

Behandling av tromboembolisk pulmonell hypertension

Kasper Andersen, med dr, överläkare, kardiologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala; institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet
 ● kasper.andersen@medsci.uu.se

Bertil Larsson, överläkare, radiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Erik Björklund, med dr, överläkare, kardiologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Eva Mathilda Bergman, specialistläkare, kardiologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Gerhard Vikström, professor, överläkare, kardiologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Charlotte Ebeling Barbier, docent, adjunkt, universitetslektor, överläkare, institutionen för kirurgiska vetenskaper, enheten för radiologi, Uppsala universitet

I Sverige diagnostiseras årligen mellan 5 000 och 6 000 individer med lungemboli [1]. Internationell litteratur anger att 1-5 procent av dessa utvecklar en kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension) [2]. I Sverige kan incidensen dock vara lägre. I en svensk kohort bestående av alla 5 793 svenska patienter som diagnostiserades med lungemboli under 2005 identifierades exempelvis 24 patienter med CTEPH, motsvarande en total prevalens på 0,4 procent och en prevalens på 0,7 procent bland dem som överlevde till 2007 [3]. Således är det viktigt att alla med akut lungemboli följs upp, och vid kvarstående andfåddhet efter 6 månader bör förekomst av CTEPH utredas. Dessutom är det viktigt att alla som utreds för oförklarlig pulmonell hypertension undersöks med perfusions-/ventilationsskintigrafi för att utesluta CTEPH.

»Orsaken till att vissa patienter utvecklar en kronisk form medan andra inte gör det är inte fullständigt klarlagd ...«

Orsaken till att vissa patienter utvecklar en kronisk form medan andra inte gör det är inte fullständigt klarlagd, men en föreslagen mekanism är att ett tillstånd av hyperkoagulation uppstår [4]. Enligt den europeiska kardiologföreningens (ESC) riktlinjer klassificeras dessa patienter till grupp 4, som förutom patienter med CTEPH inkluderar patienter med annan kronisk obstruktion i lungartärer (Tabell 1) [5].

Behandling med ballongdilatation av lungartärgrenar (i engelsk litteratur »balloon pulmonary angioplasty«) har genomförts sedan 2001, då Feinstein publicerade resultaten av behandlingen av 18 patienter [6]. På grund av mycket hög komplikationsförekomst bland dessa första patienter togs ballongdilatation ur kliniskt bruk tills japanska centrum tog upp metoden och kunde visa förbättrad säkerhet och resultat [7, 8]. I den senaste versionen av ESC:s riktlinjer har behandlingen med ballongdilatation av lungartärgrenar nu uppgaderats till klass I-rekommendation för patienter med CTEPH som inte är lämpliga för öppen kirurgisk pulmonell endartärektomi [5]. I Danmark, där all behandling med dilatation av lungartärer är centraliserad till Aarhus universitetshospital, behandlas omkring 30 patienter per år. Man kan därför förvänta sig att cirka 40-60 patienter skulle behöva behandlas årligen i Sverige. Eftersom varje patient brukar behö-

va behandlas vid 4 tillfällen innebär det cirka 200 behandlingar per år. På Akademiska sjukhuset, som är ett av landets sju PAH-centrum, har vi lång erfarenhet av både kirurgisk pulmonell endartärektomi och behandling av Mb Osler i lungartärer. Vi har därför funnit det lämpligt att också börja med behandling med lungartärdilatation vid CTEPH. Syftet med denna artikel är att dela med oss av våra initiala erfarenheter av metoden.

Symtom och utredning

Det mest framträdande och karaktäristiska symtomet vid CTEPH är dyspné, vilken ofta förvärras över tid. Flertalet patienter rapporterar betydande svårigheter att utföra fysiskt ansträngande aktiviteter. De kan också uppvisa tecken på högerkammerbelastning, exempelvis perifer ödem, och vissa patienter kan uppleva episoder av synkope eller presynkope under fysisk ansträngning. Det föreligger ofta, men inte alltid, en historik av tidigare lungembolier eller djupa ven-tromboser [5].

Patienter med CTEPH genomgår vanligen en inledande utredning som ofta innefattar ekokardiografi, där tecken på pulmonell hypertension kan observeras, samt datortomografi av torax eller lungskintigrafi som visar utbredningen av obstruerade lungartärer och perfusionsnedsättning. Om resultaten av dessa undersökningar väcker misstanke om CTEPH, bör patienterna remitteras till ett specialiserat PAH-centrum. Där utförs vidare utredningar, inklusive hjärtka-

HUVUDBUDSKAP

- Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (CTEPH) kan uppstå efter akut lungemboli.
- Det främsta symtomet på CTEPH är ansträngningsutlöst dyspné.
- Alla med oförklarlig pulmonell hypertoni ska undersökas med perfusions-/ventilationsskintigrafi.
- Misstanke om CTEPH föreligger vid kvarstående andfåddhet 6 månader efter akut lungemboli.
- Patienter med CTEPH utvärderas först för kirurgisk behandling med pulmonell endartärektomi.
- Om kirurgisk behandling inte är aktuell kan behandling med lungartärdilatation övervägas.
- Patienter som genomgår lungartärdilatation rapporterar ofta betydande subjektiva förbättringar och ökad livskvalitet.
- Säkerhetsprofilen vid lungartärdilatation är jämförbar med den vid pulmonell endartärektomi.
- Ytterligare forskning och uppföljning är av stor vikt för att bedöma metodens effektivitet och säkerhet över tid.

TABELL 1. Klinisk klassifikation av pulmonell hypertension (WHO)

Grupp 1	Pulmonell arteriell hypertension (PAH)
Grupp 2	PH vid vänstersidig hjärtsvikt
Grupp 3	PH vid lungsjukdomar och/eller hypoxi
Grupp 4	PH vid kronisk tromboembolism (CTEPH) eller annan kronisk obstruktion i lungartärerna
Grupp 5	PH av oklara och/eller multifaktoriella orsaker

teterisering för att noggrant mäta lungartärtrycket i vila och under ansträngning samt pulmonalisangiografi för att i detalj visualisera blodkärlen i lungorna [9]. För att ställa diagnosen CTEPH måste patienten ha behandlats med direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) eller warfarin i minst 3 månader.

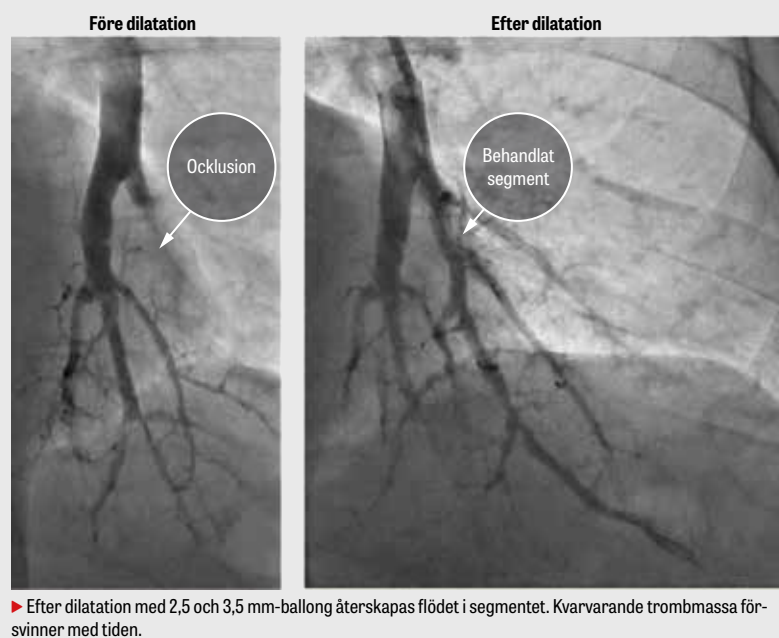
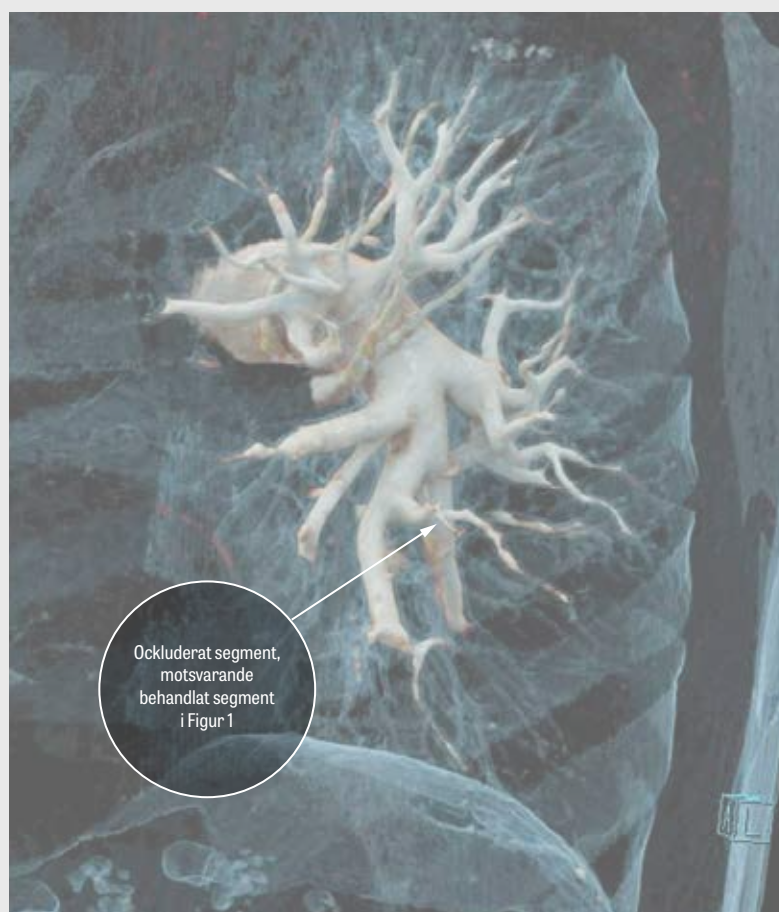
Om CTEPH-diagnosen bekräftas, diskuteras patienten på en multidisciplinär konferens där kardiologer, toraxkirurger, radiologer och interventionella specialister samverkar. I första hand övervägs möjligheten till kirurgisk pulmonell endartärektomi. I de fall där detta inte bedöms vara möjligt på grund av till exempel hög ålder, multisjuklighet, skörhet eller perifera lesioner övervägs ballongdilatation av lungartärerna. Där pulmonell endartärektomi eller lungärtärdilatationer inte bedöms som möjligt, vid till exempel alltför perifer sjukdom, ges i stället PAH-specifik farmakologisk behandling (stimulerare av lösligt guanylatcyklas (sGC), PDE-5-hämmare, endotelinreceptorblockerare eller prostacyklin). Grundbehandling med antikoagulation vid CTEPH är warfarin. Byte till DOAK kan övervägas efter negativ testning för kardiolipin och fosfolipidantikroppar.

Behandling

Lungärtärdilatationer utförs i en angiografisal med biplanteknik, vilket är nödvändigt på grund av lungartärernas komplexa anatomi. Det råder inte fullständig konsensus om hur man ska hantera antikoagulation perioperativt. Vi utsätter normalt warfarin 3 dagar före ingreppet och strävar efter ett PK(INR) lägre än 1,5. Om patienten behandlas med DOAK utsätts dessa 48 timmar före ingreppet. Under ingreppet administreras heparin, motsvarande en aktiverad koagulationstid på >250 sekunder. Seldinger-teknik används för punktion av vena femoralis, och en standard-PCI-kateter placeras i det drabbade lungartärsegmentet. Härfter placeras en ledare i kärlet, och en 2-3 mm-ballong används för att dilatera och återskapa flödet i kärlet. Till skillnad från vid perkutan koronarintervention är användningen av stentar mycket begränsad.

Potentiella komplikationer

Proceduren vid lungärtärdilatationer är inte utan risk för komplikationer. Enligt en studie som inkluderade 780 ingrepp utförda på 142 patienter rapporterades komplikationer i 14,5 procent av fallen, vanligast lungskada och lungblödning, noterade i 13,1 procent respektive 10,8 procent av ingreppen. Dessutom observerades perforationer i 6,3 procent och dissektioner i 1,2 procent av fallen. Dödsfall under sjukhusvis-

FIGUR 1. Lyckad dilatation av okklusion i ett stort segment i vänster underlob (Fallbeskrivning 1)**FIGUR 2.** Tredimensionell rekonstruktion av lungartär (Fallbeskrivning 1). Används för planering av proceduren.

telsen rapporterades hos 2 patienter, vilket motsvarar 1,4 procent [10]. Som vid alla typer av behandlingar förbättras säkerheten med ökad erfarenhet. Således rapporteras i en studie att den perioperativa mortaliteten minskat från 2,0 procent till 0,8 procent sedan början av förra decenniet [11].

Vid upptäckt av blödningar under proceduren är det avgörande att behandla dessa omedelbart, till exempel genom embolisering med coils. Reperfusionsorsakad lungskada, en potentiellt allvarlig komplikation, kan inträffa antingen tidigt (inom 3 timmar) eller sent (efter 3 timmar). Dessa tillstånd kan utvecklas till livshotande situationer och kräver ibland intensivvård, inklusive behandling med mekanisk ventilation eller extrakorporeal membranoxygenering. För att mins-

»Vid idealisk lungartärbehandling behandlas alla tillgängliga lesioner utan komplikationer, vilket leder till att patienterna upplever symtomfrihet i vila och under ansträngning.«

ka risken för komplikationer, särskilt i fall med högt pulmonellt tryck, är det avgörande att begränsa antalet behandlade segment och storleken på de ballonger som används. Normalt behandlas endast 1-2 lob per session. Genomsnittligt behöver därför varje patient genomgå ungefär 4 behandlingssessioner [12].

Behandlingsmål

Vid idealisk lungartärbehandling behandlas alla tillgängliga lesioner utan komplikationer, vilket leder till att patienterna upplever symtomfrihet i vila och under ansträngning. Om fullständig symtomfrihet inte uppnås kan man sträva efter att förbättra patientens livskvalitet, normalisera eller förbättra patientens pulmonella hemodynamik eller normalisera syrgasmättningen i vila [12]. I genomsnitt ses hos patienterna en förbättring på 70 meter vid 6-minuters gångtest, en minskning av medellungartärtrycket med mer än 13 mm Hg, förbättrad pulmonell resistens (3,9 Wood-enheter) och en förbättring av funktionsklass (WHO-FC/NYHA) med ett steg [9, 12].

FALLBESKRIVNING 1

En 67-årig man med stabil lindrig schizofreni remitterades till Akademiska sjukhuset i maj 2023 på grund av misstänkt CTEPH. Patienten hade tidigare drabbats av bilaterala lungembolier i oktober 2022, där endast partiell regress noterades vid uppföljning. Han uppvisade NYHA-klass IIIB-symtom med en gångsträcka på endast 50 meter och upplevde svimningskänslor vid trappgång. En hjärkateterisering genomfördes, vilken visade ett förhöjt medellungartärtryck på 45 mm Hg, en hjärtminutvolym i vila på endast 2,5 l/min samt ett kraftigt förhöjt lungkärslmotstånd. Ekokardiografin visade en dilaterad högerkammare med betydande trikuspidalisinsufficiens och ett D-format septum. NT-proBNP var 4 940 ng/l. Pulmonalisangiografi visa-

de perifera lesioner i samtliga lunglobber samt dilaterade lungartärer. Behandling med PDE-5-hämmare initierades med enbart marginell förbättring.

Vid multidisciplinär konferens bedömdes patienten inte vara lämplig för toraxkirurgisk behandling på grund av huvudsakligen perifera förändringar i lungartärerna. Han erbjöds i stället lungartärdilatationer. Den första behandlingen, som utfördes i maj 2023, riktades mot höger underlob där 4-5 segment dilaterades med 2-2,5 mm-ballonger. Det fanns misstankar om reperfusionsödem i ett mindre segment.

Vid den andra sessionen, i juni 2023, utfördes dilatation av 6 artärgrenar i höger underlob och mellanlob, och medellungartärtrycket i lungorna uppmättes till 40 mm Hg. Vid den tredje sessionen uppmättes medellungartärtrycket till 27 mm Hg och 5 lungartärgrenar i höger under och ovanlob dilaterades. Ingreppet komplicerades av en kärlperforation, vilket åtgärdades med en bilobar Amplatzer-plugg. Efter denna behandling upplevde patienten en betydande förbättring av sina symtom och kunde gå i långsamt tempo i drygt en timme.

Patienten har nyligen genomgått det som förmodligen kommer att bli den sista sessionen, med behandling av 5 grenar i vänster underlob. Under behandlingen observerades att det sannolikt fanns en färsk tromb i ett segment, varvid både röda och vita tromber aspirerades från området. Vidare hade medellungartärtrycket ökat till 35 mm Hg. Därför har vi ändrat patientens antikoagulationsbehandling från apixaban till warfarin. NT-proBNP-nivån är nu normaliserad, och patientens funktionsklass skattas till NYHA 2. Han väntar på uppföljning med ett 6-minuters gångtest, ekokardiografi och hjärkateterisering.

FALLBESKRIVNING 2

En 71-årig kvinna remitterades till Akademiska sjukhuset i november 2021 för utredning av pulmonell hypertension. Hjärkateteriseringen visade ett medellungartärtryck på 38 mm Hg. Försök till pulmonalisangiografi misslyckades initialt på grund av besvärliga åtkomstförhållanden. Vid reumatologisk utredning kunde ingen orsak till den pulmonella hypertensionen fastställas. Behandling med PDE-5-hämmare och endotelinreceptorblockerare påbörjades utan större effekt. Patienten genomgick även lungskintigrafi på sin hemort, vilken avslöjade utbredda perfusionsdefekter bilateralt. Diagnosen CTEPH ställdes definitivt efter en framgångsrik pulmonalisangiografi som visade flera tränga kärl. Vid en multidisciplinär konferens diskuterades möjligheten för kirurgisk pulmonell endartärektomi, men patienten bedömdes som icke-operabel på grund av samsjuklighet inklusive ett stort hiatusbräck, KOL och allmän skörhet.

Patientens första behandling med lungartärdilatationer genomfördes i oktober 2022. Under detta ingrepp dilaterades två lungartärgrenar i höger mellanlob och två i vänster underlob. Efter ingreppet rapporterade patienten en markant förbättring. Hon kunde nu gå obehindrat i lugn takt utan att behöva ta paus, upplevde mindre svimningskänslor och yrsel samt kunde utföra hushållssysslor som att dammsuga utan svårigheter. Under det andra behandlingstillfället uppstod en komplikation i form av hemopty. Denna behandlades med syrgas, och patienten återhämtade sig

spontant. Vid det tredje behandlingstillfället i oktober 2023 hade patientens medellungartärtryck minskat till 25 mm Hg. Under denna session behandlades höger underlob. Efter denna behandling, och med tanke på att pulmonalartärtrycket nu nästan var normaliserat, bedömdes alla relevanta pulmonalisartärer vara framgångsrikt behandlade. Patienten väntar nu på uppföljande högerkateterisering och därefter ställningstagande till utsättning av PAH-specifik behandling.

FALLBESKRIVNING 3

En 72-årig man med tidigare strokehistorik remitterades till hjärtkliniken i september 2021. Sedan 2019 hade han upplevt en progressiv ökning av dyspné och hade genomgått en utredning på lungkliniken. Denna utredning kunde inte påvisa någon interstitiell lungsjukdom eller emfysem, men en påtagligt sänkt diffusionskapacitet observerades. På grund av en försämring i andningskapacitet sökte patienten akutvård, och en datortomografi visade tecken på bilateral kronisk lungemboli. Vid hjärtkateterisering noterades ett förhöjt medellungartärtryck på 44 mm Hg och pulmonalisangiografi visade utbredda bilaterala lesioner, främst i höger lunga. Med tanke på patientens tidigare cerebrala skador bedömdes pulmonell trombendar- tärektomi vara olämplig.

På grund av sina uttalade symtom med endast 10–20 meters gångsträcka genomgick patienten redan under vårdtiden en första lungartärdilatation. Under denna procedur behandlades en subtotal okklusion av en segmentartär i höger underlob. Efter ingreppet rapporterade patienten gradvis förbättring, och gångsträckan ökade till 50–100 meter i augusti 2022. Trots dessa initiala förbättringar fortsatte patientens symtom att förvärras, med en reducerad gångsträcka på endast 20–25 meter innan han behövde stanna för att hämta luft. En ytterligare lungartärdilatation utfördes i november 2022, med fokus på höger underlob. På grund av otillräcklig effekt av ballongdilatation togs beslut att sätta in en stent i detta område. Inga komplikationer uppstod under ingreppet. Under vårdtiden upptäcktes även ett AV-block grad II, och patienten försågs med en DDR-pacemaker.

Vid en uppföljning i januari 2023 rapporterade patienten förbättrade symtom och en gångsträcka på ungefär 50 meter. En ny dilatation utfördes i septem-

ber, där medellungartärtrycket uppmättes till 33–35 mm Hg. Denna behandling, som riktades mot höger mellanlob och vänster överlob, resulterade i positiva utfall utan komplikationer. Genom sjukdomsförloppet har patienten behandlats med PDE-5-hämmare och endotelinreceptorblockerare (den senare utsatt efter ett tag på grund av subjektiva biverkningar), men dessa läkemedel har inte gett någon märkbar förbättring. Vid kontrollkateterisering i november 2023 noterades ett medellungartärtryck på 30 mm Hg, normal hjärtminutvolym och ett bara lätt ökat lungkärlsmotstånd, halverat jämfört med före lungartärdilatationerna. Han upplever en tydlig förbättring av symtom och kan nu gå flera hundra meter.

Perspektiv

Lungartärdilatation är en lovande metod för behandling av CTEPH. Patienter som genomgår denna behandling rapporterar ofta betydande subjektiva förbättringar och ökad livskvalitet. Behandlingen bidrar även till förbättringar av objektiva parametrar, såsom minskat lungartärtryck, lägre lungkärlsmotstånd, förbättrad högerkammarmarkfunktion och längre gångsträcka. Säkerhetsprofilen vid lungartärdilatation är, med avseende på komplikationsfrekvens, jämförbar med konventionell öppen pulmonell endartärektomi.

Det är dock viktigt att understryka att lungartärdilatation är en relativt ny metod, som inkluderades i ESC:s riktlinjer först 2022. Därför har effekterna på dödlighet och symtom ännu inte bekräftats genom omfattande långsiktiga studier. Ytterligare forskning är av stor vikt för att bedöma metodens effektivitet och säkerhet över tid. För att upprätthålla och bibehålla hög vårdkvalitet och kompetens är det viktigt att behandlingarna centraliseras till ett fåtal specialiserade centrum, så att tillräcklig volym uppnås. Vår rekommendation är att alla patienter med misstänkt CTEPH remitteras till specialiserade PAH-centrum för diagnostik och ställningstagande till behandling. Detta ökar möjligheterna för fler lämpliga patienter att få tillgång till lungartärdilatation. Önskvärt är att dessa patienter blir införda i Svenska PAH- och CTEPH-registret (SPAHR) för att följa upp kvalitet och resultat. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2024;121:24034

REFERENSER

- Andersson T, Söderberg S. Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities and survival; analysis of a Swedish national cohort. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):155.
- Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49(2):1601792.
- Andersson T, Nilsson L, Larsen F, et al. Long-term sequelae following acute pulmonary embolism: a nationwide follow-up study regarding the incidence of CTEPH, dyspnea, echocardiographic and V/Q scan abnormalities. *Pulm Circ.* 2023;13(4):e12306.
- Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller, et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160112.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618–731.
- Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;103(1):10–3.
- Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2012;76(2):485–8.
- Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(6):756–62.
- UpToDate; Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial management and evaluation for pulmonary artery thromboendarterectomy. 16 aug 2023. <https://www.uptodate.com/contents/chronic-thromboembolic-pulmonary-hypertension-initial-management-and-evaluation-for-pulmonary-artery-thromboendarterectomy>
- Wiedenroth CB, Deissner H, Adameit MSD, et al. Complications of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: impact on the outcome. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(8):1086–94.
- Jain N, Sheikh MA, Bajaj D, et al. Periprocedural complications with balloon pulmonary angioplasty: analysis of global studies. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16(8):976–83.
- 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.

SUMMARY

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) can develop subsequent to acute pulmonary embolism, with exertional dyspnea being the predominant symptom. Initial evaluation of CTEPH patients should prioritize surgical intervention via pulmonary thromboendarterectomy (PEA). For cases where surgical intervention is not feasible, balloon pulmonary angioplasty (BPA) emerges as a potential treatment. Post-treatment, patients are expected to demonstrate both subjective and objective amelioration. The technique often requires multiple sessions. The safety profile of BPA is comparable to that of open surgical PEA. Further research is imperative to comprehensively evaluate the long-term efficacy and safety of this therapeutic modality.