

# Diagnose og behandling af kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension i Danmark

Charles Marinus Pedersen<sup>1</sup>, Søren Mellekjær<sup>2</sup>, Jens Erik Nielsen-Kudsk<sup>2</sup>, Kasper Korsholm<sup>2</sup>, Gratien Andersen<sup>3</sup> & Lars Bo Ilkjær<sup>4</sup>



## STATUSARTIKEL

1) Operation og Intensiv Øst, Hoved-Hjerte-Centret, Aarhus Universitetshospital

2) Afdelingen for Hjertesygdomme, Hoved-Hjerte-Centret, Aarhus Universitetshospital

3) Afdelingen for Røntgen og Skanning, Hoved-Hjerte-Centret, Aarhus Universitetshospital

4) Hjerte-, Lunge-, Karkirurgisk Afdeling T, Hoved-Hjerte-Centret, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2016;178:V05160340

Pulmonal hypertension er en vigtig differentialdiagnose i udredningen af patienter med dyspnø. Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (CTEPH) udgør en selvstændig enhed i den kliniske klassifikation af pulmonal hypertension. Sygdommen kan udvikles efter akut lungeemboli, men kun 60-80% af patienter med CTEPH har en anamnese med tidligere akut lungeemboli eller dyb venetrombose [1].

CTEPH skal have in mente hos patienter med dyspnø og funktionsnedsættelse efter tidligere akut lungeemboli og bør generelt overvejes hos alle med dyspnø og pulmonal hypertension. Kirurgisk behandling i form af pulmonal trombendarrektomi (PEA) er den eneste potentielt kurative behandling af CTEPH.

I Danmark opereres patienter med CTEPH på Aarhus Universitetshospital.

## EPIDEMIOLOGI

Det er anslået, at CTEPH forekommer hos 1-4% af de patienter, som har haft akut lungeemboli [2-5]. Prævalensen af CTEPH er sandsynligvis underestimeret, da lungeemboli ofte forbliver udiagnosticeret på grund af manglende eller ukarakteristiske symptomer, og fordi en stor del af patienterne med CTEPH ikke anamnestisk har haft symptomgivende venøs tromboembolisme [2-4]. I tråd hermed er det beskrevet, at af patienter, som

indlægges med symptomgivende dyb venetrombose, og hos hvem lungeemboli kan påvises i ca. halvdelen af tilfældene, vil kun 5% have haft symptomer på lungeemboli [5]. Dette medfører ofte manglende henvisning til tertiære centre (*referral bias*) og dermed potentiel underdiagnosticering. Opgørelser i udlandet har vist en årlig incidens af akut lungeemboli på 60-70 tilfælde pr. 100.000 indbyggere [6].

## PATOFYSIOLOGI

CTEPH forårsages typisk af forandringer i de store eller mellemstore lungearterier efter lungeemboli. Det emboliske materiale lyseres ikke fuldstændigt, men inkorporeres i stedet gradvist i lungearterierens intima. Efterfølgende sker der fibrøs omdannelse af det tromboemboliske materiale, som helt eller delvist aflukker arterien på grund af intimafortykkelse og membranøse okklusioner.

Reduktionen i lungearterierens tværsnitsareal som følge af stenosering og intraluminale fibrøse membraner og okklusioner af lungekarrene øger den vaskulære modstand og fører til pulmonal hypertension. Mens karrene distalt for de okkluderede segmenter kan være normale, kan der i områder uden stenose eller okklusion ske perifer vaskulær remodellering som følge af det forhøjede lungeblodtryk. Dette forstærker yderligere udviklingen af pulmonal hypertension [7]. De perifere forandringer i disse kargebeter ligner forandringerne ved idiopatisk pulmonal arteriel hypertension [8].

CTEPH defineres sædvanligvis ved obstruktive forandringer i lungearterierne og et middeltryk i hvile i lungekredsløbet > 25 mmHg målt samtidig med, at indkilingstrykket er < 15 mmHg målt ved højresidig hjertekateterisation. Er CTEPH først udviklet, vil pulmonaltrykket typisk være markant højere, end hvad der ses ved akut lungeemboli.

## DIAGNOSTIK OG UDREDNING AF KRONISK TROMBOEMBOLISK PULMONAL HYPERTENSION

CTEPH udvikles gradvist fra et lav- eller asymptomatisk stadium til en tilstand med progredierende dyspnø som følge af den utilstrækkelige iltning i lungerne. Samtidig medfører det forhøjede lungeblodtryk dilatation af højre

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (CTEPH) er en vigtig differentialdiagnose ved udredning af patienter med dyspnø.
- ▶ Prævalensen af CTEPH er underestimeret.
- ▶ CTEPH opstår hos 1-4% af patienterne, som har haft lungeemboli.
- ▶ Ubehandlet er prognosen alvorlig.
- ▶ Op mod halvdelen af patienterne med CTEPH har ikke haft symptomer på akut lungeemboli.
- ▶ Ved mistanke om CTEPH foretages der ekkokardiografi og lungescintigrafi.
- ▶ Et normalt resultat af CT-lungeangiografi udelukker ikke CTEPH.
- ▶ Diagnosen stilles ved højresidig hjertekateterisation og pulmonal angiografi.
- ▶ Operation i form af pulmonal endarterektomi er potentielt kurativ.
- ▶ Kirurgisk pulmonal endarterektomi udføres i Danmark på Aarhus Universitetshospital.

hjerterhalvdel og faldende minutvolumen, hvorefter der opstår symptomer på højresidigt hjertesvigt i form af ødemer, ascites og eventuelt synkoper. Symptomerne kan debutere så sent som to år efter akut lungeemboli.

Hjørnestenen i screening for pulmonal hypertension er ekkokardiografi, som bør udføres ved enhver form for uafklaret dyspnø. Ekkokardiografi er noninvasiv, lettilgængelig og har lave omkostninger. Karakteristisk ses der ved ekkokardiografien dilatation, hypertrofi og hypokinesi af højre ventrikel, forstørret højre atrium, trikuspidalinsufficiens og deviation af det interventrikulære septum mod venstre. Det systoliske pulmonaltryk kan estimeres ved Dopplermåling af regurgitationshastigheden over trikuspidalklappen. En trikuspidalreturgradient  $> 40$  mmHg bør udløse specifik udredning for pulmonal hypertension. Det skal pointeres, at en normal eller manglende trikuspidalreturgradient ikke udelukker pulmonal hypertension, og specifik udredning bør foranlediges ved andre tegn på belastning af højre ventrikel eller fortsat klinisk mistanke [9]. Højre ventrikels funktion kan blandt andet vurderes ved *M-mode*-udmåling af placeringen af laterale trikuspidalannulus mod apex i systole (TAPSE), som korrelerer med højre ventrikels ejektionsfraktion. TAPSE er normalt  $> 1,8$  cm.

Enhver patient med uforklaret pulmonal hypertension bør undersøges for CTEPH. Det gælder også alle patienter, som har åndenød eller nedsat fysisk funktionsevne efter venøs tromboemboli. Tre til seks måneder efter akut lungeemboli anbefaler man i Danmark, at der foretages kontrolekkokardiografi for at undersøge for udvikling af CTEPH. Men CTEPH kan debutere senere, og alle patienter med akut lungeemboli bør derfor informeres om, at senere forekommende åndenød og nedsat funktionsevne kan skyldes udvikling af kronisk forhøjet blodtryk i lungekredsløbet.

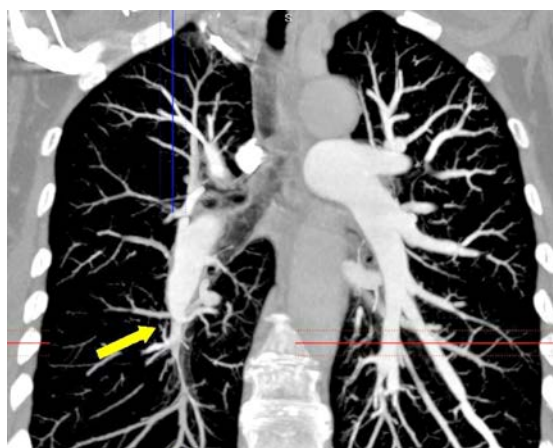
Hvis en ekkokardiografi viser tegn på pulmonal hypertension uden anden oplagt forklaring, som f.eks. svært nedsat funktion af venstre ventrikel eller svært klapsygdom, skal der undersøges for CTEPH. Den primære undersøgelse bør være ventilations-/perfusions-scintigrafi, som har højere sensitivitet end CT-lungeangiografi og derfor altid bør foretages, uanset om en eventuel tidligere udført CT-lungeangiografi er beskrevet som normal. Normale forhold ved ventilations-/perfusions-scintigrafi udelukker CTEPH [9, 10].

Har scintigrafien vist segmentære eller lobære perfusionsdefekter med normal ventilation i samme områder, bør diagnosen underbygges med CT-lungeangiografi, direkte selektiv lungeangiografi og højresidig hjertekateterisation. Tyder undersøgelserne på CTEPH, bør patienten henvises til et center med ekspertise i medicinsk og kirurgisk behandling af pulmonal hypertension.

I centret udføres højresidig hjertekateterisation og se-

**FIGUR 1**

Kontrastforstærket CT af lungearterierne. Der ses svær stenose (pil) og yderst gracil højre underlapsarterie.



**FIGUR 2**



Digital subtraktionsangiografi med kontrastvisualisering af kompromitteret pulmonalflow (pil).

lektiv pulmonal digital subtraktionsangiografi (DSA) [11, 12].

Den endelige diagnose baseres på påvisning af prækapillær pulmonal hypertension (middelpulmonalarterietryk  $\geq 25$  mmHg, *pulmonary capillary wedge pressure*  $< 15$  mmHg, *pulmonary vascular resistance* (PVR)  $> 3$  Wood Units (WU)) samt visualisering af karakteristiske obstruktive forandringer i pulmonalarterierne ved CT-lungeangiografi (Figur 1) og DSA (Figur 2). Hos patienter med akut lungeemboli bør diagnosen CTEPH først stilles efter minimum tre måneders antikoagulationsbehandling, idet der i denne tidsperiode er chance for resolution af tromboembolimaterialet og klinisk bedring.



FIGUR 3

Operationspræparat. Ved endarterektomien er både de lobære og segmentære arterier revaskulariserede på begge sider.



### BEHANDLING

Beslutningen om, hvordan en patient, hvor man har mistanke om CTEPH, videre skal behandles, bør ske på et center med kardiologisk, kirurgisk, radiologisk og intensiv medicinsk ekspertise [13]. Ubehandlet er CTEPH forbundet med høj mortalitet. Patienter med et middel-pulmonalarterietryk  $> 50$  mmHg har en treårsoverlevelse på mindre end 10% [14]. Alle patienter med CTEPH bør udredes med henblik på operation, da PEA er den eneste potentielt helbredende behandling. Selektionen af patienter til kirurgi afhænger af udbredelsen og lokaliseringen af de obstruktive forandringer i pulmonalarterierne og graden af pulmonal hypertension. Proximale karforandringer hos en patient, der ikke har komorbiditet og har en moderat til svært forhøjet lungekarmodstand ( $PVR < 12$  WU), er den ideelle indikation.

En lungekarmodstand, som er ude af proportioner med det angiografiske billede, sandsynliggør, at der er udviklet distale karforandringer på arterioleniveau. Det er påvist, at disse mikrovaskulære forandringer kan regrediere efter en vellykket operation [8]. Skønt en høj  $PVR (> 12$  WU) ikke er en absolut kontraindikation for PEA, bør det anses for at være en relativ kontraindikation, hvis billedet er domineret af sekundær vaskulopati. Sværhedsgraden af højresidigt hjertesvigt bør ikke være kontraindikation for operation [15]. Risikomarkører for et suboptimalt kirurgisk resultat og perioperativ mortalitet er distale og relativt sparsomme karforandringer sammen med ekstrem pulmonal hypertension ( $PVR > 15$  WU) eller betydende komorbiditet, hvor især kronisk lungesygdom er en betydende risikofaktor. Distale typer af CTEPH er forbundet med høj perioperativ mortalitet [16]. Høj alder kan være forbundet med betydelig komorbiditet, men er ikke en signifikant uafhængig risikofaktor for død [17, 18].

I Danmark udføres PEA på Aarhus Universitetshospital. For at reducere risikoen for ny embolisering

indsættes et vena cava inferior-filter præoperativt. Operationen gennemføres under ekstrakorporal cirkulation med patienten i dyb hypotermi ( $18^{\circ}\text{C}$ ) og med intermitterende cirkulatorisk arrest [19]. Ved operationen lokaliseres et dissektionsplan i de centrale pulmonalarterier imellem den fibroserede pseudointima og den normale karvæg, hvorfra der dissekeres videre ud i alle pulmonalgrene til segment- eller subsegmentarterieniveau (Figur 3). Vellykket endarterektomi vil straks reducere tryk og modstand i lungekarrene og dermed forbedre hjertets minutvolumen.

Den bedste prognose har patienter, hos hvem den postoperative lungekarmodstand er reduceret til mindst halvdelen af det præoperative niveau [20]. Postoperativt kan der udvikles reperfusionslungeødem og *pulmonary-arterial steal* [8].

Især den kirurgiske teknik og den postoperative intensive behandling har stor betydning for et optimalt forløb, herunder behandling af reperfusionslungeødem og ubalanceret ventilation/perfusion med anvendelse af ultrafiltrering til kontrol af væskebalance, endokrin behandling af inflammatoriske reperfusionsreaktioner, avanceret respiratorbehandling ved hjælp af højfrekvent oscillation, balanceret pulmonal gennemblødning ved anvendelse af nitrogenoxid og i enkelte tilfælde ekstrakorporal membranoxxygenering eller ekstrakorporal cirkulationsstøtte. Aktiv forebyggelse og behandling af lungeinfektioner er vigtig i den umiddelbare postoperative fase.

PEA vil typisk medføre normalisering eller nær-normalisering af pulmonalarterietrykket. Den hæmodynamiske bedring efter operationen resulterer i remodelering af højre ventrikel med deraf aftagende trikuspidalinsufficiens og efterhånden normalisering af højre ventrikels systoliske og diastoliske funktion [21, 22]. Patienternes fysiske formåen forbedres betydeligt efter PEA. Siden 1994 er der foretaget 223 PEA-operationer for CTEPH på Aarhus Universitetshospital. Patienternes gangdistance forbedres betydeligt i løbet af det første år efter PEA-behandlingen [23-25]. Ved tremånederskontrol har vi således set en signifikant forbedring i funktionsklasse og seksminuttersgangtest. Præoperativt var 91% af den totale kohorte i NYHA-klasse III/IV mod postoperativt, hvor 83% var i NYHA-klasse I/II. Den perioperative mortalitet har over årene været faldende og har over de seneste tre år været 2,7% mod 4,9% i de forudgående ti år. Kaplan-Meier-estimate femårsoverlevelse er 81%. Internationalt var den perioperative mortalitet 4,7% i et europæisk multicenterstudie fra 2011 [26]. Operationsresultater fra Storbritannien for patienter, der blev opereret i tidsrummet 1997-2012, viste en perioperativ mortalitet på 2,4% hos de senest opererede patienter, og den totale overlevelse var 79% efter fem år for hele kohorten [27]. Opgørelser fra det internationalt mest erfarne

center i San Diego, USA, hvor man har udviklet operationsmetoden, viser en mortalitet på 2,2% hos de senest opererede patienter [28].

Alle patienter behandles postoperativt og livslangt med K-vitaminantagonister. Til patienter, som har CTEPH og er inoperable eller har persisterende pulmonal hypertension efter PEA, kan der overvejes specifik farmakologisk behandling med lægemidlet riociguat, som fremkalder pulmonal vasodilatation [29]. På Aarhus Universitetshospital kan der ligeledes udføres behandling med pulmonal ballonarterioplastik, som er en nyere teknik, der udføres i lokalbedøvelse med et kateter indført fra lymfen [30].

## SUMMARY

Charles Marinus Pedersen, Søren Mellemkjær, Jens Erik Nielsen-Kudsk, Kasper Korsholm, Gratien Andersen & Lars Bo Ilkjær:

Diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Denmark  
Ugeskr Læger 2016;178:V05160340

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is an important differential diagnosis in patients with unexplained dyspnoea. CTEPH is under-recognized and carries a poor prognosis without treatment. Surgical pulmonary endarterectomy is the preferred treatment for the majority of patients. Advances in surgical and anaesthetic techniques and post-operative intensive treatment have reduced perioperative morbidity and mortality. Pulmonary endarterectomy results in major improvement of haemodynamics and clinical status and offers excellent long-term survival. It is most often a curative treatment. The surgical treatment of CTEPH in Denmark is centralized at Aarhus University Hospital. Pulmonary vasodilators and pulmonary balloon angioplasty are supplementary treatment options in this patient group.

**KORRESPONDANCE:** Charles Marinus Pedersen,  
E-mail: charlesmarinus@gmail.com

**ANTAGET:** 28. september 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 12. december 2016

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702-10.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
- Becattini C, Agnelli G, Pesavento R et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130:172-5.
- Tapson VF, Humbert M. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:564-7.
- PIOPED Investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-96.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;6:585-93.
- Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest* 1995;107:10S-17S.
- Moser KM, Metersky ML, Auger WR et al. Resolution of vascular steal after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 1993;104:1441-4.
- Galie N, Humbert M, Vachiery J-L et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:903-75.
- Tunari N, Gibbs SJ, Win Z et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680-4.
- Lang IM, Klepetko W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:555-9.
- Auger WR, Fedullo PF, Moser KM et al. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992;182:393-8.
- Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2016;133:859-71.
- Ozsu S, Cinarka H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: medical treatment. *Pulm Circ* 2013;3:341-4.
- Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM et al. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008;14:274-82.
- Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1457-62.
- Saouti N, Morshuis WJ, Heijmen RH et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:947-52.
- Tscholl D, Langer F, Wendler O et al. Pulmonary thromboendarterectomy – risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:771-6.
- Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000;37:165-252.
- Keogh AM, Mayer E, Benza RL et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(suppl):S67-S77.
- Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:419-24.
- Reesink HJ, Marcus JT, Tulevski II et al. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: utility of magnetic resonance imaging to demonstrate restoration of the right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:58-64.
- Mellemkjær S, Ilkjær LB, Klaborg KE et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Scand Cardiovasc J* 2006;40:49-53.
- Matsuda H, Ogino H, Minatoya K et al. Long-term recovery of exercise ability after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1338-43.
- Freed DH, Thomson BM, Tsui SS et al. Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:525-9.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Circulation* 2011;124:1973-81.
- Cannon JE, Su L, Kiely DG et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Circulation* 2016;133:1761-71.
- Madani MM, Auger WR, Pretorius V et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97-103.
- Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-29.
- Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thrombotic pulmonary hypertension. *Heart* 2013;99:1415-20.