

8. Kronik Tromboembolik Hastalık ve Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon: Tanı ve Medikal Tedavi

Doç. Dr. Özlem ERÇEN DİKEN

SBÜ, Adana Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

ÖZET

Pulmoner arter içindeki posttromboembolik fibrotik tıkanıklıklar nedeni ile semptomları bulunan tüm hastalar, kronik tromboembolik pulmoner hastalığa sahip olarak kabul edilir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon kronik tromboembolik pulmoner hastalık ile birlikte pulmoner hipertansiyonu olan hastaları tanımlamaktadır. Tanı için çeşitli görüntüleme yöntemleri ve tanısal algoritmalar kullanılmaktadır. Tedavide cerrahi, girişimsel tedavi ve medikal tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Bu bölümde güncel öneriler ile tanı ve medikal tedaviden bahsedilecektir.

KTEPH TANIMI

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), pulmoner arterlerin organize olmuş trombuslarla kalıcı obstrüksiyonu, buna bağlı olarak kan akımının dağılımında değişiklik ve pulmoner mikrovasküler yatakta sekonder yapılanma ile gelişen pulmoner hipertansiyon (PH)'dur. KTEPH tanısı, bu durumu subakut pulmoner emboliden ayırt etmek için en az 3 aylık etkili antikoagülyasyondan sonra elde edilen bulgulara dayanmaktadır (1).

2022 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda belirtildiği üzere, 2015 ESC/ERS Kılavuzu'ndaki PH hemodinamik tanımlamasında bazı değişiklikler olmuştur (2). 2015 ESC/ERS kılavuzunda PH tanımlamasındaki hemodinamik bulgular pulmoner arter uç basıncının (PAUB) ≤ 15 mmHg ile ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 25 mmHg olması şeklinde idi. Pulmoner hipertansiyon, 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda olduğu gibi artık 2022 ESC/ERS Kılavuzu'nda da be-

lirtildiği şekilde, istirahatte ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) > 20 mmHg olması ile tanımlanır (1,3). Bu durum, sağlıklılarda normal oPAB üst sınırını değerlendiren çalışmalarla ve artmış oPAB'ın prognostik ilişkisini araştıran çalışmalarla desteklenmektedir (4-9). Prekapiller PH tanımına pulmoner vasküler direnç (PVD) ve PAUB dahil edilmesi önemlidir çünkü böylece pulmoner vasküler hastalığa (PVH) bağlı yükselmiş oPAB sol kalp hastalığına, yüksek pulmoner kan akışına veya artmış intratorasik basınca bağlı olandan ayırt edilebilir (1). PH hemodinamik tanımlamaları ve güncel değişiklikler ilgili bölümlerde anlatılmıştır.

2022 ESC/ERS Kılavuzu'nda tanımlamalara bakacak olursak; semptomları pulmoner arter içindeki posttromboembolik fibrotik tıkanıklıklara atfedilebilen tüm hastalar, PH olan veya olmayan kronik tromboembolik pulmoner hastalık (KTEH)'a sahip olarak kabul edilir. KTEPH ise bu durum yanında PH'ü olan hastalar için tercih edilen terim olmaya devam etmektedir (1).

KTEPH EPİDEMİYOLOJİSİ

Erken semptomların az olması, akut pulmoner tromboemboli (PTE) nedeni ile değerlendirilen hastalarda var olan KTEPH kliniğinin ayırt edilmesindeki güçlükler nedeniyle KTEPH'in gerçek prevalansı ve yıllık insidansı tam olarak bilinmemektedir.

Muhtemelen hastalığın daha iyi anlaşılması ve PTE sonrası dispneik kalan veya KTEPH gelişimi için risk faktörleri olan hastalarda KTEPH için daha aktif tarama yapılması nedeniyle KTEPH tanısı konan hasta sayısı artmaktadır. Kayıt verilerine göre 2-6 vaka/milyon KTEPH insidansı ve 26-38 vaka/milyon KTEPH prevalansı mevcuttur (1,10,11).

PH olmaksızın kronik tromboembolik pulmoner hastalığı (KTEH) olan hastalar, KTEPH merkezlerine sevk edilen hastaların hala küçük bir bölümünü oluşturmaktadır (12). KTEPH için klinik kötüleşmeyi önleyen tedavilerin ve etkili girişimlerin olmasına rağmen, semptomların başlangıcından PH tanısına kadar geçen süre iki yıldan fazladır ve çoğu hasta ilerlemiş hastalık ile başvurmaktadır (1).

KTEPH PATOFİZYOLOJİSİ

Patofizyolojide fibrotik pıhtılar ve mikrovaskülopati temel taşı oluşturmaktadır. Mevcut bilgiler, KTEPH'de iki tip vasküler lezyonun bulunduğunu düşündürmektedir. Bunlar büyük elastik pulmoner arterlerde proksimal fibrotik obstrüksiyon ve < 500 µm pulmoner vasküler yapıda ikincil mikrovaskülopatidir. Mikrodamarlarda proliferatif, fibromusküler lezyonlar, alveoler septada kapiller proliferasyon, alveollerde paketlenmiş hemosiderin yüklü makrofajlar, intimal fibrozis ve kısmi tıkanıklık, kısmen rekanalize tromboembolik lezyona karşılık gelen, pulmoner arterde kevgir benzeri lezyonlar gibi patolojik görüntüler tespit edilebilir (13).

Pulmoner hipertansiyon, sadece organize fibrotik pıhtılar tarafından pulmoner arter obstrüksiyonunun bir sonucu değildir, aynı zamanda ilişkili mikrovaskülopati ile de ilişkili olabilir. İstirahatte PH olmayan hastalarda nefes darlığı egzersiz PH'undan ve/veya artan ölü boşluk ventilasyonundan kaynaklanabilir (1).

PULMONER HİPERTANSİYON KLİNİK SINIFLAMASI'NDA KTEPH'İN YERİ

ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda KTEPH Grup 4 içinde yer almaktadır. Grup 4 "Pulmoner Arterin Tıkanmasına Bağlı PH" başlığı altında iki alt başlık yer alır. Bunlardan biri

"KTEPH" iken, diğeri "Pulmoner Arteri Tıkayan Diğer Hastalıklar" alt başlığıdır.

ESC/ERS kapsamlı bir klinik uygulama kılavuzudur ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) teşhis ve tedavisine vurgu yaparak PH'nin tüm spektrumunu kapsamaktadır.

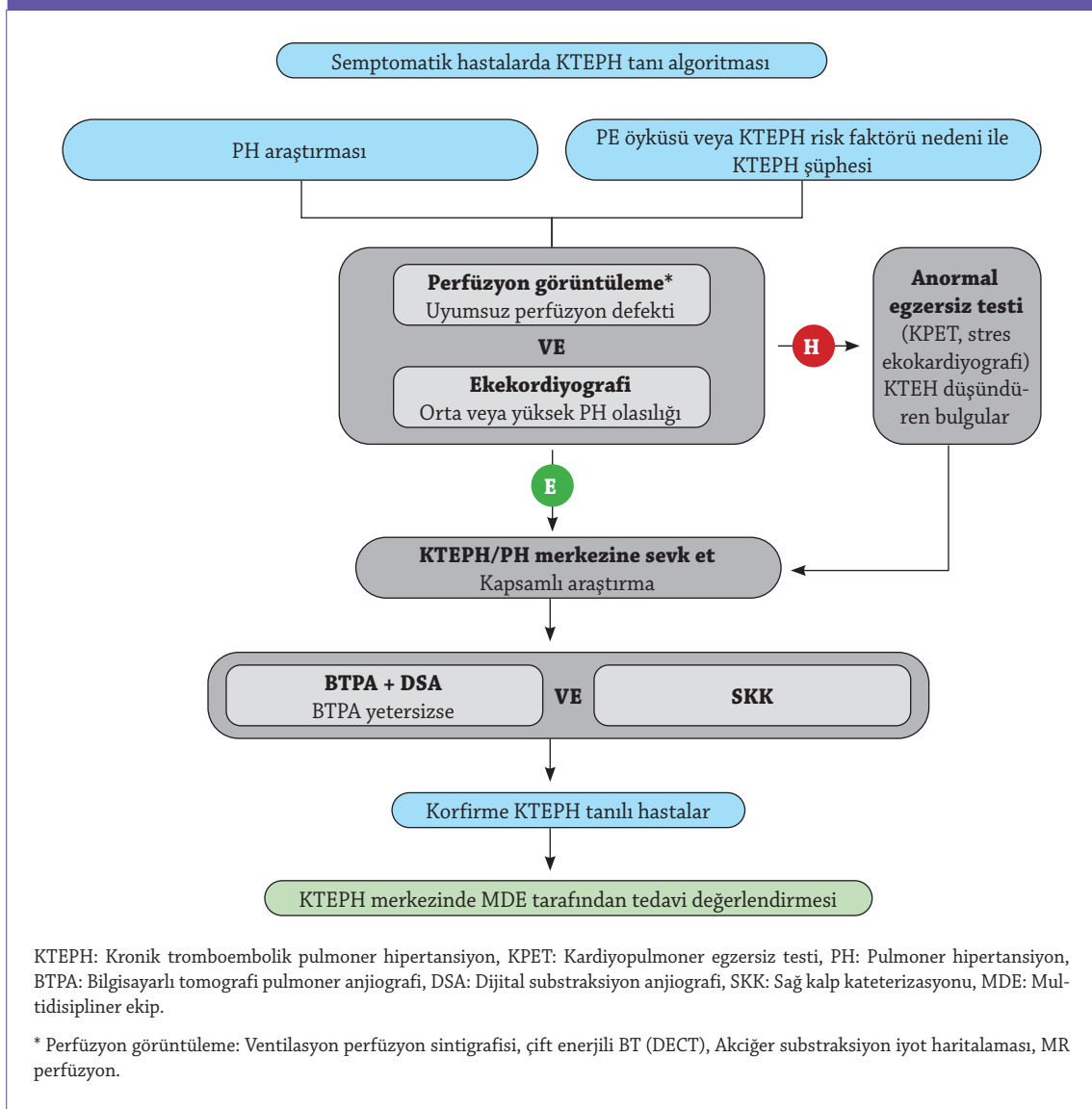
Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımlarında KTEPH'in yer aldığı Grup 4 PH prekapiller PH tanımlaması içindedir. Prekapiller PH hemodinamik ölçümlerinde oPAB > 20 mmHg, PKUB ≤ 15 mmHg, PVD > 2 WU olarak güncellenmiştir. Prekapiller PH içinde Grup 1, 3, 4 ve 5 bulunmaktadır (1).

KTEPH TANISI

PH hastalarında ve PE öyküsü veya KTEPH risk faktörü nedeni ile KTEPH şüphesi olan hastalarda KTEPH olasılığı dikkatle değerlendirilmelidir (Şekil 1) (1). PH hastalarında, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi uyumsuz perfüzyon kusurları gösterdiğinde ve sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ve pulmoner vasküler görüntüleme ile doğrulandığında KTEPH tanısı koyulmaktadır. PH tanısını (özellikle PAH veya KTEPH) doğrulamak ve tedavi kararlarını desteklemek için SKK yapılması önerilmektedir (1). PE sonrası kalıcı veya yeni başlayan dispnesi veya egzersiz kısıtlaması olan hastalarda, KTEPH/KTEH'i değerlendirmek için ileri tanısal değerlendirme önerilmektedir. Üç aylık antikoagülasyon sonrası uyumsuz perfüzyon defekti olan semptomatik hastaların, EKO, BNP/NT-proBNP sonuçları ve/veya kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) sonuçlarını değerlendirdikten sonra PH/KTEPH merkezlerine refere edilmesi önerilmektedir (14-16). Kardiyopulmoner egzersiz testi, pulmoner vasküler hastalığa bağlı egzersiz kısıtlamasının karakteristik özelliklerini tanımlayabilir veya alternatif bir tanıya yönlendirebilir. KTEPH'nin erken saptanmasına yardımcı olmak için semptomların değerlendirilmesi için en uygun zamanlama, antikoagülan tedavinin rutin değerlendirmesine denk gelen akut PE sonrası üç-altı ay olabilir, ancak yüksek derecede semptomatik veya kötüleşen hastalarda daha erken değerlendirme gerekli olabilir (1).

KTEPH Tanısında Görüntüleme Yöntemleri

Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi (V/Q): KTEPH belirtilerini ekarte etmek veya saptamak için PH şüphesi olan veya yeni tanı konmuş hastaların tanısal incelemesinde V/Q sintigrafisi [planar veya tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT)] önerilir

Şekil 1: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda tanısal yaklaşım.

(17,14). V/Q sintigrafisi KTEPH tanısında oldukça duyarlı ve özgüldür (18).

Yeni pulmoner hipertansiyon tanısı konmuş olan tüm hastaların V/Q sintigrafisi olması gerektiği belirtilmekle birlikte, pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda muhtemelen yeterince kullanılmamaktadır ve bu nedenle de KTEPH fark edilmeyebilir. Anormal bir V/Q sintigrafisi varlığında, kronik pulmoner emboli varlığını veya yokluğunu doğrulamak için kesitsel görüntüleme yapılması önerilmektedir (1). Normal bir V/Q sintigrafisi varlığında KTEPH etkin bir şekilde dışlanabilir, ancak pratikte, özellikle kronik pulmoner emboli klinik şüphesi yüksek olduğunda yine de kesitsel görüntüleme yapabiliriz.

Parankimal akciğer hastalığının yokluğunda, normal bir perfüzyon taraması, %98'lik bir negatif prediktif değerle KTEPH'i dışlar (19,18).

Mümkün olduğunda SPECT yapılmalıdır çünkü V/Q sintigrafisine SPECT eklenmesi KTEPH tanısında duyarlılığı arttırmaktadır (20). Bununla birlikte SPECT, PE'yi değerlendirmede yaygın olarak değerlendirilmiştir, ancak KTEPH'de aynı derecede değerlendirilmemiştir (20, 21).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)'lı hastaların çoğunda, V/Q sintigrafisi normaldir veya benekli bir patern gösterir, ancak PE veya KTEPH'e özgü tipik perfüzyon kusurları yoktur. Akciğer hastalığı olan hastalarda (yani grup 3 PH) uyumlu (matched) V/Q

kusurları bulunabilir. KTEPH'de görülenlere benzer uyumsuz perfüzyon defektleri pulmoner veno-oklüziv hastalık (PVOH)/ pulmoner kapiller hemanjiomatozis (PKH) veya PAH'lı hastaların %7-10'unda mevcut olabilir (22,23).

Çift enerji BT (ÇEBT), MR perfüzyonu, akciğer substraksiyon iyot haritalaması gibi alternatif perfüzyon görüntüleme teknikleri, V/Q sintigrafisine göre sayısız teorik avantaja sahiptir, ancak teknik olarak daha zorlu ve pahalıdır, sınırlı kullanılabilirliğe sahiptir. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, iyi kalitede V/Q sintigrafisi, KTEPH taramasında tercih edilen tarama testi olmaya devam etmektedir (2).

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA): Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) esas olarak KTEPH'nin doğrudan veya dolaylı belirtilerini saptamak için kullanılır. Duyarlılık ve özgüllük tahminleri farklılık göstermekle birlikte, bir meta-analiz, KTEPH tanısında BTPA'nın %99 duyarlı ve %97 özgül olduğunu göstermiştir (24).

KTEPH'nin BTPA belirtileri arasında eksantrik duvara yapışık dolmuş defekti, ani daralma ve kesilme, tam tıkanıklık ve kese kusurları, intimal düzensizlik, intravasküler ağlar ve bantlar, stenoz, post stenotik dilatasyon ve vasküler tortüozite yer alır (13). Yarıklar, damar içindeki tek bir fibrotik bantı ifade eder ve ağlar, bir bant kompleksidir. Web'ler tipik olarak damarların bifürkasyon noktasında, genellikle segmental damar orijininde veya alt segment dallarında bulunur. Yarıklar ve ağlar genellikle damar daralması ve poststenotik dilatasyon ile ilişkilendirilir. Eksantrik kalınlaşma, pulmoner arter duvarı boyunca organize kronik trombüslere karşılık gelir. Mozaik atenüasyon, normal perfüze akciğerin ve hipoperfüze akciğerin farklı bölgelerine karşılık gelir. Pulmoner enfarktlar zamanla küçülür ve çoğu sıklıkla subplevral bant haline gelir. Bu rezidüel parankimal densiteler KTEPH hastalarında oldukça yaygındır. Bi-planar rekonstrüksiyonlu BTPA, KTEPH tanısı koymak ve operabilitiyi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak yüksek kalitede olsa bile negatif bir BTPA, distal hastalık gözden kaçırılabilirliğinden KTEPH'yi dışlamaz (13). Yüksek kalitede bir BTPA ile proksimal KTEPH gösteriliyorsa pulmoner anjiyografiye gerek olmayabilir (13). Yüksek kalitede bir BTPA ile proksimal KTEPH saptanmadıysa veya suboptimal kalitede BTPA mevcutsa tanı için pulmoner anjiyografi önerilir. Deneyimli merkezlerde mevcutsa MR pulmoner anjiyografi de önerilebilmektedir (13).

Çift enerji BT (ÇEBT): Yalnızca kronik pulmoner emboliyi değerlendirme değil, aynı zamanda akciğer perfüzyonunu nicelleştirme yeteneği nedeniyle KTEPH'de özellikle ilgi çekicidir. Bu görüntüleme yöntemi, lezyonların küçük olduğu ve bu nedenle tek başına BTPA ile saptanmasının zor olduğu distal KTEPH vakalarında özellikle yararlıdır. ÇEBT'in ilk araştırmaları, perfüze akciğer hacmi ile SPECT sintigrafisi arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermiştir (25).

Akciğer substraksiyon iyot haritalaması: Kontrastsız bir BT gerçekleştirmeyi ve ardından geleneksel bir BTPA'yı içerir. Kontrastsız görüntü daha sonra BTPA çalışmasından dijital olarak çıkarılır ve ortaya çıkan görüntü, akciğerdeki iyot dağılımının bir haritasıdır ve görünüş olarak ÇEBT perfüze kan hacmi haritalarıyla karşılaştırılabilir. Akciğer substraksiyon iyot haritalamasının 2 BT taraması gerektirmesine ve bu nedenle radyasyon dozu tek başına BTPA'dan daha yüksek olmasına rağmen, genel doz ÇEBT'ye benzerdir (26).

Manyetik rezonans: Manyetik rezonans (MR)'ın KTEPH tanısında kullanımında birkaç avantajından biri özellikle genç hastalarda iyonize radyasyon riski olmaması, ikincisi de pulmoner vasküler değerlendirme sırasında kardiyak değerlendirme yapılabilir olmasıdır. Üçüncü bir avantajı, akciğer perfüzyonunu değerlendirme yeteneğidir. Çalışmalar sürmektedir.

Dijital substraksiyon anjiyografi (DSA): Esas olarak KTEPH tanısını doğrulamak ve tedavi seçeneklerini değerlendirmek için kullanılır. Çoğu merkez, geleneksel iki veya üç düzlemli DSA kullanır. Bununla birlikte, C kollu BT görüntüleme, balon pulmoner anjioplasti (BPA) için potansiyel olan daha fazla hedef vasküler alanı tanımlayarak ve prosedüre rehberlik sağlayarak daha yüksek bir uzaysal çözünürlük sağlayabilir (27). BTPA sonuçsuz kaldığında tedavi seçeneklerini değerlendirmek için DSA halen kullanılmaktadır (1).

EKO ve sağ kalp kateterizasyonu: Ekokardiyografi ile PH olasılığına bağlı olarak, daha ileri testler düşünülmelidir (28). Orta ekokardiyografik PH olasılığı olan semptomatik hastalarda, PH olasılığını daha fazla belirlemek için KPET düşünülebilir. KPET'de KTEPH'i düşündüren bulgular görülebilir. Bunlar düşük PETCO₂, yüksek VE/VCO₂, düşük VO₂/HR ve düşük tepe VO₂'dir (1). PH (özellikle PAH veya KTEPH) tanısını doğrulamak ve tedavi kararlarını desteklemek için SKK yapılması önerilir (1). EKO ve SKK ilgili bölümlerde anlatılmıştır.

Akut PTE ve KTEPH İlişkisi

Akut PTE klinik tablosu ile başvuran hastalarda, akciğer BT'si, KTEPH bulguları ve kronik olduğunun bir bulgusu olarak sağ ventrikül hipertrofisini de içerebilen bulgular, daha önce saptanmamış KTEPH belirtilerini saptamada yardımcı olabilir (1). Akut PTE olarak değerlendirilen hastada aslında KTEPH mevcudiyeti değerlendirilmesi önemli olduğu gibi "kronik üzerine akut" PTE'yi saptamak da önemlidir (1). KTEPH, akut PTE'nin nadir görülen ve yetersiz teşhis edilen bir komplikasyondur (29). Çok merkezli, gözlemsel bir çalışma, akut PTE'yi takiben KTEPH insidansını yılda 3.7/1000 ve iki yıllık kümülatif insidansı %0.79 olarak bildirmiştir (30). Yakın tarihli bir prospektif gözlemsel çalışmada (FOCUS, Akut Pulmoner Emboli Sonrası Takip), KTEPH ve PTE sonrası bozulma için iki yıllık kümülatif insidans sırasıyla %2.3 ve %16.0 olup, bunların her ikisi de daha yüksek yeniden hastaneye yatış ve mortalite riski ile ilişkilidir (31).

Yetersiz farkındalık nedeniyle, bazı hastalar başlangıçta akut PTE olarak yanlış sınıflandırılabilirler için KTEPH tanısı gecikebilir. Mevcut kılavuzlar PTE'li hastaların pulmoner vasküler görüntüleme yöntemleriyle rutin takibini önermemekte, ancak akut PTE'yi KTEPH bulguları açısından teşhis etmek için kullanılan indeks görüntüleme testinin değerlendirilmesini önermektedir. Hastaların %50 kadarında akut PTE sonrası kalıcı perfüzyon defektleri vardır; ancak klinik önemi belirsizdir (15,32). Semptomların pulmoner arterlerde post-trombotik birikintilere bağlanabileceği tüm hastalar, PH olsun veya olmasın KTEPH'e sahip olarak kabul edilir. Akut PTE sonrası kalıcı dispne yaygın olmakla birlikte PH eşlik etmeyen KTEPH prevalansı bilinmemektedir ve daha fazla çalışma gerektirmektedir (1).

Akut PTE hastasında, KTEPH bazı durumlarda özellikle dikkate alınmalıdır. Bu durumlar şunlardır;

1. PTE tanısı için yapılan BTPA'da radyolojik bulgular KTEPH'yi düşündürmesi ve/veya EKO'da tahmini oPAB > 60 mmHg olması,
2. PTE sonrası klinik seyirde dispne veya fonksiyonel kısıtlamalar devam etmesi,
3. KTEPH için risk faktörleri veya yüksek KTEPH tahmin puanı olan asemptomatik hastalar (13).

"Leiden KTEPH tahmin puanı" da dahil olmak üzere skorlama sistemleri teşhis stratejilerini yönlendirmek için kullanılabilir (33,34). "Leiden KTEPH tahmin puanı" hesaplamasında bazı faktörlere dayalı

puanlamaya göre KTEPH için yüksek riskli olup olmadığı belirlenir. Bu faktörler;

1. Unprovoked PTE (+6 puan),
2. Hipotiroidizm (+3 puan),
3. Semptomların PTE tanısından > 2 hafta önce başlaması (+3 puan),
4. İndeks BTPA'da sağ ventrikül disfonksiyonu (+2 puan),
5. Diabetes mellitus (-3 puan),
6. Trombolitik/cerrahi tedavi (-3 puan)'dir. Toplam puan > 6 puan olması KTEPH için yüksek riskli olarak kabul edilir (13).

KTEPH için risk faktörleri; tekrarlayan venöz tromboembolizm, malignite, submasif pulmoner emboli, anti-fosfolipid antikorları, faktör VIII > 230 IU/dL olması, O olmayan kan grubu, ventriküloatriyal şant veya (enfekte) kalp pili, splenektomi, tiroid replasman tedavisi gibi klinik durumlardır (13). KTEPH'li hastalarda antifosfolipid sendromunun biyolojik belirteçlerinin taranması önerilir. Terapötik sonuçlar beklenmedikçe, ek trombofili taraması genellikle önerilmez (35).

KTEPH MEDİKAL TEDAVİSİ

PAH için önerilen genel önlemler, ameliyat edilemeyen KTEPH hastalarında ve pulmoner endarterektomi (PEA) sonrası erken dönemde etkili ve güvenli olan denetimli egzersiz eğitimi de dahil olmak üzere KTEPH için de geçerlidir (1).

Pıhtının yetersiz çözünmesinin eşlik ettiği tekrarlayan pulmoner tromboemboli bu hastalığın temel patofizyolojik özellikleri olduğundan, KTEPH'li hastalar için ömür boyu terapötik antikoagülasyon önerilir. Vitamin K antagonistleri (VKA) KTEPH'li hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha yakın zamanlarda, yeni oral antikoagülanlar (YOAK), VKA'lara alternatif olarak daha sık kullanılmıştır. KTEPH'de VKA'lar ve YOAK'lar için karşılaştırılabilir kanama oranları ile YOAK alan hastalarda daha yüksek tekrarlayan venöz tromboemboli oranları gösterildi (36,37). Antifosfolipid sendromlu hastalarda (KTEPH popülasyonunun %10'u), VKA'lar önerilir (38,14). PH olmaksızın KTEPH'li hastalarda uzun süreli antikoagülasyon lehine veya aleyhine herhangi bir kanıt bulunmadığında, uzun süreli antikoagülan tedavi bireysel karar verme esasına dayanmaktadır. PTE nüks riski orta veya yüksek olduğunda, akut pulmoner emboli tanı ve tedavisine yönelik 2019 ESC/ERS Kılavuzuna uyulması önerilir (14).

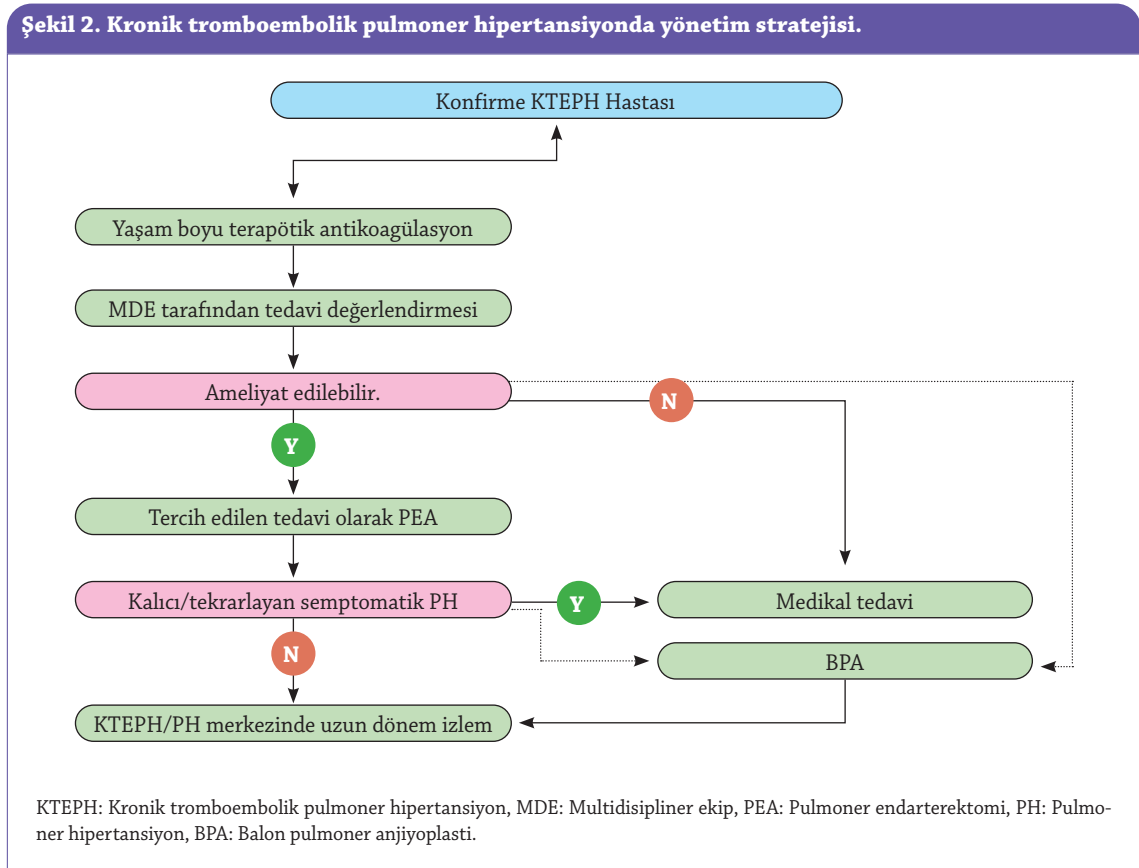
KTEPH medikal tedavisi ile ilgili üç randomize kontrollü çalışma (RKÇ) başarıyla yürütülmüştür. İlk faz 3 RKÇ, inoperabl KTEPH'li veya PEA'dan sonra kalıcı/tekrarlayan PH'si olan hastalarda riociguat'ın etkinliğini araştırdı (39). Riociguat, 16 haftalık tedaviden sonra, plaseboya kıyasla 6 dakika yürüme mesafesini (6DYM) iyileştirdi ve PVD'yi %31 oranında azalttı ve KTEPH endikasyonu için onaylandı. İnoperabl KTEPH'li olan veya PEA sonra kalıcı/tekrarlayan PH'li olan hastalarda treprostinil s.c. düşük doz yüksek doz ile karşılaştırıldığında 24. haftada 6DYM'de iyileşme gösteren bir faz 3 RKÇ'de araştırılmıştır (40). Sonuç olarak treprostinil s.c KTEPH endikasyon için onaylanmıştır. Sadece inoperabl KTEPH'li olan hastaları içeren bir faz 2 çalışmasında, masitentan 10 mg, plaseboya karşı sırasıyla 16 ve 24. haftalarda PVD ve 6DYM'yi iyileştirmiştir (41). İnoperabl veya kalıcı/tekrarlayan KTEPH'de (NCT04271475) masitentan 75 mg'ın güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için bir faz 3 RKÇ devam etmektedir (1). Diğer medikal tedaviler -fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE5i) (örn. sildenafil) ve endotelin reseptör antagonistleri (ERA) (örn. bosentan)- inoperabl KTEPH'deki etkinlikleri kanıtlanmadığından, endikasyon dışı kullanılmı-

ıştır. Bununla birlikte, ciddi hemodinamik bozukluğu olan KTEPH hastalarında PDE5 inhibitörleri ve ERA'ları içeren oral kombinasyon tedavisi yaygın bir uygulamadır (1).

KTEPH tedavi algoritması, proksimal, distal ve mikrovaskülopati olarak karışık anatomik lezyonları hedeflemek için pulmoner endarterektomi (PEA), balon pulmoner anjiyoplasti (BPA) ve medikal tedavilerin kombinasyonlarının multimodal yaklaşımını içerir (Şekil 2) (1).

Semptomatik hastaların önemli bir bölümünde, PEA'yı takiben medikal ve/veya girişimsel tedavilerden de fayda görebilecek kalıcı veya tekrarlayan PH olabilir. Preoperatif PVD'yi yüksek hastalarda pulmoner endarterektomi (PEA)'den önce pulmoner hemodinamiyi iyileştirmek için medikal tedavi kullanmak yaygın bir uygulamadır ancak zamanında cerrahi sevki ve dolayısıyla kesin tedaviyi geciktirdiği düşünüldüğünden hala tartışmalıdır (1). PEA sonrası oPAB ≥ 30 mmHg olması, medikal tedavilerin başlatılmasıyla ve oPAB ≥ 38 mmHg ve PVD ≥ 5 WU olması daha kötü uzun süreli sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (42).

Şekil 2. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda yönetim stratejisi.



Riociguat inoperabl KTEPH olan semptomatik hastalarda veya PEA sonrası kalıcı/tekrarlayan PH olan hastalarda önerilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) fonksiyonel sınıf (FS) III-IV'te ameliyat edilemeyen KTEPH veya PEA'den sonra kalıcı/tekrarlayan PH'si olan hastalarda treprostiniil s.c. düşünülebilir. İnoperabl KTEPH olan semptomatik hastalarda PAH için onaylı ilaçların endikasyon dışı kullanımı için değerlendirme düşünülebilir. İnoperabl KTEPH'li hastalarda, çözünebilir guanilat sıklaz (sGC) stimülatörü/PDE5i, ERA veya parenteral prostasiklin analoglarının kombinasyonu düşünülebilir (1).

KAYNAKLAR

- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2022;2200879.
- Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 2015; 46: 903-975.
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34: 888-894.
- Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2012; 39:319-328.
- Wolsk E, Bakkestrom R, Thomsen JH, et al. The influence of age on hemodynamic parameters during rest and exercise in healthy individuals. *JACC Heart Fail* 2017;5:337-346.
- Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking program. *Circulation* 2016;133:1240-1248.
- Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:509-516.
- Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, et al. Mild pulmonary hypertension is associated with increased mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009729.
- Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ* 2021;11: 2045894020977300.
- Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2018 Jul;107(7):548-553.
- Swietlik EM, Ruggiero A, Fletcher AJ, et al. Limitations of resting haemodynamics in chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801787.
- Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2021 Jun 17;57(6):2002828.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
- Sanchez O, Helley D, Couchon S, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010;8:1248-1255.
- Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou heparin standard: evaluation dans l'Embolie Pulmonaire study. *J Nucl Med* 2000;41:1043-1048.
- Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801915.
- Tunariu 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 May;48(5):680-4.
- 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;33:459-463.
- Soler X, Hoh CK, Test VJ, et al. Single photon emission computed tomography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiology.* 2011 Jan;16(1):131-7.
- 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;57:2004455.
- Giordano J, Khung S, Duhamel A, et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol* 2017;27:1631-1639.
- Seferian A, Helal B, Jais X, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;40:75-83.
- Dong C, Zhou M, Liu D, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Apr 29;10(4):e0126985.
- Nakazawa T, Watanabe Y, Hori Y, et al. Lung perfused blood volume images with dual-energy computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation to scintigraphy with single-photon emission computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2011 Sep-Oct;35(5):590-5.
- Grob D, Smit E, Prince J, et al. Iodine Maps from Subtraction CT or Dual-Energy CT to Detect Pulmonary Emboli with CT

- Angiography: A Multiple-Observer Study. Radiology. 2019 Jul;292(1):197-205.*
27. Hinrichs JB, Marquardt S, von Falck C, et al. Comparison of C-arm Computed Tomography and Digital Subtraction Angiography in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol. 2016 Jan;39(1):53-63.*
 28. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol 2013;168:4058-4062.*
 29. Guerin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost 2014;112:598-605.*
 30. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J 2018;51:1702505.*
 31. Valerio LM, Mavromanolis AC, Barco S, et al. FOCUS Investigators. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *Eur Heart J 2022;ehac206.*
 32. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest 2006; 129:192-197.*
 33. Boon G, Ende-Verhaar YM, Bavalia R, et al. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax 2021;76:1002-1009.*
 34. Klok FA, Tesche C, Rappold L, et al. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res 2015;135:796-801.*
 35. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med 2017; 377:2298.*
 36. Bunclark K, Newnham M, Chiu YD, et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost 2020;18:114-122.*
 37. Humbert MS, Simonneau G, Pittrow D, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant 2022;41:716-721.*
 38. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med 2019;171: 685-694.*
 39. Ghofrani HA, D'Armini AM, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med 2013;369:319-329.*
 40. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med 2019;7:239-248*
 41. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med 2017;5:785-794.*
 42. Cannon JE, Su L, Kiely DG, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results From the UK National Cohort. *Circulation 2016;133:1761-1771.*