon catheter angioplasty, or high-pressure angioplasty, remains the gold standard intervention for a failing fistula when normal-pressure PTA is unsuccessful [1]. However, the primary patency of lesions treated with angioplasty remains disappointingly low at 20–40% in the first year [15,16].

Attempts have been made to prolong the time needed for subsequent intervention using technology that has proven effective in treating peripheral artery disease. Although bare-metal stents show some promise, they have been outperformed by covered stents and new guidelines do not recommend their use [1,17]. Covered stents show very good results in anastomotic stenoses in AVGs and in stent restenosis; however, their use in juxta-anastomotic and cannulation segments (which in AVF are segments where stenoses develop the most) is limited due to anatomical and practical reasons. DCBs with paclitaxel have the advantage of leaving nothing behind.

Paclitaxel is a plant-derived taxine alkaloid. It stabilizes microtubule polymers, prevents their disassembly, and therefore blocks mitosis and inhibits smooth-muscle-cell proliferation, limiting intimal hyperplasia. The highly lipophilic nature of paclitaxel yields passive absorption through the cell membranes and a prolonged effect inside the vessel wall [18]. To facilitate its delivery to the vessel wall, a hydrophilic excipient must be used. Nowadays, over ten different drug-eluting angioplasty catheters are available, and each has its own excipient formula. There are also several types of paclitaxel (crystalline and amorphous), and DCBs can have a mixture of them. Paclitaxel doses range from 2 to 3.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mm}^{-2}$ of the balloon surface [19]. All these variables lead to the fact that we cannot reliably extrapolate results from one DCB to another and treat them as one group, but evidence must be gathered for each catheter system separately.

The superiority of DCBs in the treatment of peripheral arterial disease compared to POBA has been confirmed in five pivotal randomized controlled trials (RCTs) and drug-eluting technology has almost become a standard of care [20]. The benefit of DCBs in AVFs and AVGs remains controversial. One of the first RCTs by Katsanos et al., published in 2012, showed improved patency rates after DCB angioplasty compared to POBA in failing AVFs and AVGs after 6 months [21]. On the other hand, the first large-scale RCT by Trerotola et al., published in 2018, failed to show a benefit of DCBs at a pre-specified time point of 180 days [22].

An umbrella review by Lazarides et al., published in 2021, showed only a modest benefit of DCBs [23]. A meta-analysis by Chen et al. analyzing more than a thousand patients demonstrated better primary patency rates with DCBs [24]. However, a meta-analysis by Luo et al. in 2022 failed to confirm the benefit of DCBs [5]. What all published

studies agree on is the safety of DCBs in the hemodialysis population with no signal of short- or mid-term safety concerns [24–26].

In our study, patients treated with DCBs had better primary patency rates compared to patients treated with POBA. The median time needed for lesion reintervention in the DCB group was 181 days compared to the POBA group which was 98 days. The majority of lesions in our study were located in the juxta-anastomotic region and in the venous anastomosis, where the role of intimal hyperplasia is most pronounced. To reduce procedural differences between the groups, randomization was performed only after successful predilation. In the control group, a second angioplasty was also performed with the same balloon used for the predilation after its withdrawal and reinsertion over the guidewire.

Although the use of a DCB was associated with the additional cost of the device, the difference in the median time to the endpoint between the POBA and the DCB groups resulted in lower costs in the maintenance of the patency per time unit in the DCB group. This difference may be higher in countries where the reimbursement for performing the procedure is higher relative to the cost of the material.

Primary patency rates in the POBA group were lower than reported in the literature but are consistent with previous studies by our group [15–17]. Our center serves as a tertiary center for vascular accesses and there is a higher concentration of patients with accesses that have a complicated course. In addition, in the context of a prospective study, the vascular access is more consistently monitored for signs of dysfunction and interventions are performed early, which may artificially reduce the primary patency rate (but to the same extent in both groups).

This study has several limitations. First, it is a single-center study conducted in a tertiary care center with a selected population with a possible bias toward more complicated patients. On the other hand, the close collaboration of all interventional radiologists and their expertise in the treatment of vascular accesses ensured that all procedures were performed in a similar manner, which cannot always be guaranteed in multicenter studies. Second, the study is single-blinded because the appearance of DCBs and plain POBA balloon is different. Third, the study groups consisted of both AVFs and AVGs with lesions in different parts of the circuit, making the study sample heterogeneous. Fourth, due to predilation of the stenotic segment with a plain PTA balloon, the drug delivery to the vessel may not have been as efficient as it would have been with primary PTA with DCBs. Finally, this study did not collect any quantitative data on the clinical performance of vascular access.

5. Conclusions

This study showed that the treatment of failing AVFs or AVGs with a resveratrol-excipient and paclitaxel-coated balloon improves primary patency rates compared to conventional angioplasty alone. The use of this DCB prolongs the time needed for reintervention.

Author Contributions: Conceptualization, M.N., P.M., J.K.; methodology, M.N., P.M., J.K.; formal analysis, P.M., L.L., A.B.; investigation, P.M., J.K.; writing—original draft preparation, P.M., L.L., A.B.; writing—review and editing, all authors; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was supported by the institutional funding of Charles University, Prague (Cooperatio, Medical Diagnostics and Basic Medical Sciences; UNCE 204065).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethical Committee of the General University Hospital in Prague (reference number: 1440/18 S-IV).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data from the study are available upon reasonable request from the corresponding author.

Acknowledgments: We thank the referring nephrology and dialysis departments for their cooperation in the management of the patients.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Lok, C.E.; Huber, T.S.; Lee, T.; Shenoy, S.; Yevzlin, A.S.; Abreo, K.; Allon, M.; Asif, A.; Astor, B.C.; Glickman, M.H.; et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am. J. Kidney Dis.* **2020**, *75*, S1–S164. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Lawson, J.H.; Niklason, L.E.; Roy-Chaudhury, P. Challenges and novel therapies for vascular access in haemodialysis. *Nat. Rev. Nephrol.* **2020**, *16*, 586–602. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Al-Jaishi, A.A.; Oliver, M.J.; Thomas, S.M.; Lok, C.E.; Zhang, J.C.; Garg, A.X.; Kosa, S.D.; Quinn, R.R.; Moist, L.M. Patency Rates of the Arteriovenous Fistula for Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* **2014**, *63*, 464–478. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Han, A.; Park, T.; Kim, H.J.; Min, S.; Ha, J.; Min, S.-K. Editor's Choice—Paclitaxel Coated Balloon Angioplasty vs. Plain Balloon Angioplasty for Haemodialysis Arteriovenous Access Stenosis: A Systematic Review and a Time to Event Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2021**, *62*, 597–609. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Luo, C.; Liang, M.; Liu, Y.; Zheng, D.; He, Q.; Jin, J. Paclitaxel coated balloon versus conventional balloon angioplasty in dysfunctional dialysis arteriovenous fistula: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren. Fail.* **2022**, *44*, 155–170. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Lookstein, R.A.; Haruguchi, H.; Ouriel, K.; Weinberg, I.; Lei, L.; Cihlar, S.; Holden, A. Drug-Coated Balloons for Dysfunctional Dialysis Arteriovenous Fistulas. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 733–742. [[CrossRef](#)]
7. Kamann, S.; Haase, T.; Stolzenburg, N.; Löchel, M.; Peters, D.; Schnorr, J. Resveratrol-Coated Balloon Catheters in Porcine Coronary and Peripheral Arteries. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 2285. [[CrossRef](#)]
8. Speck, U.; Häckel, A.; Schellenberger, E.; Kamann, S.; Löchel, M.; Clever, Y.P.; Peters, D.; Scheller, B.; Trog, S.; Bettink, S. Drug Distribution and Basic Pharmacology of Paclitaxel/Resveratrol-Coated Balloon Catheters. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* **2018**, *41*, 1599–1610. [[CrossRef](#)]
9. Shenoy, S.; Allon, M.; Beathard, G.; Brouwer-Maier, D.; Dember, L.M.; Glickman, M.; Lee, C.; Litchfield, T.; Lok, C.; Huber, T.; et al. Clinical Trial End Points for Hemodialysis Vascular Access. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2018**, *13*, 490–494. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Tepe, G.; Gögebakan, O.; Redlich, U.; Tautenhahn, J.; Ricke, J.; Halloul, Z.; Meyer, D.-R.; Waliszewski, M.; Schnorr, B.; Zeller, T.; et al. Angiographic and Clinical Outcomes After Treatment of Femoro-Popliteal Lesions with a Novel Paclitaxel-Matrix-Coated Balloon Catheter. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* **2017**, *40*, 1535–1544. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Manns, B.; Tonelli, M.; Yilmaz, S.; Lee, H.; Laupland, K.; Klarenbach, S.; Radkevich, V.; Murphy, B. Establishment and Maintenance of Vascular Access in Incident Hemodialysis Patients: A Prospective Cost Analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2004**, *16*, 201–209. [[CrossRef](#)]
12. Ayez, N.; Fioole, B.; Aarts, R.A.; van den Dorpel, M.A.; Akkersdijk, G.P.; Dinkelman, M.K.; de Smet, A.A. Secondary interventions in patients with autologous arteriovenous fistulas strongly improve patency rates. *J. Vasc. Surg.* **2011**, *54*, 1095–1099. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Voorzaat, B.M.; Janmaat, C.J.; van der Bogt, K.E.; Dekker, F.W.; Rotmans, J.I. Patency Outcomes of Arteriovenous Fistulas and Grafts for Hemodialysis Access: A Trade-Off between Nonmaturation and Long-Term Complications. *Kidney360* **2020**, *1*, 916–924. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. MacRae, J.M.; Dipchand, C.; Oliver, M.; Moist, L.; Lok, C.; Clark, E.; Hiremath, S.; Kappel, J.; Kiaii, M.; Luscombe, R.; et al. Arteriovenous Access Failure, Stenosis, and Thrombosis. *Can. J. Kidney Health. Dis.* **2016**, *3*, 1–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Zhu, Z.-R.; Zou, L.; Xing, Y.; Tan, Y.-C.; Xu, G.-J.; He, Z.-J.; Cao, J.-Q.; Wu, J.-Y.; Liang, X.-X.; Zhang, H.-P.; et al. Predictors of primary patency after percutaneous balloon angioplasty for stenosis of Brescia-Cimino hemodialysis arteriovenous fistula. *Br. J. Radiol.* **2020**, *93*, 20190505. [[CrossRef](#)]
16. Kim, W.S.; Pyun, W.B.; Kang, B.C. The Primary Patency of Percutaneous Transluminal Angioplasty in Hemodialysis Patients With Vascular Access Failure. *Korean Circ. J.* **2011**, *41*, 512–517. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Kavan, J.; Kudlicka, J.; Malik, J.; Chytilova, E.; Lambert, L.; Slavikova, M.; Matras, P.; Burgetova, A. Treatment of failing arterio-venous dialysis graft by angioplasty, stent, and stent graft, Two-years analysis of patency rates and cost-effectiveness. *Exp. Ther. Med.* **2019**, *18*, 4144–4150. [[CrossRef](#)]
18. Kolodgie, F.D.; Pacheco, E.; Yahagi, K.; Mori, H.; Ladich, E.; Virmani, R. Comparison of Particulate Embolization after Femoral Artery Treatment with IN.PACT Admiral versus Lutonix 035 Paclitaxel-Coated Balloons in Healthy Swine. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **2016**, *27*, 1676–1685.e2. [[CrossRef](#)]
19. Mori, M.; Sakamoto, A.; Kawakami, R.; Sato, Y.; Jinnouchi, H.; Kawai, K.; Cornelissen, A.; Virmani, R.; Finn, A.V. Paclitaxel- and Sirolimus-coated Balloons in Peripheral Artery Disease Treatment: Current Perspectives and Concerns. *Vasc. Endovasc. Rev.* **2021**, *4*, e03. [[CrossRef](#)]
20. Caradu, C.; Lakhli, E.; Colacchio, E.C.; Midy, D.; Bérard, X.; Poirier, M.; Ducasse, E. Systematic review and updated meta-analysis of the use of drug-coated balloon angioplasty versus plain old balloon angioplasty for femoropopliteal arterial disease. *J. Vasc. Surg.* **2019**, *70*, 981–995.e10. [[CrossRef](#)]

21. Katsanos, K.; Karnabatidis, D.; Kitrou, P.; Spiliopoulos, S.; Christeas, N.; Siablis, D. Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. plain balloon dilation for the treatment of failing dialysis access, 6-month interim results from a prospective randomized controlled trial. *J. Endovasc. Ther.* **2012**, *19*, 263–272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Trerotola, S.O.; Lawson, J.; Roy-Chaudhury, P.; Saad, T.F. Drug Coated Balloon Angioplasty in Failing AV Fistulas. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2018**, *13*, 1215–1224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Lazarides, M.K.; Christaina, E.; Antoniou, G.A.; Argyriou, C.; Trypsianis, G.; Georgiadis, G.S. Plain versus paclitaxel-coated balloon angioplasty in arteriovenous fistula and graft stenosis, An umbrella review. *J. Vasc. Access.* **2021**, *23*, 981–988. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Chen, X.; Liu, Y.; Wang, J.; Zhao, J.; Singh, N.; Zhang, W.W. A systematic review and meta-analysis of the risk of death and patency after application of paclitaxel-coated balloons in the hemodialysis access. *J. Vasc. Surg.* **2020**, *72*, 2186–2196.e3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Dinh, K.; Limmer, A.M.; Paravastu, S.C.V.; Thomas, S.D.; Bennett, M.H.; Holden, A.; Schneider, P.A.; Varcoe, R.L. Mortality After Paclitaxel-Coated Device Use in Dialysis Access, A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Endovasc. Ther.* **2019**, *26*, 600–612. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Trerotola, S.O.; Saad, T.F.; Roy-Chaudhury, P.; Lutonix AV Clinical Trial Investigators. The Lutonix AV Random-ized Trial of Paclitaxel-Coated Balloons in Arteriovenous Fistula Stenosis, 2-Year Results and Subgroup Analysis. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **2020**, *31*, 1.e5–14.e5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



Semi-automatic quantification of mosaic perfusion of lung parenchyma and its correlation with haemodynamic parameters in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension



V. Cerny^{a,*}, J. Pagac^a, M. Novak^a, P. Jansa^b

^a Department of Radiology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, U Nemocnice 2, 128 08 Prague, Czech Republic

^b 2nd Department of Medicine/Department of Cardiovascular Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, U Nemocnice 2, 128 08 Prague, Czech Republic

article information

Article history:

Received 7 February 2023

Received in revised form

18 June 2023

Accepted 10 August 2023

AIM: To investigate the feasibility of semiautomatic quantification of mosaic perfusion and the associations between mosaic perfusion on computed tomography (CT; the ratio of hypoperfused parenchyma to the whole lung volume) and haemodynamic parameters through linear regression analysis.

MATERIALS AND METHODS: Fifty-eight consecutive patients (mean age 66 years, 28 females) diagnosed with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in General University Hospital, Prague, in 2021 were evaluated retrospectively and underwent both right heart catheterisation and CT pulmonary angiography. The parameters derived from the CT examinations were correlated with the recorded haemodynamic parameters.

RESULTS: A method was developed for semiautomatic detection of hypoperfused tissue from CT using widely available software and a statistically significant correlation was found between the proportion of hypoperfused parenchyma and the mean pulmonary artery pressure (mPAP; R^2 0.22; $p < 0.01$) and pulmonary vascular resistance (PVR; R^2 0.09; $p < 0.05$).

CONCLUSIONS: The developed method facilitates the quantification of mosaic perfusion, which is associated with important haemodynamic parameters (mPAP and PVR) in patients with CTEPH.

© 2023 Published by Elsevier Ltd on behalf of The Royal College of Radiologists.

* Guarantor and correspondent: V. Cerny, Department of Radiology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, U Nemocnice 2, 128 01 Prague 2, Czech Republic. Tel.: +420 22496 2232.

E-mail address: vladimir.cerny@vfn.cz (V. Cerny).

Introduction

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare progressive disease, most often resulting from incomplete resolution of acute pulmonary emboli. Approximately 0.6–4.4% of patients with acute pulmonary embolism will develop CTEPH.¹ Imaging, such as computed tomography (CT) pulmonary angiography (CTPA), is pivotal in the diagnosis and management of patients with CTEPH. CTPA images are evaluated for arterial narrowing, stenosis, dilatation, intraluminal webs, and bands; this information can be used as a roadmap for planning pulmonary endarterectomy.² Mosaic perfusion is a very important feature on CT of the lung parenchyma in patients with CTEPH. This term describes regional differences in lung parenchyma density between regions affected by oligoemia (resulting in hypoattenuating parenchyma) and those with normal perfusion or compensatory hyperemia (resulting in hyperattenuating parenchyma). The arteries in the affected hypoattenuating regions are of small caliber, whereas in normal lung regions, the arteries are of normal caliber or slightly enlarged.³

Right heart catheterisation remains the reference standard in the evaluation of haemodynamic parameters. The possibility to predict haemodynamic parameters based on the findings of non-invasive imaging studies in CTEPH is not yet completely understood.⁴ The present study (i) explored the possibility of semiautomatic quantification of the proportion of hypoattenuating parenchyma in the total lung volume and (ii) analysed the associations between this proportion and haemodynamic parameters.

Materials and methods

Study cohort

All consecutive patients diagnosed with CTEPH in General University Hospital, Prague, between 1 January 2021, and 31 December 2021 were evaluated retrospectively. The inclusion criteria were undergoing both right heart catheterisation and CTPAP, the time difference between the two procedures of ≤ 30 days, final clinical diagnosis of CTEPH (based on all available data including right heart catheterisation results, ventilation-perfusion scan findings, CTPA findings). An incomplete diagnostic protocol was the only exclusion criterion; lower-quality CT images and the presence of lung emphysema or interstitial lung disease were not considered exclusion criteria.

Signed informed consent was obtained from all patients in a format standardised by General University Hospital. This investigation conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee (decision number 23/22 S-IV).

Right heart catheterisation

Haemodynamic parameters were evaluated during the right heart catheterisation as follows: right atrial pressure

(RAP), pulmonary artery pressure (systolic, diastolic, mean [mPAP]) and pulmonary arterial wedge pressure (PAWP) obtained after catheter balloon inflation at the end of expiration; cardiac output (CO) was measured using thermodilution with cold saline. Based on these values, the cardiac index (CI) and pulmonary vascular resistance (PVR) were calculated as follows:

$$\text{PVR} = \frac{1}{4} (\text{mPAP} - \text{PAWP}) / \text{CO}$$

$$\text{CI} = \frac{1}{4} \text{CO} / \text{BSA} \text{ (body surface area)}$$

Imaging protocol

CT was performed using a Siemens Somatom Force CT system (Siemens, Erlangen, Germany). The CTPA protocol used bolus tracking to ensure optimal contrast opacification of the pulmonary arteries. Sixty millilitres of iomeron 350 was injected intravenously using an automatic injector (CT Motion XD 8000, Ulrich GmbH, Ulm, Germany), followed by a saline flush with 40 ml of saline. Scanning was done during deep inspiration, using the dual-energy scanning protocol. The obtained data were reconstructed in both 90 kV and 150 Sn kV energy levels and a mixed image (using the FAST DE reconstruction feature in the software provided by the CT manufacturer) was created with 0.6 mm section thickness with no gaps. Multiplanar reconstructions were performed with a section thickness of 5 mm in all three orthogonal planes.

Image analysis

Only the 0.6 mm mixed FAST DE images were used for this analysis; the dual-energy data were not used in this study. The analysis was done in two separate steps. In the first part of the analysis, the images were analysed by an experienced radiologist (10 years of experience with CTEPH evaluation) using the Philips IntelliSpace Portal v. 10.1 using the CT Viewer application. Multiple CT parameters were evaluated: the width of the main pulmonary artery (mPA), the ratio of the diameter of mPA to that of the ascending aorta (rPA), the ratio of segmental arteries to the corresponding bronchi in segments 3 and 10 in both lungs, the number of lung lobes with subpleural residues of lung infarcts, the presence of bronchiectasis, right ventricular dilatation and hypertrophy, bowing of the interventricular septum, dilatation of the inferior vena cava, reflux of the contrast media into the inferior vena cava and hepatic veins, the presence of pericardial effusion, and of ascites.

Most of the parameters were evaluated from the axial 0.6 mm sections. For some parameters, the plane of view was adjusted accordingly (e.g., coronal, sagittal, oblique).

The second part of the analysis was done using the Lung Density Analysis tool in the "COPD Evaluation" module of the Philips IntelliSpace Portal v. 10.1. This module was used to segment the hypoperfused areas of the lung (Figs 1 and 2). The threshold parameters for the evaluation were set to standardised values (min $\geq 1,024$ HU, max ≤ 870 HU) and the

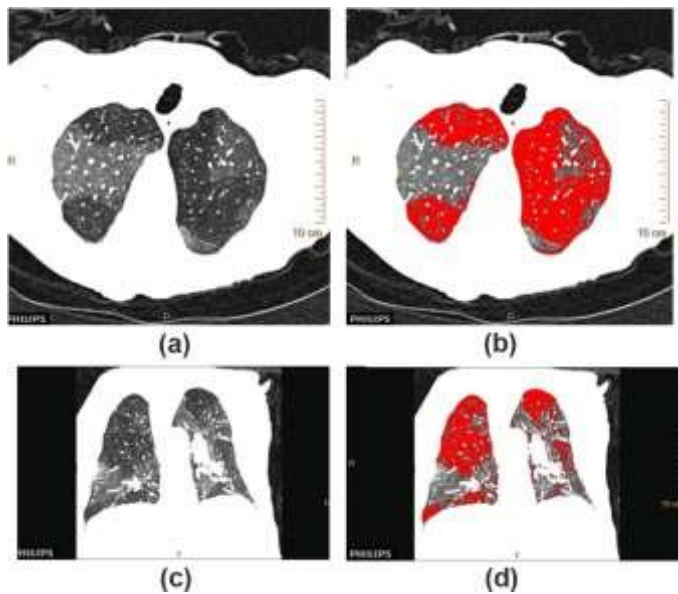


Figure 1 Mosaic perfusion. (a) Axial CT section showing the typical mosaic perfusion of the lung parenchyma, with the caliber of vessels in hypodense areas decreased. (b) The same axial CT section with colour overlay. Hypodense areas of the lung parenchyma are segmented in red. (c) Coronal plane showing mosaic perfusion in the same patient. (d) Coronal plane with colour overlay.

relative volume of the low-attenuation parenchyma (RLAP, i.e., the proportion of the parenchyma with attenuation within the set interval within the total lung parenchyma) was calculated. All CT images were then verified visually and where the automatic detection was deemed unsatisfactory, the threshold values were set individually and the relative volume of low-attenuation parenchyma was recalculated automatically using these adjusted values. This was done by two readers (V.C. and J.P.) with 9 and 2 years of experience, respectively, in evaluating CT examinations of patients with CTEPH.

Radiation dose

The radiation dose was estimated from the dose-length product (DLP) using the formula $E = k \times DLP$. For the chest CT, the k coefficient was 0.014.⁵

Statistical analysis

Data are presented as mean (SD) for continuous normally distributed variables, median and interquartile range (25e75th percentile) for continuous non-normally distributed variables, and frequencies (relative frequencies) for categorical variables. Normality was tested using the KolmogoroveSmirnov test. All analyses were performed in RealStatistics (<https://www.real-statistics.com>).

The multivariable linear regression used ln mPAP as the response variable and four CT parameters as explanatory variables: the diameter of the pulmonary artery (mPAD), ratio between pulmonary trunk and ascending aorta (PAR), average ratio between segmental artery and bronchus (ABR), and low attenuation volume ratio (RLAP).

The regression formula for the multivariable model was:

$$\ln \text{mPAP} = \mathbf{b} + \mathbf{u} * \text{mPAD} + \mathbf{s} * \text{PAR} + \mathbf{r} * \text{ABR} + \mathbf{s} * \text{RLAP}$$

The optimal values of the regression parameters \mathbf{b} , \mathbf{u} , \mathbf{s} , \mathbf{r} , \mathbf{s} were found by using the least square method.

In addition, univariable regression models were constructed using each of the evaluated CT parameters as explanatory variable and the pulmonary vascular resistance PVR as the response variable. The linear regression formula is

$$\text{PVR} = \mathbf{b} + \mathbf{x} * \mathbf{x}$$

where \mathbf{b} and \mathbf{x} are the regression coefficients and \mathbf{x} is the value of the respective CT parameter.

Both intra- and interobserver variability in the segmentation process was evaluated for the whole study population. To assess intraobserver variability, one of the readers performed a second reading of all examinations 8 months

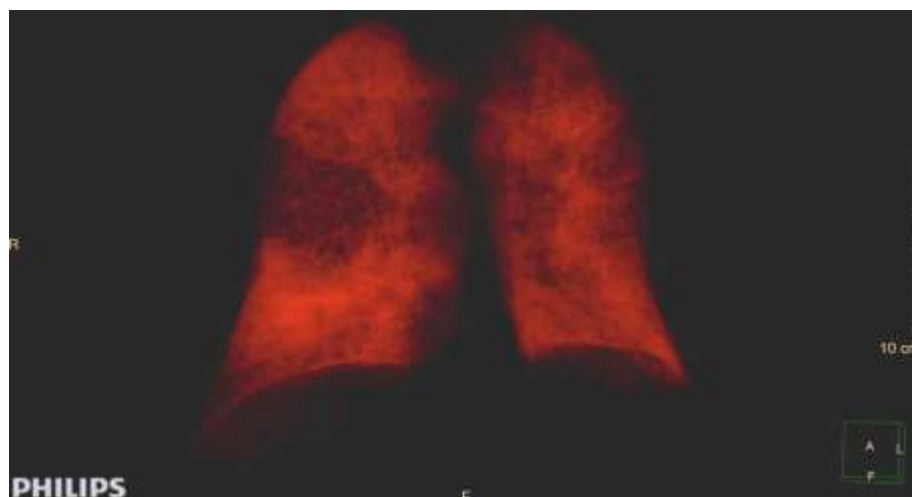


Figure 2 Three-dimensional representation of the mosaic perfusion quantification based on CTPA imagery. Red areas represent normal parenchyma, dark areas the hypoperfused lung regions.

after the first one. Interobserver variability was from the readings of both assessors. Both intra- and interobserver variability were evaluated using the intraclass correlation coefficient (ICC) with a 95% confidence interval (CI).

Results

In 2021, 61 patients were diagnosed with CTEPH, of which 58 met the inclusion criteria. The mean age was 66 years, standard deviation (SD) 11; 48% of the patients were women, mPAP mean (SD) mPAP 40 mmHg (11.1 mmHg) and mean (SD) PVR 7 WU (4.2 WU). [Table 1](#) presents overall demographic and laboratory descriptors of our study cohort, all haemodynamic parameters measured during right heart catheterisation are listed in [Table 2](#).

CT parameters and their relation with haemodynamic parameters

The estimated mean radiation dose from the CTPA was 2.1 mSv (SD 0.8 mSv). The mean pulmonary artery diameter was 31.8 mm (SD 11.2 mm). The mean relative volume of the hypoperfused parenchyma was 36% (SD 5.4%). CT-derived parameters describing the study cohort are summarised in [Table 3](#).

The standardised threshold values in the Lung Density Analysis tool led to correct identification only in 10 out of 58 patients; in the remaining 48, the values were changed manually after visual verification. The minimal threshold value of $\leq 1,024$ HU was not changed in any of the patients; however, the mean maximum threshold value for the whole study cohort was ≤ 869 HU, and the standard deviation (SD) was 28 HU.

The ICC for interobserver variability was 0.91 (95% CI: 0.87–0.95) and the ICC for intraobserver variability was 0.90 (95% CI: 0.86–0.94). The key variables, PVR and RLAP, were normally distributed. The multivariable linear regression was statistically significant (R^2 0.22, $p < 0.01$, [Table 4](#)). Where the linear regression between PVR and CT parameters is concerned, a statistically significant result ($p = 0.02$, [Table 5](#)) was detected only for RLAP calculated from visually verified thresholds, see [Fig 3](#). When the standard threshold values ($\leq 1,024$ HU to ≤ 870 HU) were used, the linear regression was not statistically significant ($p = 0.06$). There was no statistically significant correlation between the other evaluated CT parameters and PVR.

Discussion

The present study analysed the possibility of automatic quantification of mosaic perfusion represented by relative low-attenuation parenchyma volume (RLAP) from CT imagery and to evaluate the associations between this value and haemodynamic parameters.

The software used was originally developed to quantify the extent of lung emphysema and is widely available.⁶ Similar software modules are available from other vendors as well. The standardised threshold values of lung parenchyma density (minimum $\leq 1,024$ HU to maximum

Table 1
Demographic, clinical and laboratory findings.

Number of subjects	58
Women	28 (48%)
Age (years)	66 (11)
Height (cm)	171 (9)
Weight (kg)	87 (17)
BSA (m ²)	2.0 (0.2)
BMI (kg/m ²)	29.6 (5.0)
Creatinine concentration (mmol/l)	91 (9)
proBNP concentration (ng/l)	667 (198e2,201)
6MWD (m)	379 (133)
Multiple episodes of pulmonary embolism	15 (26%)
NYHA function class	II 11 (19%); III 45 (78%); IV 2 (3%)

Variables are expressed as mean (SD), median and interquartile range (25th–75th percentile) or as an absolute and relative frequency. 6MWD, 6 minutes walking distance; BMI, body mass index; BSA, body surface area; NYHA, New York Heart Association; proBNP, pro-brain natriuretic peptide.

≤ 870 HU) used for analysis were chosen based on previous studies of normal lung parenchyma density^{7,8}; however, for various reasons (e.g., the depth of inspiration, patient's inability to hold breath, anterior or posterior location, lung emphysema, interstitial disease, obesity), the density of lung tissue unaffected by CTEPH can vary among patients and time points.⁹ Moreover, the administration of iodine contrast media can affect (increase) lung parenchyma density.¹⁰ Therefore, the maximum threshold value was adjusted in 48 out of 58 patients; however, this adjustment is very simple and allows fast and accurate quantification of the hypoperfused tissue.

Interestingly, the average maximum threshold value after individualised setting for the total cohort was ≤ 869 HU, while the originally set standard maximum threshold value was ≤ 870 HU. This difference is negligible; however, the fact that the single preset threshold did not yield satisfactory results underlines the necessity for individualised approach.

Table 2
Haemodynamic parameters.

RAP (mmHg)	7.5 (4.9)
mPAP (mmHg)	40 (11.1)
sPAP (mmHg)	66.7 (20.2)
dPAP (mmHg)	24 (8)
PAWP (mmHg)	9.7 (4.7)
CO (l/min)	4.7 (1.2)
CI (L/min/m ²)	2.4 (0.6)
HR (beats per minute)	71 (11.8)
SBP (mmHg)	151.5 (20.4)
DBP (mmHg)	77.1 (12)
PVR (WU)	7.0 (4.2)

Variables are expressed as means and standard deviations or median and interquartile range (25th–75th percentile). CI, indexed cardiac output; CO, cardiac output; DBP, diastolic blood pressure; dPAP, diastolic pulmonary artery pressure; HR, heart rate; mPAP, mean pulmonary artery pressure; PAWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RAP, right atrial pressure; SBP, systolic blood pressure; sPAP, systolic pulmonary artery pressure; WU, Wood unit.

Table 3
Computed tomography parameters.

Ratio of hypoperfused parenchyma (%)	31.8 (11.2)
mPA diameter (mm)	36 (5.4)
rPA	1 (0.1)
Average segmental bronchus to artery ratio	1.3 (0.1)
Patients with lung emphysema	10 (17%)
Patients with UIP pattern	1 (2%)
Patients with postinfarction residues	48 (83%)
Lobes with postinfarction residues	1.5 (1e3)
Bronchiectasis	1 (2%)
RV dilatation	25 (43%)
RV hypertrophy	47 (81%)
Bowing of interventricular septum	31 (53%)
Dilatation of inferior vena cava	10 (17%)
Contrast media reflux into inferior vena cava	23 (39%)
Pericardial effusion	10 (17%)
Ascites	2 (3%)

Variables are expressed as mean (SD), median and interquartile range (25th–75th percentile), or as a number and percentage of subjects.

mPA, main pulmonary artery; rPA, ratio of the diameter of the main pulmonary artery and of the ascending aorta; RV, right ventricle; UIP, usual interstitial pneumonia.

The present results are consistent with other studies^{11,12} in which the mPA and rPA diameters are known to correlate well with mPAP. The present results of the ratio of hypoperfused parenchyma are compatible with results derived from magnetic resonance lung perfusion by Braams *et al.*¹³ In their study of 21 patients with CTEPH, the mean pulmonary hypoperfusion was 29% (9%); in the present study, the mean ratio of hypoperfused parenchyma was 31% (11%). In another study, Derlin *et al.*¹⁴ quantified the perfused lung volume using hybrid single-photon-emission tomography and found a statistically significant inverse correlation between the perfused lung volume and PVR, which is also in accordance with the results of the present study.

Mosaic perfusion can be found in patients with pulmonary hypertension of any aetiology¹⁵ and in airway diseases or infiltrative diseases of the lung¹⁶; however, it can be found in 77e100% of patients with CTEPH.¹⁷ The assessment of the extent of mosaic perfusion is not standardised. In previous studies, it has been evaluated with various visual semiquantitative methods. In a study with 20 CTEPH patients by Hoey *et al.*,¹⁸ the authors used subjective assessment of RLAP in each lobe, categorised using 10% increments. They found no correlation of this score with mPAP or PVR. The present study found a statistically significant correlation, although the correlation coefficients were not too high. This might have been caused by the fact

Table 4
Multivariable linear regression analysis.

Variable	Regression coefficients	95% Confidence interval	p-Value
	b = 2.32	(1.50; 3.16)	<0.001
mPAD	u = 0.01	(0; 02)	0.24
ratio between pulmonary trunk and ascending aorta (PTAR)	s = 0.25	(-0.47; 0.97)	0.49
ratio between segmental artery and bronchus (ABR)	r = 0.45	(0; 0.99)	0.10
relative representation of low attenuation parenchyma (RLAP)	S = 0.01	(0; 0.02)	0.10

In mPAP, natural logarithm of mean pulmonary artery pressure; mPAD, main pulmonary artery diameter.

Table 5
Linear regression analysis: PVR (response variable) and low-attenuation volume ratio (explanatory variable).

Regression coefficient	95% Confidence interval	p-Value
b = 3.47	(0.22; 6.71)	0.037
x = 0.11	(0.015; 0.21)	0.0204

PVR, pulmonary vascular resistance.

that their patient group was smaller and, thus, the power of their study was not sufficient to detect statistical significance. In addition, the present method of detection might be superior to manual detection not only in speed but also in accuracy. Another method of assessment was used by Kasai *et al.*,¹⁹ in which each segment was assigned a score of 0e2 based on the perceived extent of reduced attenuation. They found good agreement between that score and the results of nuclear medicine. The present method of quantification is less operator-dependent (as showed by the high intra- and interobserver correlation) and, therefore, could serve as a standardised measure in studies as well as in clinical practice.

Assessment of PVR is necessary in patients with CTEPH prior to pulmonary endarterectomy.^{20e22} Studies evaluating PVR and its correlation with CT-derived parameters are rare. Liu *et al.*^{23,24} associated several CT parameters with PVR; the only CT parameter that correlated independently with PVR was the Cobb angle between the interventricular septum and the line between the sternum midpoint and thoracic vertebral spinous process. In another study including 145 patients with CTEPH, Leone *et al.*²⁵ demonstrated a significant association of PVR with the severity of mosaic perfusion; however, that study used a visual semi-quantitative scoring system, in which the mosaic perfusion was graded as absent/mild/moderate/severe. A study on 25 CTEPH patients conducted by Meinel *et al.*²⁶ used automated quantification of pulmonary blood volume (PBV) in dual-energy CT but found no correlation of PBV with PVR ($r=0.20, p=0.35$).

The described method to quantify hypoperfused parenchyma is easily applicable (see the screenshot illustrating the workflow in Fig 4) and the present findings could be introduced to routine clinical practice. In addition, the 3D reformats from CTPA (Fig 2) are similar to the images of nuclear medicine lung perfusion scans. Therefore, this method might be a helpful addition to routine CTPA evaluation as an alternative to lung perfusion scans. Based on the results by Kasai *et al.*, they could also in some instances

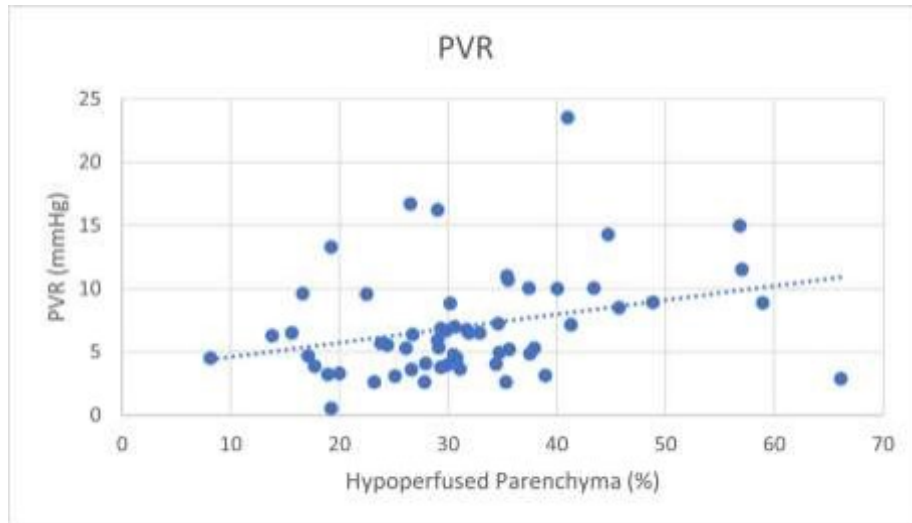


Figure 3 Correlation of the percentage of the hypoperfused parenchyma and pulmonary vascular resistance (PVR). WU, Wood units.

serve as a surrogate for ventilation-perfusion scans where these are unavailable.

The retrospective single-centre design of this study is its main limitation. An objection to the fact that patients with lung emphysema and air trapping were not included in the study may be also voiced as these diseases can alter lung density and could impact the accuracy of the mosaic perfusion quantification; on the other hand, including these patients better corresponds to routine clinical practice. Therefore, these patients were included. The number of patients may also seem relatively low but as CTEPH is a rare disease, the present patient cohort is actually larger than in multiple other studies with CTEPH patients.^{27,28} Further research directions based on the present study can be identified; for example, comparing the present

semiautomatic detection of hypoperfused pulmonary tissue to the results of other techniques (e.g., perfusion scan, magnetic resonance imaging) could allow interchangeable use of these techniques and, therefore, improve the availability of imaging examinations to patients with suspected CTEPH.

In conclusion, the presented study is the first to use the (semi)automatic quantification of mosaic perfusion and to study the associations between such an automatically detected parameter and haemodynamic parameters in patients with CTEPH. The present results suggest that this method of quantification of mosaic perfusion might become standardised and become an easily evaluated CT parameter associated with important haemodynamic parameters (mPAP and PVR) in patients with CTEPH.



Figure 4 Screenshot showing the automated analysis of hypodense lung areas, with threshold settings (black circle).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic (General University Hospital in Prague VFN, 00064165) and by the institutional funding of the Charles University in Prague (Cooperation, Medical Diagnostics and Basic Medical Sciences).

References

- Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J* 2021;57(1):2004455. <https://doi.org/10.1183/13993003.04455-2020>.
- Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801915. <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>.
- Aluja Jaramillo F, Gutierrez FR, Díaz Telli FG, et al. Approach to pulmonary hypertension: from ct to clinical diagnosis. *RadioGraphics* 2018;38(2):357e73. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170046>.
- Özgen S, Kesim S, Özsoygun K, et al. Correlation between perfusion abnormalities extent in ventilation/perfusion SPECT/CT with haemodynamic parameters in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2021;30(1):28e33. <https://doi.org/10.4274/mirt.galenos.2020.31932>.
- Christner JA, Kofler JM, McCollough CH. Estimating effective dose for CT using dose-length product compared with using organ doses: consequences of adopting International Commission on Radiological Protection Publication 103 or dual-energy scanning. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(4):881e9. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3462>.
- Mohamed Hoessein FA, de Jong PA. Landmark papers in respiratory medicine: automatic quantification of emphysema and airways disease on computed tomography. *Breathe (Sheff)* 2016;12(1):79e81. <https://doi.org/10.1183/20734735.013415>.
- Karimi R, Tornling G, Forsslund H, et al. Lung density on high resolution computer tomography (HRCT) reflects degree of inflammation in smokers. *Respir Res* 2014;15(1):23. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-15-23>.
- Mascalchi M, Camiciottoli G, Diciotti S. Lung densitometry: why, how and when. *J Thorac Dis* 2017;9(9):3319e45. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.08.17>.
- Copley SJ, Jones LC, Soneji ND, et al. Lung parenchymal and tracheal CT morphology: evaluation before and after bariatric surgery. *Radiology* 2020;294(3):669e75. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191060>.
- Thoo S, Wong T, Chong C, et al. Assessing lung parenchymal enhancement on dual-energy CT pulmonary angiograms: potential utility of dual-energy technique as an angiographic and parenchymal "one-stop shop" in the initial workup of patients with pulmonary symptoms. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2022;66(5):599e602. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.13323>.
- Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging* 1999;14(4):270e8. <https://doi.org/10.1097/00005382-199910000-00007>.
- Lange TJ, Dornia C, Stiefel J, et al. Increased pulmonary artery diameter on chest computed tomography can predict borderline pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2013;3(2):363e8. <https://doi.org/10.4103/2045-8932.113175>.
- Braams NJ, Ruigrok D, Schokker MGM, et al. Pulmonary vascular imaging characteristics after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(3):248e56. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.11.020>.
- Derlin T, Kelting C, Hueper K, et al. Quantitation of perfused lung volume using hybrid SPECT/CT allows refining the assessment of lung perfusion and estimating disease extent in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Nucl Med* 2018;43(6):e170. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002085>.
- Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169(1):79e82. <https://doi.org/10.2214/ajr.169.1.9207504>.
- Stern EJ, Swensen SJ, Hartman TE, et al. CT mosaic pattern of lung attenuation: distinguishing different causes. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165(4):813e6. <https://doi.org/10.2214/ajr.165.4.7676972>.
- Heinrich M, Uder M, Tscholl D, et al. CT scan findings in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: predictors of haemodynamic improvement after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 2005;127(5):1606e13. <https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1606>.
- Hoey ET, Mirsadraee S, Pepke-Zaba J, et al. Dual-energy CT angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(3):524e32. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4842>.
- Kasai H, Tanabe N, Fujimoto K, et al. Mosaic attenuation pattern in non-contrast computed tomography for the assessment of pulmonary perfusion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Resp Invest* 2017;55(5):300e7. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2017.07.003>.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J* 2022;43(38):3618e731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>.
- Kim NHS, Fesler P, Channick RN, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109(1):18e22. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000111841.28126.D4>.
- Madani M, Mayer E, Fadel E, et al. Pulmonary endarterectomy. Patient selection, technical challenges, and outcomes. *Ann ATS* 2016;13(Suppl. 3):S240e7. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201601-014AS>.
- Liu M, Ma Z, Guo X, et al. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction. *Eur J Radiol* 2011;80(3):e462e9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.08.035>.
- Liu M, Ma Z, Guo X, et al. Cardiovascular parameters of computed tomographic pulmonary angiography to assess pulmonary vascular resistance in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;164(3):295e300. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.019>.
- Leone MB, Giannotta M, Palazzini M, et al. A new CT-score as index of haemodynamic changes in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Radiol Med* 2017;122(7):495e504. <https://doi.org/10.1007/s11547-017-0750-x>.
- Meinel FG, Graef A, Thierfelder KM, et al. Automated quantification of pulmonary perfused blood volume by dual-energy CTPA in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Rofo* 2014;186(2):151e6. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350412>.
- Wang M, Wu D, Ma R, et al. Comparison of V/Q SPECT and CT angiography for the diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Radiology* 2020;296(2):420e9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192181>.
- Fathala A, Aldurabi A. Frequency of computed tomography abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a comparative study between lung perfusion scan and computed tomography pulmonary angiography. *Multidiscip Respir Med* 2021;16(1):753. <https://doi.org/10.4081/mrm.2021.753>.