

Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Auteurs F.A. Klok en M.V. Huisman

Trefwoorden chronische trombo-embolische hypertensie, diagnostiek, longembolie, prognose, therapie

Key words chronic thromboembolic pulmonary hypertension, diagnosis, prognosis, pulmonary embolism, therapy

Samenvatting

Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) is een zeldzame aandoening na longembolie met een incidentie van 0,5–1,5%, afhankelijk van de onderliggende oorzaak van de longembolie. Het precieze pathofysiologische mechanisme is onduidelijk. Patiënten presenteren zich met aspecifieke symptomen en 40% heeft geen voorgeschiedenis van een symptomatische diep veneuze trombose of longembolie. De diagnostiek naar CTEPH richt zich vooral op het aantonen van de locatie en uitgebreidheid van de arteriële trombo-embolische obstructie, om onderscheid te maken met andere vormen van pulmonale hypertensie, alsmede op het bepalen van de kans op succes bij operatief ingrijpen. Om de diagnose en prognose vast te stellen, dient een rechtszijdige hartcatheterisatie te worden verricht. De prognose van onbehandeld CTEPH is slecht. Bij een gemiddelde pulmonale druk >50 mmHg in rust is de 2-jaarsoverleving slechts 20%, bij een druk tussen 31–50 mmHg ongeveer 60%. Behandeling van eerste keus is pulmonalis-endarterectomie. Voor patiënten met persisterende of recidief pulmonale hypertensie na het operatief ingrijpen, of voor patiënten die niet in aanmerking komen voor chirurgie, zijn er thans medicamenteuze opties ter symptoombestrijding.

(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:315-20)

Summary

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare complication of acute pulmonary embolism with an estimated incidence of 0.5–1.5% depending on etiology of the pulmonary embolism. The underlying pathophysiological mechanism is largely unknown. Patients present themselves with non-specific symptoms and up to 40% has no prior history of venous thromboembolism. The diagnostic approach of CTEPH aims at evaluating the location and extent of the embolic obstruction to determine the operability and prognosis of the patients. A right-sided heart catheterization for invasive pressure measurements should be performed in all cases. CTEPH is associated with a poor prognosis if left untreated. The preferred treatment is pulmonary endarterectomy. Pharmacotherapy might be beneficial in certain patients with inoperable disease or with persistent or recurrent pulmonary hypertension after endarterectomy.

Inleiding

Met een geschatte incidentie in Nederland van 0,7-1

per 1.000 inwoners per jaar zijn longembolieën een frequent voorkomende aandoening. Naast korte-

termijncomplicaties als embolie gerelateerde sterfte en bloedingen als gevolg van de behandeling, bestaan er ook langetermijncomplicaties ten gevolge van of geassocieerd met een longembolie, zoals recidiefembolie, arteriële cardiovasculaire ziekten en pulmonale hypertensie als gevolg van niet geheel opgeloste longembolieën.¹ Deze zogenoemde chronische tromboembolische pulmonale hypertensie (CTEPH) is een zeer ernstige aandoening die gepaard gaat met aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit.²⁻⁵ Pulmonale hypertensie is gedefinieerd als een gemiddelde arteria pulmonalis-druk groter dan 25 mmHg bij een niet-verhoogde linkeratriumdruk.^{2,3} CTEPH wordt gekarakteriseerd door pulmonale hypertensie veroorzaakt door (in)complete obstructie van de arteria pulmonalis en haar aftakkingen door chronische intraluminaire trombi. Dit gaat gepaard met een karakteristieke arteriopathie, verhoogde vaatweerstand en progressief rechterhartfalen.^{2,3} In dit artikel bespreken wij de nieuwste inzichten betreffende de pathofysiologie, epidemiologie en diagnostiek van CTEPH.

Pathofysiologie

In afgelopen jaren zijn verschillende aan CTEPH ten grondslag liggende pathofysiologische mechanismen gepostuleerd: 1) asymptomatische recidiefembolieën na een adequaat behandelde longembolie, 2) onvermogen tot het volledig oplossen van een longembolie, en 3) in-situ-trombusformatie bij reeds aanwezige endotheelschade, zoals geobserveerd in patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH).⁶ Tal van pro- en contra-argumenten voor deze 3 theorema's maakt het op dit moment onmogelijk het precieze onderliggende ziekteproces te definiëren. Wat wel vast staat, is dat bij patiënten met CTEPH, naast trombotische obstructie, ook uitgebreide pathologische veranderingen van de pulmonaalarteriën en -arteriolen aangetroffen worden: intimafibrose, gladdespiercelatrofie en pathologische vaatkluwen als reactie op deze endotheelschade, de zogenoemde plexiforme laesies.^{2,6} Opvallend genoeg kunnen deze afwijkingen ook worden gevonden in vaten waar zich geen resttrombi bevinden.

Er zijn een aantal belangrijke argumenten tegen de eerste 2 'embolie-theorema's'. Allereerst het feit dat totale vaatweerstand van het pulmonale arteriële systeem niet gecorreleerd is aan de mate van arteriële obstructie.^{2,6} Verder blijkt dat tot 40% van de patiënten met CTEPH nooit een symptomatische longembolie of diep veneuze trombose heeft doorgemaakt.^{7,8} Opmerkelijk is ook de waarneming dat tot in de helft van alle patiënten met een longembolie na 6

maanden nog rest-perfusieafwijkingen kunnen worden aangetoond, maar dat lang niet al deze patiënten CTEPH ontwikkelen. Daarnaast ontbreekt een aantoonbare relatie tussen een verminderd fibrinolytisch potentieel en het ontstaan van chronische embolieën of CTEPH. Ten slotte zijn er uitgebreide histopathologische overeenkomsten tussen patiënten met CTEPH en PAH.^{2,6-10} Aan de andere kant zijn de duidelijke causale correlatie van CTEPH met acute longembolieën, het frequent voorkomen van asymptomatische embolieën, het feit dat de vaatweerstand volledig kan normaliseren na een pulmonale endarteriëctomie, en het bestaan van een pathofysiologisch plausibel mechanisme leidend van onopgeloste embolieën tot endotheelschade, argumenten tegen het derde theorema.^{2,6,11,12} Basaal onderzoek suggereert namelijk dat embolieën plaatselijk een verhoogde endotheelpermeabiliteit veroorzaken.^{6,10} Dit leidt tot een lokale pro-inflammatoire en protrombotische reactie, waarbij vrijkomende vasoactieve cytokinen gladdespiercelproliferatie en -migratie en endotheelhyperplasie bevorderen; van deze laatste 3 processen neemt ment aan dat zij ten grondslag liggen aan het histopathologische beeld van PAH en CTEPH.⁶

Toekomstig onderzoek zal meer licht moeten doen schijnen op het ontstaan van chronische trombotische pulmonale obstructie en de relatie hiervan met endotheelschade. Zeer waarschijnlijk ligt de waarheid ergens in het midden en dragen zowel niet adequaat opgeloste (recidief)tromboembolieën, alsook in-situ-trombose bij aan het ontstaan van CTEPH.

Epidemiologie

Incidentie

Het is lange tijd onduidelijk geweest wat de precieze incidentie- en prevalentiecijfers van CTEPH zijn. In literatuur over dit onderwerp worden incidenties uiteenlopend van 0,1% tot 8,8% gerapporteerd.¹³⁻¹⁶ De belangrijkste oorzaak voor deze grote variatie in incidentie ligt in belangrijke verschillen in studiepopulatie selectie en de definitie van de studie-eindpunten.¹³⁻¹⁶ Veelal werden patiënten geselecteerd op basis van de etiologie van hun longembolie, waarbij patiënten met een duidelijk aanwijsbare of permanente risicofactor voor de ontwikkeling van veneuze tromboembolie werden geëxcludeerd. Daarnaast hebben een aantal studies de diagnose 'CTEPH niet lege artes', dat wil zeggen door middel van invasieve drukmetingen in de arteria pulmonalis door een rechtscatheterisatie van het hart geobjectiveerd. Een veel aangehaalde studie is die van Pengo et al.¹³

Deze studie volgde 223 patiënten met een acute longembolie gedurende gemiddeld ongeveer 8 jaar. Bij het optreden van nieuwe of anderszins onverklaarde dyspneuklachten werden een echocardiografie en een rechts-hartcatheterisatie verricht. De cumulatieve incidentie van CTEPH was 1,0% na 6 maanden, 3,1% na 1 jaar en 3,8% na 2 jaar.¹³ Opvallend genoeg werd door strikte exclusiecriteria een belangrijk deel van de patiënten niet geïncludeerd. Het betrof hierbij alle patiënten die in de tijd voor de diagnose 'longembolie' reeds dyspneuklachten rapporteerden of die andere risicofactoren voor het ontwikkelen van pulmonale hypertensie hadden, zoals chronische obstructieve longziekte, sclerodermie of linker-ventrikelfalen. In een recente Nederlandse studie (de InShape-studie) werd door ons de incidentie van CTEPH na acute longembolieën geherevalueerd.¹⁷ Om een zo representatief mogelijk cohort te formeren werden alle patiënten bij wie een longembolie was geconstateerd tussen januari 2001 en juli 2007 in het Leids Universitair Medisch centrum en het Medisch Centrum Haaglanden locatie Antoniusshove, onafhankelijk van hun leeftijd of comorbiditeit, meegenomen in de analyse. De onderzoekers spoorden alle patiënten uit dit cohort die reeds bekend waren met pulmonale hypertensie op. Verder werd van alle overleden patiënten zo nauwkeurig mogelijk de doodsoorzaak en het klinisch beloop van de longembolie tot aan het overlijden in beeld gebracht. Ten slotte werden alle overlevende patiënten die nog niet waren gediagnosticeerd met pulmonale hypertensie telefonisch geïnterviewd over hun medische voorgeschiedenis en hun huidige klinische conditie. Al deze laatste patiënten werden uitgenodigd voor een eenmalig bezoek aan de polikliniek voor een echocardiografie. Als ze aan 1 van de vooraf gestelde criteria voor een echografische verdenking op pulmonale hypertensie voldeden, ondergingen ze een volledige diagnostische work-up die onder andere bestond uit een hartcatheterisatie en conventionele pulmonalis-angiografie. De diagnose 'CTEPH' werd volgens de meest recente internationale criteria vastgesteld. Van de 877 patiënten met een longembolie werden er 11 (1,3%) geëxcludeerd wegens geografische redenen en 259 patiënten (30%) overleden voor de start van de studie (juli 2007). De cumulatieve incidentie van CTEPH in dit cohort was 0,57% (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,02-1,2).¹⁷ Deze incidentie was driemaal hoger (1,5%; 95%-BI 0,08-3,1) in een meer geselecteerde populatie van patiënten die een onuitgelokte longembolie hadden doorgemaakt, dus zonder duidelijke risicofactor.¹⁷ Hoewel wij streef-

den naar een zo representatief mogelijke studie, is de gevonden incidentie mogelijk een onderschatting, omdat niet alle patiënten objectieve testen ondergingen om CTEPH aan te tonen of uit te sluiten: bij de overleden patiënten moest worden uitgegaan van de gerapporteerde doodsoorzaak en bij patiënten die niet mee wilden of konden doen, van het klinisch beeld. Desalniettemin gelden deze kanttekeningen ook voor de studie van Pengo et al.

Risicofactoren

In een recente publicatie werden alle CTEPH-patiënten uit 3 Europese verwijscentra voor pulmonale hypertensie vergeleken met patiënten met pulmonale hypertensie van een andere etiologie. De volgende variabelen bleken significant onafhankelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van CTEPH: ventriculo-atriale shunts of geïnfecteerde pacemakers (odds ratio (OR) 76; 95%-BI 7,7-10), splenectomie (OR 18; 95%-BI 1,6-2,4), diep veneuze trombose of longembolie (OR 4,5; 95%-BI 2,4-9,1), recidief diep veneuze trombose of longembolie (OR 14,5; 95%-BI 5,4-43), bloedgroep anders dan O (OR 2,1; 95%-BI 1,1-3,9), lupus anticoagulans of antifosfolipidenantistoffen (OR 4,2; 95%-BI 1,6-12), therapie met schildklierhormoon (OR 6,1; 95%-BI 2,7-15) en een maligniteit (OR 3,8; 95%-BI 1,5-10).⁸ Bij het interpreteren van deze gegevens moet echter meegewogen worden dat een kleine 40% van de CTEPH-patiënten geen symptomatische diep veneuze trombose of longembolie in de voorgeschiedenis had. Dat betekent dat deze ORs niet van toepassing zijn op een cohort longemboliepatiënten in de praktijk van alledag. In de studie van Pengo et al., die wel uitging van patiënten met een aangetoonde longembolie, waren recidief-embolieën (OR 19; 95%-BI 4,5-80), grotere perfusie-defecten bij klinische presentatie van de longembolie (OR 2,2 per deciel; 95%-BI 1,5-3,3), het ontbreken van een duidelijke risicofactor voor de longembolie (OR 5,7; 95%-BI 1,4-23) en jongere leeftijd (OR 1,8 per 10 jaar leeftijdsverschil; 95%-BI 1,2-1,9) geassocieerd met het ontwikkelen van CTEPH.¹³

Diagnostiek

Patiënten presenteren zich vaak met specifieke klachten die passen bij (rechter)hartfalen: progressieve dyspnee d'effort, haemoptoë, thoracale pijn, palpitations, neiging tot syncope bij inspanning, veneuze stuwings- en oedeem.^{2,3} Bij lichamelijk onderzoek kan men tekenen van pulmonale arteriële hypertensie aantreffen: een luide pulmonale component van de tweede

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Persisterende dyspneu na een doorgemaakte longembolie kan wijzen op het ontstaan van chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie.
2. Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie is een ernstige maar sporadische aandoening en is daardoor moeilijk te voorspellen.
3. Om de diagnose 'chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie' te kunnen stellen, moet een rechtscatheterisatie met invasieve drukmeting worden uitgevoerd.
4. Behandeling van eerste keus is een pulmonale endarteriëctomie; deze dient te worden uitgevoerd in een daarvoor gespecialiseerd centrum.

'CTEPH' was uitgesloten, vergeleken met 82 patiënten met aangetoonde CTEPH. Een diagnostisch model, bestaande uit ECG-beoordeling en NT-pro-BNP-bepaling, leverde een sensitiviteit voor CTEPH op van 94% (95%-BI 86-98), een specificiteit van 65% (95%-BI 56-72) en een oppervlakte onder de 'receiver operating characteristic'-curve van 0,80 (0,74-0,85). Zelfs als de incidentie van CTEPH in een willekeurig geteste populatie erg hoog zou zijn (tot 10%), bleef de negatief voorspellende waarde van ons uiteindelijke model zeer adequaat (>99%). Bij aanwezigheid van rechtsoverbelasting op het ECG of een verhoogde NT-pro-BNP-waarde dient verdere diagnostiek uitgevoerd te worden. *Figuur 1* illustreert een voorstel voor een diagnostisch algoritme bij persisterende of recidief kortademigheid na een longembolie. Dit algoritme dient nog prospectief gevalideerd te worden.

Behandeling en prognose

Een studie uit de jaren 80 van de vorige eeuw demonstreerde dat onbehandelde CTEPH een aandoening met een geringe 5-jaarsoverleving is die, afhankelijk van de hoogte van de druk in de arteria pulmonalis, varieert tussen de 10% en 45%.⁵ De behandeling van eerste keus is een pulmonale endarteriëctomie.^{2,12,18} Deze chirurgische behandeling resulteert in een vrijwel directe verlaging van de arteriële druk en weerstand. In het kort wordt na het aanleggen van een cardiopulmonale bypass aan de hart-longmachine, tijdens diepe hypothermie en een volledige circulatiestop, de inhoud van de geobstrueerde arterie (stolsel, intima en media) tot aan de adventitia verwijderd. De ingreep is echter niet zonder risico's: de gerapporteerde peri-operatieve mortaliteit varieert van 4-25%.¹² Het sterfterisico wordt met

name bepaald door de preoperatieve ernst van de pulmonale hypertensie, waarbij de hoogte van de pulmonale vaatweerstand samenhangt met de mortaliteit. Contra-indicaties voor chirurgie zijn dan ook een pulmonale vaatweerstand boven de 1.000 dyne cm/s^2 , onderliggend ernstig hart- of longlijden en de aanwezigheid van overige comorbiditeit met een slechte prognose (bijvoorbeeld maligniteiten).^{12,20,21} De belangrijkste postoperatieve risicofactor voor sterfte is de aanwezigheid van ernstige persisterende pulmonale hypertensie, die aanleiding kan geven tot onbehandelbaar rechterhartfalen. Een geslaagde operatie, dat wil zeggen het uitblijven van ernstige peri-operatieve morbiditeit of mortaliteit en een duidelijke verbetering van de pulmonaaldrukken, leidt tot sterk verbeterde hemodynamiek, een (bijna-) normalisatie van de inspanningstolerantie en een sterk verbeterde overleving (6-jaarsoverleving 75%).^{12,20,21} Een aanzienlijk deel van de patiënten met CTEPH komt echter niet in aanmerking voor de operatie door comorbiditeit, of blijkt postoperatief persisterende pulmonale hypertensie te hebben.^{12,20-22} Studies waarin deze patiëntengroep wordt behandeld met prostaglandinederivaten, fosfodiesteraseremmers of endothelinereceptorantagonisten laten enige verbetering van de hemodynamiek, kwaliteit van leven en functionele status zien.²²⁻²⁵ Harde data over overlevingsvoordeel zijn echter niet voorhanden. In het algemeen dienen patiënten bij wie CTEPH is vastgesteld, doorverwezen te worden naar gespecialiseerde centra voor het beoordelen van de operabiliteit en de eventuele inclusie in klinische studies.⁴ Voor de diagnostiek en behandeling van CTEPH zijn in Nederland in alle academische ziekenhuizen en het Antonius Ziekenhuis Nieuwegein centra met speciale expertise aanwezig. In de nieuwste richtlijn Veneuze

Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose van het Centraal BegeleidingsOrgaan is voor de eerste keer een paragraaf opgenomen over CTEPH. De aanbevelingen over diagnostiek en behandeling hierin zijn anno 2010 nog steeds up-to-date.²⁶

Conclusie

CTEPH is een ernstige maar weinig voorkomende complicatie van een acute longembolie. De InShape-studie heeft laten zien dat het screenen van alle patiënten na een longembolie op deze aandoening niet aangewezen lijkt. Gezien de lage kans op het ontwikkelen van CTEPH lijkt ook het standaard uitvoeren van een herhaal-CT-scan om eventuele rest-trombi op te sporen niet zinvol. Desalniettemin dient CTEPH in de differentiële diagnose van persisterende kortademigheid na een longembolie te staan. Een eerste evaluatie door middel van een ECG en een NT-pro-BNP-meting kan differentiëren in het te volgen diagnostisch beleid. Behandeling dient plaats te vinden in een hiervoor gespecialiseerd centrum.

Referenties

- Klok FA, Zondag W, Van Kralingen KW, Van Dijk AP, Tamsma JT, Heyning FH, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:501-6.
- Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. *Circulation* 2006;113:2011-20.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. *N Engl J Med* 2001;345:1465-72.
- Hoepfer MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S85-96.
- Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. *Chest* 1982;81:151-8.
- Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, et al. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S3-9.
- Azarian R, Wartski M, Collignon MA, Parent F, Hervé P, Sors H, et al. *J Nucl Med* 1997;38:980-3.
- Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. *Eur Respir J* 2009;33:325-31.
- Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MH, Laterveer L, et al. *Chest* 2007;131:517-23.
- Egermayer P, Peacock AJ. *Eur Respir J* 2000;15:440-8.
- Bogatcheva NV, Garcia JG, Verin AD. *Biochemistry (Mosc)* 2002;67:75-84.
- Keogh AM, Mayer E, Benza RL, Corris P, Darteville PG, Frost AE, et al. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S67-77.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
- Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. *Chest* 2006;130:172-5.
- Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, Venco A, et al. *Thromb Res* 2009;124:256-8.
- Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:253-62.
- Klok FA, Van Kralingen KW, Van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. *Haematologica* 2009;95:970-5.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-1619.
- Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. *Radiology* 1992;182:393-8.
- Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:523-8.
- Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1457-62.
- Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1122-7.
- Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-41.
- Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM et al. *Eur Respir J* 2004;23:595-600.
- Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127-34.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose 2009. Van Zuiden, Utrecht, 2008.

Ontvangen 30 mei 2010, geaccepteerd 14 oktober 2010.

Correspondentieadres

Dhr. dr. F.A. Klok, aios interne geneeskunde
Dhr. dr. M.V. Huisman, internist-vasculair geneeskundige

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Algemene Interne Geneeskunde -
Endocrinologie
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
Tel.: 071 526 20 85
E-mailadres: f.a.klok@lumc.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: sommige beschreven studies in dit artikel werden gesteund door een onafhankelijke onderzoeksbijdrage van Actelion Pharmaceuticals Ltd.