

Krónikus thromboemboliás pulmonalis hypertonia

BÁLINT OLGA HAJNALKA, ANDRÉKA PÉTER

CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

A krónikus thromboemboliás pulmonalis hypertonia (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) egy, a pulmonalis artériás thrombosishoz társuló vascularis betegség, amely az áramlási viszonyok megváltozásához és a pulmonalis erek másodlagos remodellingjéhez vezet. A CTEPH ritka hosszú távú szövődménye a pulmonalis emboliának, melynek kumulatív incidenciája 0,1–9,1 között van tünetes betegekben. Korai tünetek az effort dyspnoe, később a jobbszívél-elégtelenség jelei dominálnak, ritkábban a syncope.

CTEPH-ra kell gondolni, ha a krónikus pulmonalis artériás thrombosis lehetősége felmerül és pulmonalis hypertonia jeleit látjuk echokardiográfiával. A thrombosis igazolására V/Q scint, CT-angiográfiát, illetve pulmonalis angiográfiát alkalmazunk, a pulmonalis hypertoniára pedig jobbszívél-katéterezést. A CTEPH-kezelés modern szemlélete a multimodalitású terápia. Első választandó terápia a pulmonalis thromboendarterectomia, ha a beteg nem alkalmas műtétre, vagy residualis pulmonalis hypertoniája van, akkor ballonos pulmonalis angioplasztika, illetve gyógyszeres kezelés jön szóba. A krónikus thromboemboliás pulmonalis hypertoniában szenvedő beteg kezelése CTEPH programmal rendelkező centrumban javasolt.

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a vascular disease associated with pulmonary artery thrombosis, which causes changed flow patterns and remodeling of pulmonary blood vessels. CTEPH is a rare long-term complication of pulmonary embolism the cumulative incidence of which ranges between 0.1–9.1 in symptomatic patients. Early sign is the effort dyspnoea, later are dominating the right heart failure symptoms, and rarely the syncope.

CTEPH should be suspected if there are emerging signs of chronic pulmonary artery thrombosis and echocardiography indicates symptoms of pulmonary hypertension. Demonstrating thrombosis V/Q scan, CT angiography or pulmonary angiography can be performed and in case of pulmonary hypertension right heart catheterisation. The modern approach to CTEPH treatment is a multimodality strategy. Pulmonary thromboendarterectomy is the first treatment of choice, but if the patient is not suitable for surgery, or he/she has chronic thromboembolic pulmonary hypertension, balloon pulmonary angioplasty and/or drug therapy should be considered. Treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients is recommended in a CTEPH program center.

**pulmonalis hypertonia,
krónikus thromboemboliás
pulmonalis hypertonia**

**pulmonary hypertension,
chronic thromboembolic
pulmonary hypertension**

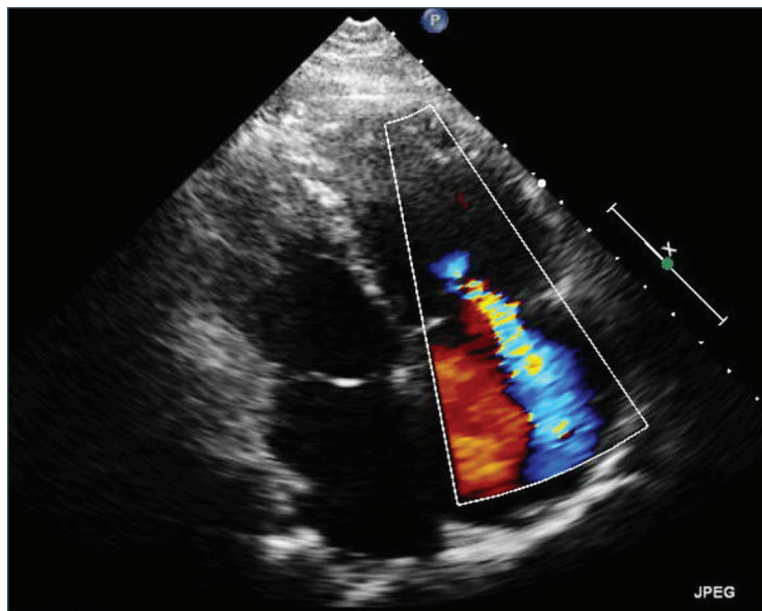
dr. BÁLINT Hajnalka (levelező szerző/correspondent), dr. ANDRÉKA Péter:
Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet/Gottsegen National Cardiovascular Center;
H-1096 Budapest, Haller u. 29. E-mail: hajnalka.balint@gokvi.hu

Érkezett: 2023. szeptember 21. Elfogadva: 2023. november 27.

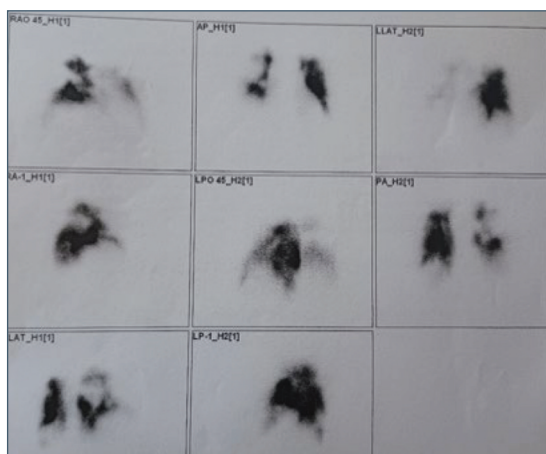
<https://doi.org/10.33616/lam.34.0097>

A krónikus thromboemboliás pulmonalis hypertonia (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) egy, a pulmonalis artériás thrombosishoz társuló vascularis betegség (1), amely az áramlási viszonyok megváltozásához és a pulmonalis erek másodlagos remodellingjéhez vezet (2). A CTEPH a pul-

monalis hypertonia klasszifikációjában a 4-es osztályhoz tartozik. A CTEPH ritka hosszú távú szövődménye a pulmonalis emboliának (PE), amelynek kumulatív incidenciája tünetes betegnél 0,1–9,1 között van (3, 4). Egy akut pulmonalis emboliás esemény lehet akut rethrombosis nem ismert CTEPH-s betegnél. További ismert



1. ábra. Echokardiográfia: tág jobb szívfél, tricuspidalis regurgitatio; a jobb kamra tágabb, mint a bal kamra



2. ábra. Perfúziós pulmonalis szcintigráfia. Mindkét oldalon perfúziós defektusok láthatók

prediszponáló tényezők CTEPH kialakulására a következők: infekció, gyulladásos bélbetegség, splenectomia, osteomyelitis, malignitás és ventriculoatrialis sönt (2, 5). A thrombophiliával járó megbetegedések – antifoszfolid szindróma, magas VIII-as faktorszint, a nem „0”-s vércsoport, myeloproliferatív betegségek és a szubsztituált hypothyreosis – is fokozhatják a CTEPH kialakulásának esélyét (2).

Korai tünetek az effort dyspnoe, gyors kifáradás, előrehajolás során dyspnoe, palpitáció; később a jobb szívfél-elégtelenség tünetei dominálnak, terhelésre hasi panasz és hányinger, folyadékretenció miatt súlygyarapodás. A syncope

(főleg rövid idővel terhelés után) a pulmonalis artériás hypertóniában (PAH) kialakuló low output szindrómának része.

Panaszos betegnél, ha echokardiográfia alapján pulmonalis hypertóniát, jobbkamra-tágulatot és/vagy diszfunkciót látunk (1. ábra), akkor az alábbi diagnosztikus lépésekre van szükség (1):

1. V/Q scan: általában perfúziós szcintigráfia (2. ábra), de COPD/fibrosis esetén szükséges a ventilációs vizsgálat is.

2. Mellkas-CT – pulmonalis angiográfiával (3. ábra), főleg a centrális thrombosit zárja ki biztonságosan.

3. Katéteres pulmonalis angiográfia (4., 5. ábra) diagnózis megerősítésére, kezelés tervezésére.

4. Jobbszívfél-katéterezés CTEPH igazolására, gold standard vizsgálat. A PAH hemodinamikai kritériumai az alábbiak: mPAP (pulmonalis artériás középnyomás) ≥ 20 Hgmm, PVR (pulmonalis vascularis rezisztencia) > 2 WE (Wood egység) és PCWP (pulmonalis éknyomás) < 15 Hgmm.

A noninvazív vizsgálatok (az 1–3. pontban foglaltak) a krónikus thromboembóliát igazolják, más szóval a krónikus thromboemboliás betegséget (az angolszász irodalomban chronic thromboembolic disease, CTED). A következő lépésben a pulmonalis hypertonia (PH) igazolandó jobbszívfél-katéterezéssel (4. vizsgálat), ha ez pozitív, CTEPH-ről, ha negatív, CTED-ről beszélünk. Ha a beteg állapota megengedi, PH-t minimum 3 hónap terápiás szintű antikoaguláció mellett vizsgálunk. Ha antifoszfolid szindróma a beteg, nem fogadjuk el a NOAC-kal való antikoagulációt.

A CTEPH kezelése

A CTEPH az egyetlen PH-típus, melynél gyógyulást érhetünk el az aktuálisan rendelkezésünkre álló terápiás lehetőségekkel.

Az élethosszig tartó terápiás antikoaguláció mellett, elsődlegesen választandó kezelés a pulmonalis thromboendarterectomia (PEA, Ia indikáció), mivel igen alacsony a 30 napos mortalitás ($< 5\%$) és műtét után jelentősen javul a betegek funkcionális állapota (6). Ennek ellenére a betegek közel fele nem kerül műtetre, mert distalisak a thromboticus laesiók (technikailag nem alkalmas PEA-ra), vagy olyan komorbiditások állnak fenn (de felső korhatár nincs), hogy elfogadhatatlanok a műtéti kockázatok (4). Jelentős műtéti kockázatot jelent az igen magas PVR (10 WE feletti értékek), ilyenkor egyénileg mérlegelhető a gyógyszeres kezelés a beavatkozás előtt; randomizált vizsgálat ezen stratégia effek-

tívításának bizonyítására nincs. A betegek többsége műtét után gyógyul, de a rendszeres követés elengedhetetlen, mivel perzisztáló vagy visszatérő (rekurrens) PH 17–31%-ban fordulhat elő (4, 7).

A nem műthető CTEPH-ra, illetve a residualis/rekurrens PH-ra az utóbbi 15 évben egyre hatékonyabbnak bizonyult a pulmonalis ballonos angioplasztikával való kezelés (BPA), ami az érvényben lévő ajánlás alapján I. osztályú indikációs kezelés lett (1). Az intervenció technikája mára kiforrott (lásd japán munkacsoportok szerepe) (8), az eredmények egyre biztatóbbak (PH megszűnése) és egyre kisebb arányban fordulnak elő szövödmények (reperfúziós szövödmények, érsérülések, intrapulmonalis vérzések, 5–10%). A RACE vizsgálattal sikerült demonstrálni, hogy az intervenció rizikócsökkentésére a riociguat hatékony BPA előtt. Egy-egy betegnél átlag 4 BPA-ra lehet szükség, hogy szignifikáns pulmonalis nyomás és pulmonalis vascularis rezisztencia csökkenést, ezzel pedig jó funkcionális állapotot, illetve normalizálódott jobb kamrát érjünk el. A BPA-k sorozatát akkor fejezzük be, ha az összes elérhető pulmonalis artériás laesiót megtárgítottuk, és a hemodinamikai paraméterek kor és komorbiditások függvényében normalizálódtak (mPAP < 20–30 Hgmm és PVR < 2–3 WE).

Műtét és intervenció mellett a gyógyszeres kezelés pontos helye még vitatott, de tény, hogy azon betegeknél, akiknél más beavatkozás nem jön szóba, illetve residualis vagy rekurrens PH alakul ki PEA után, ez marad az alapkezelés (1). A krónikus thromboemboliás betegséghez társuló PH kialakulásában számos, az idiopathiás PAH-hoz hasonló vascularis mechanizmus játszik szerepet. Ezzel magyarázható a gyógyszeres kezelés hatékonysága ebben a csoportban is. A CTEPH-betegek kezelésére is törzskönyvezett PAH-specifikus gyógyszer a riociguat (Rio) I. osztályú indikációval, illetve a treprostinil IIa indikációval (1). Igen magas, súlyos rizikójú PAH esetén mérlegelendő a treprostinilkezelés, akár PEA vagy BPA előtt is (ha PVR > 10 WE, tapasztalatra alapuló indikáció). A PAH folyamatos jobb kamrai terhelést jelent, amely kezelés nélkül súlyos, magas mortalitással járó szívelégtelenséghez vezethet. A diagnózistól számított első öt évben kezelés nélkül a mortalitás akár 50%-os is lehet. A gyógyszeres kezelés kezdetben igen hatásos (gyors kezdeti perctérfogat-emelést, így jobb terhelhetőséget érünk el), de ha összehasonlítjuk a BPA-val vagy PEA-val, az ötéves túlélés igen csak elmarad, 47–64% vs. 95%, illetve 96% ($p < 0,0001$) (7, 9, 10).



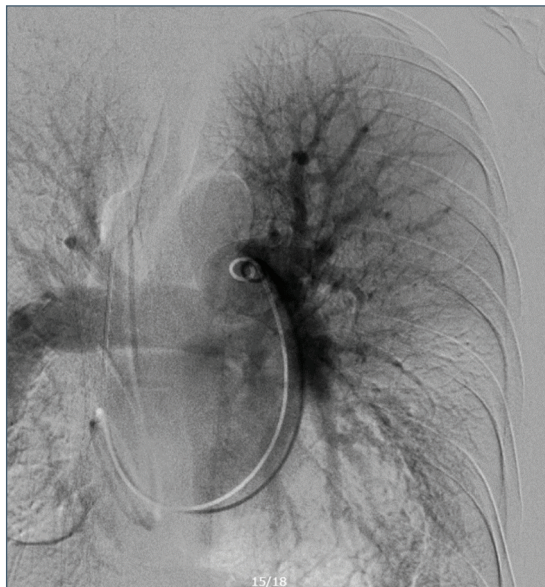
3. ábra. CT pulmonalis angiográfia (CTPA): Mindkét oldali jelentős krónikus pulmonalis thrombosis, kalcifikációkkal



4. ábra. DSA: jobb pulmonalis angiográfia, az alsó és középlebény jelentős perfúziós defektusa, a felső lebényben kisebb defektus látható

Tekintettel az összetett feladatokra, csak CTEPH-programmal rendelkező centrumban javasolt a CTEPH-beteg kezelési stratégiájának a megbeszélése. Ha a beteg kivizsgálása megvolt, PAH-specialista, intervenciósteam-megbeszélésen döntjük el, sebész részvételével, hogy műthető-e a beteg, ha nem, akkor intervencióra alkalmas-e, illetve, hogy igényel-e gyógyszeres kezelést.

Magyarországon évtizedek óta a CTEPH-betegek gyógyszeres kezelésére a PAH-centrumokban van lehetőség (Simmelweis Egyetem; GOKVI; Debrecen, Szeged, illetve Pécs). A PEA-kezelés külföldön történik, többségében Bécsben, az Allgemeines Krankenhaus centrumban. A BPA-t Magyarországon először Debre-



5. ábra. DSA: bal oldali pulmonalis angiográfia, az alsó lebenyben perfúziós defektus

cenben 2017-ben (11) vezették be. 2023. február óta a GOKVI-ban a bécsi centrum segítségével megteremtettük a CTEPH-program lehetőségét, elkezdjük a BPA-s beavatkozásokat, és rövid időn belül a PEA-műtéteket is.

Összefoglalás

CTEPH-ra kell gondolni, ha a krónikus pulmonalis artériás thrombosis lehetősége felmerül és jobbszívfél-terhelés jeleit látjuk. A thrombosis igazolására V/Q scant, CT-angiográfiát, illetve pulmonalis angiográfiát, a pulmonalis hypertóniára pedig jobbszívfél-katéterezést alkalmazunk. A CTEPH-kezelés modern szemlélete a multimodalitású terápia, egyénileg mérlegelve a kezelések kombinációját: PEA, BPA, illetve gyógyszeres kezelés. Az adekvát kezelési stratégiát csak CTEPH-program keretén belül lehet jól kivitelezni.

Irodalom

- Humbert M, 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;43:3618-731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2019;40(42):3453-5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz726>
- Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350(22):2257-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032274>
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124(18):1973-81. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>
- Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Klok J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;143(3):702-10. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.11.024>
- Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014;130(6):508-18. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309>
- Lang IM, Andreassen AK, Andersen A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical consensus statement of the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. *Eur Heart J* 2023;44(29):2659-71. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad413>
- Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(6):748-55. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077>
- Brenot P, Jaïs JX, Taniguchi Y, Alonso CG, Gerardin B, Musot S, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(5):1802095. <https://doi.org/10.1183/13993003.02095-2018>
- Dardi F, Rotunno M, Guarino D, Suarez SM, Niro F, Loforte A, et al. Comparison of different treatment strategies in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single centre real-world experience. *Int J Cardiol* 2023;131333. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131333>
- Balogh L, Szuk T, Daragó A, Péter A, Édes I. Ballonos pulmonalis angioplasztika krónikus thromboemboliás pulmonalis hypertóniában. *Cardiologia Hungarica* 2017;47:345-50. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2017.47.5.345>