

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

### Наименование на заболяването

**Хронична тромбемболична белодробна хипертония** или ХТЕБХ / СТЕРН, принадлежи към група 4 от Ръководството на Европейското кардиологично дружество за белодробна хипертония, публикувано септември, 2015 година (1;2)

### Определение на заболяването

Хронична тромбемболична белодробна хипертония или ХТЕБХ / СТЕРН е животозастрашаващо състояние, характеризиращо се с еднократен инцидент или повтарящи се епизоди на емболизация на белодробната артерия от тромби, което води до обструкция и облитерация на белодробното съдово легло като уникално организирана тъкан, водещи до повишаване на белодробното съдово съпротивление, прогресивна белодробна хипертония (БХ) и десностранна сърдечна недостатъчност. Участието и измененията на белодробните съдове на микроваскуларно ниво под форма на генерализирана белодробна хипертензивна артериопатия се дефинира сравнително скоро, като се отчита тяхното значение като участник в прогресирането на ХТЕБХ (8;12).

ХТЕБХ е рядка форма на Белодробна хипертония (БХ).

Белодробната хипертония включва различни форми на клинична изява, които имат почти идентична клинична картина и патологични изменения в белодробната микроциркулация. Последната клинична класификация е публикувана през м. септември 2015 година, представена на Европейския конгрес по кардиология (1,3). Класификацията разпределя състоянията, определяни като белодробна хипертония в 5 групи.

ХТЕБХ се класифицира като група 4 на съвременната класификация (1;2;3).

Днес ХТЕБХ се познава по добре като заболяване, но тежестта и потогенезата са все още ненапълно изяснени.

Знае се, че основното събитие което може да стане начало на ХТЕБХ е острия белодробен тромбоемболизъм (БТЕ) с последваща дълбока венозна тромбоза (ДВТ), заедно и със стимулиране на локални фактори, водещи до отклонение към абнормна организация на обструктивния материал, който се открива при ХТЕБХ. Голяма част от пациентите с ХТЕБХ имат документирана БТЕ или ДВТ или са убедителна анамнеза за БТЕ. Въпреки това по-голямата част от пациентите с БТЕ не страдат от ХТЕБХ, което показва, че има и други фактори, които са от важно значение за развитието на болестта (4;8;9;10;12).

При остър БТЕ естествения ход на болестта при оцелелите пациенти в по-големия брой пациенти е резорбция на кръвния съсирек и локална фибринолиза с пълно възстановяване на белодробното съдово артериално легло. Различни мнение следствие на ретроспективни проучвания считат, че между 0.1-0.4% та до 1-10% от случаите след остър БТЕ се развиват в ХТЕБХ, където поради неизвестни причини резорбция не се осъществява и в емболите се развива организация на съсирека по вътрешната повърхност на белодробната артерия.

Участници в този процес могат да бъдат абнормната хемостаза, фибринолизата или рецидивиращите емболии (3;8). Белодробното артериално легло се оклузира, което довежда до ремоделиране на дясното сърце. Периодът между острия БТЕ и появата на симптоми на белодробна хипертензия е различен. Първите симптоми са нехарактерни и могат да бъдат фалшиво интерпретирани - диспнея при усилие, ограничен физически капацитет или умора, ангина при усилие, хемоптиза или болка в гърдите.

Диагностичните методи включват – електро и ехо кардиография, шест-минутен тест с вървене.

Използваните образни изследвания които могат да изключат грешно интерпретиране и объркване с други заболявания, да покажат тежестта на заболяването и постоперационната прогноза са – торакална рентгенография, белодробна перфузионно/вентилационна скintiграфия, дясна сърдечна катетеризация, белодробна ангиография. Повърждението на ХТЕБХ става с белодробна ангиография(1;4;8;9;10;11;12).

Задължително при поставянето на диагнозаа трябва да се изключат други причини за белодробната артериална непроходимост и др.

Лечението при пациенти с ХТЕБХ включва пулмонална ендартеректомия (ПЕ), която въпреки, че е много скъпа хирургина процедура, е много ефективна, но е приложима само при част от пациентите с ХТЕБХ които са считат за операбилни. Другата част от пациентите се считат за иноперабилни поради наличие на тромбоемболична патология на дисталните съдове или съпровождаща съдова артериопатия (1;4;6;7;8;9;10;11;12)

При тях прогнозата за преживяемостта е много лоша все още – 10% петгодишна преживяемост при налягане в пулмоналната артеия от 50 mg Hg.

Така единственото възможно лечение при тези иноперабилни пациенти, остава медикаментозното.

При пациенти с прекаран БТЕ стандартно се предписват антикоагуланти, диуретици, дигиталисови препарати, калциеви антагонисти, които за съжаление не водят до промяна в прогресията на заболяването.

Различни лекарствени продукти с одобрени за лечение на разлчните видове на БХ, но конкретно за пациентите с ХТЕБХ има одобрено само едно лекарствено средство в света – riosiquat (Adempas).

Другите начини на лечение включват комбинирано медикаментозно лечение и белодробна трансплантация (1;4;6;8;9;10;11;12).

#### **Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)**

I27.2 – друга вторична белодробна хипертония (съответства на ICD-9 код 416.8)

#### **Код на заболяването по Orpha code**

ORPHA:70591; Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (СТЕРН)

#### **Епидемиологични данни за заболяването в Република България**

Епидемиологичните данни за разпространеността на ХТЕБХ, са базират върху спорадични проследявания у нас и върху данни получение от болнични заведения.

Поради спецификата на диагностициране и лечение и липсата на референтн центрове и регистър за ХТЕБХ, има много малко конкретни данни за лекуваните пациенти у нас.

По данни на ретроспективно проучване проведено от Димитрова и колеги (18), във Варненския медицински университет за периода 2010 – 2015 е имало 20 пациенти с ХТЕБХ.

В болница „Св. Анна“ гр. София има данни за 16 пациенти с ХТЕБХ. Няма други епидемиологични данни които мога да бъдат използвани към този момент.

По данни от ретроспективно проучване проведено у нас (18) и друго международно проучване (17), може да се заключи, че болестността на ХТЕБХ у нас е около 10 случая на 1 млн. население. Заболеваемостта варира около 2 случая на 1 млн. от общата популация. Данните за смъртността се базират изцяло върху международни източници и отразяват множество проучвания, които показват смъртност около 90% пет години след диагностицирането при mPAP > 50 mmHg (21). При пациентите с mPAP под 50 mmHg смъртността е била около 20% за петгодишен период (22).

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

14. Pengo V. et al., Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism, *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
18. Dimitrova V et al., Prevalence of relapses and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in patients with pulmonary embolism (PE), *European Respiratory Journal* 2016 48: PA2432
21. Ozsu S, Cmarka H, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Medical treatment, *Pulmonary Circulation* | April-June 2013 | Vol 3 | No 2
22. Saouti N et al., Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Respiratory Medicine* (2009) 103, 1013-1019

#### **Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз**

Епидемиологичните данни от ЕС варират в голям диапазон 0,4-9,1% след симптоматичен белодробен тромбоемболизъм (БТЕ) (15-16), като у нас е 4,06% (18). Тази вариаболност се дължи на слабости в различните проучвания, липсата на ранни симптоми, трудности в разграничаването на остър БТЕ и ХТЕБХ и др. Според обобщени данни от различни регистри, болестността е между 3 до 30 случая на млн. население (16), като средно са около 10 случая на един млн. от общата популация. Относно заболяемостта, варира между 1,75 - 3,7 на един млн. население (1). Въпреки, че по големия процент от пациентите с БТЕ са жени, данните за отношението мъже/ жени при ХТЕБХ сочат относителен паритет (23).

По последни данни в ЕС средния процент на заболяемост на пациенти след остър БТЕ е 4,16% (4,06% у нас), което при 50 случая на 1 млн. население с БТЕ води до между 2 до 3 нови случая с ХТЕБХ на 1 млн. от общата популация. Данните за смъртността, отразяват множество проучвания, които показват смъртност около 90% три години след диагностицирането при mPAP > 50 mmHg (21). При пациентите с mPAP под 50 mmHg смъртността е била около 20% за петгодишен период (22). Преживяемостта на оперираните пациенти е по-голяма от тези които са неподходящи за операция 89,3% vs. 70,5% (10). Едни от причините за увеличената преживяемостта през последните години при пациенти с ХТЕБХ са, благодарение на ранната диагностика и приложението на съвременни лечения (1).

#### **.В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

15. CTEPH, Mekov E. et al., *Thoracic Medicine*, volume VII, issue 3, September 2015
16. Lang M et al, Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding, *Eur Respir J* 2013; 41: 462-468
- 1.2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension - *European Heart Journal* (10.1093/eurheartj/ehv317)
18. Dimitrova V et al., Prevalence of relapses and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in patients with pulmonary embolism (PE), *European Respiratory Journal* 2016 48: PA2432
21. Ozsu S, Cmarka H, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Medical treatment, *Pulmonary Circulation* | April-June 2013 | Vol 3 | No 2
22. Saouti N et al., Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Respiratory Medicine* (2009) 103, 1013-1019
23. Olsson K et al., Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Deutsches Ärzteblatt International* | *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 856-62
10. Lang I, Madani M., Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *AHA Circulation*. 2014;130:508-518

**Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето**

**Честотата на хронична тромбемболична белодробна хипертония (ХТЕБХ / СТЕРН) в Р. България, определена върху броя на общата популация, напълно отговаря на изискванията за „рядко заболяване”, дефинирани в Закона за здравето на МЗ /10 на 1 млн. обща популация.**

**Критерии и алгоритъм за диагностициране на заболяването**

ХТЕБХ е част от естествения ход на БТЕ. Диагнозата на ХТЕБХ се базира върху клинични прояви и изследвания. Въз основа на тях ръководството на европейското кардиологично дружество, препоръчва изграждане на диагностичен алгоритъм за диагностична стратегия (1).

Хроничната тромбемболична белодробна хипертония (ХТЕБХ) е следствие на поредица от емболии, водещи до обструкция на белодробното съдово русло (11). Ранните симптоми на белодробна артериална хипертония (БАХ) като диспнея при усилие, ограничен физически капацитет или умора, ангина при усилие, хемоптиза или болка в гърдите, са нехарактерни и за дълъг период от време могат да бъдат фалшиво интерпретирани. Като първа манифестация на заболяването може да се яви синкоп по време на физическо усилие. Времето от поява на симптоми до представяне на пациента в специализирано здравно заведение може да достигне месеци и години (1,8). Диагностичните методи включват електрокардиография, която е базисно изследване при съмнение за БАХ. Други методи са – ехокардиография, 6 минутен тест с вървене. Образните изследвания са торакална рентгенография, белодробна перфузионно/вентилационна сцинтиграфия, дясна сърдечна катетиризация, белодробна ангиография с която се потвърждава наличието на ХТЕБХ и спирална компютърна томография. При поставяне на диагнозата трябва да се изключат други причини за белодробна артериална непроходимост като – ангиосарком на белодробната артерия, хидатидни емболи, артериит на белодробната артерия и фиброзен медиастинит (1,8).

**Диагностицирането на заболяването според практиката на лечебните заведения, рутинно изследващи тези пациенти като болница „Св. Анна“ гр. София, е с цел поставяне на точна диагноза и разпознаване на болни, потенциално подходящи за различни форми на медикаментозно и хирургично лечение:**

Най-честата причина за оценка при пациенти с пулмонална хипертония (ПХ) е прогресираща диспнея и ехографски данни за дилатация на десните кухини при липса на тежка патология на лявото сърце. Целта на инвазивното изследване е да потвърди диагнозата пулмонална хипертония при възможност да определи етиологията (белодробен тромбемболизъм – БТЕ), да предскаже ползата от лечението и да даде прогноза. Когато има клинична суспекция за увеличено пулмоартериално налягане (ПАН), метод за скрининг е трансторакална ехокардиография (Ехо-КГ) посредством изчисляване на систолното налягане в белодробната артерия чрез скоростта на регургитационния ток през трикуспидална клапа. Едновременно се отхвърлят или потвърждават други суспектни диагнози, свързани с ПХ, като сърдечни пороци, кардиомиопатии, констриктивен перикардит. Има и други полезни ехографски показатели които могат да бъдат използвани в зависимост от нуждите при конкретния пациент. Ехографското изследване на дълбоките вени не е специфично, макар че постфлебитният синдром е насочващ към по-висока вероятност за БТЕ. Инвазивният подход е показан и при разминаване между клинична и ехографска оценка. Данните от катетеризацията имат пряко влияние върху избора на медикаментозно лечение и определяне на прогнозата. Преди постъпване за инвазивна оценка пациентът трябва да има минимален набор от изследвания: ЕКГ, рентгенограма на бял дроб, спирометрия, Ехо-КГ и евентуално сцинтиграфия на бял дроб. При подозрение за БТЕ (според възможностите на рефериращия център) сцинтиграфията може да бъде заменена с пулмоангиография, изпълнена с многосрезов компютърен томограф. Имайки предвид разнообразната етиология на синдрома, множество изследвания имат допълнителна информативна стойност, без да са задължително необходими преди инвазивната оценка.

Клиничната диагноза определя обема на изследването в следната последователност: 1-дясна сърдечна катетеризация със или без пулмоангиография и тонометрия; 2-оксиметрия; 3-определяне на минутен обем; 4-вазодилататорен тест и 5-при съмнение за вторична ПХ – лява сърдечна катетеризация, коронарография, вентрикулография. Златен стандарт за изясняване на морфологията на белодробното дърво остава пулмоангиографията, със субселективно впръсване в двата главни клона на белодробната артерия. Ангиографската картина спомага за разделяне на болните в три групи: 1-болни с проксимална обструкция на главни и дялови артерии и запазено периферно русло; това са пациенти с потенциал за хирургична дезобструкция, но за съжаление тази оперативна техника не се използва в България; в центрове с добър опит периоперативната смъртност е около 5%; 2-болни с обструкция предимно на сегментни и субсегментни артерии показани за медикаментозно лечение и 3 - смесени форми (11).

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

11. Велчев В., Инвазивна оценка на болни с хронична тромбоемболична пулмонална хипертония, Брой № 2 (2) / юни 2008, Пулмонална хипертония
8. Петкова Д., Хронична тромбоемболична белодробна хипертония, Наука Пулмология 3/2007
1. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension - European Heart Journal (10.1093/eurheartj/ehv317)

### Алгоритми за лечение на заболяването

Веднъж диагностицирани правилно в подходящите лечебни заведения които имат опита и експертизата и необходимата диагностична технология това да бъде извършено, трябва да започне лечението на пациентите. Алгоритъмът на лечение при ХТЕБХ включва:

- 1. Белодробна ендартеректомия (БЕ):** тя е средство на избор и е изключително ефективна хирургична интервенция при пациенти с ХТЕБХ, които са показани за нея т.е. болни с проксимална обструкция на главни и дялови артерии и запазено периферно русло, при които е възможно да бъде възстановена кардиопулмонална дейност, близка до нормалната, след което да се осъществи антикоагулантно лечение в дългосрочен порядък (5;7;8).  
Тази хирургична интервенция, все още не се използва у нас. От 16 пациенти на болница „Св. Анна“ гр. София, 6 са били показани за БЕ и с помощта на НЗОК са били оперирани в „АКН“ при Медицинския Университет във Виена, Австрия.
- 2. Медикаментозно лечение:** Стандартните медикаментозни средства, използвани при лечението на пациенти с прекаран БТЕ, включват препарати от множеството класове – антикоагуланти, диуретици, дигиталисови препарати, калциеви антагонисти. Те обаче не водят до промяна в прогресивния ход на ХТЕБХ. Поддържащото лечение с антикоагуланти намалява вероятността за рецидивиращ БТЕ; при тези пациенти е препоръчително това лечение да продължава през целия им живот. Диуретичните средства са полезни при случаи с обемно натоварване. Домашната кислородотерапия облекчава хипоксемията. Антагонистите на калциевите канали имат също приложение при ХТЕБХ, както и при ИБХ (6,8, 10).
- 3. Белодробна трансплантация:** Броят на извършените трансплантации е значително по-нисък, отколкото тези на черен дроб, бъбрек или сърце. Белите дробове, за разлика от други органи, са в контакт с външната среда посредством трахеобронхиалното дърво и притежават по-висок риск от развитие на пневмония по време на реанимационния период. Трансплантацията при БАХ е показана при пациенти с предполагаема продължителност на живота, по-кратка от една година, съответстваща на функционален клас III или IV по NYHA, неотдавнашно влошаване на диспнея и следните хемодинамични параметри: (а) налягане в дясното предсърдие над 12 mm Hg, (б) белодробно артериално налягане над 60 mm Hg, (в) сърдечен индекс под 2.2 L/min-1/m<sup>2</sup> или (г) индекс на белодробна резистентност над 30 UI (8;9).

През последните десет години са одобрени нови терапевтични средства за лечение на БАХ: простаглицлинови аналози (eporostenol, beraprost, iloprost), ендотелинов рецепторен антагонист bosentan и инхибитор на фосфо-диестераза-5 (PDE-5) sildenafil. Ефективността на тези агенти за подобряване на белодробната хемодинамика при ИПХ, заедно с доказателствата за наличие на общи патофизиологични механизми между ИПХ и ХТЕБХ, предполагат наличие на потенциална ефективност и при ХТЕБХ, особено при случаи със значима артериопатия на малки съдове.

**Към момента няма друг лекарствен продукт освен Adempas (riociguat), които да има официално одобрена индикация от ЕМА за лечение на пациенти с ХТЕБХ.**

Медикаментозното лечение на ХТЕБХ може да е успешно в следните различни ситуации: 1-когато БЕ е неподходящ метод поради дистална тромбоемболична болест, 2-като „терапевтичен мост“ преди БЕ при пациенти, които са преценени като високо рискови поради изключително лоша хемодинамика, 3-при пациенти с персистираща или резидуална БАХ след БЕ и 4-в случаи, когато хирургична интервенция е контраиндицирана поради сигнификантни придружаващи заболявания, които повишават риска от постоперативна смъртност (4,6,8,17).

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

4. Langa I. and Klepetko W., Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, a Frequently Undiagnosed Condition, *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(2):120-5
5. Pulmonary Endarterectomy Service (PTE) - National Specialised Commissioning Team (NSCT), NHS UK (2012/2013)
6. Delcroix M, Chronic post-embolic pulmonary hypertension: a new target for medical therapies?, *Eur Respir Rev* 2013; 22: 258–264
7. F. Couturaud, I. Frachon and C. Leroyer, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a tribute to pulmonary endarterectomy, *Eur Respir J* 2009; 33: 230–232
8. Петкова Д., Хронична тромбоемболична белодробна хипертония, *Наука Пулмология* 3/2007
9. Wilkens H. et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011, *International Journal of Cardiology* 154S (2011) S54–S60
10. Lang I, Madani M., Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *AHA Circulation.* 2014;130:508-518
17. Pepke-Zaba J. et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy, *Eur Respir J* 2013; 41: 985–990

<p><b>Алгоритми за проследяване на заболяването</b></p> <p>В Европейското ръководство за белодробна хипертония (1) специално внимание се обръща на необходимостта от периодична оценка на тежестта на заболяването при всеки конкретен пациент. Тази оценка би следвало да се извършва в референтен център. Референтния/ите център/ове отговарят и за проследяване на пациентите с ХТЕБХ. Алгоритъмът за проследяване включва: периодична оценка през 3-6 месеца независимо от състоянието на пациентите, за оценка на клиничния отговор към лечението и/или при промяна в лечебната схема през 3-6 месеца, проследяване при клинично влошаване. При всяко явяване на пациентите в референтния център се изисква извършване на: медицинска оценка на етапа на заболяването вкл. тежестта му, ЕКГ, 6-минутен тест с натоварване, компютърна томография, дясна сърдечна катетеризация (1).</p>
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>
<p>1. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension - European Heart Journal (10.1093/eurheartj/ehv317)</p>
<p><b>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</b></p> <p>Още през 2009 година Ръководствата за белодробна хипертония препоръчват пациентите с БАХ съответно с ХТЕБХ, да бъдат стимулирани към извършване на физическа активност в рамките на техните функционални възможности. Посочва се също така, че пациентите трябва да избягват извънредна физическа активност, която води до поява на дистрес. Препоръчително е също пациентите да упражняват натоварване, особено ако са обездвижени, под лекарско наблюдение. Тези препоръки са базирани върху рандомизирано проучване, което посоча подобрене на поносимостта към натоварване и повишаване на функционалния капацитет, както и на качеството на живота. Тези положителни прояви са наблюдавани специално при пациенти, които са участвали в програми с дозирано натоварване. Две допълнителни рандомизирани изследвания публикуват данни, които посочват, че тренираните пациенти с БАХ постигат по-високи нива на физическа активност, намаление на тежестта на умората, увеличение в разстоянието при 6- минутен тест с натоварване, подобрене в кардиореспираторната функция и качеството на живот. (1, 24, 25).</p> <p>На този етап липсва единен алгоритъм за рехабилитация при пациентите с белодробна хипертония вкл в Европа. Няколко публикации от Австралия и САЩ обобщават лични резултати, получени при пациенти с белодробна артериална хипертония, подложени на периодично натоварване.</p> <p>Ограниченията на препоръките за натоварване са свързани все още с липсата на избран оптимален метод, индивидуализиране нивото на интензитет и продължителност на натоварването. Рехабилитационните програми на този етап трябва да се прилагат само в центрове, които имат опит в кардиорехабилитацията. (25).</p> <p>В международен план оценката нивата на социална интеграция, както и професионалното ориентиране и преквалификация се споменават спорадично. По принцип идиопатичната белодробна хипертония се проявява все повече в средната и след средната възраст, както и включването на нови и много по-ефективни схеми за лечение налагат изграждане на мерки за психологическа помощ на пациентите.</p>
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>
<p>1. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension - European Heart Journal (10.1093/eurheartj/ehv317)</p> <p>24. Lang IM, R Benza. Pulmonary hypertension: chapters of innovation and tribulation. European Heart Journal 2012;33, 961-968</p> <p>25. Raskin J, D Qua, T Marks et al. A retrospective study on the effects of pulmonary rehabilitation in patients with pulmonary hypertension. Chron Respir Dis. 2014;11(3):153-162.</p>
<p><b>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</b></p>

Специални профилактични действия с доказана ефективност срещу развитие на ХТЕБХ не са известни (1).

Счита се, че някои мерки биха могли да удължат живота на пациентите. Такава мярка е ранното диагностициране на заболяването чрез скринингови алгоритми /комбинирано ехокардиографско изследване и оценка на белодробна функция/ и др. Ранно диагностициране на пациенти с ХТЕБХ и прилагане на адекватно лечение би могло да има положителен ефект върху морбидността и ранната смъртност чрез превенция върху прогресията на заболяването (1, 26). На този етап главният стремеж е да се намали времето между поява на симптоматика и диагнозата, която е средно 14 месеца (7,5 - 32,8 месеца (27)), специално за пациентите с ХТЕБХ. Това забавяне се определя от три основни фактора: по вина на пациентите, които не отчитат важноста на симптоматиката; забавяне от страна на общопрактикуващите лекари, които не разпознават ранните прояви на заболяването и забавяне от страна на специалистите по отношение реферирането на пациентите към специализираните центрове (1, 28).

Към вторичните и третични профилактичните мерки се отнасят някои общи препоръки при пациенти с известно заболяване: избягване на бременност, имунизации срещу грипни и пневмококови инфекции, психосоциална подкрепа, дозирано натоварване под лекарско наблюдение (1).

На този етап от развитието на науката използването на геномиката и протеомиката в клиничната практика за ранна диагноза и лечение е все още немислимо. Наскорощни проучвания предполагат, че някои генетични промени биха могли да са отговорни за нерегулираната тромбозна ангиогенеза и от там на ХТЕБХ (29).

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension - European Heart Journal (10.1093/eurheartj/ehv317)
26. Humbert M et al., Early detection and management of pulmonary arterial hypertension, Eur Respir Rev 2012; 21: 126, 306–312
27. Pepke-Zaba J et al., Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) Results From an International Prospective Registry, Vascular Medicine, Circulation. 2011; 124:1973-1981
28. Humbert M et al., A decade of achievement in pulmonary hypertension, Eur Respir Rev 2011; 20: 122, 215–217
29. Alias S et al., Defective Angiogenesis Delays Thrombus Resolution A Potential Pathogenetic Mechanism Underlying Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34:810-819.



**Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба**

Съобразно изискванията, посочени в Европейското ръководство за белодробна хипертония съответно ХТЕБХ, основно изискване е създаване на референтен/ни център/ове за пациенти с ХТЕБХ. Необходимостта от такива центрове се определя главно от факта, че ХТЕБХ е рядка болест, но със сериозно отражение в обществото, тъй като засяга главно индивиди в активна възраст. Диагностицирането и главно лечението изискват висока квалификация, непрекъснато обучение и поддръжане на високо професионално ниво, което именно се постига чрез изграждане на референтни центрове, където се акумулира основния брой пациенти. Друга цел на референтните центрове е приемането на нови случаи, изясняването им, оценката на риска и провеждане на стандартни и специфични изследвания за откриване на ХТЕБХ. Задача на референтния центровете е да провежда обучение на лекарите, независимо от тяхната специалност, за по-ранно откриване на пациенти с белодробна хипертония/ ХТЕБХ, да провеждат изследователска дейност и сътрудничество с пациентските организации. Екипите в тези центрове трябва да имат достатъчен брой пациенти, които да бъдат проследявани по отношение на техния статус, ефект от провежданото лечение и респективно да откриват и най-малката промяна в състоянието и фазата на болестта. Счита се, че референтните центрове трябва да проследяват не по-малко от 50 пациента с БАХ/ ХТЕБХ, да диагностицират и лекуват не по-малко от двама нови пациенти на месец. Броят на пациентите може да бъде адаптиран според специфичните характеристики у нас като брой на населението, разпределение на населението и географски ограничения и др. Референтните центрове трябва да разполагат с високотехнологична апаратура за диагностика: инвазивна кардиологична лаборатория, мултислайс компютърна томография, ехокардиография. Болничното заведение към което принадлежи референтния център трябва да разполага със спешно отделение, отделение за интензивнокардиологично лечение, отделение по кардиология, специалисти по кардиология и/или специалист, профилиран към заболяването, кардиолог, профилиран за вродени сърдечни малформации. Референтните центрове трябва да имат връзки с други медицински служби като напр. лаборатория по генетика, служби за семейнопланиране, достъп до специалисти за психологическа и социална подкрепа.

Ефективността на референтния/ите център/ове би могла да се увеличи със съучастието на социални работници и психолози за оказване на подкрепа. Отделно с цел увеличаване на ефективността и експертизата, се счита, че те трябва да се асоциират с доказани такива в ЕС.

Създаването на регистър на пациентите с ХТЕБХ е абсолютно необходимо и полезно. Данните от регистъра може да се използват за целите на Европейското кардиологично дружество и да позволят развитие на фундаментална научна дейност. Ако се сметне за удачно и приложимо, регистърът би могъл да включва също и пациенти от други класификационни групи на белодробна хипертония или ако има такива да бъдат евентуално и по възможност обединени.

За практически цели, както и за целите на Регистъра, е добре да се въведе унифициран подход и документи за оценка на прогнозата, еволюцията на заболяването и евентуално приложение в системни скринингови програми. Въвеждането на скорове със сигурност може да подобри клиничното прогнозиране.

**Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)**

Към момента няма референтни центрове у нас които да диагностицират, лекуват и проследяват пациентите с ХТЕБХ. С най-голям опит в оценката, лечението и проследяването на пациенти с ХТЕБХ у нас е болница „Св. Анна“ гр. София, в която съвместно с АКН към Медицинския университет във Виена, има диагностицирани 16 пациенти с ХТЕБХ, 6 от които са оперирани чрез белодробна ендартеректомия в Австрия със съдействието на НЗОК, 2 са отказали оперативно лечение. По данни на ретроспективно проучване на Димитрова и колеги (18) за периода 2010-2015 в университетската болница във Варна е имало 20 случая на ХТЕБХ.

## 10. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (group 4)

CTEPH is a disease of obstructive PA remodelling as a consequence of major vessel thromboembolism. CTEPH has been reported with a cumulative incidence of 0.1–9.1% within the first 2 years after a symptomatic PE event.<sup>417</sup> The large margin of error is probably due to referral bias, a paucity of early symptoms and difficulty in differentiating acute PE from symptoms of pre-existing CTEPH.<sup>418</sup> Although the exact prevalence and annual incidence of CTEPH are unknown, some data suggest that this condition may occur in approximately 5 individuals per million population per year.<sup>419</sup>

In the differential diagnosis of CTEPH the following conditions have to be considered and treated according to current best knowledge. These conditions include PA sarcoma, tumour cell embolism, parasites (hydatid cyst), foreign body embolism and congenital or acquired PA stenosis (Table 4).

### 10.1 Diagnosis

Routine screening for CTEPH after PE is not supported by current evidence; a significant number of CTEPH cases develop in the absence of previous acute PE.

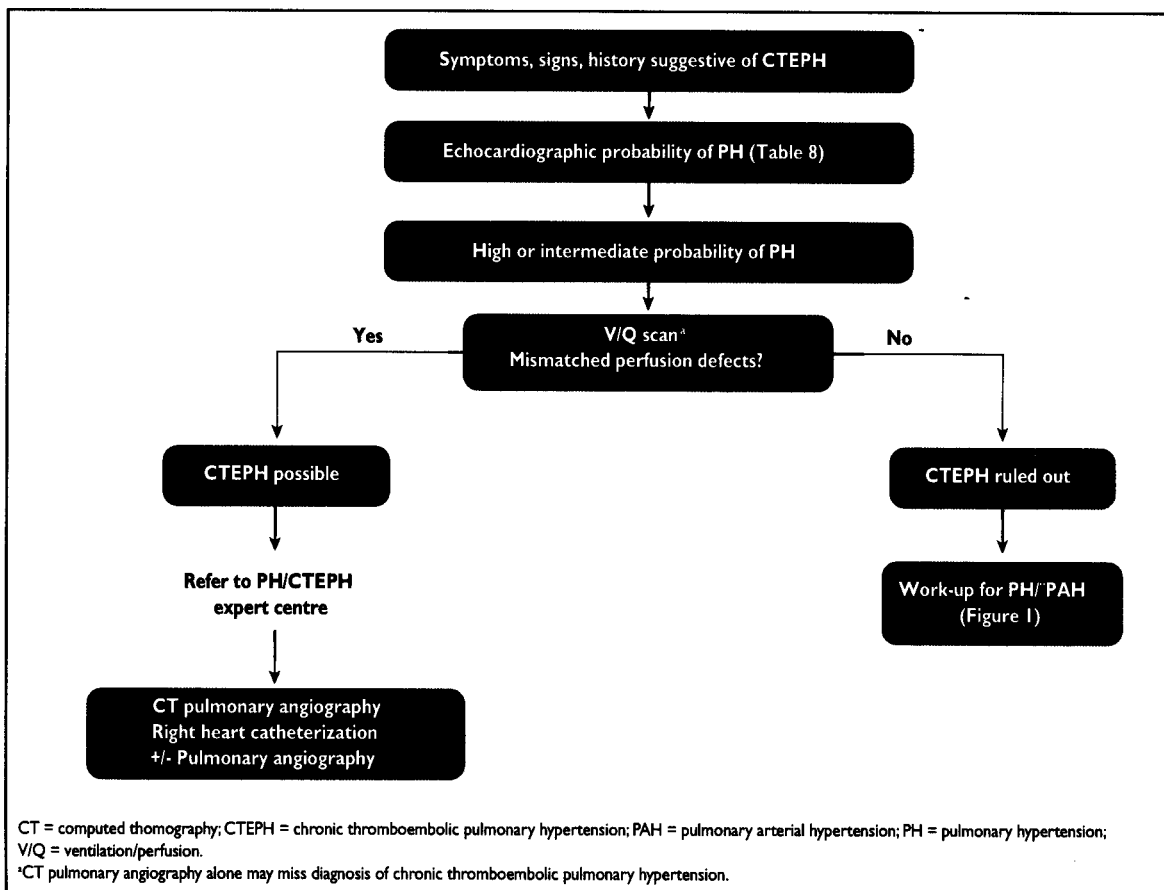
The median age of patients at diagnosis is 63 years and both genders are equally affected;<sup>25</sup> paediatric cases are rare.<sup>287,420</sup> Clinical

symptoms and signs are non-specific or absent in early CTEPH, with signs of right heart failure only becoming evident in advanced disease. Thus early diagnosis remains a challenge in CTEPH, with a median time of 14 months between symptom onset and diagnosis in expert centres.<sup>421</sup> When present, the clinical symptoms of CTEPH may resemble those of acute PE or IPAH; in the latter context, oedema and haemoptysis occur more often in CTEPH, while syncope is more common in IPAH.<sup>422</sup>

The diagnosis of CTEPH is based on findings obtained after at least 3 months of effective anticoagulation in order to discriminate this condition from 'subacute' PE. These findings are mean PAP  $\geq 25$  mmHg with PAWP  $\leq 15$  mmHg, mismatched perfusion defects on lung scan and specific diagnostic signs for CTEPH seen by multidetector CT angiography, MR imaging or conventional pulmonary cineangiography, such as ring-like stenoses, webs/slits and chronic total occlusions (pouch lesions or tapered lesions).

Some patients, particularly those with complete unilateral obstruction, may present with normal pulmonary haemodynamics at rest despite symptomatic disease. These patients are also considered to have CTEPH and are managed accordingly. A suitable terminology to describe this condition of chronic thromboembolic pulmonary vascular disease is still lacking.

An algorithm for CTEPH diagnosis is shown in Figure 3. While CT pulmonary angiography is the investigation of choice for the



**Figure 3** Diagnostic algorithm for chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

diagnosis of acute PE, planar V/Q lung scan remains the main first-line imaging modality for CTEPH, as it carries a 96–97% sensitivity and a 90–95% specificity for the diagnosis.<sup>47</sup> In contrast, in IPAH and PVOD, perfusion scans typically show non-segmental defects or are normal.<sup>377</sup> More recent work suggests that both V/Q scanning and modern CT pulmonary angiography may be accurate methods for the detection of CTEPH, with excellent diagnostic efficacy in expert hands (100% sensitivity, 93.7% specificity and 96.5% accuracy for V/Q and 96.1%, 95.2% and 95.6%, respectively, for CT pulmonary angiography).<sup>93,423,424</sup>

Multidetector CT pulmonary angiography has become an established imaging modality for confirming CTEPH,<sup>93</sup> however, this investigation alone cannot exclude the disease.<sup>47</sup> CT pulmonary angiography may help to identify complications of the disease such as PA dilatation resulting in left main coronary artery compression and hypertrophied bronchial arterial collaterals, which may lead to haemoptysis.

A high-resolution CT scan of the chest delivers images of the lung parenchyma and identifies emphysema, bronchial disease or interstitial lung disease, as well as infarcts, vascular and pericardial malformations and thoracic wall deformities. Perfusion inequalities

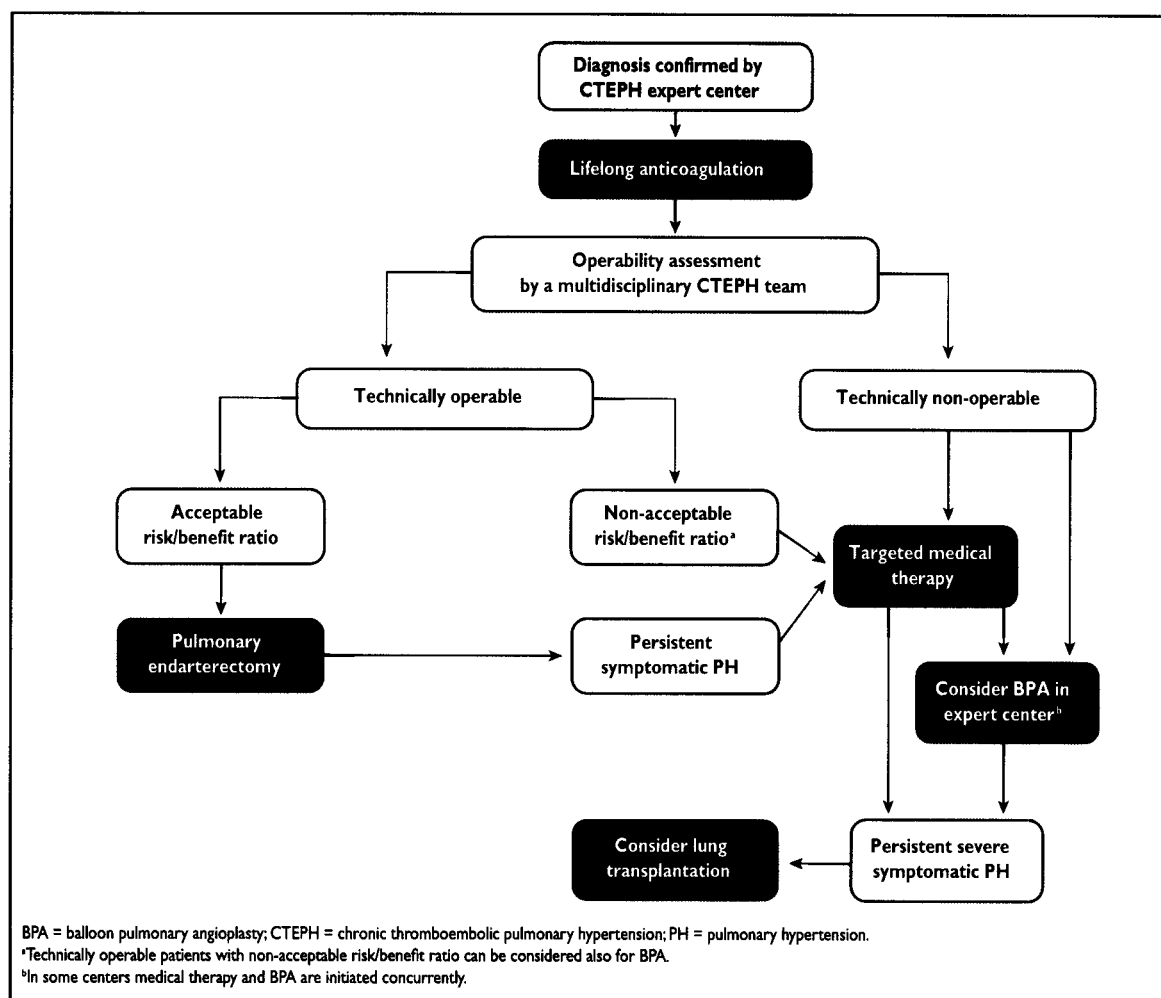
manifest as a mosaic parenchymal pattern, with dark areas corresponding to relatively decreased perfusion. Although a mosaic pattern is frequent in CTEPH, it can also be observed in up to 12% of patients with PAH.<sup>425</sup> MR imaging of the pulmonary vasculature is still considered inferior to CT,<sup>426</sup> but this modality, as well as cone beam CT,<sup>427</sup> angioscopy,<sup>428</sup> intravascular ultrasound or optical coherence tomography, may be complimentary and used according to local experience and practice.

RHC is an essential diagnostic tool. Preoperative and immediate postoperative PVR is a long-term predictor of prognosis.<sup>429</sup> The final step in the diagnostic pathway is selective pulmonary angiography in the anterior–posterior and lateral projections illustrating ring-like stenosis, webs ('slits'), pouches, wall irregularities, complete vascular obstructions as well as bronchial collaterals, and supports the technical assessment of operability.

## 10.2 Therapy

### 10.2.1 Surgical

PEA is the treatment of choice for CTEPH (Figure 4). In Europe, in-hospital mortality is currently as low as 4.7%,<sup>430</sup> and even lower in



**Figure 4** Treatment algorithm for chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

high-volume single centres.<sup>431</sup> The majority of patients experience substantial relief from symptoms and near normalization of haemodynamics.<sup>430–432</sup> In contrast to surgical embolectomy for acute PE, treatment of CTEPH necessitates a true bilateral endarterectomy through the medial layer of the pulmonary arteries, which is performed under deep hypothermia and circulatory arrest,<sup>431</sup> without the need for cerebral perfusion.<sup>433</sup>

Operability of patients with CTEPH is determined by multiple factors that cannot easily be standardized; these are related to the suitability of the patient, the expertise of the surgical team and available resources. General criteria include preoperative WHO-FC II–IV and surgical accessibility of thrombi in the main, lobar or segmental pulmonary arteries. Advanced age *per se* is not a contraindication for surgery. There is no PVR threshold or measure of RV dysfunction that can be considered to preclude PEA.

Postoperative ECMO is recommended as a standard of care in PEA centres for severe cases.<sup>434–436</sup> Early postoperative reperfusion oedema may require veno-arterial ECMO, and severe persistent PH may be bridged to emergency lung transplantation with veno-venous ECMO.

Patients who do not undergo PEA or suffer from persistent or recurrent PH after PEA (post-PEA PH) face a poor prognosis.

### 10.2.2 Medical

Optimal medical treatment for CTEPH consists of anticoagulants and diuretics, and O<sub>2</sub> in cases of heart failure or hypoxaemia. Lifelong anticoagulation is recommended, even after PEA, though no data exist on the efficacy and safety of new oral anticoagulants. Although there is no consensus, routine cava filter placement is not justified by the available evidence. Pulmonary microvascular disease in CTEPH has provided the rationale for off-label use of drugs approved for PAH.<sup>25</sup> Some non-randomized studies have provided evidence for improvement in exercise capacity and haemodynamics.<sup>437–439</sup> Medical treatment of CTEPH with targeted therapy may be justified in technically non-operable patients or in the presence of an unacceptable surgical risk:benefit ratio (Figure 2). Patients with persistent or recurrent PH after PEA may also be candidates for targeted medical therapy. The use of targeted therapy in operable patients with severe haemodynamic compromise as a bridge to PEA has not yet been supported by scientific evidence.

The dual endothelin antagonist bosentan was evaluated in 157 patients with inoperable CTEPH or persistent/recurrent PH after PEA over 16 weeks; the primary combined endpoint of a decrease in PVR and an increase in the 6MWD was not met.<sup>440</sup> However, an oral sGC stimulator, riociguat, was administered to 261 of 446 screened patients with non-operable CTEPH or persistent/recurrent PH after PEA for 16 weeks and led to a mean increase of 39 m in the 6MWD ( $P < 0.001$ , primary endpoint) and to a least squares mean difference of 246 dyn·cm·s<sup>-5</sup> in PVR ( $P < 0.001$ , secondary endpoint); the time to clinical worsening remained unchanged.<sup>441</sup>

Preoperative medical treatment is uncertain because the magnitude of effects was small in one RCT.<sup>442</sup> One retrospective study indicated no difference in outcome, but there was a delay in surgery for patients treated medically.<sup>442</sup> Prospective RCTs are needed in patients with potential treatment benefit; for example, patients with a high PVR and technically challenging anatomy.

After PEA, patients should be followed in CTEPH centres, with at least one haemodynamic assessment to be considered at 6–12 months after the intervention.

### 10.2.3 Interventional

In 2001 Feinstein *et al.*<sup>443</sup> published a series of 18 patients with non-operable CTEPH who had been subjected to balloon dilatation of the pulmonary arteries. Despite a significant decrease in PAPm, 11 patients developed reperfusion pulmonary oedema and 3 required mechanical ventilation. Recently, Japanese investigators have refined BPA by using smaller balloons, by cautiously limiting the number of balloon inflations per session to one or two pulmonary vascular segments and by the use of intravascular imaging.<sup>444–446</sup> An average number of 4.8 sessions is needed per patient to improve parameters of RV function.<sup>57</sup> A careful approach with targeting only one lobe during each session and very cautious balloon sizing have reduced the incidence of reperfusion pulmonary oedema to 2% in individual centres.<sup>447</sup> While BPA is still not extensively used,<sup>448</sup> it is rapidly gaining attention worldwide. BPA should only be performed in experienced and high-volume CTEPH centres.

The recommendations for CTEPH are summarised in Table 34.

**Table 34 Recommendations for chronic thromboembolic pulmonary hypertension**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
In PE survivors with exercise dyspnoea, CTEPH should be considered		C	449
Life-long anticoagulation is recommended in all patients with CTEPH		C	91
It is recommended that in all patients with CTEPH the assessment of operability and decisions regarding other treatment strategies should be made by a multidisciplinary team of experts		C	91
Surgical PEA in deep hypothermia circulatory arrest is recommended for patients with CTEPH		C	91
Riociguat is recommended in symptomatic patients who have been classified as having persistent/recurrent CTEPH after surgical treatment or inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon		B	441
Off-label use of drugs approved for PAH may be considered in symptomatic patients who have been classified as having inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon		B	437–440

Continued

**Table 34 Continued**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Interventional BPA may be considered in patients who are technically non-operable or carry an unfavourable risk:benefit ratio for PEA	B	C	57, 444–446, 448
Screening for CTEPH in asymptomatic survivors of PE is currently not recommended		C	417

BPA = balloon pulmonary angioplasty; CTEPH = chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PAH = pulmonary arterial hypertension; PE = pulmonary embolism; PEA = pulmonary endarterectomy.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

An algorithm for the treatment of CTEPH is provided in *Figure 4*.

## 11. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms (group 5)

PH with unclear and/or multifactorial mechanisms (group 5, *Table 4*) includes several disorders with multiple patho-aetiologies. A common feature of these diseases is that the mechanisms of PH are poorly understood and may include pulmonary vasoconstriction, proliferative vasculopathy, extrinsic compression, intrinsic occlusion, high-output cardiac failure, vascular obliteration and left heart failure as causes (*Web Table VIII*).

These patients need careful diagnosis. Treatment is tailored for that diagnosis; treatment of PH is secondary. The axiom should be 'Treat the lung not the pressure'. There are no RCTs regarding the use of PAH-approved drugs in the treatment of group 5 disorders.<sup>450</sup> Of particular importance is that some of the diseases described in *Web Table VII* may have a venous component (PVOD) that could be made worse by the use of pulmonary arterial vasodilators.

## 12. Definition of a pulmonary hypertension expert referral centre

PAH is a rare disease. Since, in general, medical centres with a high volume of patients tend to obtain the best outcomes, the establishment of expert referral centres is clinically and economically highly desirable and supported by patient organisations. The purpose of a expert referral centre is to receive new referrals and undertake assessment and investigation of all causes of PH, routinely manage appropriate patients with PAH- and CTEPH-specific drug therapies, work closely with other healthcare providers to obtain the

best outcomes for patients and undertake audits, research and education.

Expert referral centres should have sufficient patients on chronic therapy as well as new referrals to warrant this status. The ideal number of patients seen by an adult centre each year is recommended to be no fewer than 200, of which at least half have a final diagnosis of PAH. In countries with a population >10 million, adult centres should ideally expand to accommodate >300 patients annually. It is recommended that a expert referral centre, as a minimum, should follow at least 50 patients with PAH or CTEPH and receive at least two new referrals per month with documented PAH or CTEPH. Paediatric centres are recommended to see 30–50 patients per year. These numbers can be adapted according to specific country characteristics (population distribution, geographical constraints, etc.).

### 12.1 Facilities and skills required for a expert referral centre

- Expert referral centres are recommended to provide care by an interprofessional team that should, as a minimum, comprise:<sup>451–456</sup>
  - two consultant physicians (normally from either or both cardiology and respiratory medicine) experienced in and with a special interest in PH with dedicated PH clinical sessions for outpatients, inpatients and a multidisciplinary team meeting
  - clinical nurse specialist
  - radiologist with expertise in pulmonary hypertension imaging
  - cardiologist or PH physician with expertise in echocardiography
  - cardiologist or PH physician with expertise in RHC and vasoreactivity testing
  - access to psychological and social work support
  - appropriate on-call cover and expertise
- For expert referral centres, access to the following facilities is recommended:
  - a ward where staff has special expertise in PH
  - an intensive therapy unit with relevant expertise
  - a specialist outpatient service
  - emergency care
  - diagnostic investigations including echocardiography, CT scanning, nuclear scanning, MR imaging, ultrasound, exercise testing, lung function testing and a cardiac catheterization laboratory
  - access to the full range of specific PAH and CTEPH drug therapy available in their country
- Expert referral centres are recommended to have established networks (e.g. expert referral criteria, patient pathway and clinical management protocols) with other services that may not necessarily be on the same site.<sup>452</sup>
  - genetics
  - CTD
  - family planning
  - PEA
  - lung transplantation
  - adult CHD

4. Expert referral centres should consider undertaking a programme of clinical audit of adherence to guidelines and clinical outcomes that includes survival analysis. Audits should also carry out comparisons within the same country where there is more than one expert referral centre.
5. Expert referral centres should consider participating in collaborative clinical research in PAH and CTEPH that includes phase II and phase III clinical trials.
6. Expert referral centres should consider raising awareness about expert referral criteria and provide regular education about all aspects of PH to appropriate healthcare professionals. In particular, education should be aimed at junior doctors in training as well as senior colleagues.
7. Expert referral centres should consider participating in the development and running of a network of PH centres within their own country where there is more than one expert referral centre.
8. Expert referral centres should consider having a link to their national and/or European PH patients' associations.

The recommendations for pulmonary hypertension expert referral centres are reported in the *Table 35*.

**Table 35 Recommendations for pulmonary hypertension expert referral centres**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
It is recommended for expert referral centres to provide care by a multiprofessional team (cardiology and respiratory medicine physicians, clinical nurse specialist, radiologists, psychological and social work support, appropriate on-call expertise)		C
It is recommended for expert referral centres to have direct links and quick referral patterns to other services (such as CTD, family planning, PEA, lung transplantation, adult congenital heart disease)		C
It should be considered that a expert referral centre follow at least 50 patients with PAH or CTEPH and should receive at least two new referrals per month with documented PAH or CTEPH		C
It should be considered that a expert referral centre perform at least 20 vasoreactivity tests in IPAH, HPAH or DPAH patients per year		C
Expert referral centres should participate in collaborative clinical research in PAH, including phase II and phase III clinical trials		C

CTD = connective tissue disease; CTEPH = chronic thromboembolic pulmonary hypertension; DPAH = drug-induced pulmonary arterial hypertension; HPAH = heritable pulmonary arterial hypertension; IPAH = idiopathic pulmonary arterial hypertension; PAH = pulmonary arterial hypertension; PEA = pulmonary endarterectomy.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

### 13. To do and not to do messages from the guidelines

Pulmonary hypertension diagnosis	
Right heart catheterization is recommended to confirm the diagnosis of pulmonary arterial hypertension (PAH - Group 1) and to support treatment decisions	C
Vasoreactivity testing is recommended in patients with IPAH, HPAH and PAH induced by drugs use to detect patients who can be treated with high doses of a calcium channel blocker	C
Pulmonary arterial hypertension severity	
It is recommended to evaluate the severity of PAH patients with a panel of data derived from clinical assessment, exercise tests, biochemical markers, and echocardiographic and haemodynamic evaluation (Tables 13 and 14) and to perform regular follow-up assessments every 3-6 months in stable patients (Table 14)	C
Pulmonary arterial hypertension general measures	
It is recommended to avoid pregnancy in patients with PAH	C
Pulmonary arterial hypertension therapy	
It is recommended for expert referral centres to provide care by a multi-professional team (cardiology and respiratory medicine physicians, clinical nurse specialist, radiologists, psychological and social work support, appropriate on-call expertise)	C
Initial approved drugs monotherapy is recommended in treatment naïve, low or intermediate risk patients with pulmonary arterial hypertension (Table 19)	A
Initial approved oral drugs combination therapy is recommended in treatment naïve, low or intermediate risk patients with pulmonary arterial hypertension (Table 20)	B
Sequential drugs combination therapy is recommended in patients with inadequate treatment response to initial monotherapy or to initial double combination therapy (Table 21)	B
Recommendations for left heart disease and lung diseases	
The use of PAH approved therapies is not recommended in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease or lung diseases	C
Recommendations for chronic thromboembolic pulmonary hypertension	
Surgical pulmonary endarterectomy in deep hypothermia circulatory arrest is recommended for patients with CTEPH and it is recommended that the assessment of operability and decisions regarding other treatment strategies (drugs therapy or balloon pulmonary angioplasty) be made by a multidisciplinary team of experts	C

## 14. Web addenda

All Web figures and Web tables are available in the Web addenda at: <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosis-and-Treatment-of>

## 15. Appendix

**ESC Committee for Practice Guidelines (CPG):** Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Héctor Bueno (Spain), Scipione Carerj (Italy), Veronica Dean (France), Çetin Erol (Turkey), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Gregory Y.H. Lip (UK), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Marco Roffi (Switzerland), Adam Torbicki (Poland), Antonio Vaz Carneiro (Portugal), Stephan Windecker (Switzerland).

**ESC National Cardiac Societies** actively involved in the review process of the 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension:

**Albania:** Albanian Society of Cardiology, Sokol Myftiu; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Diana Bonderman; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ibrahimov Firdovsi; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Irina Lazareva; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw; **Bosnia & Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Šekib Sokolović; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Vasil Velchev; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Maja Čikeš; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Josef Antoniou Moutiris; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology,

Pavel Jansa; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Jens Erik Nielsen-Kudsk; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Ly Anton; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Pertti Jääskeläinen; **France:** French Society of Cardiology, Fabrice Bauer; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Archil Chukhrukidze; **Germany:** German Cardiac Society, Christian Opitz; **Greece:** Hellenic Cardiological Society, George Giannakoulas; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Kristóf Karlócai; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Hjörtur Oddsson; **Ireland:** Irish Heart Foundation, Sean Gaine; **Israel:** Israel Heart Society, Doron Menachemi; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Michele Emdin; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Talant Sooronbaev; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Ainars Rudzitis; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Lina Gumbiene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Frederic Lebrun; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Josef Micallef; **Moldavia:** Moldavian Society of Cardiology, Victor Botnaru; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Latifa Oukerraj; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Arne K. Andreassen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Marcin Kurzyna; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Maria João Ribeiro Leite Baptista; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Ioan Mircea Coman; **Russia:** Russian Society of Cardiology, Olga Moiseeva; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Branislav S. Stefanović; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimková; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Gerhard Wikström; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Markus Schwerzmann; **The Former Yugoslav Republic of Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Elizabeta Srbinovska-Kostovska; **The Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Arie P. J. van Dijk; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Abdallah Mahdhaoui; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Cihangir Kaymaz; **UK:** British Cardiovascular Society, Gerry Coghlan; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko.



The CME text '2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension' is accredited by the European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC). EBAC works according to the quality standards of the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), which is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS). In compliance with EBAC/EACCME Guidelines, all authors participating in this programme have disclosed any potential conflicts of interest that might cause a bias in the article. The Organizing Committee is responsible for ensuring that all potential conflicts of interest relevant to the programme are declared to the participants prior to the CME activities.

CME questions for this article are available at: European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> and European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>.

## 16. References

- Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**(Suppl):D42–D50.
- 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.
- Herve P, Lau E, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, Lador F, Jais X, Parent F, Günther S, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;**46**:728–737.
- Vachieri JL, Adir Y, Barbera JA, Champion HC, Coghlan JG, Cottin V, DeMarco T, Galiè N, Ghio S, Gibbs JS, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Seeger W. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:D100–D108.
- Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebec D, Speich R, Beghetti M. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**(Suppl 1):S5–S12.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:D34–D41.
- Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;**97**:F223–F228.
- Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol* 2012; **39**:149–164.
- Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR, Haworth SG, Raj JU, Rosenzweig EB, Schulze Neick I, Steinhorn RH, Beghetti M. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:D117–D126.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**173**:1023–1030.

# Осъвременена клинична класификация на белодробната хипертония

Д-р Борислав Георгиев, г-р Александър Александров, г-р Елена Костова,  
гоц. Нина Гочева  
Национална кардиологична болница

Много често в практическата кардиология при поставяне на диагнозата на болните все още се смесват понятията белодробна артериална хипертония и белодробна хипертония. Точната диагноза може да насочи лекарите, проследяващи болните с окончателно поставена диагноза, към етиологията на болестта, алгоритъма на проследяване на болния и правилния избор на терапевтични подходи. Затова в тази статия сме се постарали на базата на публикации и консенсусни документи да представим класификацията на белодробната хипертония.

Смятаме, че в България трябва да се говори за белодробна артериална хипертония, лекарите трябва да се замислят за нейното съществуване, понеже нея я има. Трябва да се търсят активно болните с белодробна артериална хипертония, които не са никак малко, да се диагностицират правилно в центрове с подготвен екип и с диагностични възможности. Ние вече трябва да бъдем наясно, че световната кардиология е тествала много медикаменти, които се прилагат успешно в лечението и доказано удължават живота и подобряват клиничното състояние на тези пациенти.

Целта на клиничната класификация на белодробната хипертония е да обедини различните клинични прояви на заболяването въз основа на сходство в патологичните механизми, клиничната картина и терапевтичния подход. По време на Третия световен симпозиум за белодробна хипертония през 2003 г. съществуващата клинична класификация на белодробната хипертония, приета на предходния Втори световен симпозиум през 1998 г., бе леко променена. На Четвъртия световен симпозиум по белодробна хипертония през 2008 г. бе решено да се запази общата структура на предходните клинични класификации. Промените, извършени на този симпозиум, засегнаха основно група 1 – Белодробна артериална хипертония. Тази група включва пациенти с белодробна артериална хипертония с фамилност и пациенти с идиопатична белодробна артериална хипертония поради мутации (напр. на рецептора за костен морфогенетичен протеин 2, ак-

тивин рецептор-подобна киназа тип 1 и ендоглин). В новата класификация шистозомиазата и хроничната хемолитична анемия са представени като отделни заболявания в подгрупата на белодробна артериална хипертония, асоциирана с установени заболявания. Бе взето решение белодробната венооклузивна болест и белодробната капилярна хемангиоматоза да бъдат поставени в отделна група, различна, но много сходна с група 1 (под наименованието група 1'). Група 1 стана по-хомогенна.

Класификацията на белодробната хипертония претърпя редица изменения от първоначалния ѝ вид, предложен през 1973 г. на Международната конференция за първична белодробна хипертония, организирана от Световната здравна организация. Първоначалната класификация включваше само 2 категории – първична белодробна хипертония и вторична белодробна хипертония, в зависимост от наличието или отсъствието на етиологични или рисков фактори. 25 години по-късно Вторият световен симпозиум по белодробна артериална хипертония бе проведен в Евиан, Франция. Класификацията от Евиан има за цел да диференцира белодробната хипертония въз основа на общите патологични механизми, клинична картина и терапевтични възможности. Тази класификация е по-разширена, съдържа 5 основни категории и позволява на изследователите да провеждат клинични проучвания в добре дефинирана група от пациенти със сходна патогенеза на заболяването. Това доведе до провеждането на много клинични проучвания и одобрението на различни медикаменти за лечение на белодробната артериална хипертония.

Третият световен симпозиум по белодробна артериална хипертония бе проведен във Венеция, Италия, 5 години по-късно. На този форум бе преразгледана приложимостта на Евианската класификация и бяха извършени някои промени. Най-значимата сред тях бе изоставянето на термина първична белодробна хипертония и замяната му с идиопатична белодробна артериална хипертония (ИБАХ); с фамилна белодробна



артериална хипертония при наличие на фамилна анамнеза за БАХ или БАХ, асоциирана с друго заболяване – съединително-тъканно заболяване или HIV. Въпреки че терминът първична белодробна хипертония бе навлязъл широко в литературата след първото му приложение през 1951 г., стана ясно, че патологичните промени и отговорът към терапията са много сходни при няколко състояния. Терминът „вторична белодробна хипертония“ бе изоставен на Евианската конференция, тъй като с нищо не подпомага диагностиката и терапията на заболяванията (табл. 1). Друга важна промяна, извършена на Венецианската конференция, бе преместването на белодробната вено-оклузивна болест и белодробната капилярна хемангиоматоза в отделна подкатегория на БАХ. Тези две нозологични единици показват много сходни характеристики, а така също и някои сходства с БАХ.

На Четвъртия световен симпозиум по белодробна хипертония, проведен в Дана Пойнт, Калифорния, бяха извършени леки промени на предходната класификация.

<p><b>1. Белодробна артериална хипертония (БАХ)</b>  <i>Идиопатична (ИБАХ)</i>  <i>Фамилна (ФБАХ)</i>            Асоциирана с:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Колагенна съдова болест</li> <li>■ Конгенитален сърдечно-белодробен шънт</li> <li>■ Портална хипертония</li> <li>■ HIV-инфекция</li> <li>■ Медикаменти и токсини</li> </ul> <p>Други – тиреоидни заболявания, нарушение на гликогенното отлагане, болест на Гоше, наследствена хеморагична телеангиектазия, хемоглинопатици, миелопролиферативни заболявания, спленектомия</p> <p>Асоциирана със сигнификантно венозно или артериално засягане</p> <p><i>Белодробна венооклузивна болест</i>  <i>Белодробна капилярна хемангиоматоза</i>  <i>Персистираща белодробна хипертония на новороденото</i></p>
<p><b>2. Белодробна хипертония с левостранно сърдечно заболяване</b></p> <p>2.1. Левостранно предсърдно или камерно заболяване на сърцето</p> <p>2.2. Левостранно клапно заболяване на сърцето</p>
<p><b>3. Белодробна хипертония, асоциирана с белодробно заболяване и/или хипоксемия</b></p> <p>3.1. Хронична обструктивна белодробна болест</p> <p>3.2. Интерстициална белодробна болест</p> <p>3.3. Сънни нарушения на дишането</p> <p>3.4. Алвеоларна хиповентилация</p> <p>3.5. Хронична експозиция на висока надморска височина</p> <p>3.6. Нарушения на развитието</p>
<p><b>4. Белодробна хипертония, дължаща се на хронична тромботична и/или емболична болест</b></p> <p>4.1. Тромбемболична обструкция на проксималните белодробни артерии</p> <p>4.2. Тромбемболична обструкция на дисталните белодробни артерии</p> <p>4.3. Нетромботичен белодробен емболизъм – тумори, паразити, чужди тела</p>
<p><b>5. Разни</b></p> <p><i>Саркоидоза, хистиоцитоза X, лимфангиоматоза, компресия на белодробните съдове (агенопатия, тумори, фиброзиращ медиастинит)</i></p>

Табл. 1. Венецианска клинична класификация на белодробната хипертония (2003)

<p><b>1. Белодробна артериална хипертония (БАХ)</b></p> <p>1.1. <i>Идиопатична (ЕБАХ)</i></p> <p>1.2. <i>Наследствена</i></p> <p>1.2.1. <b>BMРR2</b></p> <p>1.2.2. <b>ALK1</b>, ендоглин (с или без наследствена хеморагична телеангиектазия)</p> <p>1.2.3. <i>Неизвестна</i></p> <p>1.3. <i>Индуцирана от медикаменти и токсини</i></p> <p>1.4. <i>Асоциирана с:</i></p> <p>1.4.1. <i>Съединително-тъканна болест</i></p> <p>1.4.2. <i>HIV-инфекция</i></p> <p>1.4.3. <i>Портална хипертония</i></p> <p>1.4.4. <i>Конгенитални сърдечни заболявания</i></p> <p>1.4.5. <i>Шистозомиаза</i></p> <p>1.4.6. <i>Хронична хемолитична анемия</i></p> <p>1.5. <i>Персистираща белодробна хипертония на новороденото</i></p>
<p><b>1'. Белодробна венооклузивна болест (БВОб) и/или белодробна капилярна хемангиоматоза (БКХ)</b></p>
<p><b>2. Белодробна хипертония с левостранно сърдечно заболяване</b></p> <p>2.1. <i>Систолна дисфункция</i></p> <p>2.2. <i>Диастолна дисфункция</i></p> <p>2.3. <i>Клапни заболявания</i></p>
<p><b>3. Белодробна хипертония, асоциирана с белодробно заболяване и/или хипоксемия</b></p> <p>3.1. <i>Хронична обструктивна белодробна болест</i></p> <p>3.2. <i>Интерстициална белодробна болест</i></p> <p>3.3. <i>Други белодробни заболявания със смесен рестриктивно-обструктивен механизъм</i></p> <p>3.4. <i>Сънни нарушения на дишането</i></p> <p>3.5. <i>Алвеоларна хиповентилация</i></p> <p>3.6. <i>Хронична експозиция на висока надморска височина</i></p> <p>3.7. <i>Нарушения на развитието</i></p>
<p><b>4. Хронична тромбемболична белодробна хипертония (ХТЕБХ)</b></p>
<p><b>5. Белодробна хипертония с неясни и мултифакторни механизми</b></p> <p>5.1. <i>Хематологични заболявания – миелопролиферативни заболявания, спленектомия</i></p> <p>5.2. <i>Системни заболявания – саркоидоза, хистиоцитоза на белодробните Лангерхансови клетки, лимфангиолейоматоза, неврофиброматоза, васкулит</i></p> <p>5.3. <i>Метаболитни заболявания – нарушение на отлагането на гликоген, болест на Гоше, тиреоидни заболявания</i></p> <p>5.4. <i>Други – туморна обструкция, фиброзиращ медиастинит, хронична бъбречна недостатъчност в стадий на диализа</i></p> <p><b>ALK1</b> – активин рецептор-подобна киназа тип 1;  <b>BMРR2</b> – костен морфогенетичен протеинен рецептор тип 2;  <b>HIV</b> – човешки имунодефицитен вирус</p>

Табл. 2. Съвременна клинична класификация на белодробната хипертония (Дана Пойнт, 2008). Основните промени спрямо Венецианската класификация са отбелязани в бол.

## Класификацията от Дана Пойнт

На Четвъртия световен симпозиум по белодробна хипертония, проведен през 2008 г. в Дана Пойнт, Калифорния, международната експертна група реши да запази общата структура и организация на класификацията от Евиан-Венеция. Повечето експерти (63%) бяха на мнение, че класификацията от Венеция изисква леки промени, за да отрази новите медицински факти от последните 5 години, а така също и да изясни някои неясни аспекти. Настоящата класификация от Дана Пойнт е представена в табл. 2, като са подчертани основните промени.

**Група 1: Белодробна артериална хипертония**

Белодробната артериална хипертония стои в центъра на класификацията на белодробната хипертония от първия ѝ вариант от 1973 г. Номенклатурата на подгрупите и свързаните състояния бе разработена междуременно и в класификацията от Дана Пойнт има допълнителни промени.

**1.1/1.2. Идиопатична и наследствена БАХ**

Белодробна артериална хипертония може да се развие при различни състояния в зависимост от асоциираните заболявания. Идиопатичната БАХ отговаря на спорадично заболяване, при което няма фамилна анамнеза за БАХ, нито установени рискови фактори. Развитието на БАХ при фамилна предиспозиция е свързано със зародишна мутация на рецептора тип 2 за костния морфогенетичен протеин (BMPR2), член на фамилията трансформиращи растежни фактори β, която може да бъде установена при 70% от случаите. По-рядко при пациентите с БАХ се идентифицира и мутация на активин рецептор-подобната киназа тип 1 или ендоглин, също членове на фамилията трансформиращи растежни фактори β, най-често при съпровождаща наследствена хеморагична телеангиектазия. Наскоро бе изказана хипотезата, че пациентите с БАХ, асоциирана с мутация на BMPR2, представляват подгрупа с по-тежка изява на болестта и с по-слаби възможности за вазореактивност в сравнение с пациентите с ИБАХ без мутация на BMPR2.

Тъй като мутацията на BMPR2 се установява при 11–40% от случаите на привидно идиопатична БАХ и липса на фамилна анамнеза, разликата между идиопатична и фамилна мутация на BMPR2 е изкуствена. Всички пациенти с мутация на BMPR2 имат наследствени заболявания; пациентът може да бъде първият случай – при възникване на мутация de novo, или да има вече установени случаи на мутация в семейството му. Също така трябва да се отбележи, че при около 30% от семействата с БАХ не се установява мутация на BMPR2. Поради тази причина бе решено в новата класификация да бъде изоставен терминът „фамилна БАХ“ и да бъде заместен с термина „наследствена БАХ“. Наследствените форми на БАХ включват ИБАХ със зародишна мутация (основно на BMPR2, но така също и на активин рецептор-подобната киназа 1 или ендоглин) и случаи с или без установени зародишни мутации. Новата категория „наследствена БАХ“ не изисква генетично изследване при пациентите с ИБАХ или фамилна БАХ. Генетично изследване трябва да бъде извършено като част от пълното изследване, което включва генетична консултация и обсъждане на рисковете, благоприятните ефекти и ограниченията на тези изследвания.

**1.3. Медикаментозно- и токсин-индуцирана БАХ**

Установени са множество рискови фактори за развитието на БАХ и са включени в предходните класификации от Евиан и Венеция. Рисковите фактори за БАХ включват „всички фактори или състояния, чието участие се предполага да играе роля като преградополагащ или улесняващ фактор в развитието на болестта. Към рисковите фактори се отнасят медикаменти, заболявания и фенотипове (възраст, пол). Рисковите фактори са категоризирани като потвърдени, много вероятно, възможни и малко вероятно, като се базират върху „силата на техните асоциации с белодробната хипертония и тяхната възможна причинна роля“. В настоящата класификация категоризацията на рисковите фактори и вероятността за развитие на БАХ са променени. Осъвременените рискови фактори и асоциираните състояния са представени в табл. 3. Потвърдената асоциация се дефинира като епидемично, какъвто е примерът за медикаментите, потискащи апетита, през 60-те години, или голямо епидемиологично проучване, демонстриращо асоциация между медикамента и БАХ. Вероятната асоциация се дефинира като единично-центрово, случай-контрола проучване, демонстриращо асоциация или множествена серия от случаи. Възможната асоциация се определя като медикаменти с подобни механизми на действие като тези от категорията на потвърдените и вероятните асоциации, но които все още не са проучени (напр. медикаменти за терапия на дефицита на внимание). Малко вероятноната асоциация се дефинира като случай, при който медикамент е изследван в голямо епидемиологично проучване, но не е била потвърдена зависимост между медикамента и БАХ.

Аминорекс, фенилфлураминово производно, и токсичното рапицево масло са единствените потвърдени рискови фактори за развитие на БАХ.<sup>3,5</sup> Наскоро проведен ретроспективен анализ на повече от 100 случая на БАХ, асоциирана с експозицията на фенфлурамин, показа, че тази категория има общи клинични, функционални, хемодинамични и генетични характеристики с ИБАХ. Това показва, че експозицията на фенфлурамин представлява потенциален отключващ механизъм за развитие на БАХ без засягане на клиничното ѝ протичане.

Най-новото проучване за БХ – Surveillance of Pulmonary Hypertension in America (SOPHIA), включва 1335 пациенти от третични центрове за белодробна хипертония в

<b>Потвърдени рискови фактори</b> <i>Аминорекс</i> <i>Фенфлурамин</i> <i>Дексфенфлурамин</i> <i>Токсично рапицево олио</i>
<b>Възможни рискови фактори</b> <i>Кокаин</i> <i>Фенилпропаноламин</i> <i>Жълт кантарион</i> <i>Хемотерапевтични агенти</i> <i>Селективни инхибитори на обратния прием на серотонина</i>
<b>Вероятни рискови фактори</b> <i>Амфетамини</i> <i>L-триптофан</i> <i>Метамфетамини</i>
<b>Малко вероятно рискови фактори</b> <i>Орални контрацептиви</i> <i>Естроген</i> <i>Потопнопушене</i>

Табл. 3. Осъвременени рискови фактори за развитие на белодробна артериална хипертония

САЩ за периода 1998–2001. Това проучване потвърждава асоциацията между фенфлурамин и дексфенфлурамин и развитието на БАХ. Средният месечен брой случаи на ИБАХ не се променя по време на проучването, което е проведено след оттегляне на фенфлурамин и неговите производни от американския пазар. Нов е фактът, че жълтият кантарион (OR 3.6 vs. тромбемболичната БХ) и атиобезни медикаменти, съдържащи фенилпропанол-амин (OR 5.2 vs. тромбемболичната БХ) също повишават риска за развитие на ИБАХ.

Проучването SOPHIA изследва приема на различни неселективни инхибитори на обратния прием на моноамините, селективни инхибитори на обратния прием на серотонина, антидепресанти и анксиолитици и не установява повишен риск за развитие на БАХ. Ново проучване със случаи-контроли обаче, изследващо приложението на селективни инхибитори на обратния прием на серотонина при бременни жени след 20 гестационна седмица, показва повишение на риска (OR 6.1) за развитие на персистираща белодробна хипертония на новороденото – една от формите на БАХ. Според данните от това проучване селективните инхибитори на обратния прием на серотонина могат да играят роля в развитието на БХ, поне в асоциация с бременността, и следователно се класифицират в категорията на възможните фактори.

Използването на амфетамини е вероятен рисков фактор за развитие на БАХ, въпреки че те са рядко приемани като самостоятелна терапия и често се използват в комбинация с фенфлурамин. Ново ретроспективно проучване показва силна зависимост между употребата на метамфетамин (приет инхалационно, чрез пушене, перорално или интравенозно) и развитието на ИБАХ. Въз основа предимно на резултатите от това проучване, употребата на метамфетамин се смята за много вероятен рисков фактор за развитието на БАХ. С изключение на наследствената хеморагична телеангиектазия, асоциирана с БАХ, първите 3 подкатегории от група 1 – идиопатичната, наследствената и медикаментозно- и токсин-индуцираната БАХ, са асоциирани с развитието на изолираната белодробна артериална болест.

#### **1.4.1. БАХ, асоциирана със съединително-тъканно заболяване**

Асоциираната със съединително-тъканно заболяване БАХ представлява важна от клинична точка подгрупа. Честотата на БАХ е изследвана само при пациенти със системна склероза. Две нови проспективни проучвания, използващи ехокардиография като метод на скрининг и деснокамерна катетеризация като потвърдителен метод, установиха, че честотата на БАХ е между 7 и 20%. Няколко дългосрочни проучвания показваха, че изходът за пациентите с БАХ, асоциирана със системна склероза, е значително по-лош от този при пациентите с ИБАХ, независимо от наличието на модерни терапевтични стратегии.

Важно е да се отбележи, че БАХ не е единствената причина за развитие на БХ при системна склероза. Белодробната хипертония, дължаща се на белодробна фиброза, също е често срещана причина, както и левостранната диастолна дисфункция. Наблюдава се и първично сърдечно засягане в процеса на болестта. Тези наблюдения подчертават важноста на пълното изследване при съмнение за БХ при пациенти със системна склероза и необходимостта от десностранна сърдечна катетеризация за потвърждение на диагнозата БХ и прецизна класификация на етиологията с цел определяне на правилната терапия.

При системен лупус еритематодес и смесена съединително-тъканна болест честотата на БАХ не е известна, но вероятно е по-ниска от тази при системна склероза. В отсъствието на фиброзно белодробно заболяване има редки съобщения за БАХ при групи съединително-тъканни заболявания, като синдром на Съргрен, полимиозит или ревматоиден артрит.

#### **1.4.2. HIV-инфекция**

Белодробната артериална хипертония е често, но добре известно усложнение на HIV-инфекцията. Епидемиологичните данни в началото на 90-те години, период, в който все още не беше разработена антиретровирусната терапия, показват разпространение 0.5% (95% CI: 0.10–0.50%). Разпространението на HIV-асоциираната БАХ бе изследвано наскоро; бе потвърдена стабилна честота 0.46% (95% CI: 0.32–0.64%). Асоциирана с HIV БАХ има клинични, хемодинамични и хистологични характеристики, подобни на тези на ИБАХ. Механизмът на развитие на БХ остава неясен. Тъй като нито вирусът, нито вирусната ДНК е открита в белодробните ендотелни клетки, се подозира индиректно действие на вируса чрез вторични посредници, като цитокини, растежни фактори, ендотелин или вирусни протеини.

Неконтролирани проучвания показват, че пациентите с тежка БАХ, асоциирана с HIV, могат да имат полза от терапия с босентан или дългосрочна инфузия на епопростенол. Интересен е фактът, че в много случаи може да бъде постигнато нормализиране на белодробната съдова хемодинамика при терапия, индицирана за БАХ; това е много рядко наблюдавано при ИБАХ.

#### **1.4.3. Портупулмонарна хипертония**

Развитието на БАХ в асоциация с повишено налягане в порталната циркулация е известно като портупулмонарна хипертония (ППХ). Порталната хипертония, по-често отколкото наличието на подлежащо чернодробно заболяване, е основният рисков фактор за развитие на ППХ. Проспективни хемодинамични проучвания показваха, че 2–6% от пациентите с портална хипертония имат БХ. Десностранната сърдечна катетеризация е абсолютно задължителна за потвърждаване на диагнозата ППХ, тъй като няколко фактора могат да повишат белодробното артериал-

но налягане при условията на напреднало чернодробно заболяване – повишен кръвоток, асоцииран с хипердинамичната циркулация и повишеното пулмо-капиларно налягане, водещо до свръхобременяване и/или дисфункция). Белодробната съдова резистентност обикновено е нормална при тези случаи. Патологичните промени в малките артерии са идентични с тези, наблюдавани при ИБАХ. Наскоро проведено мултицентрово проучване със случаи-контроли установи 2 рискови фактора за развитието на ППХ – женски пол и аутоимунен хепатит. От интерес е фактът, че инфекцията с хепатит С е асоциирана с понижен риск. Ново, голямо, кохортно изследване на ППХ показва, че дългосрочната прогноза е свързана с наличието и тежестта на цирозата и със сърдечната функция.

**1.4.4. Вродени болести на сърцето**

Значителна част от пациентите с вродени заболявания на сърцето, особено тези със значими системно-белодробни шънтове, развиват БАХ, ако не бъдат лекувани. Продължителната експозиция на белодробната съдова мрежа на повишения кръвоток и повишеното налягане може да доведе до развитие на обструктивна белодробна артериопатия, което води до повишение на белодробната съдова резистентност и обръщане на шънта. Синдромът на Айзенменгер се дефинира като сърдечен порок с първоначално широк системно-белодробен шънт, който индуцира прогресивно белодробно-съдово заболяване и БАХ, последвано от обръщане на шънта и централна цианоза. Синдромът на Айзенменгер представлява най-напредналата форма на БАХ, асоциирана с вродено сърдечно заболяване. Хистопатологичните и патобиологичните промени, наблюдавани при пациенти с БАХ, асоциирана с конгенитален сърдечно-пулмонален шънт (напр. ендотелна дисфункция на белодробната съдова мрежа), са подобни на тези, наблюдавани при идиопатична или други асоциирани форми на БАХ.

Има съобщения, че голяма част от пациентите с вродено сърдечно заболяване развиват в някаква степен БАХ. Разпространението на БАХ, асоциирано с вроден системно-белодробен шънт, в Европа и Северна Америка възлиза на 1.6–12.5 случая на милион възрастни, което представлява 25–50% от популацията, засегната от синдрома на Айзенменгер. На конференцията в Дана Пойнт бе взето решение да бъде осъвременена патологичната и патофизиологичната класификация на вродените сърдечни заболявания със системно-белодробни шънтове (табл. 4) с цел да бъде осигурено по-подробно описание на всяко от тези състояния. Тази анатомична и патофизиологична класификация може да се окаже твърде сложна за използване в клиничната практика; могат да бъдат диференцирани 4 различни фенотипа (табл. 5).

**1.4.5. Шистозомиаза**

Друга важна промяна в новата класификация е вклю-

<p><b>1. Тип</b></p> <p>1.1. Прост пре-трикуспидален шънт</p> <p>1.1.1. Предсърден септален дефект</p> <p>1.1.1.1. Ostium secundum</p> <p>1.1.1.2. Sinus venosus</p> <p>1.1.1.3. Ostium primum</p> <p>1.1.2. Частично или напълно невъзпрепятствано аномално венозно връщане</p> <p>1.2. Прост пост-трикуспидален шънт</p> <p>1.2.1. Вентрикуларен септален дефект</p> <p>1.2.2. Ductus arteriosus</p> <p>1.3. Комбинирани шънтове</p> <p>1.4. Комплексно конгенитално сърдечно заболяване</p> <p>1.4.1. Пълен атрио-вентрикуларен септален дефект</p> <p>1.4.2. Truncus arteriosus</p> <p>1.4.3. Еднокамерна физиология с невъзпрепятстван белодробен кръвоток</p> <p>1.4.4. Транспозиция на големите артерии без белодробна стеноза и/или наличен ductus arteriosus</p> <p>1.4.5. Други</p>
<p><b>2. Размер (за всеки дефект при повече от един конгенитален сърдечен дефект)</b></p> <p>2.1. Хемодинамичен (отношение белодробен/системен кръвоток)</p> <p>2.1.1. Рестриктивен (пресорен градиент в областта на дефекта)</p> <p>2.1.2. Не-рестриктивен</p> <p>2.2. Анатомичен</p> <p>2.2.1. Малък до умерен размер (междупредсърден дефект ≤2 cm и междукамерен дефект ≤1 cm)</p> <p>2.2.2. Голям размер (междупредсърден дефект &gt;2 cm и междукамерен дефект &gt;1 cm)</p>
<p><b>3. Направление на шънта</b></p> <p>3.1. Предимно системно-белодробно</p> <p>3.2. Предимно белодробно-системно</p> <p>3.3. Двупосочно</p>
<p><b>4. Асоциирани кардиални и естракардиални аномалии</b></p>
<p><b>5. Статус на възстановяване</b></p> <p>5.1. Неопериран</p> <p>5.2. Палиативна интервенция (тип и възраст на интервенцията)</p> <p>5.3. Възстановителна интервенция (тип и възраст на интервенцията)</p>

Табл. 4. Анатомо-патофизиологична класификация на вродените системно-белодробни шънтове, асоциирани с белодробната артериална хипертония (модификация на Венецианската класификация, 2003)

чването на БХ, асоциирана с шистозомиаза, в група 1.

В предходната класификация тази форма на БХ е била поставена в подкатегория в група IV като БХ, дължаща се на хронична тромботична и/или емболична болест. Емболичната обструкция на белодробните артерии от шистозомните яйца се е смятала за първичен механизъм в развитието на БХ. По-нови публикации обаче показват, че БХ при шистозомиаза може да има сходно клинично представяне с това на ИБАХ, с подобна хистологична находка, включително развитието на плексиформни лезии. Механизмът на БАХ при пациентите с шистозомиаза вероятно е многофакторен. Той може да включва развитие на ППХ, често усложнение на това заболяване, и локално съдово възпаление в резултат от действието на шистозомните яйца, докато механичната обструкция от шистозомните яйца изглежда играе по-слаба роля. БАХ при шистозомиаза представлява честа форма на БАХ, особено в страни с ендемично разпространение

на инфекцията. Изчислено е, че повече от 200 милиона души са инфектирани с един от трите вида шистозома и че 4–8% от пациентите развиват сплено-хепатална болест. Данни от ново проучване, изследващо инвазивно хемодинамиката, показваха, че разпространението на БАХ при пациентите със сплено-хепатална болест е 4.6%, а разпространението на посткапилярната хипертония – 3.0%, което потвърждава необходимостта от инвазивно изследване на хемодинамиката за правилното диагностициране на БАХ при шистозомиаза.

#### 1.4.6. Хронична хемолитична анемия

Хроничните хемолитични анемии представляват нова подкатегория на БАХ; в преходната класификация те бяха поместени в групата „Други“ като състояния, асоциирани с развитието на БАХ. От класификацията във Венеция бяха натрупани много доказателства, че БАХ е усложнение на хроничната наследствена и придобитите хемолитични анемии, включително сърповидно-клетъчната болест, таласемията, наследствената сфероцитоза, стоматоцитозата и микронгиопатичната хемолитична анемия.

Белодробната хипертония е описвана най-често при пациенти със сърповидно-клетъчна болест с хистологични лезии, подобни на тези при ИБАХ, включително плексиформни лезии в една серия то случаи. Разпространението на БАХ при сърповидно-клетъчна болест не е добре проучено. Най-голямото проучване с пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, в което БХ е изследвана ехокардиографски чрез наличието на скорост на кръвотока на трикуспидална резултация (TRV)  $\geq 2.5$  m/s, установи, че 32% от пациентите страдат от БХ. Използването на TRV  $\geq 2.5$  m/s за дефиниране на БХ обаче води до значителен брой фалшиво-положителни случаи на БХ, които не са потвърдени при десностранна сърдечна катетеризация.

При използване на гранична стойност за TRV  $\geq 3.0$  m/s, съответстваща на систолно белодробно артериално налягане  $>41$  mmHg, само 9% от пациентите в кохортата отговарят на критериите за БХ. Десностранна сърдечна катетеризация е проведена само при 18 от 63 пациенти с TRV  $\geq 2.5$  m/s. При тези пациенти БХ, дефинирана като средно белодробно артериално налягане  $>25$  mmHg, е потвърдена при 17 пациенти. Значителен процент от пациентите със сърповидноклетъчна анемия имат белодробна артериална хипертония: 46% в едно проучване от 26 пациенти със сърповидноклетъчна анемия и БХ. Освен това, някои пациенти се представят с хиперкинетизъм и умерено повишение на средното белодробно артериално налягане и нормална TRV. Следователно, въпреки че има случаи на развитие на БАХ при пациенти със сърповидноклетъчна анемия, БАХ се среща в по-малко от 32% от случаите на сърповидноклетъчна анемия. В момента са провеждат проспективни епидемиологични проучвания, използващи ехокардиографски скрининг и директно хемодинамично потвърждение с десностранна сърдечна катетеризация при всички пациенти със съмнение за БАХ, и се очаква да предоставят повече данни за разпространението на БАХ при сърповидноклетъчна болест. Механизмът на БАХ при сърповидноклетъчна анемия остава неясен. Съществува хипотеза, че хроничната хемолитична анемия води до висока консумация на азотен оксид и развитие на състояние на резистентност към биоактивността на азотния оксид. В резултат на това гладкомускулният гуанозин-монофосфат – мощен вазодилататор и антипролиферативен медиатор, не може да бъде активиран.

#### Група 1': Белодробна венооклузивна болест и/или белодробна капилярна хемангиоматоза

Състоянията на белодробна венооклузивна болест (БВОВ) и белодробна капилярна хемангиоматоза (БКХ) са редки, но все по-често се откриват като причина за развитие на БХ. В Евианската класификация тези две нозологични единици се намират в различни групи, различни от БАХ – БВОВ е включена в групата на белодробна венозна хипертония, а БКХ – в хетерогенната група на заболявания, за които се смята, че директно засягат белодробната съдова мрежа. Патологичните проучвания показват, че БВОВ и БКХ често имат твърде сходни характеристики по отношение на промените в белодробния паренхим (белодробна хемосидероза, интерстициален едем, дилатация на лимфните съдове) и развитието на интимална артериална белодробна фиброза и хипертрофия на медията. Сходството в патологичните и клиничните характеристики на заболяванията показва, че те могат да се наслагват едно върху друго. Във Венецианската класификация БВОВ и БКХ са поставени заедно в подгрупа на БАХ.

БВОВ и БКХ са включени в 1 група поради ред причини. Първо, хистологичните промени в малките бе-

<b>А. Синдром на Айзенменгер</b> <i>Включва всички системно-белодробни шънтове, дължащи се на големи дефекти и води до тежко повишение на белодробната съдова резистентност и обръщане на посоката (от белодробния към системния кръг) или двусочно направление на кръвотока. Характеризира се с цианоза, еритроцитоза и мултиорганно засягане.</i>
<b>Б. БАХ, асоциирана със системно-белодробен шънт</b> <i>Тук се включват умерено големи до големи дефекти. Белодробната съдова резистентност е умерено повишена, доминира системно-белодробната посока на шънта и не се наблюдава цианоза при покой.</i>
<b>В. БАХ при малки дефекти</b> <i>Малките дефекти (ехокардиографски определен ефективен диаметър на междупредсърден дефект <math>\leq 2</math> cm и междукамерен дефект <math>\leq 1</math> cm) се изразяват клинично с картина, много подобна на тази на идиопатичната БАХ.</i>
<b>Г. БАХ след коригираща сърдечна интервенция</b> <i>БАХ персистира непосредствено след корекцията на вроден дефект или се появява отново няколко месеца или години след интервенцията при отсъствие на значимостни постоперативни резидуални лезии.</i>

Табл. 5. Клинична класификация на вродените системно-белодробни шънтове, асоциирани с белодробна артериална хипертония

лодробни артерии (интимална фиброза и медуална хипертрофия) се откриват и при БАХ. Второ, клиничното представяне на БВОБ/БКХ и БАХ често е неразлично и неразпознато преди смъртта. Трето, БВОБ/ПКХ и БАХ имат подобни рискови фактори. Към тях се отнасят заболяванията от групата на склеродермията, HIV-инфекцията, употребата на анорексигени. Четвърто, освен добре проучената фамилна асоциация при БАХ, наследственост е описана и при БВОБ и БКХ. И последно, мутации на VMPR2 – генът, асоцииран с фамилната БАХ и ИБАХ, са документирани и при пациенти с БВОБ. Тези резултати показват, че БВОБ, БКХ и БАХ може да представляват различни компоненти на едно и също заболяване.

Решението да бъдат поставени БВОБ и БКХ заедно в една група се подкрепя от ново кардиопатологично проучване, в което са изследвани 38 проби (15 аутопсионни, 15 хирургични биопсии, 7 експланта и 1 пневмонектомия) от 35 пациенти с диагностицирана БВОБ (n=30) или БКХ (n=5). БКХ е установена при 24 пациенти (73%) с диагностицирана БВОБ под формата на перивенуларни фокуси или дифузно засягане на белодробния паренхим. От 5 пациенти с диагностицирана БКХ 4 показват венозни и артериални промени, характерни за БВОБ. Тези данни показват, че БКХ вероятно е ангиопрлиферативен процес, често асоцииран с БВОБ.

Нови данни подкрепят групирането на БВОБ и БКХ в една група; въпреки приликите с ИБАХ е ясно, че между тези заболявания съществуват значими разлики – наличие на крепитации при изследване, опацитет тип матирано стъкло, септално задебеляване, медиастинална агенопатия при гръдна компютърна томография, натоварени с хемосидерин макрофаги при бронхоалвеоларен лаваж и понижена дифузия на въглеродния оксиген и  $PaO_2$  при пациентите с БВОБ или БКХ. Освен това, терапевтичният подход, отговорът към медикаментозната терапия и прогнозата на БВОБ/БКХ са напълно различни от тези на БАХ. Ново проучване сравни 24 пациенти с хистологични данни за БВОБ с или без БКХ с 24 случайно подбрани пациенти с идиопатична, фамилна или асоциирана с анорексигени БАХ. От общо 16 пациенти с БВОБ на специфична за БАХ терапия, 7 (43.8%) развиват белодробен едем. Тези пациенти са лекувани основно с непрекъсната интравенозна инфузия на епопростенол, но са приемали и перорално босентан и калциеви антагонисти. Клиничният изход е по-лош при пациенти с БВОБ в сравнение с пациенти с БКХ.

Категоризацията на БВОБ/БКХ остава трудна, тъй като заболяването показва множество сходни характеристики с ИБАХ, но така също и съществени различия. Въз основа на настоящите данни беше решено БВОБ/БКХ да бъдат поставени в отделна категория, но не напълно отделени от БАХ. В настоящата класификация БВОБ/БКХ са означени като 1'.

### Група 2: Белодробна хипертония, дължаща се на левостранно сърдечно заболяване

Левостранното сърдечно заболяване вероятно е най-честата причина за БХ. Левостранните камерни или клапни заболявания могат да станат причина за повишение на левопредсърдното налягане с пасивно предаване на налягането, което да доведе до повишение на белодробното артериално налягане. При това положение белодробната съдова резистентност остава нормална или близка до нормата (<3.0 единици по Ууд) и не се наблюдава градиент между белодробното артериално налягане и пулмо-капилярното белодробното налягане (транспулмонарен градиент <12 mmHg). Във Венецианската класификация тази група съдържа две големи подкатегории въз основа на наличието или отсъствието на клапно заболяване: БХ, дължаща се на левопредсърдно или левокамерно заболяване, и БХ, дължаща се на левокамерно клапно заболяване (митрално и/или аортно). Във Венецианската класификация тази категория е означена като БХ с левостранно сърдечно заболяване. Новото диференциране в тази категория показва по-ясно причината и ефекта на хетерогенни заболявания за развитието на БХ. Освен това, с нарастването на честотата на диагностициране на левостранна сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, група 2 вече включва три подкатегории с различна етиология: левостранна систолна дисфункция, левостранна диастолна дисфункция и левостранно клапно заболяване на сърцето.

Важно е да се отбележи, че при някои пациенти с левостранно сърдечно заболяване повишението на белодробното артериално налягане е непропорционално спрямо очакваното при повишение на левостранното артериално налягане (транспулмонарен градиент >12 mmHg) и белодробната артериална резистентност е повишена >3.0 единици по Ууд. При пациентите за сърдечна трансплантация БХ с белодробна съдова резистентност >3.0 единици по Ууд е установена при 19–35% от пациентите. Някои пациенти с левокамерна клапна болест или левостранна дисфункция могат да развият тежка БХ, сходна стази при БАХ. Повишението на белодробното артериално налягане и белодробната съдова резистентност се дължи на белодробния артериален вазомоторен тонус и/или на белодробното съдово ремоделиране. Не са проведени проучвания, използващи одобрените за терапия на БОП медикаменти, при пациенти от тази популация и поради това сигурността и ефективността на терапевтичните режими за БАХ не са известни при тези пациенти.

### Група 3: Белодробна хипертония, дължаща се на белодробно заболяване или хипоксия

В тази категория основна причина за БХ е алвеоларната хипоксия в резултат от белодробно заболяване, нарушен дихателен контрол и пребиваване на

висока нагморска височина. Разпространението на БХ при всички тези състояния не е известно. В настоящата класификация структурата на тази група не е променена. Бе променено заглавието, за да потвърди причинно-следствената връзка за развитието на БАХ. Основна промяна в тази група е добавянето на категория белодробно заболяване, характеризиращо се със смесени обструктивни и рестриктивни механизми. Към тази нова подгрупа се отнасят хроничните бронхиектазии, кистичната фиброза и нов синдром, характеризиращ се с комбинация от белодробна фиброза, основно в ниските дялове на белия дроб, и емфизем, основно във високите дялове на белия дроб. При пациентите със синдрома на комбинирана белодробна фиброза и емфизем честотата на БХ е почти 50%.

При пациентите с паренхимно заболяване на белия дроб БХ е умерено изразена (средно белодробно артериално налягане 25–35 mmHg). При някои пациенти обаче повишението на белодробното артериално налягане може да бъде значително (средно белодробно артериално налягане 35–50 mmHg). При тези пациенти, особено при умерено нарушение на белодробната механика, се установява непропорционална БХ. Ново проспективно проучване, изследващо 998 пациенти с хронична белодробна обструктивна болест, преминали десностранна сърдечна катетеризация, установи тежка белодробна хипертония (средно белодробно артериално налягане >40 mmHg) само при 1% от пациентите. Изследователите описват необичаен механизъм на сърдечно-белодробните нарушения при пациенти с по-тежка БХ, включително умерена до тежка обструкция на дихателните пътища, тежка хипоксемия, хипокапния и много нисък дифузионен капацитет за възлеродния диоксид. Не са проведени големи, рандомизирани, контролирани проучвания с медикаменти, одобрени за терапията на БАХ при паренхимни заболявания на белия дроб.

#### Група 4: Хронична тромбемболична болест

Във Венецианската класификация група 4 е много хетерогенна и включва обструкция на белодробните артериални съдове от тромбемболи, тумори и чужди тела. В зависимост от произхода на обструкцията клиничните изяви и рентгенологичните находки често се различават и терапевтичният подход към всяка от тези категории е различен. Хроничната тромбемболична белодробна хипертония (ХТЕБХ) е често причина за развитие на БХ. Честотата на ХТЕБХ не е известна, но тя се установява при около 4% от пациентите след остър белодробен емболизъм. Обратно, другите етиологични причини за обструктивна болест са много редки. Бе решено в 4 група да остане само ХТЕБХ. Във Венецианската класификация ХТЕБХ е диференцирана в 2 групи – проксимална ХТЕБХ, достъпна за белодробна тромбоемболизъм, и дистална ХТЕБХ, при ко-

ято няма възможност за хирургичен достъп. В практиката обаче диференцирането е трудно и може да варира в отделните центрове. Понастоящем няма консенсус сред експертите по отношение на дефиницията на проксималната и дисталната ХТЕБХ. Поради това бе решено в група 4 да бъде оставена само една категория ХТЕБХ, без да се прави опит за диференциране на проксимална от дистална ХТЕБХ.

От важно значение е препоръката пациентите със суспектна или доказана ХТЕБХ да бъдат насочени към специализиран център за терапия на това заболяване, който има възможност за провеждане на белодробна тромбоемболизъм – практически единствената ефективна терапия. Решението за нея зависи от локализацията на обструкцията (централна или поддистална белодробна артерия), зависимостта между хемодинамичните параметри и степента на механична обструкция, оценена чрез ангиография, съпътстващи заболявания, желанието на пациента и опита на хирурга. При пациентите, при които не се предвижда хирургична намеса, може да се приложи БАХ-специфична медикаментозна терапия; приложението на тази терапия при ХТЕБХ обаче изисква допълнително проучване в рандомизирани, контролирани проучвания.

#### Група 5: Белодробна хипертония с неясна или мултифакторна етиология

В група 5 са включени няколко форми на БХ, чиято етиология е неясна или мултифакторна.

5.1. Първата подгрупа включва няколко хематологични заболявания. БХ е наблюдавана при хронични миелопролиферативни заболявания, включително полицитемия вера, есенциална тромбоцитемия и хронична миелоидна левкемия. Хроничното миелопролиферативно заболяване може да причини развитието на БХ по различни механизми – висок сърдечен дебит, отстраняване на галакта, директна обструкция на белодробните артерии от циркулиращите мегакариоцити, ХТЕБХ, портопулмонарна хипертония и застойна сърдечна недостатъчност. Splenектомията в резултат на травма или терапия по повод на хематологично заболяване може да повиши риска за развитие на БХ. Има съобщения за ХТЕБХ и някои случаи на БАХ с медиална хипертрофия, фиброза и плексиформни лезии в белодробната съдова мрежа, асоциирани със splenектомията.

5.2. Втората подгрупа включва системни заболявания, асоциирани с повишен риск за развитие на БХ. Саркоидозата е често системно грануломатозно заболяване с неизвестна етиология. БХ е все по-често описващо се усложнение на саркоидозата, с разпространение от 1 до 28%. БХ често се дължи на деструкцията на капилярната мрежа от фибротичния процес и/или хроничната хипоксемия. Тежестта на БХ обаче не винаги корелира със степента на паренхимното увреждане на белия дроб и нарушенията на кръвно-газовия обмен,

което показва, че за развитието на БХ играят роля и други механизми. Такива механизми могат да бъдат външната компресия на големите белодробни артерии от медустиналната и хилусната агенпатия и директната грануломатозна инфилтрация на белодробната съдова мрежа и особено на белодробните вени, което понякога води до напობяване на картината на белодробната венооклузивна болест. Хистопатологичното изследване показва тежка дифузна белодробна васкулопатия, включваща предимно интралобуларните белодробни вени и, в по-слаба степен, мускулните белодробни артерии. Тези съдови промени се състоят от медуална хипертрофия и интимална фиброза. Почесто с патогенезата е асоциирана венооклузивната белодробна болест, свързана с чернодробно нарушение при саркоидоза.

Белодробната хистоцитоза на Лангерхансовите клетки е рядка причина за инфилтративно белодробно заболяване, асоциирано с деструктивно изменение на белодробния паренхим. Тежката БХ е често срещана характеристика при пациентите с терминален стадий на белодробната хистоцитоза на Лангерхансовите острови. При някои пациенти БХ вероятно е свързана с хронична хипоксемия и/или абнормна белодробна механика; при други, особено при по-тежко повишение на белодробното артериално налягане, БХ не е свързана с увреждането на белодробния паренхим. Хистопатологичното изследване показва тежка дифузна белодробна васкулопатия, засягаща предимно интралобуларните вени и в по-слаба степен мускулните белодробни артерии. Тези съдови промени се изразяват в хипертрофия на медулата и интимална фиброза.

Лимфангиолейомиоматозата е рядко мултисистемно заболяване, засягащо предимно жени и характеризиращо се с кистична белодробна деструкция, лимфни нарушения и абдоминални тумори. БХ е относително рядко срещана при пациенти с лимфангиолейомиоматоза. Хроничната хипоксемия и белодробната капилярна деструкция, настъпили в резултат от кистичните белодробни лезии, вероятно са основна причина за БХ.

Неврофиброматозата тип 1, известна като болест на Реклингхаузен, е аутоимунно доминантно заболяване, което се характеризира с типични кожни лезии „мляко с кафе“ и кожни фиброми. Заболяването рядко се усложнява със системна васкулопатия. Наскоро бе съобщено, че генът за неврофиброматозата тип 1 модулира протенин-киназа В – важен регулатор на клетъчната пролиферация. Няколко случая на БХ са съобщени при болест на Реклингхаузен. Механизмът за развитието на БХ е неизвестен. Предполага се участие на белодробната фиброза и ХТЕБХ. В редки случаи хистологично се откриват засегнати от медуална и/или интимална пролиферация и фиброза артерии и вени.

Има съобщения за БХ при антинеутрофилен цитоплазмен антияло-асоцииран васкулит; клиничното ѝ представяне е близко до това на БАХ, но няма налични хистологични данни.

5.3. Третата подгрупа включва метаболитни заболявания. Има съобщения за БХ при няколко случая на нарушение на гликоген Ia – рядко аутозомно-рецесивно заболяване, дължащо се на дефицит на глюкозо-6-фосфатаза. Механизмът на развитие на БХ не е изяснен, но е свързан с портокавални шънтове, предсърдни септални дефекти или тежки рестриктивни ограничения на белодробната функция. Тромбозата също може да има отношение към механизма на развитие на БХ. При аутописичен случай е установено наличието на плексиформни лезии.

Болестта на Гоше е рядко заболяване, характеризиращо се с дефицит на лизозомна  $\beta$ -глюкозидаза, който води до натрупване на глюкочереброзид в ретикулоендотелните клетки. Типичната клинична картина включва хепатоспленомегалия и инфилтрация на костния мозък. В проучване със 134 пациенти с болест на Гоше, системно контролирани ехокардиографски, БХ не е рядка находка. При тази болест има предположения за няколко възможни механизми за развитие на БХ – интерстициална белодробна болест, хронична хипоксемия, обструкция на капилярите от клетките на Гоше и спленектомия. Съобщава се за случай на хистологична находка, подобна на тази при ИБАХ.

Асоциацията между тиреоидните заболявания (хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм) и БХ е потвърдена в няколко проучвания. В ново проспективно проучване, използващо ехокардиография като метод за проследяване, повече от 40% от пациентите с тиреоидно заболяване имат БХ. Един случай на белодробна венооклузивна болест, потвърден хистологично, е наблюдаван при тиреоидит на Хашимото. Интересен е фактът, че наскоро проведено проспективно проучване на серия от 63 последователни възрастни пациенти с БАХ установи разпространение на аутоимунна болест на щитовидната жлеза 49% (включително хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм), което показва, че двете състояния може да са свързани чрез обща имуно-генетична предрасположеност.

5.4. Последната подгрупа включва различни състояния. При туморната обструкция става въпрос за тумор, нарастващ в централна белодробна артерия, с допълнителна позиционна тромбоза, което води до прогресивна обструкция на проксималните белодробни артерии и БХ. Тези случаи се дължат най-често на първични белодробни саркоми, редки са и бързо прогресират до фатален изход. Диференциалната диагноза с ХТЕБХ е трудна. Компютърната томография и ядрено-магнитният резонанс са най-полезните диагностични методи за диференциране на тумор от тромботичен материал.



Оклузията на микросъдовете от метастатични туморни емболи представлява груг рядък случай на бърза прогресия на БХ. Началното лабораторно изследване показва хипоксемия, често тежка, при чисто белодробно поле. Компютърната томография не изобразява проксималните тромби, но често показва септално задебеляване. Обратно, V/Q сканирането на белия гроб обикновено показва абнормност с множествени субсегментни дефекти на перфузията. Цитологичната проба от белодробната микросъдова мрежа, взета чрез белодробна артериална катетеризация, е важно диагностично средство. По-голямата част от описаните случаи протичат в асоциация с карцином на гърдата, белия гроб или стомаха.

Пациентите с медустинална фиброза могат да се представят с тежка БХ, гължаща се на компресия на белодробните артерии и вени. V/Q, компютърната томография и белодробната ангиография са много полезни средства за прецизна диагностика, но нахорката може да наподобява проксималната тромботична обструкция. Най-честа етиологична причина е хистоплазмозата, въпреки че медустиналната фиброза е наблюдавана и при други зъбични инфекции, като туберкулоза, и саркоидоза.

На последно място, БХ е установена и при пациенти в терминален стадий на бърбечно заболяване, поддържани на хемодиализа. Ехокардиографските проучвания показват честота на БХ в тази популация около 40%. Съществуват няколко хипотези за механизмите на развитие на БХ при пациентите с терминално бърбечно заболяване. Хормонални и метаболитни нарушения, асоциирани с терминалното бърбечно заболяване, могат да доведат до белодробна съдова констрикция. Белодробното артериално налягане също може да се повиши при висок сърдечен дебит (резултат от артерио-венозен достъп и често съпътстваща анемия), а така също и при обемно обременяване. Систолната и диастолната левостранна дисфункция също са често срещани при това състояние.

### Заклучение

Осъвременяването на класификацията на белодробната хипертония позволява включването в нея на новите данни и позволява изясняването на много неясни въпроси от миналото. Вярваме, че тази версия на класификацията е много по-съдържателна и по-полезна на клиницистите, които работят в тази област.

### Книгопис

1. Hatano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. October 15–17, 1973, Geneva: World Health Organization, 1975.
2. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 1970; 42:1163–84.
3. Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22:385–91.
4. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951; 11:686–705.
5. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:55–12S.
6. Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, et al. High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:590–8.
7. Aldred MA, Vijaykrishnan J, James V, et al. BMPR2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27:212–3.
8. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1377–83.
9. Elliott CG, Glissmeyer EW, Havlena GT, et al. Relationship of BMPR2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 113:2509–15.
10. Rosenzweig EB, Morse JH, Knowles JA, et al. Clinical implications of determining BMPR2 mutation status in a large cohort of children and adults with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27:668–74.
11. Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF- $\beta$  type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27:121–32.
12. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- $\beta$  family. *J Med Genet* 2000; 37:741–5.
13. Chaouat A, Coulet F, Favre C, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004; 59: 446–8.
14. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345:325–34.
15. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:145–345.
16. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J* 2008; 31:343–8.
17. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J* 2006; 152:521–6.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.



# Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Gérald Simonneau<sup>1</sup> and Marius M. Hoeper<sup>2</sup>

**Affiliations:** <sup>1</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre and Hôpital Marie Lannelongue, Paris Sud University, Paris, France. <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine and German Centre of Lung Research (DZL), Hannover Medical School, Hannover, Germany.

**Correspondence:** Gérald Simonneau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Hôpital Marie Lannelongue, Paris Sud University, Paris, 94275, France.  
E-mail: gerald.simonneau@gmail.com

 @ERSpublications

The meta-analysis by Ende-Verhaar et al. provides important information and helps guide clinical practice in CTEPH <http://ow.ly/Are8307RTPx>

**Cite this article as:** Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602522 [<https://doi.org/10.1183/13993003.02522-2016>].

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare form of pulmonary hypertension, classified as group 4 in the present clinical classification [1, 2]. CTEPH is generally considered a late complication of one or multiple episodes of acute pulmonary embolism that have not resolved despite at least 3 months of therapeutic anticoagulation. Haemodynamically, CTEPH is characterised by a mean pulmonary arterial pressure of at least 25 mmHg at rest, measured during right heart catheterisation.

The mechanisms of pulmonary hypertension in CTEPH are not unequivocal. Obstruction of pulmonary arteries by nonresolving thromboembolic material is generally considered the initial trigger, at least in most cases. In addition, some patients develop a secondary peripheral vasculopathy, in particular with long disease duration [3, 4]. Histologically, these vascular lesions resemble those seen in pulmonary arterial hypertension [5, 6]. The progressive development of these microvascular changes could explain why patients with CTEPH deteriorate if left untreated, even in the absence of recurrent pulmonary emboli.

The incidence of CTEPH in the general population is largely unknown and the same is true for the incidence of CTEPH in survivors of pulmonary embolism. The reported frequency of CTEPH after pulmonary embolism is highly variable, ranging from 0.1% to more than 10%. It would be important for clinicians to have more accurate data on the incidence of CTEPH in order to provide evidence-based recommendations regarding the usefulness of screening for CTEPH in patients who have survived pulmonary embolism. In addition, more reliable data on the incidence of CTEPH after acute pulmonary embolism could allow a better estimate of the incidence of CTEPH in the general population.

In the present issue of the *ERJ*, ENDE-VERHAAR *et al.* [7] present a meta-analysis of the published data on the incidence of CTEPH after pulmonary embolism. The authors selected 16 studies based on strict criteria, including prospective cohorts of patients who received a diagnosis of pulmonary embolism based on established diagnostic tools (multidetector computed tomography or ventilation/perfusion

---

Received: Dec 22 2016 | Accepted: Dec 23 2016

Conflict of interest: Disclosures can be found alongside this article at [erj.ersjournals.com](http://erj.ersjournals.com)

Copyright ©ERS 2017

scintigraphy), a mean follow-up time was approximately 2 years and a diagnosis of CTEPH based on standard criteria, including right heart catheterisation. The overall weighted pooled incidence of CTEPH across all studies, totalling more than 4000 patients with a confirmed acute pulmonary embolism, was 2.3%. In addition, the authors evaluated the incidence of CTEPH in two main predefined cohorts: “all comers” including all consecutive patients with a pulmonary embolism without any exclusion criteria; and “survivors”, *i.e.* patients who survived for at least 6 months after pulmonary embolism.

The “all comers” population included only 2 studies (1186 patients who had been followed for 2–3 years) and the pooled CTEPH incidence in this cohort of patients was low (0.56%). In contrast, in the “survivors” population (n=999, coming from different publications than the “all comers”), the pooled CTEPH incidence was 3.2%. The risk of CTEPH was higher in patients with non-provoked pulmonary embolism than in patients with provoked pulmonary embolism and was also higher in patients with recurrent thromboembolic events than in patients with a single episode of pulmonary embolism.

The authors concluded that the 0.56% incidence in “all comers” probably provides the best reflection of the incidence of CTEPH after acute pulmonary embolism but that the ~3% incidence in survivors may be more relevant for clinical practice. However, what is of most concern is the ~6-fold difference between the two cohorts. The authors provide several possible explanations but the main reason for the observed difference may be the simple fact that different studies were considered. In addition, the lower incidence in “all comers” could reflect an underestimation as patients may have died before confirmation of the CTEPH diagnosis. For example in the study by MINIATI *et al.* [8], of the 834 patients included, 271 patients died with a majority of in-hospital deaths (60% of all deaths).

At the same time, the incidence of CTEPH could have been overestimated in the “survivors” group, due to the possibility that some patients diagnosed at baseline as having acute pulmonary embolism in fact already had CTEPH. So far, only one study has properly addressed this issue; in the study by GUERIN *et al.* [9], a total of 146 patients with acute pulmonary embolism and no history of severe cardiac and respiratory disease were treated with therapeutic anticoagulation. During a median follow-up of 26 months, eight of the 146 patients had suspected CTEPH because of persistent dyspnoea and abnormal echocardiographic findings. CTEPH was confirmed by right heart catheterisation in seven patients (4.8%; 95% CI 2.3–9.6). However, at the time of index acute pulmonary embolism episode, only two patients had systolic pulmonary artery pressure (sPAP) <50 mmHg; in the remaining five patients, sPAP ranged from 62–102 mmHg, making it highly likely that these patients were already suffering from CTEPH when a diagnosis of pulmonary embolism was made; this level of sPAP is indeed not compatible with a first episode of acute pulmonary embolism in patients without a history of cardiorespiratory diseases because the nonadapted right ventricle cannot generate such high pressures [4].

It is therefore likely that in this cohort, CTEPH was already present at the time of index acute pulmonary embolism in five out of seven patients. This notion was confirmed by review of the initial multidetector computed tomography by a senior radiologist, which showed that all patients with confirmed CTEPH had fulfilled at least two criteria for this condition at the initial presentation. Hence, the cumulative incidence of CTEPH after acute pulmonary embolism in the study by GUERIN *et al.* [9] was not 4.8% but 1.5% (two out of 146), at most.

In France, it has been established that about 30 000 episodes of acute pulmonary embolism occur each year [10]. Considering a CTEPH incidence of 0.5% after an acute pulmonary embolism, the annual incidence of CTEPH would be 150; this would be an underestimation as 150 new CTEPH patients are operated upon each year, representing less than 50% of the overall incident CTEPH population (operated and non-operated). However, an incidence of 3% would probably be an overestimation, resulting in 900 new CTEPH patients a year in France. In the French pulmonary hypertension registry, the number of CTEPH patients newly identified each year is approximately 300, although this registry is not totally exhaustive. Hence, the most realistic estimate of the incidence of CTEPH after acute PE is probably between 1–2%.

The main methodological limitations in all previous studies were the small sample sizes (only two of the 16 studies included in the meta-analysis of ENDE-VERHAAR *et al.* [7] selected more than 500 patients with pulmonary embolism) and low numbers of CTEPH patients identified (fewer than 10 in 14 of the 16 studies). Hence, the error margin is high. Ideally, such studies should include at least 1000 patients, in order to provide reliable data, such as the currently ongoing Follow-up after acute pulmonary embolism (FOCUS) study (German Clinical Trials Registry identifier DRKS00005939) [11].

Pending further data, the meta-analysis by ENDE-VERHAAR *et al.* [7] provides important information and helps in guiding clinical practice. Given the low incidence of CTEPH after acute pulmonary embolism (0.5–3%), it does not seem suitable to systematically screen survivors of acute pulmonary embolism for the development of CTEPH, reinforcing the recommendations made in current guidelines. Still, CTEPH

should be considered and the threshold for further diagnostic tests should remain low in patients who remain symptomatic after one or more thromboembolic events.

### References

- 1 Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D34–D41.
- 2 Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
- 3 Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014; 130: 508–518.
- 4 Hoepfer MM, Madani MM, Nakanishi N, *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 573–582.
- 5 Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685–692.
- 6 Dorfmueller P, Gunther S, Ghigna MR, *et al.* Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014; 44: 1275–1288.
- 7 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: 1601792.
- 8 Miniati M, Monti S, Bottai M, *et al.* Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine* 2006; 85: 253–262.
- 9 Guerin L, Couturaud F, Parent F, *et al.* Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112: 598–605.
- 10 Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI- GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657–660.
- 11 Konstantinides SV, Barco S, Rosenkranz S, *et al.* Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS, a prospective observational multicenter cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 600–609.



# Chronic post-embolic pulmonary hypertension: a new target for medical therapies?

Marion Delcroix

**Affiliations:** Respiratory Division, University Hospitals and Dept of Clinical and Experimental Medicine, University of Leuven, Leuven, Belgium.

**Correspondence:** M. Delcroix, Dienst Longziekten, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium. E-mail: marion.delcroix@uzleuven.be

**ABSTRACT** The rationale for the use of pulmonary arterial hypertension-targeted drugs in chronic thromboembolic pulmonary hypertension is based on four bundles of evidence, as follows: 1) the pathobiology of the disease, with a distal component of pre-capillary arteriopathy that is very similar to pulmonary arterial hypertension; 2) the inoperability of some patients, and the persistence or recurrence of pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy in others; 3) the short-term efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension-targeted drugs in these patients; and 4) their potential effect on survival. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is essentially a surgical disease, curable by pulmonary endarterectomy, with acceptable procedural mortality in experienced centres. Patient selection for surgery is extremely complex and results in 30–50% of patients considered inoperable. A large clinical experience has been built up with endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase-5 inhibitors, while evidence from controlled trials is running far behind schedule. More recently, a randomised controlled trial with the guanylate cyclase stimulator, riociguat, achieved its target and showed haemodynamic, as well as functional, improvements within 4 months of therapy. The place of this therapy in the therapeutic arsenal needs to be further defined, but should be strictly limited to inoperable patients.



@ERSpublications

PEA is the choice treatment for CTEPH; its delay, due to assessing the effect of PAH-targeted therapy, is detrimental <http://ow.ly/mPhoI>

## Introduction

A large number of randomised controlled trials have clearly demonstrated the efficacy and safety of three classes of drugs in pulmonary arterial hypertension (PAH), namely the prostacyclin analogues (prostaglandin (PG) I<sub>2</sub>a), the endothelin receptor antagonists (ERA), and the phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE5i). By contrast, chronic post-embolic pulmonary hypertension (CTEPH) has deserved less attention probably because it is essentially a surgical disease, curable by pulmonary endarterectomy (PEA). There is, however, a rationale for the use of PAH-targeted therapies in some patients with CTEPH.

CTEPH is characterised by unresolved thromboemboli associated with fibrous stenosis obstructing the main, large, pulmonary arteries, in combination with distal arteriopathy of variable importance (fig. 1). Although a history of massive and/or recurrent episodes of acute pulmonary embolism had been documented in ~75% of CTEPH patients [1], the persistence of obstructing intraluminal fibro-thrombotic material has not yet been elucidated. Because of the large cross-sectional area of the pulmonary vascular bed, with further possibility of recruitment and distension of vessels, symptoms appear usually late during the disease process. Furthermore, because of the unspecific feature of symptoms, including dyspnoea at

Received: May 16 2013 | Accepted after revision: June 17 2013

Conflict of interest: Disclosures can be found alongside the online version of this article at [err.ersjournals.com](http://err.ersjournals.com)

Provenance: Publication of this peer-reviewed article was supported by the World Scleroderma Foundation, Switzerland (principal sponsor, *European Respiratory Review* issue 129).

Copyright ©ERS 2013

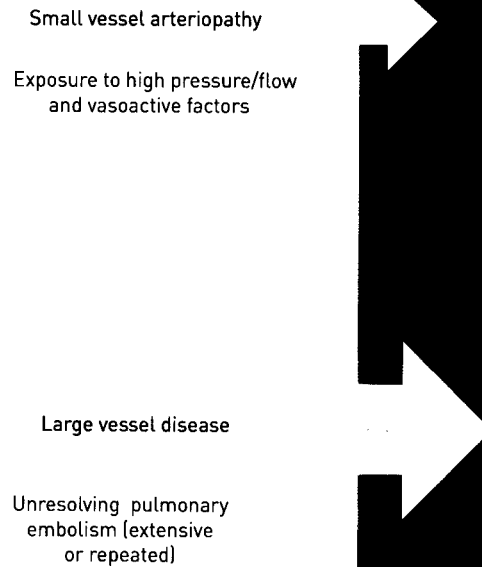


FIGURE 1 Characteristics of chronic post-embolic pulmonary hypertension.

exercise and signs of right heart failure, CTEPH is notoriously underdiagnosed. It affects at least 15–19 patients per million inhabitants and carries a poor prognosis if left untreated [2].

### Rationale for medical therapy in CTEPH

The histopathological examination of distal, precapillary pulmonary arteries of CTEPH patients shows vascular changes similar to those observed in patients with idiopathic PAH [3], which are induced by prolonged exposure to high flow and vasoactive factors. As observed in PAH, plasma levels of endothelin-1 are increased and correlate closely with the haemodynamic and clinical severity of the disease [4, 5]. If we all agree that surgery, by means of PEA, is the treatment of choice for CTEPH, a significant proportion of patients with CTEPH are not operable because of technical issues or comorbidities. Even patients who have been operated on can still display persistent pulmonary hypertension (PH) after surgery. In the large European/Canadian CTEPH registry, 17% of the patients had persistent PH (defined here as a mean pulmonary arterial pressure >25 mmHg at the last measurement in the intensive care unit), and at least 31% of the patients referred to the participating centres were considered inoperable, mainly because of thrombus inaccessibility, discrepancy between PH severity and morphological lesions, pulmonary vascular resistance (PVR) >1500  $\text{dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$  and comorbidities [1]. In these patients, PAH-targeted therapies have been commonly used despite insufficient scientific evidence for regulatory approval of this indication.

### Short-term effects of medical therapy

Open-label trials of 3–6-month duration, with the PGI<sub>2</sub>a epoprostenol and treprostinil, the PDE5i sildenafil, the ERA bosentan and the guanylate cyclase stimulator (sGC) riociguat, have shown

improvements in haemodynamics (12–33% decrease in PVR) and exercise capacity (45–92-m increase in 6-min walking distance (6MWD)). These results are summarised in table 1. These different trials included mainly inoperable patients, and also patients with post-operative persistent PH, but did not include patients with comorbidities. Four, randomised, controlled trials included CTEPH patients (table 1). The first trial, with iloprost, did not meet the primary end-point in nonidiopathic PAH patients, and data specific to CTEPH group were not provided [8]. The second trial, with sildenafil, included only 19 patients and was consequently not powered to demonstrate a therapeutic effect [11]. PVR was improved by 28%, but 6MWD was unchanged. The first of the two large CTEPH-specific, 16-week duration, randomised controlled trials, the BENEFIT (Bosentan effects in inoperable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension) study [16], included 157 patients (mean age 63 years, 6MWD 342 m and PVR  $783 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$ , at baseline) of whom 28% had been operated upon, and showed improvement of one of the co-primary end-points (PVR -24%;  $p < 0.0001$ ) in the group treated with bosentan. However, this effect was less important than in a previous study including PAH patients (PVR -46%;  $p < 0.001$ ) [19]. The other co-primary end-point, the 6MWD, was unchanged. Secondary end-points, such as N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and Borg dyspnoea index, were also improved. The more recent CHEST-1 study [18], which included 261 patients (mean age 59 years, 6MWD 349 m, and PVR  $785 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$ , at baseline) of whom 27% had been operated on and had had riociguat administered for a similar duration of 16 weeks, with a randomisation of 2:1, showed improvement in 6MWD (46 m;  $p < 0.0001$ ), PVR, NT-proBNP, New York Heart Association functional class (NYHA FC) functional class, Borg dyspnoea index and quality of life. Riociguat was well tolerated, inducing mainly headache and dizziness as adverse events. Hypotension was observed in 9% of the patients, despite a cautious drug up-titration scheme. This makes riociguat the first drug to consistently demonstrate clinical efficacy in inoperable or persistent CTEPH, and it is currently being evaluated for approval by the American and European regulatory authorities. In both trials, inoperability was mandatory and needed to be confirmed by a panel of experts, who did not reach a consensus in a significant number of cases. Most frequently, this was related to poor imaging quality and emphasised the need for elaboration of objective operability criteria, for specific imaging guidelines and, even more importantly, for referral to expert surgeons. As patient characteristics and study duration were very similar in both large controlled trials, we have currently no convincing explanation for the paradoxical discordance between improvements in haemodynamics and exercise capacity in the BENEFIT trial. Usually, a  $100 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$  decrease in PVR corresponds to a 20-m improvement in 6MWD, after surgery as well as under medical treatment. We can hypothesise either that the study was underpowered (with only 77 patients being treated in the BENEFIT study *versus* 173 in the CHEST-1 study) or that the greater mean age (by 4 years) could have prevented patients from recovering mobility within a 4-month period.

### Long-term survival effects of medical therapy

Single-centre cohorts and the European/Canadian CTEPH registry also suggested an improved survival in inoperable patients treated with PAH-targeted drugs (table 2). In the Vienna cohort [7], 5-year survival of 50% was observed in treprostinil-treated patients, in comparison with 15% survival in historically untreated patients. In the Cambridge cohort [20], 5-year survival of medically treated patients was also  $>50\%$ . In the previously mentioned CTEPH registry [21], 61% of the inoperable patients were treated with bosentan and/or sildenafil. Their survival was similar to the survival of untreated patients, while their functional and haemodynamic profile (88% *versus* 73% NYHA FC III–IV, 6MWD 300 m *versus* 340 m, PVR  $778 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$  *versus*  $480 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) would suggest a worse outcome.

The therapeutic approach in CTEPH depends on the operability of the patient. The European/Canadian CTEPH registry clearly indicated a better survival in operated patients with a 3-year survival rate of 89% in comparison with 70% in inoperable patients with similar haemodynamics (PVR  $728 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$  *versus*  $676 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$ ). In single-centre cohorts, the difference seems even bigger at 5 years with a survival  $>75\%$  in operated patients (table 3) and  $\sim 50\%$  in inoperable patients (table 2). However, as operability criteria are not easily and clearly defined, operability assessment differs from centre to centre and the percentage of operated patients increases with centre experience [26]. A large number of patients who could benefit from a curative PEA are currently treated medically in less experienced centres, which clearly impacts their survival.

### Patient selection for medical therapy

#### Inoperable patients

The main criteria for inoperability are as follows: 1) inaccessibility, with vascular obstruction distal to the segmental arteries and 2) discrepancy between PVR and vascular obstruction suggesting extensive small vessel arteriopathy. A cautious approach is also recommended in patients with very high PVR ( $>1200 \text{ dyn}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) [27], and in patients with a history of splenectomy or ventriculoatrial shunt frequently associated with more distal disease and persistent post-operative PH [28].

TABLE 1 Short-term effects of medical treatment in chronic post-embolic pulmonary hypertension

Treatment	Administration	First author [Ref.]	Study	Duration months	Patients n	NYHA-FC	6MWD m	Effect m	PVR dyn·s <sup>-1</sup> ·cm <sup>-5</sup>	Effect %
Epoprostenol	i.v.	CABROL [6]		3	23	III-IV	280 ± 112	+66	29 ± 7 <sup>#,†</sup>	-21
Treprostinil	Subcutaneously	SKORO-SAJER [7]		6 or 19	25	III-IV	260 ± 111	+59	924 ± 347	-13
Iloprost	Inhaled	OLSCHIEWSKI [8]	RCT	3	57	III-IV	NA	NS	NA	NS
Sildenafil	By mouth	GHOFRANI [9]		6	12	NS	312 ± 30	+54	1935 ± 228 <sup>+</sup>	-30
Sildenafil	By mouth	REICHENBERGER [10]		3	104	II-IV	310 ± 11	+51	863 ± 38	-12
Sildenafil	By mouth	SUNTHARALINGAM [11]	RCT	3	19	II-III	339 ± 58	+18 [NS]	734 ± 363	-27
Bosentan	By mouth	HOEPER [12]		3	19	II-IV	340 ± 102	+73	914 ± 329	-33
Bosentan	By mouth	HUGHES [13]		3	20	II-IV	262 ± 106	+45	1165 ± 392 <sup>#</sup>	-21
Bosentan	By mouth	BONDERMAN [14]		6	16	II-IV	299 ± 131	+92	712 ± 213	NA
Bosentan	By mouth	SEYFARTH [15]		6	12	III	319 ± 85	+72	1008 ± 428	NA
Bosentan	By mouth	JÄIS [16]	RCT	4	157	II-III	342 ± 84	+2 [NS]	783	-24
Riociguat	By mouth	GHOFRANI [17]	OL	3	41	II-III	390 [330-441]	+55	691 [533-844]	-29
Riociguat	By mouth	GHOFRANI [18]	RCT	4	261	II-III	349	+46	785	-31

Data are presented as mean ± SD or median (interquartile range), unless otherwise stated. NYHA-FC: New York Heart Association functional class; 6MWD: 6-min walking distance; PVR: pulmonary vascular resistance; RCT: randomised controlled trial; OL: open label; NA: not available; NS: not significant; #: total PVR; †: in Woods Units·m<sup>2</sup>; +: in dyn·s<sup>-1</sup>·cm<sup>-5</sup>·m<sup>-2</sup>.

TABLE 2 Long-term survival outcomes in medically treated chronic post-embolic pulmonary hypertension patients

Treatment	Administration	First author [Ref.]	Patients n	NYHA-FC	6MWD m	Survival %				
						Year 1	Year 2	Year 3	Year 5	
Bosentan	Orally	HUGHES [22]	47	II-IV	291 ± 116	96	90	NA	NA	
Bosentan	Orally	SEYFARTH [15]	12	III	319 ± 85	100	100	NA	NA	
Epoprostenol	i.v.	CABROL [6]	27	III-IV	265 ± 117	73	59	41	NA	
Treprostinil	Subcutaneously	SKORO-SAJER [7]	25	III-IV	260 ± 111	80	80	80	53	
Medical <sup>#</sup>		SUNTHARALINGAM [23]	35	NA	NA	77	NA	53	NA	
Medical <sup>†</sup>		CONDLIFFE [20]	148	II-IV	239 ± 133	82	NA	75	55	
Medical <sup>†</sup>		SIMONNEAU [21]	275	II-IV	315	88	79	70	NA	

Data are presented as mean ± SD, unless otherwise stated. NYHA-FC: New York Heart Association functional class; 6MWD: 6-min walking distance; NA: not available; #: 68% received medical treatment; †: 86% received medical treatment; +: 61% received medical treatment.



TABLE 3 Long-term survival rate in operated chronic post-embolic pulmonary hypertension patients

Treatment	First author [Ref.]	Patients n	NYHA-FC	6MWD m	Survival %			
					Year 1	Year 2	Year 3	Year 5
PEA	ARCHIBALD [24]	532	ND	ND	88	84	81	76
PEA	CORSICO [25]	157	II-IV	ND	NA	NA	NA	84
PEA	CONDLIFFE [20]	236	II-IV	243 ± 133	88	NA	76	75
PEA	SIMONNEAU [21]	404	II-IV	340	93	91	89	NA

Data are presented as mean ± SD, unless otherwise stated. PEA: pulmonary endarterectomy; NYHA-FC: New York Heart Association functional class; 6MWD: 6-min walking distance; ND: not determined; NA: not available.

### Pre-treatment

When considering patients with very high PVR, some authors have proposed to pretreat patients with PAH-targeted drugs as a bridge to PEA. Epoprostenol [29–31] can reduce PVR pre-operatively, but has been suspected by surgeons to make resected material more friable and surgery more difficult. Furthermore, bosentan and sildenafil are currently prescribed in a large proportion of patients referred for PEA: up to 37% in the surgical centre of San Diego, CA, USA [31] and in 28% according to the CTEPH European/Canadian registry [1]. Globally, pretreatment delayed surgery and had no or even detrimental effect on PEA outcome [26, 31].

However, two small series suggest that patients with a mean pulmonary arterial pressure <30 mmHg receiving only anticoagulants have a favourable outcome, with 5-year survival of at least 90% [32, 33]. Such patients, in particular if they are old and poorly symptomatic (NYHA FC I–II), could benefit from conservative follow-up.

### Persistent or recurrent PH

Concerning persistent post-operative PH, we are facing the lack of a common definition. Surgical series have reported 10–20% persistent PH; however, ~50% of patients with normal pulmonary arterial pressure at rest have exercise-induced PH [34], and all patients have and maintain distal obstructive lesions (see post-PEA pulmonary angiographies and ventilation–perfusion scans) and have some degree of pre-capillary arteriopathy. Persistent PH can be defined differently at different time-points: immediately after cardiopulmonary bypass and in the intensive care unit by a PVR >500 dyn·s<sup>-1</sup>·cm<sup>-5</sup>, based on the observation that those patients have a worse survival [35] or 3–6 months after PEA by the usual pulmonary arterial pressure cut-off value of 25 mmHg. In the two previously mentioned large controlled trials [16, 18], patients with persistent post-operative PH were included if PVR was >300 dyn·s<sup>-1</sup>·cm<sup>-5</sup> at >6 months after PEA.

### New oral anticoagulants

Concerning the use of new oral anticoagulants (rivaroxaban, dabigatran and apixaban) in patients with CTEPH, we should be aware of drug interactions with ERA as well as with PDE5i, and should refrain from a systematic switch before more evidence is available. Bosentan, as cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inducer, can potentially reduce concentration of the factor Xa inhibitors, rivaroxaban and apixaban [36]. Moreover, PAH and CTEPH patients may also receive strong inhibitors of CYP3A4 and P-glycoprotein, such as azole-antimycotics and HIV protease inhibitors, causing a significant increase in rivaroxaban exposure that could increase the risk of bleeding [37].

### Conclusions

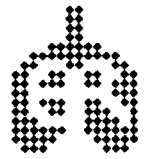
PEA remains the first choice treatment for CTEPH with, by far, the best long-term outcome and acceptable mortality if performed in experienced centres. Therefore, all patients should be considered for surgery and evaluated in PEA centres. Delaying surgery in order to test the effect of PAH-targeted therapy is probably detrimental for the patient.

If surgery is impossible or the operative risk too high, or in the case of persistent PH after PEA, the use of PAH-targeted therapy seems appropriate. ERA and PDE5i are not approved for CTEPH, but a large clinical experience has built up that suggests improved survival. However, a recent controlled trial with the sGC riociguat showed improvements in exercise capacity and haemodynamics and the drug is currently under evaluation for approval in CTEPH.

## References

- 1 Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–1981.
- 2 Corris PA. National Audit of Pulmonary Hypertension. Leeds, Health and Social Care Information Centre, 2012.
- 3 Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685–692.
- 4 Langer F, Bauer M, Tscholl D, *et al.* Circulating big endothelin-1: an active role in pulmonary thromboendarterectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1342–1347.
- 5 Reesink HJ, Meijer RC, Lutter R, *et al.* Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2006; 70: 1058–1063.
- 6 Cabrol S, Souza R, Jais X, *et al.* Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 357–362.
- 7 Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, *et al.* Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 483–489.
- 8 Olschewski H, Simonneau G, Galie N, *et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329.
- 9 Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, *et al.* Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139–1141.
- 10 Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, *et al.* Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922–927.
- 11 Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, *et al.* Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134: 229–236.
- 12 Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H, *et al.* Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363–2367.
- 13 Hughes R, George P, Parameshwar J, *et al.* Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 707.
- 14 Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, *et al.* Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2599–2603.
- 15 Seyfarth HJ, Hammerschmidt S, Pankau H, *et al.* Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 2007; 74: 287–292.
- 16 Jais X, D'Armini AM, Jansa P, *et al.* Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127–2134.
- 17 Ghofrani HA, Hoepfer MM, Halank M, *et al.* Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 2010; 36: 792–799.
- 18 Ghofrani H, Grimminger F, Hoepfer M, *et al.* Riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (CHEST-1). *Chest* 2012; 142: 1023A.
- 19 Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, *et al.* Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119–1123.
- 20 Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, *et al.* Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1122–1127.
- 21 Simonneau G, Delcroix M, Lang I, *et al.* Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of an international prospective registry comparing operated *versus* non operated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: A5365.
- 22 Hughes RJ. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28: 138–143.
- 23 Suntharalingam J, Machado RD, Sharples LD, *et al.* Demographic features, BMPR2 status and outcomes in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2007; 62: 617–622.
- 24 Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, *et al.* Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523–528.
- 25 Corsico AG, D'armini AM, Cerveri I, *et al.* Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 419–424.
- 26 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: 702–710.
- 27 Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637–648.
- 28 Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, *et al.* Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 115: 2153–2158.
- 29 Nagaya N, Sasaki N, Ando M, *et al.* Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 338–343.
- 30 Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, *et al.* Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 595–600.
- 31 Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, *et al.* Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation* 2009; 120: 1248–1254.
- 32 Riedel M, Stanek V, Widimsky J, *et al.* Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151–158.
- 33 Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, *et al.* Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818–823.
- 34 Bonderman D, Martischig AM, Vonbank K, *et al.* Right ventricular load at exercise is a cause of persistent exercise limitation in patients with normal resting pulmonary vascular resistance after pulmonary endarterectomy. *Chest* 2011; 139: 122–127.

- 35 Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, *et al.* Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457–1464.
- 36 Bertolotti L, Delavenne X, Montani D. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 872–878.
- 37 Mueck W, Kubitzka D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013 [In press DOI: 10.1111/bcp.12075].



## EDITORIAL

# Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a tribute to pulmonary endarterectomy

F. Couturaud, I. Frachon and C. Leroyer

Our understanding of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), in terms of both its natural history and pathophysiology, has greatly improved since the landmark descriptions given by MOSER and BRAUNWALD [1] more than 40 yrs ago. At that time, small case series were available, depicting the clinical features of patients suffering from “long-standing thromboembolic pulmonary hypertension”, “chronic massive thromboembolic obstruction” or “chronic obstruction of large pulmonary arteries”. These patients shared a history of long-term dyspnoea on exertion with normal spirometry values, evidence of pulmonary hypertension, and right ventricular dysfunction in association with the presence of marked defects at the ventilation/perfusion scan; the occurrence of a single or multiple venous thromboembolism episodes, usually several years previously, was constantly mentioned in the diagnostic work-up [2–5]. The success of a surgical procedure, namely pulmonary endarterectomy, has transformed this lethal disorder into a potentially curable form of pulmonary hypertension [1]. As a consequence, the referral of cases suitable for surgery has gradually increased with time: at the University of San Diego (San Diego, CA, USA) there were 41 operated cases in 1980, rising to 323 cases in 1992 [6, 7]. This has enabled us to broaden our knowledge, with the help of further involvement from European centres [8–11].

Forty years ago, the frequency of CTEPH was estimated to be 0.1% of patients who survived an episode of pulmonary embolism [12]. Keeping in mind that an accurate estimation of the true frequency of CTEPH cannot be appraised by such case studies, researchers designed prospective descriptive follow-ups of patients recovering from an acute episode of pulmonary embolism. In the study by RIBEIRO *et al.* [13], systolic pulmonary arterial pressure, as estimated by echocardiography, exceeded 30 mmHg at 1 yr in 34 out of 78 patients, and a pulmonary endarterectomy was indicated in three of the patients at 12, 24 and 44 months. In the largest published prospective cohort, PENGGO *et al.* [14] followed-up pulmonary embolism patients every 6 months during the first 2 yrs; patients with unexplained dyspnoea at rest or on exertion

underwent echocardiography and CTEPH was considered to be present if the systolic and mean pulmonary artery pressures exceeded 40 and 25 mmHg, respectively. Based on this screening, PENGGO *et al.* [14] found a cumulative incidence of symptomatic CTEPH of 3.8% at 2 yrs (95% confidence interval (CI) 1.1–6.5). These data suggested that CTEPH following acute pulmonary embolism is much more common than was previously reported [15].

Data from patients referred for possible pulmonary endarterectomy have not shown a systematic link between acute pulmonary embolism and CTEPH, as a documented history of prior venous thromboembolism events is missing in about 50% of CTEPH cases from such series [16]. Although possible asymptomatic pulmonary embolism cannot be excluded, the unique embolic origin of CTEPH has thus been questioned. This disturbing finding, in addition to the histopathological evidence of *in situ* arteriopathic changes in the resistance vessels of both involved and uninvolved pulmonary vascular areas, has prompted researchers to study overlapping of histopathology, predisposing factors, clinical signs and symptoms between CTEPH and idiopathic pulmonary arterial hypertension [12]. An original depiction of CTEPH has emerged, individual to that of idiopathic pulmonary arterial hypertension or of a venous thromboembolic disease.

A better understanding of this complex field is provided by two original contributions published in the current issue of the *European Respiratory Journal*. BONDERMAN *et al.* [17] gathered data retrospectively from three European referral centres for CTEPH covering four countries (Austria, Czech Republic, Germany and Slovak Republic). They compared 433 CTEPH cases with 254 non-thromboembolic pulmonary arterial hypertension patients from the same centres. Besides previously identified conditions associated with CTEPH, such as splenectomy or ventriculoatrial shunt (both risk factors showing the highest odds ratios (ORs)), two possible associated conditions emerged, namely thyroid replacement therapy (OR 6.10, 95% CI 2.73–15.05) and history of malignancy (OR 3.76, 95% CI 1.47–10.43). The authors also found higher than previously published reported rates of history of and recurrence of venous thromboembolism (69 and 52%, respectively) in CTEPH patients.

The contribution of CONDLIFFE *et al.* [18] is based on the CTEPH UK national registry. The authors retrieved data regarding 236 patients who underwent pulmonary endarterectomy and 148 nonoperable patients; the main objective was to assess predictors of survival in both groups. In the operable patients, gas transfer and exercise capacity emerged as potential

Dept de Médecine Interne et Pneumologie, Groupe HTAP de Bretagne Occidentale, GETBO, EA 3878, Hôpital Universitaire de la Cavale Blanche, Brest, France.

STATEMENT OF INTEREST: None declared.

CORRESPONDENCE: F. Couturaud, Dept de Médecine Interne et Pneumologie, Groupe HTAP de Bretagne Occidentale, GETBO, EA 3878, Hôpital Universitaire de la Cavale Blanche, F-29609, Brest Cedex, France. Fax: 33 298347944. E-mail: francis.couturaud@chu-brest.fr

predictors, together with pulmonary resistance, a previously underlined prognostic factor. In the nonoperable patients, cardiac index and exercise capacity were the independent predictors. Among the previously described clinical risk factors for the development of CTEPH, interestingly enough, the history of venous thromboembolism was significantly less frequent in nonoperable patients than in patients who underwent pulmonary endarterectomy (49 versus 62%;  $p=0.01$ ), supporting the hypothesis that in a certain number of patients a process of *in situ* thrombosis may occur.

Given the rich body of data gathered by these partly retrospective studies, the next step is a prospective one: the authors involved in these two studies are now involved in the recently launched international registry on CTEPH, the first collaborative work which aims to improve our understanding of the disease on a large scale [19]. This prospective observational registry will identify potential risk factors, characterise CTEPH history and evaluate long-term survival. The heterogeneity of CTEPH will thus be explored in depth. The history of venous thromboembolism, using a validated and standardised questionnaire based on the clinical symptoms of pulmonary embolism, the results of investigations and the duration of anticoagulation with respect to a reported episode deserve special attention [20]. Thanks to the recent fundamental outbreaks in the field of pulmonary arterial hypertension, the identification of cellular, molecular and genetic mechanisms will be facilitated [21]. An adequate assessment of patients who might benefit from endarterectomy, as well as of those who might benefit from medical treatment will be performed. Randomised trials comparing different therapeutic strategies in well-classified patients will be possible subsequently.

Another line of research could be undertaken through exploration of the underlined links between chronic thromboembolic pulmonary hypertension and the history of venous thromboembolism [15]. Cohort studies of unselected patients recovering from a proven episode of acute pulmonary embolism have the potential to adequately assess the incidence rate of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. If confirmed, the fairly high chronic thromboembolic pulmonary hypertension incidence rate in patients with pulmonary embolism might set a new therapeutic challenge; until recently, the main end-points when evaluating different treatment regimens with respect to an acute episode of pulmonary embolism, in terms of the duration of anticoagulation or the types of molecules (new anticoagulant, fibrinolytics *etc.*), were recurrent venous thromboembolism episodes and major bleedings [22, 23]. It is also worth considering the occurrence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the benefit-risk balance of anticoagulant therapy. Careful referral to specialised centres and inclusion in the international registry, as well as the long-term follow-up of patients recovering from acute pulmonary embolism are complementary approaches towards a better understanding of this intriguing disease.

## REFERENCES

- 1 Moser KM, Braunwald NS. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1973; 64: 29–35.
- 2 Ball KP, Goodwin JF, Harrison CV. Massive thrombotic occlusion of the large pulmonary arteries. *Circulation* 1956; 14: 766–783.
- 3 Carroll D. Chronic obstruction of major pulmonary arteries. *Am J Med* 1950; 9: 175–185.
- 4 Moser KM, Rhodes PG, Hufnagel CC. Chronic unilateral pulmonary artery thrombosis: successful thromboendarterectomy with thirty-month follow-up observation. *N Engl J Med* 1965; 272: 1195–1199.
- 5 Moser KM, Houk VN, Jones RC, Hufnagel CC. Chronic, massive thrombotic obstruction of the pulmonary arteries. Analysis of four operated cases. *Circulation* 1965; 32: 377–385.
- 6 Daily PO, Dembitsky WP, Peterson KL, Moser KM. Modifications of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 221–233.
- 7 Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J* 1992; 5: 334–342.
- 8 Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbreht C, *et al.* Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005; 93: 512–516.
- 9 Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, *et al.* Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1122–1127.
- 10 Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637–648.
- 11 Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 1999; 51: 27–30.
- 12 Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–1472.
- 13 Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325–1330.
- 14 Pengo V, Lensing AW, Prins MH, *et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
- 15 Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 564–567.
- 16 Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 608–614.
- 17 Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, *et al.* Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325–331.
- 18 Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, *et al.* Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 332–337.
- 19 Simonneau G, Delcroix M, Mayer E, Lang I, Pepke-Zaba J. First international registry on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: Suppl. 52, 174s.
- 20 Frezzato M, Tosetto A, Rodeghiero F. Validated questionnaire for the identification of previous personal or

- familial venous thromboembolism. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1257–1265.
- 21** Sacks RS, Remillard CV, Agange N, Auger WR, Thistlethwaite PA, Yuan JX. Molecular biology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18: 265–276.
- 22** Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, *et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College Of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: Suppl. 6, 454S–545S.
- 23** Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037–1052.

# Хронична тромбоемболична белодробна хипертония

Д-р Диана Петкова

Клиника по пневмология и фтизиатрия, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна

Белогробната артериална хипертония (БАХ) е заболяване с прогресивен ход. Тя ограничава значително физическия капацитет и продължителността на живот и до този момент липсва каузално лечение. Познанията за генетиката, патогенезата, патофизиологията и лечението на хроничната белодробна хипертония напоследък се увеличиха. Това бе документирано по време на двете световни конференции, касаещи въпросите на белодробната хипертония в Евиан през 1998 г. и Венеция през 2003 г. В днешно време се апробират ефективни медикаменти, като мястото на тяхното приложение при различните форми на заболяването се оценява различно.

**Дефиниции и номенклатура.** *Белогробна артериална хипертония.* Съобразно препоръките на СЗО, БАХ се дефинира като повишаване на средното пулмонално налягане при покой повече от 25 mmHg и при натоварване – повече от 30 mmHg. Етиологията на пулмоналната артериална хипертония е различна<sup>1</sup>.

*Хронична тромбоемболична белодробна хипертония (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – ХТЕБХ).* Това е животозастрашаващо състояние, характеризиращо се с еднократен инцидент или повтарящи се епизоди на емболизация на белодробната артерия от тромби, което води до обструкция и облитерация на белодробното съдово легло като уникално организирана тъкан, водещи до повишаване на белодробното съдово съпротивление, прогресивна БАХ и десностранна сърдечна недостатъчност<sup>2-5</sup>. Участието и измененията на белодробните съдове на микроваскуларно ниво под форма на генерализирана белодробна хипертензивна артериопатия се дефинира сравнително скоро, като се отчита тяхното значение като участник в прогресирането на ХТЕБХ<sup>6-8</sup>.

**Рискови фактори за ХТЕБХ.** Въпреки че заболяването се познава по-добре, тежестта, свързана с ХТЕБХ, и патогенезата все още не са напълно изяснени, а факторите, допринасящи за развитието ѝ, остават лошо дефинирани<sup>6</sup>.

Несъмнено острият белодробен тромбоемболитизъм (БТЕ), последващ дълбока венозна тромбоза (ДВТ), може да стане начално събитие, което да стимулира локални фактори, водещи до отклонение към абнормна организация на обструктивния материал, който се открива при ХТЕБХ. Много от пациентите с ХТЕБХ имат документиран в анамнеза си остър БТЕ и/или ДВТ, докато много други, макар

че нямат поставена диагноза за тромбоемболична болест, дават убедителна анамнеза за остър БТЕ. Наблюденията обаче показват, че по-голяма част от хората, които страдат от БТЕ, не достигат до развитие на ХТЕБХ, което предполага, че има други фактори, които са от важно значение за развитието на болестта<sup>7,9</sup>.

Дефинирането на рисковите фактори за ХТЕБХ е важна цел за формулиране на рискови групи, при които да се осъществят подходящи инструментални изследвания с оглед потенциално ограничаване на прогреса на болестта.

*Тромбоза in situ и ХТЕБХ.* Проучвания върху генната експресия при здрави са показали, че в белодробната артерия е налице по-висок фибринолитичен потенциал при физиологични условия, сравнен с този в аортата. Това отразява по-високо ниво на транскрипция и активност на тъканния активатор на плазминогена срещу плазминоген-активатор-инхибиторната система (РАI-1)<sup>10</sup>. Тези данни са в съгласие с общия консенсус, че острият БТЕ довежда до промяна в нормалния белодробен васкуларен интегритет при по-голяма част от пациентите и може да се представи с абнормна функция при болни, които развиват ХТЕБХ. Макар че при пациенти с ХТЕБХ няма нарушение на баланса между плазмените нива на тъканния активатор на плазминогена и РАI-1<sup>11,12</sup>, има доказателства, които предполагат повишена експресия на на РАI-1 и фактор VIII на повърхността на съдовете от неоваскуларизираните зони, които не разтварят белодробните емболи<sup>13</sup>. Тези силни прокоагулантни протеини могат да бъдат благоприятен фактор за развитието на тромбози *in situ*.

Някои тромбоцитни аномалии и биохимични особености на прокоагулантното обкръжение в белодробните съдове играят потенциална роля за тромбоза в началото на заболяването при някои пациенти. В голям брой от случаите обаче остава неясно дали тромбозата и дисфункцията на тромбоцитите са причина или следствие на болестта. Следователно интересно е да се сравни абнормната коагулация при пациенти с първична БАХ и ХТЕБХ, за да се отграничи дали те се причиняват, или са последица на белодробния хипертензивен процес. Дали тези промени са резултат от генетична недостатъчност на антитромботичния път или са дисфункция на ендотелните клетки и/или на тромбоцитите (като следствие на белодробното съдово увреждане), може да бъде въпрос на дискусия.

Мутации на антитромбин, протеин С, протеин S, фактор V и фактор II; фосфолипид-зависими антители. При 99 пациенти с БАХ и контроли, участвали в клинично проучване, не е намерена значима разлика в честотата на абнормния унаследен тромботичен риск, както например мутации на антитромбин, протеин С, протеин S, фактор V и фактор II<sup>13</sup>. Интересно е, че честотата на всички наследствени рискови фактори, представена при 147 пациенти с ХТЕБХ, е по-висока, макар че сигнификантни различия при сравнение с пациенти с БАХ или контроли не са намерени<sup>13</sup>. Този резултат е в съгласие с по-ранни данни на Moser, et al.<sup>7</sup> и Lang, et al.<sup>14</sup>. Този нисък превес на наследствения тромботичен риск при ХТЕБХ е неочакван, тъй като повечето пациенти показват наличие на тромбоза. В контраст на това е установен висок превес на фосфолипид-зависимите антители – близо при 10% от пациентите с БАХ и при 20% от пациентите с ХТЕБХ<sup>15</sup>. Положителните тестове за наличие на антители включват наличие на фосфолипид-зависими антители, установени с имунологични методи, и лупусни антители, изследвани по метода на коагулацията<sup>15</sup>. При пациенти с БАХ положителни резултати (10%) са получени само за един от тестовете, докато при тези с ХТЕБХ е наличие по-висок титър на антители и са положителни при двата теста (20%). Цитираните данни осветляват въпроса за въвличане на тези антители в патогенеза на БАХ. Наистина, присъствието на фосфолипид-зависими антители при тези условия биха могли да отразят аутоимунен процес и/или ендотелна дисфункция. Широкото разпространение на фосфолипид-зависими антители при ХТЕБХ е много по-високо, отколкото обичайно докладваното при пациенти с тромбоза. Присъствието на лупусни антикоагуланти с висок титър на антители може да увеличи тенденцията към тромбоза.

**Прокоагулантна активност и фибринолитична функция на белодробния съдов ендотел.** Различни студии показват, че прокоагулантната активност и фибринолитичната функция на белодробния съдов ендотел е променена при пациентите с БАХ. При различни проучвания е установена повишена концентрация на плазминоген-активаторния инхибитор тип 1 (PAI-1) в кръвта, както и неадекватна фибринолитична активност на плазмата при БАХ<sup>16</sup>. Резултатите от измерването на нивото на тъквания активатор на плазминогена са още спорни; някои автори докладват повишаване, а други – намаление или липса на промяна<sup>16</sup>. Тези данни предполагат недвусмислено, че фибринолитичният отговор на белодробния съдов ендотел развива вторично белодробно съдово заболяване. При малък брой пациенти БАХ се среща при състояния, предразполагащи към тромбоза – спленектомия, хемоглобинопатии, сърповидноклетъчна анемия, таласемия, сфероцитоза, присъствие на фосфолипид-зависими антители, идиопатична тромбозитоза или полицитемия вера. Честотата на тези протромботични заболявания е по-честа при пациентите с ХТЕБХ, отколкото при тези с първична белодробна хипертония<sup>16</sup>. Може да се направи извод, че с изключение на високото разпространение на фосфолипид-зависими антители аномалиите при коагулация или фибринолиза са сходни при пациенти с ХТЕБХ и БАХ. Това предполага, че

наблюдаваните промени са резултат на неспецифична дисфункция на ендотелните клетки и/или тромбоцитите (проявена вторично) при БАХ.

**Клинични състояния, увеличаващи риска за ХТЕБХ.** Доказателствата в тази насока са ограничени и не е известно дали патофизиологичните механизми, довели до развитие на ХТЕБХ, са еднакви за всички пациенти, или са различни (независимо от връзката им с други заболявания). В контекста на острия БТЕ е докладвано, че изходно налягане в белодробната артерия, по-голямо от 50 mmHg, и възраст, по-голяма от 70 години, правят диагнозата за ХТЕБХ след БТЕ по-вероятна<sup>17</sup>. Макар че рисковите фактори за последващо развитие на ХТЕБХ биха могли да бъдат идентифицирани при големи проспективни проучвания, досега само едно съобщение документира честотата на ХТЕБХ след БТЕ, като то се основава на мултицентрова кохорта, изключваща пациенти с предхождаща периферна венозна тромбоза<sup>18</sup>. Докладва се за кумулативна честота на симптоматична ХТЕБХ от 3.8% за 2 години след симптоматичен БТЕ. Рискови фактори за развитието на ХТЕБХ в този анализ са идиопатично предствяне, рецидивиращи събития, и големи перфузионни дефекти.

Данни от студии с ограничен брой пациенти или малки групи предполагат за връзка между ХТЕБХ и различни заболявания. Bonderman, et al.<sup>19</sup> показват връзка между ХТЕБХ, хроничен БТЕ и предхождаща спленектомия<sup>20-23</sup> и първи публикуват систематичен анализ за определяне на мястото на различни патологични състояния, повишаващи риска от ХТЕБХ. Друго проспективно проучване, проведено между 1992 и 2003 г., включва 109 пациенти с ХТЕБХ и ги сравнява със 187 контроли, които не развиват ХТЕБХ след БТЕ. Чрез мултивариационен анализ е установено, че спленектомия, остеомиелит и възпалителни чревни заболявания са независими рискови фактори за ХТЕБХ<sup>19</sup>. По-късно Jais, et al.<sup>24</sup> провеждат ретроспективен графичен анализ на 257 пациенти, изпратени за лечение с теза за ХТЕБХ, за период над 10 години с цел сравняване на честотата на спленектомия с контролна група от болни с идиопатична белодробна хипертония (ИБХ) или с други хронични белодробни нарушения. Резултатите показват, че при пациенти с ХТЕБХ средният интервал между спленектомия и начало на болестта е  $16 \pm 9$  години, като по-голяма част от тях са имали периферно заболяване. Честотата на предхождаща спленектомия при пациенти с ХТЕБХ е сигнификантно по-висока, отколкото при пациенти с ИБХ или при контроли с други белодробни заболявания. Патофизиологичните механизми, свързващи спленектомията и ХТЕБХ, са все дефинирани. В научната литература е съобщавано развитие на протромботични условия при спленектомирани пациенти. Клиничната манифестация включва тромботични събития (приапизъм, артериална тромбоза, тромбоза на портална вена, тромбоза на горна мезентериална вена), хемолитична анемия след спленектомия<sup>20, 25, 26</sup>, по-висока честота на инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт или коронарен артериален байпас при спленектомирани пациенти с унаследена сфероцитоза<sup>27</sup> и обструктивни белодробни артериални лезии при спленектомирани с



бета-таласемия<sup>28</sup>. Това състояние, предразполагащо към тромбоемболизъм, може би поне в част от случаите се дължи на загуба на филтрираща галачна функция, поради което абнормните еритроцити остават в периферното кръвообращение. Възможно е от това да произтича абнормно експониране на фосфатидилсерин върху повърхността на еритроцитите и активиране на коагулационния процес<sup>29</sup>. Стартирани са по-нататъшни клинични проучвания, изучаващи възможни взаимодействия между гуабет с БАХ и БТЕ<sup>30</sup>.

**Патогенеза и естествен ход на БТЕ.** Свив на хемодинамиката и смърт се наблюдават при 20-40% от пациентите с остър БТЕ още в първия час от началото на заболяването<sup>31</sup>. Естественият ход на болестта при оцелелите в по-големия брой от случаите води до резорбция на кръвния съсирек и локална фибринолиза с пълно възстановяване на белодробното съдово артериално легло. В 0.1-0.4% от случаите поради неизвестни причини резорбция не се осъществява и в емболите се развива организация на съсирека по вътрешната повърхност на белодробната артерия. Участници в този процес могат да бъдат абнормната хемостаза, фибринолизата или рецидивиращите емболии. Белодробното артериално легло се оклузира, което довежда до ремоделиране на дясното сърце. Периодът между острия БТЕ и появата на симптоми на белодробна хипертензия е различен<sup>7, 32, 33</sup>. Появата на диспнея след няколко дни, свободен от симптоми интервал не е резултат от рецидивиращи емболи, а от развитие на локална тромбоза. Този феномен е вторичен и е обусловен от забавен кръвоток в белодробната артерия или по-вероятно – от развитие на артериит в териториите без обструкция, подобно на този при първична белодробна хипертензия. Тези патологични промени обясняват неизбежното влошаване на пулмоналната хипертензия с течение на времето и забавената или непълна нейна регресия след белодробна ендартректомия.

**Патология.** Организацията на съсирека на кръвта във фиброзна тъкан е свързано с изчезване на интимата и инфилтрация на медията на артериалния съд<sup>35</sup>. Тези увреждания често са частично обратими на нивото на артериалния ствол, но остават оклузирани в отворите на колатералните клонове, което при пулмонална ангиография дава наименованието *мъртво дърво*. От друга страна, псевдоинтималната фиброза усложнява проходимостта на нивото на интраперикардния сегмент на белодробната артерия и разраства прогресивно по хода на лобарните и сегментните артерии, които в крайна сметка оклузират. Хистологично изследване на материали, получени при ендартректомия, разкриват данни за промените във васкуларното дърво, което е покрито с еластичен фибрин, а не е просто тромбозирано. Следователно извършването на тромбектомия (без ендартректомия), както се предлага от някои автори, не може да доведе до намаляване на белодробното съдово съпротивление.

**Диагноза. Анамнеза.** Стойността на целенасочената анамнеза е висока, макар че ранни симптоми на

БАХ, като диспнея при усилие, ограничен физически капацитет или умора, ангина при усилие, хемоптиза или болка в гърдите, са нехарактерни и за дълъг период от време могат да бъдат фалшиво интерпретирани. Като първа манифестация на заболяването може да се яви синкоп по време на физическо усилие. Времето от поява на симптоми до представяне на пациента в специализирано здравно заведение може да достигне месеци и години. Диагнозата рядко се поставя по време на рутинно дългосрочно проследяване на пациенти с прекарана остър БТЕ. Понякога болестта остава неразпозната при присъствие на абнормно високо белодробно артериално налягане по време на остра емболия, което може да предполага наличие на по-ранна неразпозната емболизация. Обстойната клинична анамнеза открива суспектни епизоди на предхождаща емболизация на белодробната артерия или ДВТ на долни крайници при повече от половина от пациентите с ХТЕБХ. В голям брой случаи обаче анамнезата не е информативна. Понякога пациентите споделят анамнестични данни за прекарана „пневмония“ или „плеврит“, които вторично се отдават на белодробни емболи.

**Обективно изследване.** То може да установи систоличен шум при аускултация в областта на белодробната артерия, който би сугестирал за наличие на стеноза на клоновете ѝ. Често е налице шум на трикуспидална регургитация.

**Диагностични методи. Електрокардиография.** Тя е базисно изследване при съмнение за БАХ. Докато при латентна или лека БАХ при покой липсват характерни промени, при БАХ, налагащо лечение, в 83% от случаите се установяват патологични отклонения. Типични са десен тип електрическа позиция, дълбок S-зъбец във V5±6, непълен или пълен десен бедрен блок, хоризонтална ST-депресия във II, III и aVF отвеждания.

**Ехокардиография.** Трансторакалната ехокардиография (ехо-КГ) насочва към наличието на пулмонална хипертензия и демонстрира степента на дилатация на дясната камера, както и компресията, упражнявана върху лявата камера. Допълнително се отчита налягане в дясното предсърдие и степен на недостатъчност на трикуспидалната клапа. Изключват се други сърдечни аномалии. По време на ехо-КГ се търси наличие на дясно-ляв шънт, както и патология на форамени овале.

**Шест-минутен тест с вървене (6МТВ).** До този момент той е най-важният метод за измерване на физическо натоварване при БАХ. По време на теста се измерва разстоянието, изминато от пациента в еднакво темпо (приятно за тялото) за шест минути. Този тест е първи краен пункт за редица терапевтични проучвания при БАХ. Шестминутният тест с ходене и спироергометрията днес са въведени като методи за оценка на физическия капацитет при пациенти с БАХ.

**Образни изследвания. Торакална рентгенография.** Тя е основно диагностично изследване при БАХ и се осъществява в две равнини. Типични находки са дилатиран белодробен сегмент, разширение на сърдечната сянка и ангажиране на аорто-пулмонална прозорец, което предполага наличие на БАХ. Бело-

гробните полета обичайно са нормално прозрачни. Трябва да се изключат венооклузивна болест, белодробна капиллярна хемангиоматоза и др.

**Белодробна перфузионно/вентилационна сцинтиграфия.** Тя изобразява големи сегментни и билатерални дефекти, докато вентилационната сцинтиграфия е най-често хомогенна, без дефекти. Това е съществена диференциална диагноза между ИБХ и ХТЕБХ. При ИБХ перфузионната сцинтиграфия е обичайно близка до нормата или показва несегментни дефекти. Важно и рядко изключение от това е венооклузивната болест, която може да бъде свързана с ХТЕБХ. Белодробната перфузионна сцинтиграфия разкрива тежестта на заболяването, но не може да даде прогноза или да предскаже отговора към различните видове лечение.

**Дясна сърдечна катетеризация.** Осъществява се в хода на белодробна ангиография. Тя е съществен диагностичен инструмент, който дава обективни данни за определяне на тежестта на заболяването и постоперационната прогноза.

**Белодробна ангиография.** С нея се потвърждава наличие на хронична белодробна тромбоемболична болест (ХБТЕБ) и се изчислява шанса за успех на хирургичната ендартеректомия според локализацията на нарушението – проксимално или дистално. Необходимо е наличието на отлична ангиографска техника, която да изобрази артериалното дърво на всеки участък от белия дроб, засегнат от нарушението. Ангиографията трябва да включва извършване на серийни снимки – от инжектирането на контрастно вещество в белодробната артерия до обратното венозно връщане на кръвта в белодробните вени, включително и в паренхимна фаза, която визуализира неперфузираните области. Интерпретацията на ангиография в случай на ХТЕБХ е по-трудна, отколкото при остър БТЕ, при който се появява дискретен интралуминален дефект.

Има пет ангиографски отличителни черти, характеризиращи ХБТЕБ: (1) стоп от непроходимост на белодробната артерия; ако е локализиран в началото на дясната или лявата белодробна артерия, може да бъде свързан с белодробна агенезия; (2) трансверзални връзки, сходни с хорди, обвързващи артериалния лумен; (3) неправилности на артериалната стена; (4) рязка промяна в калибъра на артерията; (5) липса на сегментни или лобарни артериални клонове с паренхимни дефекти в тези области.

**Спирална компютърна томография.** Високо-разделителната спирална компютърна томография (ВРКТ) може да покаже обструкция или редуциране в диаметъра на артериалния лумен, сравнен с външния диаметър на белодробната артерия. Много проксимални увреждания на десния или левия белодробен трункус са добре характеризирани, докато дисталните лезии по хода на първите разклонения са рядко видими. Следователно нормалното сканиране не изключва ХБТЕБ (виж и статията на В. Николов на стр. 115) и възможността за осъществяване на белодробна ендартеректомия. Провеждане на ВРКТ е необходимо за изключване на редки заболявания, които могат да протекат със симптоми, аналогични на ХБТЕБ. Диференциалната диагноза включва фиброзен медиастинит, медиастинален карцином и сарком на белодробната артерия. Сканирането описва атеро-

матозни калцирания на белодробната артерия при голяма продължителност на заболяването, което повишава техническата трудност при осъществяване на ендартеректомията. Нови генерации мултидетекторни скенери много по-добре да описват непроходимостта на сегментните клонове на белодробната артерия и да показват развитието на бронхиалната циркулация, типична за обструктивната етиология при белодробната хипертензия.

**Диференциална диагноза.** Тромбоемболичната белодробна хипертензия е най-общата етиология за обструктивна белодробна хипертензия. При поставяне на диагноза трябва да се изключат други причини за белодробна артериална непроходимост – външни, ендолуменални или париетални.

**Ангиосарком на белодробната артерия.** Това първично злокачествено заболяване обичайно се локализира в трункуса на артерията. Обхваща пулмоналната клапа и прогресивно се разпространява към клоновете на белодробната артерия, най-често двустранно. Диагнозата се базира на бавно прогресиращи симптоми (без остри епизоди) или предхождащ БТЕ, наличие на голямо количество ендолуменален материал проксимално (особено в главните клонове), екстралуменално разрастване на тумора и установяване на пулмонална регургитация при ехо-КГ. Хирургичното лечение на едностранен ангиосарком изисква пулмонектомия от бифуркацията на белодробната артерия. Лечението на билатерално заболяване изисква ендартеректомия на всеки от клоновете на белодробната артерия с резекция на ствола и на пулмоналната клапа, последвано от поставяне на съдов графт.

Туморни емболи в белодробната артерия. Карцином на бъбрек, щитовидна жлеза, тестиси, матка и други локализации могат да емболизират белодробните артерии. Последните се обтурират или при емболизация, или при директно засягане от разпространение на тумора посредством горната празна вена и десните сърдечни кухини. Лейомиоматозата на матката заслужава специално внимание; като доброкачествен тумор с васкуларен тропизъм този тумор може да доведе до инвазия на долната празна вена и непроходимост на белодробните артерии. Туморите на тестисите аналогично могат да продължат да растат като тератом в долна празната вена и в белодробните артерии след отговор на химиотерапията и нормализиране на туморните маркери.

**Хидатидни емболи.** Ехинококови кисти на черния дроб могат да мигрират спонтанно или след чернодробна хирургия в долна празна вена и в белодробните артерии, причинявайки тромбози и непроходимост на голяма част от белодробното васкуларно легло. Диагнозата на тази форма на БАХ се подпомага от клиничната връзка и положителната серология.

**Артериит на белодробната артерия.** Вторична БАХ в резултат на артериит при болест на *Takayasu* или на *Behcet* дава типични увреждания при ангиография с наличие на лъжливи аневризми на белодробната артерия, асоциирани с тромбоза *in situ*. Тези лезии са свързани респективно с артериит в супраорталния трункус или с кожно-мускулни увреждания.

**Фиброзен медиастинит.** Фиброзният медиастинит може да има близко сходство с ХТЕБХ при ангиография и ВРКТ и може да причини тежка БАХ. Съществена разлика е, че от фиброзната тъкан са обхванати и други структури, като горна празна вена, хранопровод, гуафрагмален нерв, възвратен нерв, белодробните вени и др. Затова е възможно развитие на посткапиларна хипертония. Подобни промени се наблюдават и при бронхите. Важно място при диагноза има бронхоскопията. Предприемането на резекция на околосъдовия ход е неуспешно и единственото лечение при фиброзен медиастинит са ангиопластика или поставяне на съдов шънт.

**Лечение. Пулмонална ендартеректомия (ПЕ).** Това е хирургична интервенция, която може да бъде изключително ефективен метод при пациенти с тежка ХТЕБХ<sup>37</sup> и следователно е средство на избор при болни, показани за това лечение<sup>37, 38</sup>. Голяма част пациенти с ХТЕБХ обаче се считат за иноперабилни поради наличие на тромбоемболична патология на дисталните съдове или съпровождаща съдова артериопатия<sup>39-41</sup>. При последните след извършване на ПЕ често е налице персистираща или остатъчна БАХ<sup>41</sup>. Постоперативната смъртност е най-честа в ранния следоперационен период (5–10%), въпреки подобрената прогностична оценка и изчисляването на хирургичните техники<sup>40</sup>. Най-честа причина за ранна смърт е персистираща БАХ с последваща десностранина сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност (поради нарушена белодробна перфузия) или поради двете нарушения заедно<sup>37, 41</sup>. Макар че преживяемостта при неоперирани пациенти с ХТЕБХ не е подробно проучена, прогнозата при тях не е много лоша. При случаи със средна стойност на налягане в пулмонална артерия (сПАН), по-голямо от 50 mm Hg, петгодишна преживяемост имат по-малко от 10% от пациентите<sup>42-45</sup>.

**Медикаментозно лечение при ХТЕБХ.** Стандарните медикаментозни средства, използвани при лечението на пациенти с прекаран БТЕ, включват препарати от множеството класове – антикоагуланти, диуретици, дигиталисови препарати, калциеви антагонисти. Те обаче не водят до промяна в прогресивния ход на ХТЕБХ. Поддържащото лечение с антикоагуланти намалява вероятността за рецидивиращ БТЕ; при тези пациенти е препоръчително това лечение да продължава през целия им живот<sup>6</sup>. Диуретичните средства са полезни при случаи с обемно натоварване. Домашната кислородотерапия облекчава хипоксемията. Антагонистите на калциевите канали имат също приложение при ХТЕБХ, както и при ИБХ.

През последните десет години са одобрени нови терапевтични средства: простацikliнови аналози (*epoprostenol*, *beraprost*, *iloprost*), ендотелинов рецепторен антагонист *bosentan* и инхибитор на фосфодиестераза-5 (PDE-5) *sildenafil*. Ефективността на тези агенти за подобряване на белодробната хемодинамика при ИПХ, заедно с доказателствата за наличие на общи патофизиологични механизми между ИПХ и ХТЕБХ, предполагат наличие на потенциална ефективност и при ХТЕБХ, особено при случаи със значима артериопатия на малки съдове.

Медикаментозното лечение на ХТЕБХ може да е успешно в следните различни ситуации: (1) когато ПЕ е неподходящ метод поради дистална тромбоемболична болест<sup>37</sup>, (2) като „терапевтичен мост“ преди ПЕ при пациенти, които са преценени като високо рискови поради изключително лоша хемодинамика<sup>38</sup>, (3) при пациенти с персистираща или резидуална БАХ след ПЕ<sup>39</sup> и (4) в случаи, когато хирургична интервенция е контраиндицирана поради сигнификантни придружаващи заболявания, които повишават риска от постоперативна смъртност<sup>40</sup>.

Данните от клинични проучвания върху медикаментозно лечение при ХТЕБХ са ограничени и се основават на насърчителни предварителни данни. Необходимо е осъществяване на рандомизирани и контролирани наблюдения върху медикаменти, които вече са демонстрирали ефективност при ИБХ. Планирани са и в ход са мултицентрови рандомизирани клинични проучвания, които третират ефективността на различни групи медикаменти при неоперабилни форми на ХТЕБХ. Предварителни данни сочат, че комбинираното лечение (например *bosentan* или *sildenafil* с *prostanoid*) може да доведе до успешни резултати<sup>46, 47</sup>.

**Простацikliнови аналози.** Използването им при ХТЕБХ се базира на съвременни познания за патологията на болестта и ролята на простацikliна във васкулопатията и процеса на развитие на ИБХ. Простацikliнът е ендогенна субстанция, произвежда се от клетките на съдовия ендотел, която индуцира вазодилатация, инхибира активността на тромбоцитите и има възможен антипролиферативен ефект<sup>49</sup>. При пациентите с ИБХ простацikliновият метаболитен път е нарушен, затова простаногидите са показани с цел понижаване на белодробното съдово съпротивление (БСС) и подобряване на деснокамерната функция. Заедно с доказателствата за ефективност, установена в рамките на клинични проучвания при ИБХ, тази група медикаменти осигурява възможност за приложение и при ХТЕБХ.

**Beraprost.** *Ono, et al.*<sup>50</sup> оценяват ефекта на оралното му приложение при неоперабилни пациенти с дистална ХТЕБХ и с липса на обструкция на големи съдове. Пациентите са разделени на две терапевтични групи: първата получава перорална терапия с *beraprost* и конвенционално лечение, а втората група – само конвенционална терапия. Общо подобрение във функционалния клас по NYHA след орален прием на *beraprost* е наблюдаван в 50%. Третираниите с *beraprost* пациенти показват сигнификантно подобрение на сПАН и на общото БСС, но не и на сърдечния индекс (СИ). Авторите предполагат, че преживяемостта, изчислена за 1–5 години, може да бъде подобрена при приложение на *beraprost* заедно с конвенционалното лечение<sup>50</sup>.

**Epoprostenol.** Предполага се, че повишената съдова резистентност от вторична артериопатия на малките съдове може да отговори на лечение с *epoprostenol*. *Nagaya, et al.*<sup>51</sup> правят оценка на времето, в което преди извършване на ПЕ е провеждано лечение с интравенозен *epoprostenol* при пациенти с неблагоприятна ХТЕБХ. През предоперативния период се наблюдава значимо подобрение на БСС, но не и на сПАН. Плазменият мозъчен натриуретичен пептид (BNP) също така значимо е намален след ле-

чение, което говори за подобряване на функцията на дясната сърдечна половина. Установени са отлични резултати след ПЕ с по-нататъшно редуциране на БСС и на плазмения VNP. Обаче не е окончателно установено дали това е следствие на предоперативно лечение с еропростенол, успешна хирургична процедура или на двете заедно.

По-нататъшни данни са събирани в ретроспективно проучване за предоперативно (2–26 месеца) лечение с интравенозен еропростенол при пациенти със средна до тежка ХТЕБХ<sup>52</sup>. При някои пациенти с ХТЕБХ е наблюдавано подобряване на хемодинамиката преди ПЕ (сърдечен индекс и сПАН), но факторите, които могат да бъдат считани за предиктори на успех при лечение с еропростенол, несъмнено не могат да бъдат идентифицирани. Данни от анализ, включващ смесена популация на пациенти с БАХ, предполага, че непрекъснато интравенозно лечение с еропростенол в продължение средно над 12.4 месеца може да подобри клиничния статус, толеранса към физическо усилие и функционалния клас по NYHA.

**Iloprost.** Единственото рандомизирано и контролирано клинично проучване, което включва пациенти с ХТЕБХ и ИПХ, е AIR Study<sup>36</sup>, обаче то не успя да покаже сигнификантно по-добри резултати от приложението на инхалаторен *iloprost*. *Kramm, et al.*<sup>54</sup> оценяват ефекта от инхалаторен *iloprost*, предписан непосредствено преди ПЕ (след постъпване в интензивно отделение) и 10–12 часа след хирургична интервенция при пациенти със средна до тежка ХТЕБХ. Предоперативното лечение няма сигнификантен ефект върху сПАН, БСС и сърдечния индекс, и води до възможно влошаване на хемодинамиката поради ефекти на вазодилатация и хипотензия. Анализ на хемодинамиката след постоперативно приложение на инхалаторен *iloprost* показва задоволителни ефекти върху БСС и сПАН в допълнение на тези, осъществени при хирургичната интервенция.

**Ендотелин-рецепторни антагонисти.** Ендотелините са семейство от три пептиди, произхождащи от ендотела, които вземат участие в различни физиологични процеси. Ендотелинът е един от най-мощните ендогенни вазоконстриктори, чийто ефект е дълготраен и за който е известно, че играе роля в патогенезата на ИПХ<sup>55</sup>. Плазмените концентрации на ендотелин са увеличени при пациенти с ХТЕБХ<sup>56, 57</sup>. Освен това в експериментални животински модели е установено ендотелин-медицирано ремоделиране на белодробните съдове при ХТЕБХ<sup>58</sup> и белодробно съдово ремоделиране дистално от лигирана белодробна артерия. Последното е съпроводено с промени в регулацията на ендотелиновите рецептори и NO-синтазата при плъхове<sup>58</sup>.

*Bonderman, et al.*<sup>59</sup> оценяват двоен ефект на ендотелин-рецепторния антагонист *bosentan* при група от неоперабилни пациенти с ХТЕБХ, лекувани за период от 6 месеца. Функционалният клас по NYHA се подобрява приблизително в 70%. Шест-минутният тест с вървене е сигнификантно подобрен на шестия месец, с паралелна редукция на плазмените нива на VNP.

Във Великобритания е проведено ретроспективно проучване на *Hughesq et al.*<sup>60</sup>, което има за цел да прецени ефективността на тримесечно лечение с *bosentan* на пациентите с ХТЕБХ. Установено е сигни-

фикантно подобрене при 6-МТВ, БСС, общ БСС, СИ и сПАН. По-късно *Hughes, et al.*<sup>61</sup> докладваха данни от ретроспективно проучване, оценяващо дългосрочната ефективност и безопасност на *bosentan* при ХТЕБХ в три европейски центъра. Установено е сигнификантно подобрене при 6-МТВ на първата година от наблюдението. При 28 пациенти е осъществена повторна сърдечна катетеризация след една година и е установено сигнификантно подобрене на СИ и спадане на общо БСС. *Hoepfer, et al.*<sup>62</sup> осъществяват проспективно мултицентрово проучване с оглед преценка на тримесечна ефективност при смесена популация пациенти с ХТЕБХ. Групата включва пациенти с неоперабилна ХТЕБХ и персистираща БАХ след ПЕ. След тримесечно приложение на *bosentan* БСС значително намалява и 6-МТВ се увеличава. Сигнификантно подобрене е установено и в серумните нива на VNP, сПАН, СИ, ударен обем (УО) и системно съдово съпротивление. Провежда се мултицентрово рандомизирано проучване BENEFIT, което включва паралелна четиримесечна *bosentan*/плацебо-контролирана фаза. Няма достатъчно данни от клинични изпитвания при ХТЕБХ с ендотелин-рецепторните антагонисти *sitaxsentan* или *ambisentan*.

**PDE-5 инхибитори.** *Sildenafil* е инхибитор на PDE-5 – ензим, обилно представен в белите дробове. Той стабилизира вторичния медиатор цикличен гуанозин 3'-5' монофосфат (сGMP), който е ключов медиатор, водещ до вазодилататорен отговор към инхалиран азотен окис (NO) и простаноиди<sup>63, 64</sup>. Пероралният препарат *sildenafil* показва потенциални белодробни съдоразширяващи ефекти<sup>47</sup>.

В проучване, последвано от приблизително шестмесечно проследяване, *Ghofrani, et al.*<sup>55</sup> оценяват лечението със *sildenafil* при пациенти с ХТЕБХ, с неоперабилно прогресивно заболяване на дисталните белодробни съдове и с тежка БАХ. Вазодилататорният тест (в рамките на остър опит) при тези болни показва значителна вазореактивност при приложение на перорален *sildenafil* и инхалаторен NO. След 6.5 ± 1.1 месеца 6-МТВ и БСС са сигнификантно редуцирани, сигнификантни промени са установени и при СИ, сПАН и централно венозно налягане (ЦВН). По-късно *Sheth, et al.*<sup>60</sup> докладват резултати от малко проучване със *sildenafil* при пациентите с неоперабилна ХТЕБХ и левокамерна дисфункция, които получават антикоагулантна терапия с кумаринови деривати. Проследяването им за шестседмичен период показва задоволителни ефекти на *sildenafil* върху сПАН, точкова оценка на диспнея и функционален клас по NYHA.

**Комбинирано лечение.** Въз основа на доказателствата за значими терапевтични успехи при ХТЕБХ се увеличи използването на нови медикаменти в комбинация с конвенционалната терапия. Много експерти възприемат тезата, че комбинираното лечение с простаноиди, ендотелин-рецепторни антагонисти и инхибитори на фосфодиестераза-5 ще играе основна роля като средство на терапевтичен избор в бъдеще. Макар че клиничният опит за комбинирано лечение при ХТЕБХ все още се обобщава, BREATHE-Study публикува данни, които показват подобряване на хемодинамиката в резултат от приложение на *bosentan* и *epoprostenol* при ИБХ. Предварителните

данни предполагат благоприятно повлияване при лечение със *sildenafil* в комбинация с *bosentan* при ИБХ<sup>67</sup>. Също така *sildenafil* е местван като допълнително лечебно средство, комбинирано с простаноидна терапия (инхалаторен *iloprost* или непрекъснато приложение на интравенозен *eporostenol*) при ИПХ<sup>64, 68, 69</sup>. Цел на комбинираното лечение на ИБХ с *bosentan* и/или *iloprost* и/или *sildenafil* е подобрена преживяемост, по-висока от тази, наблюдавана при контролни групи<sup>46</sup>. Необходими са по-нататъшни проучвания, за да се установи предимството на комбинираното лечение при ИБХ, довела до развитието на ХТЕБХ.

**Хирургично лечение при ХТЕБХ. Видео-асистирана пулмонална ендартеректомия.** Тя е метод на избор тогава, когато е възможно да бъде възстановена кардиопулмонална дейност, близка до нормалната, след което да се осъществи антикоагулантно лечение в дългосрочен порядък.

**Показания и противопоказания за ПЕ.** Непосредствено са свързани с техническа осъществимост (в зависимост от анатомията на пациента) и на квалификацията на хирурга. Лезиите трябва да се намират на нивото на ствола на белодробната артерия или на нивото на лобарните артерии, за да са подходящи за хирургична ПЕ. Добри резултати са постигнати при почти всички случаи, при които хемодинамичният риск отговаря на степента на васкуларна облитерация. Обратно, при тежки и с голяма давност случаи, където резистентността е диспропорционално висока спрямо нивото на анатомичните увреждания, обичайно е налице артериит в областите извън територията на обструкцията. Тази група пациенти би трябвало да бъдат селектирани за ендартеректомия само тогава, когато при тежават предиктор, че хирургичната процедура ще редуцира белодробното съпротивление с 50%<sup>70, 71</sup>. Ако тази цел не е постигната, налице е опасност от по-висока следоперативна смъртност.

**Белодробна трансплантация.** Броят на извършените трансплантации е значително по-нисък, отколкото тези на черен дроб, бъбрек или сърце. Белите дробове, за разлика от други органи, са в контакт с външната среда посредством трахеобронхиалното дърво и притежават по-висок риск от развитие на пневмония по време на реанимационния период.

**Критерии за селекция на пациенти, подходящи за белодробна трансплантация.** Възприети са критериите на болницата *Marie-Lannelongue*, които включват: (1) възраст, по-ниска от 55 години; (2) липса на нарушения в механиката на дишане, причинени от силикоза или парализа на диафрагмения нерв; (3) липса на неопластично заболяване; (4) липса на друго застрашаващо живота заболяване.

Трансплантацията при БАХ е показана при пациенти с предполагаема продължителност на живота, по-кратка от една година, съответстваща на функционален клас III или IV по NYHA, неотдавнашно влошаване на диспнея и следните хемодинамични параметри: (а) налягане в дясното предсърдие над 12 mm Hg, (б) белодробно артериално налягане над 60 mm Hg, (в) сърдечен индекс под 2.2 L/min-1/m<sup>2</sup> или (г) индекс на белодробна резистентност над 30 U1.

**Заключение.** Макар че ПЕ е приета като първо средство на избор при лечение на ХТЕБХ, налице са доказателства за алтернативна терапевтична стратегия, натрупани въз основа на потенциала на използвани медикаменти, доказали своята ефективност. Медикаментозното лечение може да бъде полезно при лечение на пациенти с преобладаващо заболяване на малките съдове, които са лоши кандидати за хирургично лечение, или като „мост“ при болни с висок предоперативен риск. Употребата на медикаменти в следоперативния период за контролиране на персистираща или рецидивираща БАХ представлява отделна терапевтична възможност. Пулмоналната ендартеректомия при ХТЕБХ е оправдана алтернатива на белодробната трансплантация и се явява лечение на избор във всеки случай, когато е възможно да бъде осъществена. Пулмоналната ендартеректомия има предимство с по-нисък оперативен риск и необходимост от дългосрочно лечение само с антикоагуланти. Усложненията от приложението на имunosупресори се избягва поради риск от развитие на облитериращ бронхиолит и дихателна недостатъчност, свързана с белодробна трансплантация.

#### Литература

- Galie N, Torbicki A, Barst R et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25 (24): 2243-2278
- Moser KM, Houk VN, Jones RC, Hufnagel CC. Chronic, massive thrombotic obstruction of the pulmonary arteries: analysis of four operated cases. *Circulation* 1965; 32: 377-385.
- Moor GF, Sabiston DC Jr. Embolectomy for chronic PE and pulmonary hypertension. *Rev Surg* 1969; 26: 449-451.
- Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-158.
- Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637-648
- Hoepfer MM, Mayer E, Simmoneau G, Rubin L. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011-2020.
- Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-1743.
- Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Moser KM, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 1995; 16: 353-374.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-1472.
- Rosenhek R, Korschneck I, Gharehbaghi-Schnell E, Jakowitsch J, Bonderman D, Huber K, Czerny M, Schleeff RR, Maurer G, Lang IM. Fibrinolytic balance of the arterial wall: pulmonary artery displays increased fibrinolytic potential compared with aorta. *Lab Invest* 2003; 83: 871-876.
- Olman MA, Marsh JJ, Lang IM, Moser KM, Binder BR, Schleeff RR. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1992; 86: 1241-1248.
- Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, Moser KM, Schleeff RR. Parallel analysis of tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor in plasma and endothelial cells derived from patients with chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation* 2004; 90: 706-712.
- Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, Moser KM, Loskutoff DJ, Schleeff RR. Expression of type 1 plasminogen activator inhibitor in chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation* 1994; 89: 2715-2721.
- Lang IM, Klepetko W, Pabinger I. No increased prevalence of the factor V Leiden mutation in chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Thromb Haemost* 1996; 76: 476-477.
- Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15: 395-399.
- Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451-458.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.

## Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Irene Marthe Lang, MD; Michael Madani, MD

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a distinct pulmonary vascular disease caused by chronic obstruction of major pulmonary arteries that is amenable to cure by pulmonary endarterectomy (PEA). Main features of CTEPH as opposed to pulmonary arterial hypertension (PAH) are a nonhomogeneous distribution of disease in segments of the pulmonary vascular tree and its association with venous thromboembolism (VTE). Although the exact prevalence and annual incidence of CTEPH are unknown, recent data from the United Kingdom suggest that this condition may occur in  $\approx 5$  individuals per million per year,<sup>1</sup> making CTEPH one of the most common subsets of precapillary pulmonary hypertension (PH). Still, CTEPH remains an orphan disease. Given that CTEPH is potentially curable by a complete PEA, the authors surveyed all major centers in Europe and the United States, and the results confirm prior concerns regarding adequate diagnosis and treatment of CTEPH. There are currently 1.7 PEAs per million of population performed in Europe annually compared with 0.9 in the United States. Although these numbers represent a steady increase over the last several years, they underscore the underdiagnosis of the disease, as well as a common delay or lack of referral to expert centers for surgery. Education of physicians to identify CTEPH as a potential diagnosis and training of PEA surgeons to master the techniques of a complex and challenging operation must be supported by worldwide educational activities.

Since the last comprehensive review on CTEPH in *Circulation* in 2006,<sup>2</sup> several milestones in CTEPH research and management have been reached. Those have been set by (1) the International CTEPH Association, which was founded in 2006 as “Association for Research in CTEPH” with the goal to increase awareness, foster worldwide collaboration among centers, provide a platform for surgical centers, establish the European and International CTEPH registries, facilitate training of emerging centers, and advance basic and translational research in CTEPH; (2) the 2008, 2011, and 2014 International Scientific and Educational Workshops in CTEPH in Vienna, Austria, Cambridge, UK, and Paris, France bringing together international groups of experts in the field of CTEPH research; (3) modification and refinement of surgical techniques in addressing patients with distal disease, thereby improving outcomes and availability of the procedure for patients who

may have been considered nonoperable in the past; (4) the Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension in Nice, France, in February 2013; and (5) the approval of the first drug for the treatment of nonoperable CTEPH and persistent/recurrent PH after PEA in October 2013. Scientific advances have been spearheaded by deeper insights into the biology of thrombus resolution,<sup>3,4</sup> the characterization of the European CTEPH population,<sup>5</sup> the definition of the “CTEPH team,”<sup>6</sup> the proof of safety of deep hypothermic circulatory arrest during PEA,<sup>7,8</sup> and the technical refinement of balloon pulmonary angioplasty (BPA)<sup>9</sup> by Japanese investigators.<sup>10–13</sup> It is to be expected that these milestones will lead to a better understanding of CTEPH. In addition, a change in treatment paradigms may evolve that may particularly benefit nonoperable patients<sup>5</sup> who have been labeled as “no-option” patients in the past.

### Epidemiology and Definition

CTEPH has been reported as a long-term complication of pulmonary embolism (PE) with a cumulative incidence between 0.1% and 9.1% after symptomatic PE (Table 1). CTEPH as a direct consequence of symptomatic PE is rare, and a significant number of CTEPH cases develop in the absence of previous acute PE. The low incidence after acute PE and the large margin of error are due to referral bias, paucity of early symptoms, and difficulty in differentiating acute PE from an acute episode of PE on top of preexisting CTEPH. Therefore, routine screening for CTEPH in asymptomatic patients after acute PE is not reasonable and not feasible. Still, the thromboembolic nature of the disease is not questioned today.<sup>26</sup> In the large European database, a history of acute PE was evident in 74.8% of patients.<sup>5</sup>

In the recent Nice classification, CTEPH again represents group 4 PH.<sup>27</sup> CTEPH is defined as precapillary PH by invasive right heart catheterization (mean pulmonary artery pressure  $\geq 25$  mm Hg, mean pulmonary arterial wedge pressure  $\leq 15$  mm Hg) in the presence of chronic/organized flow-limiting thrombi/emboli in the elastic pulmonary arteries (main, lobar, segmental, subsegmental) after at least 3 months of effective anticoagulation.<sup>28</sup> Appositional red thrombus may be present (Figure 1). Some patients, particularly those with complete unilateral obstruction, may present with normal pulmonary hemodynamics at rest despite symptoms. This is an important, although small, group of patients that can benefit from

From the Department of Internal Medicine II, Division of Cardiology, Vienna, Austria (I.M.L.); and Department of Surgery, Division of Cardiovascular and Thoracic Surgery, University of California–San Diego, La Jolla (M.M.).

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309/-/DC1>.

Correspondence to Irene Marthe Lang, MD, Department of Internal Medicine II, Division of Cardiology, Medical University of Vienna, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Vienna, Austria. E-mail [irene.lang@meduniwien.ac.at](mailto:irene.lang@meduniwien.ac.at) (*Circulation*. 2014;130:508-518.)

© 2014 American Heart Association, Inc.

*Circulation* is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309

PEA. They might be classified as cases of chronic thromboembolic pulmonary vascular disease. Although current practice in major centers is to perform exercise tests, there is still insufficient evidence to add an exercise criterion to the definition of CTEPH in this population. However, recent data suggest that even at rest, the right ventricle is not adapted to its afterload in chronic thromboembolic pulmonary vascular disease despite normal pressures at rest.<sup>30</sup>

### Mechanisms of Disease

One of the limitations of CTEPH research is the difficulty to reproduce the disease in animal models.<sup>31</sup> Repeated thromboemboli resolve quickly,<sup>32,33</sup> necessitating clot modification before pulmonary embolization in both the canine<sup>34</sup> and the porcine models.<sup>35</sup>

The hallmark of CTEPH is fibrotic transformation of pulmonary arterial thrombus, leading to mechanical obstruction of pulmonary arteries.<sup>28</sup> Unlike in acute PE, there is no linear correlation between the degree of mechanical obstruction and hemodynamics<sup>36</sup> because of a concomitant small-vessel pulmonary arteriopathy (Figure 2). Although rare cases of combined coagulation defects<sup>38</sup> suggest a genetic trait, no PAH-specific mutations have been identified in CTEPH.<sup>39</sup>

### Thrombophilia and CTEPH

Traditional risk factors for VTE include antithrombin deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, factor V Leiden, plasminogen deficiency, and anticardiolipin antibodies.<sup>40</sup> However, in 147 consecutive patients with CTEPH, the prevalence of hereditary

thrombotic risk factors was not increased compared with 99 consecutive patients with idiopathic PAH or 100 controls.<sup>41</sup> Lupus anticoagulant occurs in  $\approx 10\%$  of CTEPH patients, and 20% of patients carry antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant, or both.<sup>42</sup> Furthermore, plasma level of factor VIII, a protein associated with both primary and recurrent VTE,<sup>43</sup> was elevated in 39% of patients with CTEPH.<sup>42</sup> No abnormalities of systemic fibrinolysis were identified,<sup>44</sup> yet imbalances of cell-bound fibrinolysis-associated proteins were found.<sup>45,46</sup> In a previous pathology series, 15% of patients had an underlying autoimmune or hematologic disorder (eg, polycythemia vera).<sup>47</sup> Blood group types A, B, and AB were significantly more common in patients with CTEPH compared with patients with PAH (88% versus 56%)<sup>48</sup> and compared with the general European population (<http://www.redcross.eu>). The ABO locus is a known susceptibility locus for VTE,<sup>49</sup> and non-O blood group carriers share a higher risk for VTE than O carriers. Non-O blood group carriers also have higher levels of von Willebrand factor and factor VIII, 2 known risk factors for VTE<sup>50</sup>; this is probably one of the mechanisms by which blood group is related to the risk of VTE<sup>51,52</sup> and CTEPH.<sup>42</sup> Elevated plasma levels of lipoprotein(a), a subgroup of the low-density lipoproteins with high atherogenicity, suggest an overlap of venous and arterial thrombotic risk factors.<sup>53</sup>

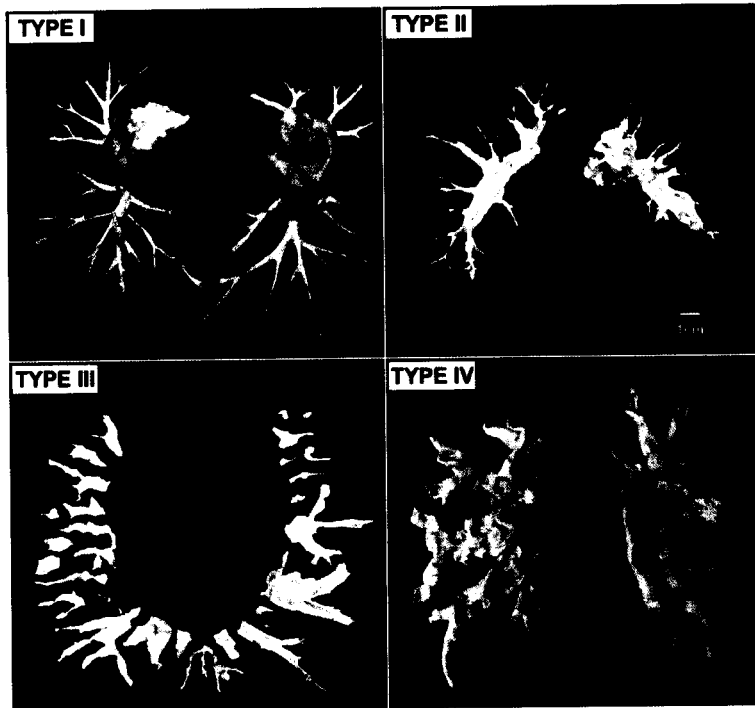
### Risk Factors and Associated Conditions

Specific risk factors for VTE have been identified as risk factors for CTEPH. Previous splenectomy, the presence or history of infected ventriculoatrial shunts for the treatment of hydrocephalus, indwelling catheters and leads,<sup>54</sup> thyroid replacement

**Table 1. Cumulative Incidence of CTEPH Based on Clinical Follow-Up of Patients With Acute Pulmonary Embolism**

Reference	No. of Patients With Acute Pulmonary Embolism	Average Observation Time After Acute Event, mo	Cumulative Incidence of CTEPH, %
Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors <sup>14</sup>	325	16.3	4.6
Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism <sup>15</sup>	744	14	8.3
Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension <sup>16</sup>	110	24	9.1
Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism <sup>17</sup>	877	34	0.57
Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism <sup>18</sup>	110	36	2.7
Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism <sup>19</sup>	239	36	0.4
Prevalence of chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a prospective multicenter study <sup>20</sup>	700	26	4.7
Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism <sup>21</sup>	91	6–12	8.8
Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism <sup>22</sup>	259	46	1.0
Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism <sup>23</sup>	834	25	1.0
Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism <sup>24</sup>	314	94.3	3.8
Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis <sup>25</sup>	78	12	5.0

CTEPH indicates chronic thromboembolic pulmonary hypertension.



**Figure 1.** University of California–San Diego surgical classification (Jamieson) of pulmonary endarterectomy specimens.<sup>29</sup> Typical surgical specimens classified by the most proximal level of obstruction for types I through III are shown. In type I disease (12% of cases), major-vessel clot is present and readily visible on opening the pulmonary artery. In type II disease (38% of cases), no major-vessel thrombus is present, but there is evidence of thickened intima with webs in the lobar branches. In contrast, in type III disease (39.4% of cases,) very distal disease, confined only to segmental and subsegmental branches, is encountered. Type IV disease refers to a very small subgroup of patients (7.6%) in whom despite a complete surgical exploration and intemectomy of the vascular tree, there is no evidence of thromboembolic material.

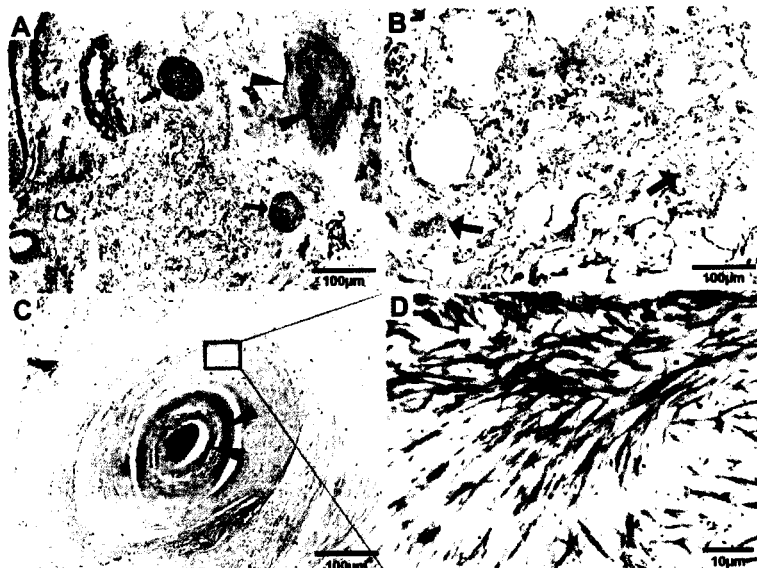
therapy, cancer, and chronic inflammatory disorders, such as osteomyelitis and inflammatory bowel diseases, are significantly associated with CTEPH<sup>48,55</sup> and have a negative impact on survival.<sup>56</sup> Experimentally, it has been demonstrated in an animal model that staphylococcal infection delays thrombus resolution.<sup>57</sup> Patients suffering from moderate hypothyroidism are at an increased risk of thrombosis.<sup>58</sup> In addition, treatment with levothyroxin increases von Willebrand factor levels and shortens in vitro platelet plug formation, measured as collagen/epinephrine-induced closure time.<sup>59</sup>

**Vascular Biology**

CTEPH is a dual vascular disorder, with major-vessel vascular obliteration (Figure 2C) and, in an unknown proportion

of patients, a peripheral pulmonary arteriopathy resembling classic PAH (Figure 2A). A current understanding of CTEPH pathogenesis is that of “inflammatory thrombosis,”<sup>28</sup> in which disorders of coagulation,<sup>38,42,60–62</sup> sticky red blood cells,<sup>63</sup> and uncleavable fibrinogen variants<sup>62</sup> are modified by immunologic, inflammatory, or infectious mechanisms that trigger pathological remodeling of major (Figure 2C and 2D) and small pulmonary vessels (Figure 2A and 2B). One of the explanations for abnormal thrombosis in CTEPH may be increased plasma levels of microparticles and anionic phospholipids as a consequence of splenectomy<sup>64</sup> and presumably as a consequence of infection and cancer.

The pathogenesis of “secondary vascular disease” in CTEPH is much less explored.



**Figure 2.** Fibrotic vascular remodeling of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Lung biopsies (A and B) from a patient undergoing pulmonary endarterectomy and the respective pulmonary endarterectomy specimens (C and D) were fixed, sectioned, and treated with a modified trichrome stain in which collagen is green and smooth muscle cells and fibroblasts appear red. Severe concentric intimal hyperplasia is seen in lung sections of “open” vascular areas (A, small arrows). By contrast, vascular changes are mild in areas distal to an occluded pulmonary artery (B, large arrows). Vascular occlusions also occur within thrombus vessels (A; arrowheads point to concentric layers of collagen that can also be seen in vessels of the lung). Magnification of the boxed area in C shows cells resembling myofibroblasts<sup>37</sup> that are embedded in a collagen matrix (green staining in D).



### Major-Vessel Disease

In contrast to the almost complete resolution of acute pulmonary thromboemboli commonly within 6 months,<sup>65</sup> thromboemboli in CTEPH undergo an organization process with permanent fibrotic obstruction of the pulmonary vascular bed (Figure 2), which has led to speculations about a nonthromboembolic intrinsic pulmonary vascular process.<sup>66</sup> Vascular lesions are characterized by organized thrombi tightly attached to the pulmonary arterial medial layer in the elastic pulmonary arteries, replacing the normal intima and expressing high levels of plasminogen activator inhibitor type 1, a major fibrinolysis inhibitor in endothelial cells adjacent to in situ thrombi.<sup>45</sup> Collateral vessels from the systemic circulation (from bronchial, costal, diaphragmatic, and coronary arteries) can grow to reperfuse areas distal to complete obstructions<sup>67</sup> and have been shown to contribute to vascularization of major-vessel organizing thrombus.

In a large series of thromboembolic obstructions analyzed at the University of California–San Diego, remodeling of thrombi at various stages was observed.<sup>68</sup> In 13% of cases, significant inflammation was noted.<sup>69</sup> Inflammatory cells appear at the thrombus attachment sites to the endothelium.<sup>70</sup> Recently, the sequence of events that promote deep vein thrombosis was analyzed with the use of variations of the murine vena cava ligation model.<sup>3</sup> In the same model, genetic deletion of platelet endothelial cell adhesion molecule 1<sup>4</sup> illustrated the crucial roles of leukocyte migration and angiogenesis<sup>71</sup> in resolution of deep vein thrombosis and resolution of thrombus in CTEPH. Despite all of this evidence, one must bear in mind the limitations of studying thrombosis and thrombus resolution in animals or in *in vitro* models.

### Microvascular Disease

Microvascular disease is generally considered a major contributor to the progression of disease over time and is a major determinant of postoperative outcome after PEA. Mechanisms

for disease may involve the following processes: (1) predominant obstructions of subsegmental elastic pulmonary arteries (Figure 2A, arrowheads); (2) classic pulmonary arteriopathy of small (<100  $\mu\text{m}$  in diameter) arteries and arterioles distal to non-obstructed vessels (Figure 2A, small arrows); and (3) pulmonary arteriopathy of small muscular arteries and arterioles distal to totally or partially obstructed vessels (Figure 2B). Commonly, intermediate forms between plexiform and thrombotic lesions are found.<sup>72</sup> Shear stress, pressure, inflammation, and the release of cytokines and vasculopathic mediators may be triggers of arteriopathy. Details remain unclear, however, deserving further investigation on lung biopsies from patients undergoing PEA.<sup>68,73</sup>

### Hemodynamics and Right Ventricular Function

As a general rule, mean pulmonary artery pressure is lower in CTEPH than it is in PAH,<sup>74</sup> despite similar pulmonary vascular resistance (PVR),<sup>74</sup> which has led to the assumption that right ventricular adaptation may be poorer than in PAH patients, presumably because of the generally older age of CTEPH patients.<sup>75</sup> A higher pulse pressure has been reported in CTEPH patients<sup>76</sup> as a result of obstruction and increased stiffness of the proximal arteries, corresponding to increased exponential pressure decay in the pulmonary artery during diastole. Therefore, right ventricular stroke work is increased,<sup>77</sup> which may explain differences in mean pulmonary artery pressures and a decreased RC time constant in CTEPH compared with PAH patients.<sup>78</sup> PEA has been shown to lead to an immediate decrease in PVR and concordant increase in pulmonary arterial compliance under a mild further decrease of RC time.<sup>78,79</sup> PVR measured immediately after surgery was identified as the only independent predictor of long-term survival/freedom of lung transplantation after PEA. Patients with immediate postoperative PVR <590 dyne-s/cm<sup>5</sup> had better long-term outcomes than patients with PVR  $\geq$ 590 dyne-s/cm<sup>5</sup>.<sup>79</sup> In other series, patients with a

**Table 2. Patient Characteristics: Japanese Compared With European and University of California–San Diego CTEPH Populations**

Parameters	Japanese Registry <sup>12</sup>	International Registry <sup>5</sup>	University of California–San Diego Pulmonary Endarterectomy Registry <sup>90</sup>
No. of patients	519	679	2700
Sex, % male	28.1	50.1	49.7
Age, y	67 (53, 75)*	63 (51, 72)*	52 (40, 63)* (8–88)†
World Health Organization class, % I/II/III/IV	5.2/41.9/47.7/5.2	0.7/17.8/68.6/12.8	1.5/9.7/80.3/8.6
History of deep vein thrombosis, %	50.4	56.1	49.2
History of acute pulmonary embolism, %	37.2	74.8	70.6
Coagulopathies, %	11.7	31.9	30.1
Mean pulmonary arterial pressure, mm Hg, median	38 (33, 46)*	47 (38, 55)*	46 (38, 53)*
Pulmonary vascular resistance, dyne-s/cm <sup>5</sup> , median	621 (439, 916)*	709 (480, 988)*	814 (476, 1018)*
Pulmonary endarterectomy, %	13.9	56.8	100
Inferior vena cava filter, %	26.9	12.4	>90
PAH-targeted therapy, %	52.2	37.9‡	37.0‡

CTEPH indicates chronic thromboembolic pulmonary hypertension; and PAH, pulmonary arterial hypertension.

\*Medians and quartiles (quartile 1, quartile 3).

†Range.

‡Preoperative treatments.

postoperative PVR  $\geq 500$  dyne·s/cm<sup>5</sup> had a 30-day mortality of  $\approx 10.3\%$  compared with a 0.9% mortality rate for patients with postoperative PVR of  $< 500$  dyne·s/cm<sup>5</sup>. Patients with persistent exertional dyspnea after successful PEA still display an abnormal pulmonary hemodynamic response to exercise.<sup>80</sup>

PVR in CTEPH can be partitioned into larger arterial (upstream) and small arterial plus venous (downstream) components<sup>81–83</sup> with the use of the pulmonary artery occlusion technique. Patients with higher downstream and lower upstream resistance appear to be at increased risk for persistent PH and poor outcome after PEA. Data indicate that patients with upstream resistance  $< 60\%$  are at highest risk for adverse outcomes after PEA,<sup>84</sup> possibly because of concomitant small-vessel disease. This technique would allow for preoperative assessment of small-vessel disease, but its reproducibility has recently been questioned.<sup>85</sup>

### Clinical Characteristics

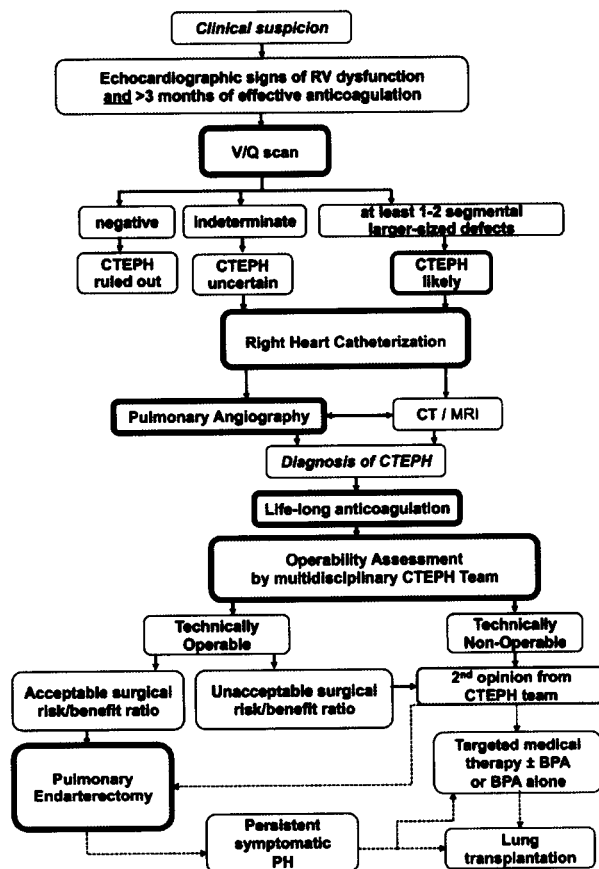
Clinical symptoms and signs are nonspecific or absent in early CTEPH, with signs of right heart failure only in advanced disease stages. Thus, early diagnosis is difficult, with a median time of 14 months between symptom onset and diagnosis in expert centers.<sup>5</sup> The major clinical challenge is to differentiate CTEPH from PAH. When present, the clinical symptoms of CTEPH may resemble those of acute PE or PAH. Hemoptysis occurs more frequently in CTEPH compared with idiopathic PAH (4.8% versus 0.6%).<sup>74</sup> Another distinctive feature is the episodic disease course in CTEPH. Typically, a symptomatic thromboembolic event is followed by a so-called honeymoon period, characterized by absence of symptoms. Comparative survival after diagnosis in CTEPH has been reported to be twice that of patients with PAH<sup>86</sup> but is still dismal. In the European CTEPH Registry, operated patients had a much better survival than nonoperated patients, with a 89.3% and 70.5% survival rate at 3 years, respectively ( $P=0.001$ ).<sup>87</sup> However, all registry comparisons of outcomes in operated and nonoperated cohorts suffer from significant selection bias favoring patients undergoing PEA. Significant functional and hemodynamic improvements are seen in surgically treated patients from major PEA centers, with an increase in 6-minute walking distance in the range of 100 m at 3 to 12 months<sup>88–91</sup> and overall long-term survival rates at 5 and 10 years of 82% and 75%, respectively, in most recent series from San Diego.<sup>90</sup>

Median age of patients at diagnosis is 63 years, and surgical cases are younger (57 years<sup>91</sup>; Table 2). CTEPH is rare in children.<sup>92,93</sup> In Europe, both sexes are equally affected,<sup>5</sup> whereas there appears to be a preponderance of women in Japan<sup>12</sup> (Table 2). In a recent substudy of the European CTEPH registry, comparing 436 CTEPH patients with 158 idiopathic PAH patients collected in the same centers, older age, history of acute VTE, and non-O blood groups were independent risk factors for CTEPH.<sup>74</sup>

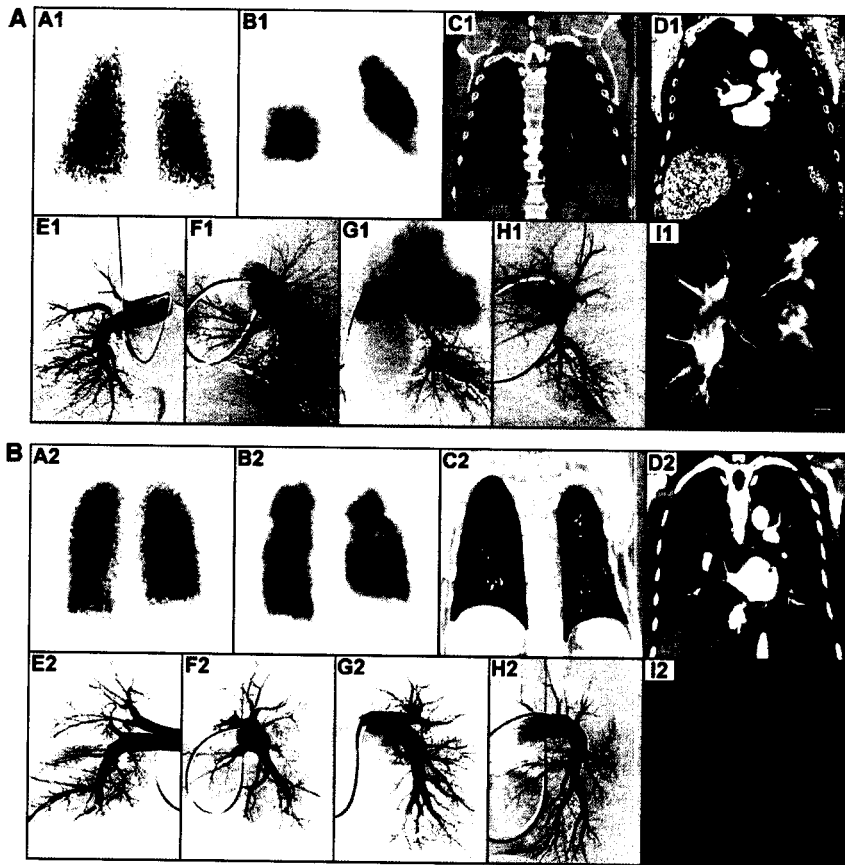
### Diagnostic Procedures

Any patient with unexplained PH should be subjected to a CTEPH evaluation (Figure 3, top). Suspicion should be high, particularly when the patient presents with a history of previous VTE, although many patients do not present with such history. CTEPH should be ruled out in PE survivors with persistent dyspnea and  $> 15\%$  persistent perfusion defects.<sup>23,94</sup> Despite advances in computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging, ventilation/perfusion scan planar images

on at least 6 views combined with single-photon emission CT remain the preferred initial diagnostic test for CTEPH (Figures 3 and 4). CT pulmonary angiography had a sensitivity of detecting CTEPH of 51% compared with a  $> 96\%$  sensitivity of ventilation/perfusion scan.<sup>95</sup> A normal ventilation/perfusion scan virtually excludes CTEPH, although scans tend to normalize as disease progresses.<sup>96</sup> Despite modern multidetector CT technology, a normal CT pulmonary angiogram alone cannot safely exclude the diagnosis of CTEPH. Additional concern regarding reliance on CT includes false-positive cases from conditions mimicking CTEPH, such as mural pulmonary arterial thrombi in congenital heart disease or in severe idiopathic PAH. Multidetector CT pulmonary angiography may help to identify complications of the disease such as pulmonary artery distension with left main coronary artery compression and may help to tease out unilateral pulmonary artery agenesis. High-resolution CT of the chest delivers images of the lung parenchyma and identifies emphysema, bronchial disease, and mediastinal or interstitial lung disease, as well as infarcts, vascular and pericardial malformations, and thoracic wall deformities. Rare cases of pulmonary artery sarcoma may only be diagnosed at PEA.<sup>69</sup> Perfusion inequalities manifest as a mosaic parenchymal pattern with dark areas corresponding to relatively decreased



**Figure 3.** Contemporary diagnostic and therapeutic algorithm. BPA indicates balloon pulmonary angioplasty; CT, computed tomography; CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension; MRI, magnetic resonance imaging; PH, pulmonary hypertension; RV, right ventricular; and V/Q, ventilation/perfusion. Diagnostic findings are in light blue boxes, diagnostic and therapeutic measures are in white boxes, and important key measures are in boxes with bold framing.



**Figure 4.** Completed diagnostic pathways of chronic thromboembolic pulmonary hypertension imaging and their therapeutic consequences, according to the algorithm shown in Figure 3, illustrating an operable and a nonoperable patient case. Examples of technetium-99 m-labeled aerosol ventilation (A) and perfusion (B) images are shown, labeled as high probability under Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis criteria. High-resolution computed tomographies (C) and spiral computed tomographies (D), as well as side-selective pulmonary angiographies in the anteroposterior right (E), left (G), and lateral projections (F and H), are shown. Patient 1 in A1 through I1 is a 69-year-old man with past medical history of deep vein thrombosis and acute pulmonary embolism. He underwent pulmonary endarterectomy (specimen in I1) in addition to coronary artery bypass grafting in the rewarming period. At the time of surgery, type II disease was encountered, with a larger amount of thromboembolic material than was expected on the basis of the imaging studies, which is commonly the case. He was discharged home 1 week postoperatively with normal right ventricular function and pulmonary vascular resistance of 70 dyne-s/cm<sup>5</sup> compared with 450 dyne-s/cm<sup>5</sup> preoperatively. Patient 2 in A2 through I2 is 49-year-old woman with history of progressive shortness of breath on exertion for many years. After initiation of pulmonary arterial hypertension therapy, right heart catheterization revealed only moderate pulmonary hypertension and a few distal segmental and subsegmental obstructions. Surgery was not believed to be beneficial for this patient. In contrast to A, there is no pulmonary endarterectomy specimen in B.

perfusion. Although a mosaic pattern is frequent in CTEPH, it can also be observed in up to 12% of patients with PAH.<sup>97</sup> Magnetic resonance imaging of the pulmonary vasculature is still considered inferior to CT<sup>98</sup> but may be preferred according to local practice. Recent advances such as dual-energy CT,<sup>67</sup> cone-beam CT, ECG-gated 320-row area detector CT, and lung perfusion magnetic resonance imaging are about to change paradigms in pulmonary vascular imaging. Percutaneous interventional approaches have started to utilize intravascular imaging, with ultrasound and optical coherence tomography providing new insights into the vascular obstructions of CTEPH.<sup>99</sup>

Today catheter-based pulmonary digital subtraction angiography remains the gold standard for diagnosis and assessment of pulmonary revascularization. A major advantage of digital subtraction angiography is the combination of imaging with the indispensable hemodynamic assessment. Angiographic appearance (ie, ring-like stenosis, pouches, webs, occlusions, and distal lesions) and the distribution of disease (ie, subpleural perfusion) have been associated with postoperative

outcome.<sup>100</sup> Wedge angiograms are the basis for catheter-directed interventions.<sup>12</sup>

## Treatment Algorithm

### Interventional Treatments

#### Surgical Treatments

##### Pulmonary Endarterectomy

PEA is the only curative treatment for CTEPH, with peri-procedural mortality <2% to 5% in experienced centers,<sup>90</sup> nearly normalized hemodynamics (Table 3), and substantial improvement in clinical symptoms in the majority of patients (Figure 3, bottom). In recent series from the University of California–San Diego, the overall 30-day mortality after PEA has declined to ≈2.2%, despite an increase in patients with distal type III disease<sup>90</sup> (Figure 1).

The decision of the manner in which to treat patients with CTEPH should be made by a CTEPH team on the basis of

**Table 3. Comparison of PEA and Emerging Treatments (Medical and BPA) for CTEPH**

	PEA		Medical Treatment		BPA	
Concept	Cure		Palliation		Palliation, cure possible	
Evidence	>7000 cases; multiple publications		CHEST I/II		≈350 documented cases (>1300 procedures)	
Indication	Operable disease		Nonoperable disease		Nonoperated disease (not established for cases with previous PEA)	
6-Min walking distance, change from baseline, m	+100 <sup>98</sup>		+39 <sup>101</sup>		+100 <sup>13,102</sup>	
Availability of quality of life data	Yes <sup>9</sup>		Yes <sup>101</sup>		No	
Long-term outcome, %	82 at 5 y		60 at 5 y		Pending	
Hemodynamic parameters, mean±SD						
	Preoperative	Postoperative	Baseline	Change From Baseline	Baseline	After Intervention
PVR, dyne-s/cm <sup>5</sup>	719.0±383.2 <sup>90</sup>	253.4±148.6 <sup>90</sup>	779±401	-226±248 <sup>101</sup>	942±367 <sup>11</sup>	327±151 <sup>11</sup>
sPAP, mm Hg	75.5±19.1 <sup>90</sup>	41.7±14.1 <sup>90</sup>			81.3±16.9 <sup>11</sup>	42.3±11.9 <sup>11</sup>
mPAP, mm Hg	45.5±11.6 <sup>90</sup>	26.0±8.4 <sup>90</sup>	44±10	-4±7 <sup>101</sup>	45.4±9.6 <sup>11</sup>	24.0±6.4 <sup>11</sup>
CO, L/min	4.3±1.4 <sup>90</sup>	5.6±1.4 <sup>90</sup>	4±1	0.8±1.1 <sup>101</sup>		
Cardiac index, L/min per m <sup>2</sup>					2.2±0.7 <sup>11</sup>	3.2±0.6 <sup>11</sup>
Comparative assessment						
Pros	Accepted standard, reproducible results, recommended in guidelines, potentially curative		Entirely noninvasive		Percutaneous procedure according to interventional standards (average of 2.6 procedures [range, 1–5] per patient) <sup>12</sup>	
Cons	Invasive surgical procedure; wound infection (1.2%), pneumonia (9.2%), CVA (0.2%), perioperative bleeding (3.7%), pulmonary reperfusion edema (13.5%) <sup>90</sup>		Life-long treatment, evidence currently based on a single positive trial, only approved for nonoperable patients and patients with persistent/recurrent PH after PEA; syncope (2%), headache (25%), dizziness (23%), dyspepsia (18%), peripheral edema (16%) <sup>101</sup>		Emerging technique, comparative trials lacking, not established outside of Japan; clinically apparent "reperfusion pulmonary edema," most likely due to wire injury and bleeding (34% <sup>11</sup> or, more recently, 2%; oral communication, H. Matsubara and T. Satoh, 2013)	

BPA indicates balloon pulmonary angioplasty; CHEST, Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension sGC-Stimulator Trial; CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CVA, cerebrovascular accident; mPAP, mean pulmonary artery pressure; PEA, pulmonary endarterectomy; PH, pulmonary hypertension; PVR, pulmonary vascular resistance; and sPAP, systolic pulmonary artery pressure.

interdisciplinary discussions among internists, radiologists, and expert surgeons. A patient should not be considered nonoperable as long as the case has not been reviewed by at least 2 independent experienced PEA surgeons (Figure 3). Detailed preoperative patient evaluation and selection, surgical technique and experience, and meticulous postoperative management are essential for surgical success. Patient selection for PEA is a complex process that is dependent on the extent and most proximal location of obstructive material in relation to hemodynamic severity, parenchymal lung function, age, and comorbidities. After complete endarterectomy, a significant drop of PVR can be expected, with near normalization of pulmonary hemodynamics (Table 3).

A center can be considered to have adequate expertise if it performs at least 20 PEAs per year with a mortality rate <10%,<sup>103</sup> although an expert center typically performs well over 50 such operations annually and has a mortality rate of <4% to 5% while achieving excellent outcomes even in patients with distal disease.

A typical PEA is shown in Movie I in the online-only Data Supplement. The techniques of this procedure have already been well established and described elsewhere.<sup>90,104</sup> The

procedure follows 4 basic principles, as follows: (1) The endarterectomy must be bilateral, and therefore the approach is through a median sternotomy. (2) Identification of the correct dissection plane is crucial. (3) Perfect visualization is essential by use of circulatory arrest that is usually limited to 20 minutes at a time and supported by cooling to 18°C. (4) A complete endarterectomy is essential. Patients from whom thrombus with longer tails can be removed have a better improvement in hemodynamics and are less likely to develop persistent/recurrent PH.<sup>79</sup>

Once the endarterectomy is completed on both sides, circulation with warming is restarted. Although tricuspid regurgitation is invariable in these patients, tricuspid repair is not performed unless the valve itself is damaged. Right ventricular remodeling after a reduction in right ventricular pressure usually results in tricuspid competence. At the time of the operation, endarterectomy specimens are categorized according to the Jamieson classification<sup>105</sup> (Figure 1). Recurrent CTEPH after successful PEA is extremely rare as long as patients are adequately anticoagulated. Redo PEA can be offered to patients with recurrent disease, although it is commonly not as successful in patients who previously underwent a true and complete endarterectomy.

### Lung Transplantation

Bilateral lung transplantation or heart/lung transplantation for CTEPH is a rare intervention (Figure 3). Although evidence does not exist for different outcomes of transplant in CTEPH compared with PAH, transplantation may be considered for young patients who are not candidates for other treatments.

### Balloon Pulmonary Angioplasty

In 2001, Feinstein et al<sup>9</sup> published a series of 18 patients with nonoperable CTEPH whom they subjected to balloon dilatation of the pulmonary arteries. Despite a significant decrease of mean pulmonary artery pressure, 11 patients developed reperfusion pulmonary edema, and 3 required mechanical ventilation. Recently, Japanese investigators have refined BPA by using smaller balloons, by cautiously limiting the number of balloon inflations per session to 1 or 2 pulmonary vascular segments, and by the use of intravascular imaging.<sup>10,11,13</sup> An average number of 4.8 sessions is needed per patient. The use of the Pulmonary Edema Predictive Scoring Index has reduced the incidence of reperfusion pulmonary edema to 2% in individual centers.<sup>102</sup> Although BPA remains largely unexplored in Europe,<sup>106</sup> it is rapidly gaining attention because in the elderly and frail, high-risk cure may be less desirable than low-risk palliation (Table 2).

### Medical Treatments

Life-long anticoagulation at an international normalized ratio of 2 to 3 is recommended (Figure 3).

Inferior vena cava filter placement is not mandatory because the origin of clot may also be other sites (eg, upper-extremity veins).<sup>48</sup> According to the European CTEPH Registry, which enrolled 679 patients at 1 Canadian and 26 European expert centers between February 2007 and January 2009, 37% of all patients with CTEPH were classified as nonoperable. Small-vessel disease of CTEPH resembling pulmonary arteriopathy (Figure 2) provides a rationale for exploring the efficacy of PAH-targeted therapies in CTEPH. Endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase inhibitors, or prostacyclins are currently initiated in 40% of cases in Europe,<sup>5</sup> regardless of operability and despite the lack of proof of efficacy in controlled trials.<sup>107–109</sup> Vasodilator treatments via intravenous lines carry a risk for worsening CTEPH that may result from complications of permanent catheters.<sup>54</sup> Recently, riociguat, a new class of oral drug and stimulator of soluble guanylate cyclase, met the primary end point of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of 261 patients with adjudicated nonoperable CTEPH or persistent/recurrent PH after PEA as the first medical treatment demonstrating efficacy in this condition.<sup>101</sup> Within 16 weeks, carefully uptitrated doses of riociguat increased 6-minute walking distance by 39 m from baseline, whereas 6-minute walking distance in those on placebo deteriorated by 6 m, and these doses of riociguat improved secondary end points such as World Health Organization functional class, hemodynamics, biomarkers, and quality of life. However, there is a need for more trials targeting (1) patients who need to be bridged to PEA/intervention because available data are uncontrolled and restricted to PEA<sup>110–113</sup>; (2) patients who are technically nonoperable; (3) patients who are technically operable but have an unacceptable surgical risk; and (4) patients with symptomatic

residual/recurrent PH after PEA. In the ongoing Efficacy and Tolerability of Subcutaneously Administered Treprostinil Sodium in Patients With Severe (Nonoperable) Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTREPH) trial (NCT01416636), subcutaneous treprostinil has confirmed improvement in exercise capacity,<sup>114</sup> hemodynamics, and quality of life at 6 months (unpublished data, Irene Marthe Lang, MD, American Thoracic Society, 2013).

### Innovations and Tribulations in CTEPH

More research is necessary to understand the mechanisms of fibrotic vascular remodeling that occur in CTEPH. Important unmet clinical needs remain, including a precise and meaningful definition of postoperative PH and methods to prevent and predict microvascular disease.

We are at the brink of a paradigm shift in treatments: First, riociguat has recently received global approval for the treatment of nonoperable CTEPH and persistent/recurrent PH after PEA; second, BPA has been refined in Japan to be established more widely (Table 3). However, although medical treatment should not delay referral for PEA,<sup>113</sup> some skepticism is warranted regarding BPA until the procedure is reproduced outside of Japan and until there are long-term data. A complete bilateral PEA at an experienced center remains the best treatment option, with excellent long-term outcomes, and can be potentially curative in CTEPH patients.

### Sources of Funding

This work has been funded by grant FWF F54, "Cellular Mediators of Thrombosis and Inflammation."

### Disclosures

Dr Lang has relationships with drug companies including AOPOrphan Pharmaceuticals, Actelion, Bayer-Schering, Astra-Zeneca, Servier, Cordis, Medtronic, GSK, Novartis, Pfizer, and United Therapeutics. In addition to being an investigator in trials involving these companies, Dr Lang's relationships include consulting services, research grants, and membership on scientific advisory boards. Dr Madani has relations with Bayer, GSK, and Actelion as a consultant and a member of scientific advisory boards.

### References

1. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013;41:985–990.
2. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011–2020.
3. von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, Khandoga A, Tirniceriu A, Coletti R, Köllnberger M, Byrne RA, Laitinen I, Walch A, Brill A, Pfeiler S, Manukyan D, Braun S, Lange P, Riegger J, Ware J, Eckart A, Haidari S, Rudelius M, Schulz C, Echter K, Brinkmann V, Schwaiger M, Preissner KT, Wagner DD, Mackman N, Engelmann B, Massberg S. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209:819–835.
4. Kellermair J, Redwan B, Alias S, Jabkowski J, Panzenboeck A, Kellermair L, Winter MP, Weltermann A, Lang IM. Platelet endothelial cell adhesion molecule 1 deficiency misguides venous thrombus resolution. *Blood*. 2013;122:3376–3384.
5. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barberà JA, de Perrot M, Hoepfer MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973–1981.

6. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 suppl):D92–D99.
7. Jenkins D, Mayer E, Screaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev*. 2012;21:32–39.
8. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, Jenkins D. Circulatory Arrest Versus Cerebral Perfusion During Pulmonary Endarterectomy Surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:1379–1387.
9. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Fernandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103:10–13.
10. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:756–762.
11. 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;5:748–755.
12. Tanabe N, Sugiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig*. 2013;51:134–146.
13. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2012;76:485–488.
14. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsü S, Kazaz Z, Bulbul Y. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18:281–288.
15. Otero R, Oribe M, Ballaz A, Jimenez D, Uresandi F, Nauffal D, Conget F, Rodriguez C, Elias T, Jara L, Cayuela A, Blanco I, Barberá J. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2011;127:303–308.
16. Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamarro C, Sánchez D, Sam A, Briongos S, Gaudó J, Sueiro A, Jiménez D. Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension [in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:628–633.
17. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica*. 2010;95:970–975.
18. Surie S, Gibson NS, Gerdes VE, Bouma BJ, van Eck-Smit BL, Buller HR, Bresser P. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2010;125:e202–e205.
19. Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, Miniati M. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30:294–299.
20. Sanchez O, Guérin L, Couturaud F, Parent F, Pontal D, Guégan M, Simonneau G, Meyer G. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a prospective multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:A1947.
21. Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, Venco A, Ageno W. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2009;124:256–258.
22. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, Ageno W. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006;130:172–175.
23. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, Dainelli A, Giuntini C. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:253–262.
24. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257–2264.
25. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation*. 1999;99:1325–1330.
26. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: not so rare after all. *N Engl J Med*. 2004;350:2236–2238.
27. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 suppl):D34–D41.
28. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41:462–468.
29. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, Deutsch R, Blanchard D, Kapelanski DP, Jamieson SW. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:1203–1211.
30. McCabe C, White PA, Hoole SP, Axell RG, Priest AN, Gopalan D, Taboada D, Mackenzie Ross R, Morrell NW, Shapiro LM, Pepke-Zaba J. Right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic obstruction of the pulmonary artery: a pressure-volume study using the conductance catheter. *J Appl Physiol (1985)*. 2014;116:355–363.
31. Mercier O, Fadel E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: animal models. *Eur Respir J*. 2013;41:1200–1206.
32. Lang IM, Marsh JJ, Konopka RG, Olman MA, Binder BR, Moser KM, Schleeff RR. Factors contributing to increased vascular fibrinolytic activity in mongrel dogs. *Circulation*. 1993;87:1990–2000.
33. Lang IM, Marsh JJ, Moser KM, Schleeff RR. Presence of active and latent type 1 plasminogen activator inhibitor associated with porcine platelets. *Blood*. 1992;80:2269–2274.
34. Marsh JJ, Konopka RG, Lang IM, Wang HY, Pedersen C, Chiles P, Reilly CF, Moser KM. Suppression of thrombolysis in a canine model of pulmonary embolism. *Circulation*. 1994;90:3091–3097.
35. Mercier O, Tivane A, Raoux F, Decante B, Eddahibi S, Darteville PG, Fadel E. A reliable piglet model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:A2415.
36. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, Parent F, Hervé P, Sors H, Simonneau G. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med*. 1997;38:980–983.
37. Maruoka M, Sakao S, Kantake M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Takiguchi Y, Masuda M, Yoshino I, Voelkel NF, Tatsumi K. Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2012;159:119–127.
38. Laczika K, Lang IM, Quehenberger P, Mannhalter C, Muhm M, Klepetko W, Kyrle PA. Unilateral chronic thromboembolic pulmonary disease associated with combined inherited thrombophilia. *Chest*. 2002;121:286–289.
39. Suntharalingam J, Machado RD, Sharples LD, Toshner MR, Sheares KK, Hughes RJ, Jenkins DP, Trembath RC, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Demographic features, BMPR2 status and outcomes in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax*. 2007;62:617–622.
40. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galis N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29:2276–2315.
41. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, Simonneau G. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2000;15:395–399.
42. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, Kneussl M, Rubin LJ, Kyrle PA, Klepetko W, Maurer G, Lang IM. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2003;90:372–376.
43. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, Weltermann A, Speiser W, Lechner K, Eichinger S. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:457–462.
44. Olman MA, Marsh JJ, Lang IM, Moser KM, Binder BR, Schleeff RR. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1992;86:1241–1248.
45. Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, Moser KM, Loskutoff DJ, Schleeff RR. Expression of type 1 plasminogen activator inhibitor in chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation*. 1994;89:2715–2721.
46. Lang IM, Moser KM, Schleeff RR. Expression of Kunitz protease inhibitor-containing forms of amyloid beta-protein precursor within vascular thrombi. *Circulation*. 1996;94:2728–2734.
47. Blauwet LA, Edwards WD, Tazelaar HD, McGregor CG. Surgical pathology of pulmonary thromboendarterectomy: a study of 54 cases from 1990 to 2001. *Hum Pathol*. 2003;34:1290–1298.

48. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischinig AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:325–331.
49. Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, Clark P. ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2008;6:62–69.
50. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995;345:152–155.
51. O'Donnell J, Boulton FE, Manning RA, Laffan MA. Amount of H antigen expressed on circulating von Willebrand factor is modified by ABO blood group genotype and is a major determinant of plasma von Willebrand factor antigen levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:335–341.
52. Trégouët DA, Heath S, Saut N, Biron-Andreani C, Schved JF, Pernod G, Galan P, Drouet L, Zelenika D, Juhan-Vague I, Alessi MC, Tired L, Lathrop M, Emmerich J, Morange PE. Common susceptibility alleles are unlikely to contribute as strongly as the FV and ABO loci to VTE risk: results from a GWAS approach. *Blood*. 2009;113:5298–5303.
53. Ignatescu M, Kostner K, Zorn G, Kneussl M, Maurer G, Lang IM, Huber K. Plasma Lp(a) levels are increased in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 1998;80:231–232.
54. Natali D, Jais X, Abraham M, Savale L, O'Callaghan D, Montani D, Yaici A, Parent F, Humbert MJC, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension associated with indwelling Port-a-Cath® central venous access systems. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:A2409.
55. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, Exner M, Klepetko W, Kneussl MP, Maurer G, Lang I. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2005;93:512–516.
56. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, Klepetko W, Kneussl M, Lang IM. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;115:2153–2158.
57. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, Bergmeister H, Renner MK, Panzenböck H, Adlbrecht C, Georgopoulos A, Klepetko W, Kneussl M, Lang IM. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:678–684.
58. Franchini M. Hemostatic changes in thyroid diseases: haemostasis and thrombosis. *Hematology*. 2006;11:203–208.
59. Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, Jilma B, Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3006–3012.
60. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Auger WR, Fedullo PF, Woods VL Jr. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1270–1275.
61. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Kim NH, Noskovic KJ, Magana MM, Gruppo RA, Woods VL Jr. Abnormally sialylated fibrinogen gamma-chains in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res*. 2007;119:257–259.
62. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Magaña MM, Liang NC, Soler X, Desantis DJ, Ngo D, Woods VL Jr. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood*. 2009;114:1929–1936.
63. Gándara E, Kovacs MJ, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, Solymoss S, Crowther M, Carrier M, Langlois N, Kovacs J, Little Ma J, Carson N, Ramsay T, Rodger MA. Non-OO blood type influences the risk of recurrent venous thromboembolism: a cohort study. *Thromb Haemost*. 2013;110:1172–1179.
64. Frey MK, Alias S, Winter MP, Redwan B, Stübiger G, Panzenboeck A, Alimohammadi A, Bonderman D, Jakowitsch J, Bergmeister H, Bochkov V, Preissner KT, Lang IM. Splenectomy is modifying the vascular remodeling of thrombosis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000772.
65. Menéndez R, Nauffal D, Cremades MJ. Prognostic factors in restoration of pulmonary flow after submassive pulmonary embolism: a multiple regression analysis. *Eur Respir J*. 1998;11:560–564.
66. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J*. 2000;15:440–448.
67. Hoey ET, Mirsadraee S, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Gopalan D, Screaton NJ. Dual-energy CT angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:524–532.
68. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993;103:685–692.
69. Bernard J, Yi ES. Pulmonary thromboendarterectomy: a clinicopathologic study of 200 consecutive pulmonary thromboendarterectomy cases in one institution. *Hum Pathol*. 2007;38:871–877.
70. Lang IM, Moser KM, Schleeff RR. Elevated expression of urokinase-like plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 during the vascular remodeling associated with pulmonary thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:808–815.
71. Alias S, Redwan B, Panzenböck A, Winter MP, Schubert U, Voswinkel R, Frey MK, Jakowitsch J, Alimohammadi A, Hobohm L, Mangold A, Bergmeister H, Sibilia M, Wagner EF, Mayer E, Klepetko W, Hölzenbein TJ, Preissner KT, Lang IM. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:810–819.
72. Yi ES, Kim H, Ahn H, Strother J, Morris T, Masliah E, Hansen LA, Park K, Friedman PJ. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension: a morphometric and immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 pt 1):1577–1586.
73. Yamaki S, Ando M, Fukumoto Y, Higuchi Y, Kaneko K, Maeda K, Shimokawa H. Histopathological examination by lung biopsy for the evaluation of operability and postoperative prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2014;78:476–482.
74. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambrož D, Blanco I, Torbicki A, Mellemkjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case-control study. *Thromb Haemost*. 2013;110:83–91.
75. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, Lang I, Simonneau G, Naeije R. Vascular and right ventricular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41:224–232.
76. Nakayama Y, Nakanishi N, Sugimachi M, Takaki H, Kyotani S, Satoh T, Okano Y, Kunieda T, Sunagawa K. Characteristics of pulmonary artery pressure waveform for differential diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1311–1316.
77. Pagnamenta A, Vanderpool R, Brimiouille S, Naeije R. Proximal pulmonary arterial obstruction decreases the time constant of the pulmonary circulation and increases right ventricular afterload. *J Appl Physiol (1985)*. 2013;114:1586–1592.
78. MacKenzie Ross RV, Toshner MR, Soon E, Naeije R, Pepke-Zaba J. Decreased time constant of the pulmonary circulation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol*. 2013;305:H259–H264.
79. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, Hlavin G, Nierlich P, Taghavi S, Sadushi-Kolici R, Klepetko W, Lang IM. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax*. 2014;69:116–122.
80. Bonderman D, Martischinig AM, Vonbank K, Nikfardjam M, Meyer B, Heinz G, Klepetko W, Naeije R, Lang IM. Right ventricular load at exercise is a cause of persistent exercise limitation in patients with normal resting pulmonary vascular resistance after pulmonary endarterectomy. *Chest*. 2011;139:122–127.
81. Hakim TS, Michel RP, Chang HK. Partitioning of pulmonary vascular resistance in dogs by arterial and venous occlusion. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982;52:710–715.
82. Fesler P, Pagnamenta A, Vachiéry JL, Brimiouille S, Abdel Kafi S, Boonstra A, Delcroix M, Channick RN, Rubin LJ, Naeije R. Single arterial occlusion to locate resistance in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2003;21:31–36.
83. Kafi SA, Mélot C, Vachiéry JL, Brimiouille S, Naeije R. Partitioning of pulmonary vascular resistance in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1372–1376.
84. Kim NH, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, Ben-Yehuda O, Lee SH, Naeije R, Rubin LJ. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;109:18–22.
85. Toshner M, Suntharalingam J, Fesler P, Soon E, Sheares KK, Jenkins D, White P, Morrell NW, Naeije R, Pepke-Zaba J. Occlusion pressure analysis role in partitioning of pulmonary vascular resistance in CTEPH. *Eur Respir J*. 2012;40:612–617.
86. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nagaya N. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med*. 1999;38:543–546.

87. Simonneau G, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Mayer E. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of an international prospective registry comparing operated versus non operated patients, D26: clinical outcomes in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;A5365–A5365.
88. Reesink HJ, van der Plas MN, Verhey NE, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Bresser P. Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:510–516.
89. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Hodgkins D, Goldsmith K, Hughes RJ, Sheares K, Tsui SS, Armstrong JJ, Torpy C, Crackett R, Carlin CM, Das C, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1122–1127.
90. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:97–103; discussion 103.
91. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Dartevelle P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:702–710.
92. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, Bonnet D, Schulze-Neick I, Barst RJ. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012;379:537–546.
93. Madani MM, Wittine LM, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Kim NH, Test VJ, Kriett JM, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:624–630.
94. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1975;17:259–270.
95. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. 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;48:680–684.
96. Skoro-Sajer N, Becherer A, Klepetko W, Kneussl MP, Maurer G, Lang IM. Longitudinal analysis of perfusion lung scintigrams of patients with unoperated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2004;92:201–207.
97. Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169:79–82.
98. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Düber C, Kreitner KF. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*. 2012;22:607–616.
99. Sugimura K, Fukumoto Y, Miura Y, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Aoki T, Satoh K, Yamamoto S, Yaoita N, Shimokawa H. Three-dimensional-optical coherence tomography imaging of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34:2121.
100. Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, Masuda M, Tatsumi K. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2012;141:929–934.
101. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319–329.
102. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*. 2013;6:725–736.
103. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barberà JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 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 of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493–2537.
104. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1457–1462; discussion 1462.
105. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, Vedantham S, White RJ, Zierler BK; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1788–1830.
106. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2013;99:1415–1420.
107. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ; Bosentan Effects in iNopEreable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopEreable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2127–2134.
108. Suntharalingam J, Treacy CM, Dougherty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, Sheares KK, Hughes R, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134:229–236.
109. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322–329.
110. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, Jamieson SW, Rubin LJ. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23:595–600.
111. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, Nakanishi N. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2003;123:338–343.
112. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, Bresser P. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:85–91.
113. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, Auger WR. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*. 2009;120:1248–1254.
114. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, Kneussl MP, Lang IM. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 2007;7:483–489.

KEY WORDS: angioplasty ■ endarterectomy ■ pulmonary hypertension ■ thromboembolism ■ vasodilator



**Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension**  
Irene Marthe Lang and Michael Madani

*Circulation*. 2014;130:508-518

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309

*Circulation* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2014 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the  
World Wide Web at:

<http://circ.ahajournals.org/content/130/6/508>

**Permissions:** Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Circulation* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the Permissions and Rights Question and Answer document.

**Reprints:** Information about reprints can be found online at:  
<http://www.lww.com/reprints>

**Subscriptions:** Information about subscribing to *Circulation* is online at:  
<http://circ.ahajournals.org/subscriptions/>

## Инвазивна оценка на болни с хронична тромбоемболична пулмонална хипертония

Брой № 2 (2) / юни 2008, Пулмонална хипертония

**Автор д-р Васил Велчев**

Хроничната тромбоемболична пулмонална хипертония (ХТПХ) е следствие на поредица от емболии, водещи до обструкция на белодробното съдово русло. Целта на този текст е да опише ролята на инвазивното изследване за рационално терапевтично поведение при лечението на болни с ХТПХ според практиката на центрове, рутинно изследващи тези пациенти. Следва описание на методите за поставяне на точна диагноза и разпознаване на болни, потенциално подходящи за различни форми на медикаментозно и хирургично лечение.

Най-честата причина за инвазивна оценка при пациенти с пулмонална хипертония (ПХ) е прогресираща диспнея и ехографски данни за дилатация на десните кухини при липса на тежка патология на лявото сърце. Целта на инвазивното изследване е да потвърди диагнозата *пулмонална хипертония* при възможност да определи етиологията (белодробен тромбоемболизъм – БТЕ), да предскаже ползата от лечението и да даде прогноза. Интересно е, че до 30% от пациентите с ангиографски доказан БТЕ нямат анамнеза за преживян остър инцидент и водещо оплакване е прогресивно засилващ се задух при усилие.

Когато има клинична суспекция за увеличено пулмоартериално налягане (ПАН), метод за скрининг е трансторакална ехокардиография (Ехо-КГ) посредством изчисляване на систолното налягане в белодробната артерия чрез скоростта на регургитационния ток през трикуспидална клапа. Едновременно се отхвърлят или потвърждават други суспектни диагнози, свързани с ПХ, като сърдечни пороци, кардиомиопатии, констриктивен перикардит. Другите полезни ехографски показатели са представени в Табл. 1.

Таблица 1. Някои ехографски показатели, полезни за оценка на ПХ.

<b>Качествена оценка:</b>
Увеличени размери на десни кухини Хипертрофия на дясна камера Лява камера прилича на буква <i>D</i> по късата ос, с изгладена междукламерна преграда в систола Притваряне и „назъбване“ (notching) на пулмоналната клапа в систола Качествена оценка на контрактилитета на свободна стена на дясна камера
<b>Хемодинамична оценка:</b>
Скорост на регургитационната струя през трикуспидална клапа* Скорост на регургитационната струя през пулмонална клапа

Ехографското изследване на дълбоките вени не е специфично, макар че постфлебитният синдром е насочващ към по-висока вероятност за БТЕ. Инвазивният подход е показан и при разминаване между клинична и ехографска оценка. Данните от катетеризацията имат пряко влияние върху избора на медикаментозно лечение и определяне на прогнозата.

Преди постъпване за инвазивна оценка пациентът трябва да има минимален набор от изследвания: ЕКГ, рентгенограма на бял дроб, спирометрия, Ехо-КГ и евентуално сцинтиграфия на бял дроб. При подозрение за БТЕ (според възможностите на реферирания център) сцинтиграфията може да бъде заменена с пулмоангиография, изпълнена с многосрезов компютърен томограф. Имайки предвид разнообразната етиология на синдрома, множество изследвания имат допълнителна информативна стойност, без да са задължително необходими преди инвазивната оценка.

Клиничната диагноза определя обема на изследването в следната последователност: (1) дясна сърдечна катетеризация със или без пулмоангиография; (2) оксиметрия; (3) определяне на минутен обем; (4) вазодилаторен тест и (5) при съмнение за вторична ПХ – лява сърдечна катетеризация, коронарография, вентрикулография.

#### Дясна катетеризация

Извършва се рутинно със замерване на наляганията в десните кухини, пулмокапилярното налягане, смесената венозна кислородна сатурация в белодробна артерия, сърдечния минутен обем и завършва с провеждане на кислородна проба и фармакологичен вазодилаторен тест. Достъпа най-често е през бедрената вена, но алтернативно може да се използва кубитална вена или яремна вена. Налягането се записва през балонен или многоцелеви катетър. За измерване на минутния обем се използва катетър тип *Swan-Ganz*, а за контрастни изследвания – прав или ангулиран катетър тип *pig tail*. Методиката е стандартна и добре описана в съответните ръководства.

#### Тонометрия

Тонометрията в десните кухини потвърждава диагнозата, като за патологични се приемат систолно налягане в белодробна артерия над 30 mm Hg и средно налягане над 20 mm Hg. Теледиастолното налягане в дясна камера спомага за оценка на дяснокамерната функция, а налягането в дясно предсърдие има отношение към оценката на трикуспидалната регургитация и прогнозата (виж Табл. 2). Замерването на пулмокапилярното налягане (ПКН) дава приблизителна оценка на налягането в ляво предсърдие и по този начин играе важна роля за изключване на лявокамерна дисфункция или сърдечен порок като причина за вторична ПХ. Не са редки случаите, когато неочаквано високото ПКН води до разширяване обема на изследването и промяна в диагнозата. Особено ограничена е Ехо-КГ при оценка на диастолна дисфункция на лява камера, често придружаваща исхемичната болест на сърцето и хипертоничната болест. Наличието на високо ПКН не изключва наличие на хроничен БТЕ и не трябва да е повод за „спестяване“ на пулмоангиография (виж по-долу).

#### Минутен обем (МО)

Измерва се с термодилуция при липса на значима трикуспидална регургитация. Това дава възможност за изчисляване на съпротивлението на белодробното русло (СБР). Констанцията от нисък МО, високо СБР, близки до нормалните стойности на налягането в белодробната артерия, е типична за тежка дяснокамерна дисфункция, свръхтретирана с диуретици. Използването само на стойностите на налягането в този случай силно би подценило тежестта на болестта и затруднява интерпретацията на вазодилаторния тест. Пониженият минутен обем е свързан с лоша краткосрочна прогноза (Табл. 2).

Таблица 2. Прогностични критерии – хемодинамични параметри.

Кислородна сатурация в белодробна артерия < 63%
---

> 63%: 55% 3-годишна преживяемост < 63%: 17% 3-годишна преживяемост
Минутен обем < 2.1 L/min/m <sup>2</sup> – 17 месеца средна преживяемост
Налягане в дясно предсърдие > 10 mm Hg
< 10 mm Hg: годишна преживяемост > 20 mm Hg: 1 месец средна преживяемост

#### Рутинна оксиметрия

Дава възможност за изключване на неподозиран ляво-десен шънт. Артериална десатурация при инхалация на 100% кислород (O<sub>2</sub>) е класически белег за това, че част от кръвотока на белия дроб не контактува с алвеоларното пространство – интрапулмонален или екстрапулмонален шънт.

**Вазодилататорен тест (ВДТ).** При пациенти с ПХ целта му (независимо от подлежащата патология) е да отграничи пациентите, които биха могли ефективно да бъдат третирани с перорални калциеви антагонисти (КА). Следователно болни с нестабилна хемодинамика или тежка систолна дисфункция на дясна камера, които не са показани за лечение с КА, не трябва да бъдат тествани (Табл. 2). При пациенти с доказан БТЕ се обезсмисля провеждането на ВДТ, защото те не са показани за терапия с КА. Последните могат да доведат до спадане на кислородната сатурация чрез увеличаване на интрапулмоналния шънт. От друга страна, клиничният отговор към ендотелинови антагонисти (например *bosertan*) или инхибитори на фосфодиестераза-5 (например *sildenafilafil*) не може да се предскаже от ВДТ.

#### Тромбendarтектомия и пулмоангиография

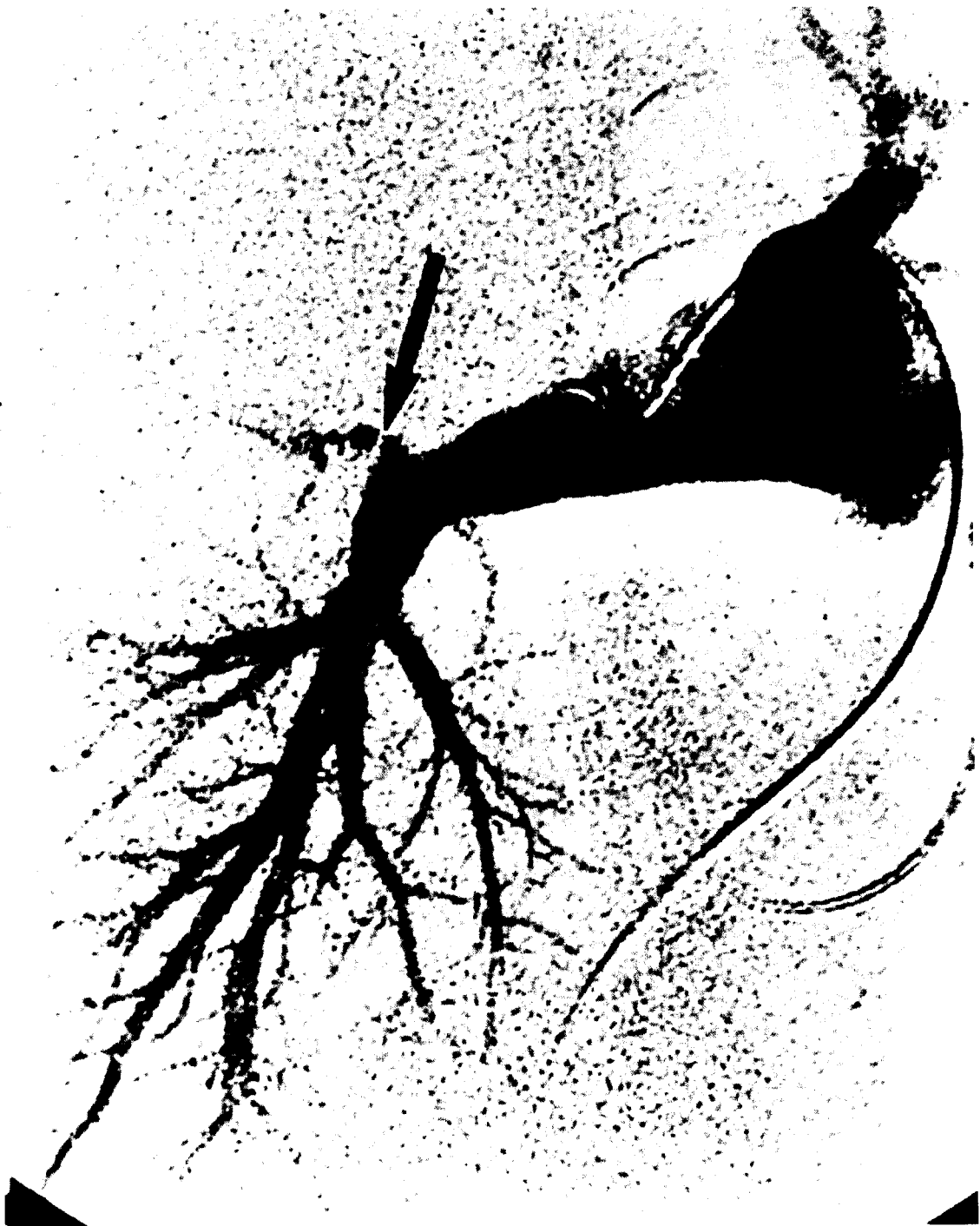
С развитието на съвременните изобразителни методи се увеличава разпознаването на група пациенти с тежка ПХ вследствие на хроничен БТЕ, които биха имали полза от отстраняване на организирани тромботични маси под екстракорпорално кръвообращение на големите белодробни съдове (Фиг. 1).

**Фигура 1.** Отливъчен организиран тромб, отстранен хирургично при тромбendarтектомия на белодробно русло.



Златен стандарт за изясняване на морфологията на белодробното дърво остава пулмоангиографията, със субселективно впръскване в двата главни клона на белодробната артерия (Фиг. 2). Задължително е впръскване поне в две проекции – фас и ипсилатерална коса под 30-45 градуса (например за десния клон). Ангиографската картина (Фиг. 2) спомага за разделяне на болните в три групи: (1) болни с проксимална обструкция на главни и дялови артерии и запазено периферно русло; това са пациенти с потенциал за хирургична дезобструкция, но за съжаление тази оперативна техника не се използва в България; в центрове с добър опит периперативната смъртност е около 5%; (2) болни с обструкция предимно на сегментни и субсегментни артерии, и (3) смесени форми.

**Фигура 2.** Илюстрация на типични ангиографски белези на хронична ХТПХ: селективно впръскване в дясна белодробна артерия, показващо пълна оклузия на съдовете на горния лоб и типично прищипване (band) (стрелка) на съдовете към средния дял.



#### Имплантация на филтър в долна куха вена (кава-филтър)

Често се прилага при пациенти с рецидивиращ БТЕ на фона на ефективна антикоагулантна терапия. Въпреки липсата на сравнителни проучвания, разпространена практика е и имплантация на кава-филтър при болни с изчерпани компенсаторни възможности на дясна камера – при доказана дяснокамерна дисфункция или след преживян масивен БТЕ. Макар че изглежда логична, имплантацията на кава-филтър при всички болни с ХТПХ е оспорвана индикация, най-вече поради недоказания ефект върху смъртността и влошаването на постфлебитния синдром при част от пациентите.

**Прогноза при ХТПХ.** Прогнозата за средна преживяемост на нелекувани пациенти с ХТПХ варира според тежестта на обструкцията и рецидива на БТЕ. При пациенти с вторична тромбофилия прогнозата варира според основното заболяване, като наличието на ПХ само по себе си е белег на по-лоша прогноза. Индивидуалната прогноза може да бъде предсказана на основата на хемодинамични параметри (Табл. 2), отразяващи инсуфициенцията на дясна камера: кислородната сатурация в белодробна артерия, сърдечния дебит, средното налягане в дясно предсърдие, отговор към вазодилататори. Трябва да се отчита, че налягането в дясно предсърдие може да бъде повлияно от диуретична терапия. Хемодинамичните показатели не трябва да се отчитат изолирано, а във връзка с клинични параметри, като функционален клас, резултат от 6-минутния тест с вървене и др.

Таблица 2. Прогностични критерии – хемодинамични параметри.

Кислородна сатурация в белодробна артерия < 63%
> 63%: 55% 3-годишна преживяемост < 63%: 17% 3-годишна преживяемост
Минутен обем < 2.1 L/min/m <sup>2</sup> – 17 месеца средна преживяемост
Налягане в дясно предсърдие > 10 mm Hg
< 10 mm Hg: годишна преживяемост > 20 mm Hg: 1 месец средна преживяемост

Инвазивното изследване е задължително за всеки болен със суспекция за ПХ, особено когато тази проява не се счита за отговорна за клиничната картина и прогнозата на пациента. Засега единствено за оперативната тромбendarтектомия е доказано, че влияе положително върху преживяемостта. При липса на център в България, който да има специален интерес към хирургичното лечение на тези болни, ходът на болестта се определя от тежестта на дяснокамерната дисфункция и ефективността на антикоагулантната терапия. С развитието на неинвазивните образни методи (многосрезов скенер и магнитен резонанс) нуждата от инвазивно изследване ще намалее значително. Единствената немедикаментозна интервенция, достъпна в България, е имплантация на постоянен филтър на долна куха вена, която се препоръчва при всички случаи на рецидив на БТЕ на фона на антикоагуланти и при всички случаи на тежка ПХ с дяснокамерна дисфункция, когато всяка нова емболия е потенциално фатална.

#### Литература

1. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by the British Thoracic Society and the British Society of Rheumatology. *Heart* 2001; 86(Suppl I): S1-S13
2. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, Cerrina I, Ladurie FL, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2004; 23(4): 637-48

3. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, Klepetko W, Kneussl M, Lang IM. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 115(16): 2153-8



# Incidence and Prevalence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

## From Acute to Chronic Pulmonary Embolism

Victor F. Tapson and Marc Humbert

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; and Department of Respiratory Medicine, Hospital Antoine Bécélère, Clamart, France

The incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) are yet to be accurately determined and may be significantly underestimated. Historically, the occurrence of CTEPH in patients diagnosed with acute pulmonary embolism (PE) has been considered rare. Data from autopsy studies estimated the incidence of CTEPH at 1–3% overall and at 0.1–0.5% in patients surviving acute PE. Data indicate that each year in the United States, approximately 600,000 individuals suffer an acute pulmonary embolic event and that the annual number of new CTEPH cases in the United States is between 500 and 2,500. This may underestimate the true frequency of CTEPH because the disease is often misdiagnosed due to nonspecific symptoms and variable disease course. A monocenter, prospective, longitudinal study assessing symptomatic CTEPH in patients with acute PE but without prior venous thromboembolism recently estimated the cumulative incidence of CTEPH to be 1.0% 6 mo after PE, 3.1% after 1 yr, and 3.8% after 2 yr; overall post-PE incidence was approximately 3%. Further studies are needed to better define the true rate of CTEPH. Acute embolic events can occur without symptoms, and symptomatic PE is often overlooked or misdiagnosed in practice. CTEPH is often identified during diagnostic work-up in patients with unexplained pulmonary hypertension, many of whom lack medical history suggesting previous PE. In a recent study in 142 consecutive patients with CTEPH, 90 (63%) had no previous history of symptomatic venous thromboembolism. Further prospective epidemiologic studies are needed to better define the incidence and prevalence of CTEPH.

**Keywords:** deep vein thrombosis; pulmonary embolism; pulmonary hypertension; thromboembolism; venous thromboembolism

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a life-threatening condition characterized by single or recurrent pulmonary thromboemboli that obstruct or obliterate the pulmonary vascular bed as unique organized tissue, promoting increased pulmonary vascular resistance and progressive pulmonary hypertension and right-heart failure (1–4). The involvement of pulmonary microvascular changes in the form of general pulmonary hypertensive arteriopathy has been defined relatively recently and is gaining increased recognition as a contributor to disease progression in CTEPH (5–7).

The symptomatic history of CTEPH has been well characterized (8). Many patients with CTEPH present late in the course of disease with progressive dyspnea on exertion, hemoptysis, and general clinical deterioration that parallels loss of right ventricular func-

tional capacity. The early natural history of the condition has not been adequately characterized (9). Nonspecific symptoms and lack of medical history of previous venous thromboembolism (VTE) often complicate accurate diagnosis and, as a result, CTEPH is frequently misdiagnosed and is underrecognized in practice (10). Consequently, CTEPH occurrence is poorly documented.

Although recent studies have greatly improved our understanding of CTEPH in terms of its pathophysiology and, to some degree, its natural history, the incidence and prevalence of the condition are yet to be fully documented. In this article, we explore the natural history of CTEPH; discuss studies on the occurrence of and interrelationships between VTE, pulmonary embolism (PE), and CTEPH; and highlight recent findings that underline the underestimation and/or underrecognition of the disease.

### VTE, PE, AND CTEPH: THE SCOPE OF THE PROBLEM

There has been debate on the principal source of initiating thromboembolic events that contribute to development of CTEPH, and this is important in studying the incidence of the condition because it is key in defining which patients should be looked at. In accord with the “thrombotic hypothesis,” PE arising from sites of deep vein thrombosis (DVT) is generally accepted as the initiating event in CTEPH, and this has strongly influenced the diagnosis and management of the condition since the 1960s. This suggests that patients at increased risk of PE, such as those with previous DVT and/or PE, are appropriate populations for monitoring the rate of CTEPH occurrence (11). Lang and colleagues (10) reported that a history of VTE can be documented in approximately 60% of patients.

According to the American Heart Association, VTE is the third most common vascular disease in the United States, with approximately 2 million cases per year (12). There are 600,000 hospitalizations per year for DVT in the United States, with 250,000 cases requiring 5 d or more of treatment with intravenous heparin (13, 14). Studies from other countries, including countries in Asia where DVT is perceived to be rare, suggest that it is a worldwide problem (15–17). Although a significant minority of patients with acute proximal DVT have been shown to have asymptomatic (i.e., “silent”) PE (18), annual mortality rates associated with VTE/PE range from 60,000 to 200,000 (19, 20). To put this in context, data from the same time period show that in the United States, PE-related mortality equaled that for AIDS, breast cancer, and road traffic accidents combined (20–23). In 20–40% of patients who develop acute PE, hemodynamic failure and death have been reported to occur within 1 h of the event (19).

A large retrospective study reviewing the medical records of 2,218 patients with incident DVT or PE over 25 yr was conducted in Olmsted County, Minnesota, between 1966 and 1990 (24). The incidence of VTE in the general population was estimated at 0.117% (0.048% DVT and 0.069% PE). An average annual

(Received in original form May 10, 2006; accepted in final form June 26, 2006)

Supported by an unrestricted educational grant from Actelion Pharmaceuticals.

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Victor F. Tapson, M.D., Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710. E-mail: tapso001@mc.duke.edu

Proc Am Thorac Soc Vol 3, pp 564–567, 2006

DOI: 10.1513/pats.200605-112LR

Internet address: www.atsjournals.org

incidence of 1 acute PE per 1,000 population was stated. The overall incidence of VTE increased with age, with the greatest proportional contribution seen from patients with PE. A similar study conducted in Worcester, Massachusetts, between 1985 and 1986 estimated the incidence of DVT at 0.048% and that of PE at 0.029%, with a similar association between PE and age (20).

Although annual mortality rates from PE have been reported to increase between the 1960s to the mid-1980s in the United States, likely due to improved diagnostic procedures, the incidence of PE was 45% lower for the period 1976–1990, compared with 1966–1975 in the Olmsted County study, and the authors concluded that, overall, the incidence of PE decreased in this time interval (24). Greater health awareness and lifestyle changes within susceptible age groups could be among a number of factors providing this improvement. However, as valuable as the Olmsted County study data are, this study compared a 15-yr time period starting 30 yr ago with the subsequent time period ending 15 yr ago. Medical wards have changed substantially over the past 15 yr, and patients in the hospital tend now to have more severe disease. Prophylaxis is still dramatically underused, and it is considered debatable whether the incidence of PE is lower now than it was 15 yr ago.

Studies in Japan have identified an increase in the incidence of mortality related to PE (25). Improved diagnostic procedures may have led in part to an apparent increase: the clinically diagnosed rate in autopsy cases in which PE is the main diagnosis or cause of death increased from 28.7% in 1987 to 45.3% in 1997 in Japan. Westernization of lifestyle in Japan during the last 50 yr up to 2000, including diet, has also been suggested as contributing to the increase in fatal PE in this region.

The risk of death from right-heart failure in patients with undiagnosed or untreated CTEPH is high, with survival inversely related to pulmonary artery pressure at diagnosis: mortality rates are approximately 70% among patients with a mean pulmonary artery pressure > 40 mm Hg, increasing to 90% at > 50 mm Hg (3). The significant morbidity and mortality related to VTE, PE, and CTEPH represent a substantial health care challenge.

### CTEPH INCIDENCE AND RELATED FINDINGS

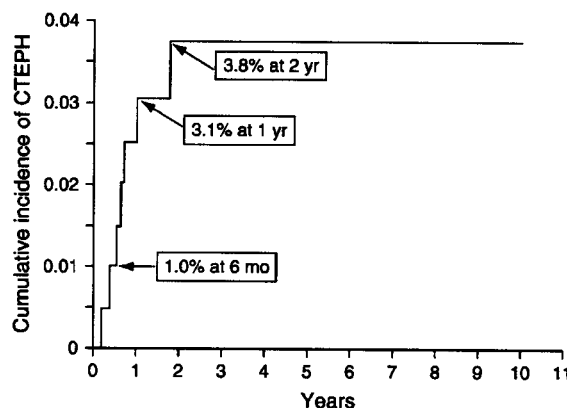
The weight of evidence suggests that the development of CTEPH is an extension of the natural history of acute PE, although it occurs in only a minority of patients. CTEPH has been estimated to occur in 0.1–0.5% of patients who survive an episode of PE (19, 26), which equates to 500–2,500 annual cases in the United States alone (26). More recent data indicate that the incidence of CTEPH may be much higher than these studies suggest.

In the vast majority of patients, the usual natural history of PE includes restoration of normal hemodynamics and gas exchange, and total resolution of thromboemboli or resolution with minimal “residua” by mechanical changes in thrombus location and endogenous thrombolysis within 30 d (5, 10). Exercise tolerance also returns to normal or near normal in most patients (15). Measurement of right-heart pressures during serial follow-up catheterization has shown restoration of normal right-heart function in 90% of patients within 10–21 d after acute PE (26). However, incomplete recovery from PE has been observed in a substantial proportion of patients. Echocardiographic and lung perfusion data indicate that up to 25% of patients show persistent pulmonary hypertension or abnormal lung perfusion patterns up to several months after PE (27–29). This indicates that incomplete anatomic and hemodynamic recovery from acute PE is more common than is generally recognized, and a significant number of post-PE patients may be at risk of developing CTEPH (5).

Early thrombotic resolution reduces vascular obstruction after PE, after which organization and recanalization further

alleviate impaired blood flow. However, there is little angiographic or hemodynamic data from sequential follow-up studies in post-PE patients, and the impact of significant organized thromboembolic residua on lung perfusion is not fully known. Pulmonary vessels can reperfuse even when as little as 20% of the normal luminal diameter is patent and therefore may appear normal in scans, even though they remain as high-resistance vessels contributing to greater pulmonary vascular resistance (11). In a prospective study of 78 survivors of acute PE incorporating 1 yr of echocardiographic follow-up and 5 yr of clinical follow-up, Ribeiro and colleagues (27) shed light on the frequency of postembolic subclinical pulmonary hypertension. Data showed an early 38-d dynamic phase followed by a stable phase of pulmonary artery pressure decline. Persistent pulmonary hypertension and/or right ventricular dysfunction were present in 44% of patients after 1 yr. Four patients (5.1%) developed definite CTEPH, and three patients (3.8%) underwent pulmonary thromboendarterectomy (27). An important finding was that a pulmonary artery pressure of > 50 mm Hg, documented by echocardiography at the time of diagnosis of acute PE, was associated with a threefold higher risk of persistent pulmonary hypertension after 1 yr. As indicated in previous studies, age over 70 yr was also identified as a risk factor for persistent pulmonary hypertension (27).

A prospective, long-term, longitudinal follow-up study conducted by Pengo and colleagues (30) recently provided direct evidence that the incidence of pulmonary hypertension after acute PE may be higher than that seen in previous studies (19, 26). Pengo and colleagues (30) assessed the incidence of symptomatic CTEPH in consecutive patients diagnosed with acute PE but without prior VTE, with a median follow-up of nearly 8 yr. Patients with unexplained persistent dyspnea underwent transthoracic echocardiography followed by ventilation-perfusion lung scanning and pulmonary angiography. CTEPH was considered present if systolic and mean pulmonary artery pressures exceeded 40 mm Hg and 25 mm Hg, respectively; if pulmonary capillary wedge pressure was normal; and if there was angiographic evidence of disease. Symptomatic CTEPH was shown to affect approximately 4% of patients within 2 yr after a first episode of symptomatic PE. The cumulative incidence of symptomatic CTEPH was 1.0% at 6 mo, 3.1% at 1 yr, and 3.8% at 2 yr (Figure 1).



**Figure 1.** Cumulative incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) after a first episode of pulmonary embolism without prior deep vein thrombosis. Reproduced by permission from Reference 30.

In an additional risk factor analysis of data from Pengo and colleagues incorporating excluded patients who had had prior VTE, recurrent PE was clearly associated with increased risk of CTEPH (30). Risk factor odds ratios were 19.0 for prior PE, 1.79 per decade for younger age, 2.22 per decile decrement in perfusion for large perfusion defect, and 5.70 for idiopathic PE at presentation (30). This monocenter study needs to be further confirmed in well-designed multicenter analyses, including systematic baseline echocardiographic assessment.

### UNDERRECOGNITION OF PE AND UNDERESTIMATION OF CTEPH

In general, prospective studies provide higher incidence values compared with retrospective studies, and there are several possible reasons why the incidence of CTEPH has been underestimated in the past. VTE has been shown to be asymptomatic (silent PE) in a substantial proportion of patients who may go on to develop CTEPH. Lang (10) recently conducted a study in 142 consecutive patients with diagnosed CTEPH at the Medical University of Vienna and showed that 90 patients (63%) did not have a history of symptomatic VTE at presentation. Autopsy studies frequently show that most cases of fatal PE are unrecognized and/or undiagnosed, and data from studies screening for PE in patients with DVT and in postoperative patients suggest that many patients with PE are asymptomatic and that PE often goes unrecognized (31). Passarino and colleagues (32) reported that of 546 autopsy-confirmed cases of death associated with PE, correct diagnoses were seen only in 8.4% of cases. Meignan and colleagues (18) performed perfusion lung scans in 622 outpatients with no clinical indication of PE and with proximal DVT confirmed by venography and showed that 40–50% had silent PE. These findings provide compelling evidence that VTE is extensively overlooked and that PE is frequently undetected by physicians.

Although the study conducted by Pengo and colleagues (30) provides the most robust data regarding the incidence of CTEPH after PE, there is ongoing debate on whether their findings represent the true incidence of CTEPH. Many believe that CTEPH incidence may have been underestimated because only patients with symptomatic PE and without VTE were included, arguing that because only patients with acute PE were included in the primary analysis, those who never presented with PE but have developed CTEPH would naturally have been excluded. Pengo and colleagues also excluded patients with preexisting exertional dyspnea or with a history of other disease known to be associated with pulmonary hypertension and recommended that their overall incidence estimate be regarded as the lower limit (30). Some experts have disputed the data of Pengo and colleagues (30), suggesting that it may represent an overestimate.

Following a cohort of patients for a given amount of time while looking for defined signs of a disease may lead to detection of early, and sometimes asymptomatic, cases. Patients may have a shorter than normal time from symptom onset to diagnosis (i.e., "lead-time bias"). In the study by Pengo and colleagues, the time from CTEPH symptom detection to diagnosis was less than 8 mo in all but two patients (30), but many patients with CTEPH are symptomatic for much longer than this before diagnosis in the clinic. In addition, some milder cases (12 of 18 patients in this cohort with class II symptoms) might not ever have gotten worse or ever presented to a pulmonary hypertension center to be evaluated for CTEPH. Patients included in the study may have been less severely ill than those commonly seen in practice, and the incidence of severe CTEPH may be less common than the study might suggest at first glance. Further

research is needed to better define CTEPH incidence and perhaps to stratify patients according to disease severity.

The length of time required for the development of symptomatic CTEPH, the lack of predictability of hemodynamic deterioration post-PE, and the frequent asymptomatic nature of VTE/PE and early persistent post-thromboembolic pulmonary hypertension represent major challenges for establishing definitive estimates of CTEPH incidence. In future studies, it may be useful to apply assessments of risk factors for possible pulmonary hypertension in patients with suspected chronic thromboembolic disease or CTEPH (34). Potential risk factors identified by Pengo and colleagues (30) in symptomatic post-PE patients included multiple episodes of PE, larger perfusion defect, younger age, and idiopathic presentation of PE. Other reported risk factors include splenectomy, chronic inflammatory disorders, myeloproliferative syndromes, and ventriculoatrial shunt, all of which represent an opportunity for physicians to consider CTEPH as a clinical possibility (33–35). In clinical practice, physicians should be vigilant for persistent or recurrent dyspnea in patients who have had a recent PE. The key to improving the diagnosis and management of CTEPH is not only to raise awareness of the disease among physicians but also to develop diagnostic and treatment guidelines for effective multidisciplinary management of post-PE patients (10).

### UPDATED THINKING ON CTEPH PROGRESSION

Evidence highlighting differences between VTE/PE and CTEPH has led to some speculation on whether CTEPH originates from thromboembolic disease in all cases (36). For instance, VTE is more common in the elderly, whereas CTEPH often affects younger adults (37). CTEPH is difficult to replicate through induced PE in experimental studies, and there are striking differences between the organized thrombotic material removed during pulmonary thromboendarterectomy in CTEPH and that retrieved during embolectomy in patients with acute PE (10). In addition, many conditions that predispose to VTE do not seem to cause CTEPH, suggesting that the two conditions may be unrelated (36). For instance, as covered in detail elsewhere in this issue (34), markers of congenital thrombophilia are acknowledged as risk factors for VTE but are not unduly prevalent in CTEPH (36). No clear link has been established between CTEPH and the occurrence of antithrombin, protein S, protein C, or factor II or factor V Leiden (34).

As covered in detail by others (6, 34), opinion on the pathogenesis and natural history of CTEPH has evolved, and it is becoming increasingly acknowledged that although organized central thrombi are the most likely disease-initiating event, progressive small pulmonary vessel arteriopathy may contribute to the long-term progression of pulmonary hypertension (4, 6, 7). Studies also suggest that local (*in situ*) pulmonary thrombosis may contribute to disease progression, promoting the stabilization and growth of thromboemboli (7, 36). Further, it has been proposed that CTEPH may represent part of a spectrum of disease associated with PE, with complete hemodynamic and anatomic resolution in a minority of patients, partial resolution with normal clinical status in most, and progression to CTEPH in the remaining few (11). Recent studies have addressed this debate to some degree, but questions regarding pathophysiologic changes between VTE and CTEPH diagnosis remain and require further study.

Studies on the epidemiology and etiology of CTEPH have also highlighted some findings that may indicate predisposing factors. The approximate 2:1 predominance of CTEPH among women and the higher overall incidence of chronic pulmonary thromboembolism in Japanese patients compared with cohorts

in the United States indicate some possible differences in the spectrum of prevailing etiologic factors. For instance, based on serologic genotyping, Tanabe and colleagues (38) suggested that certain HLA polymorphisms in Japanese patients seem to affect the occurrence of DVT and therefore may affect patient susceptibility to and clinical characteristics of CTEPH. Whether such factors are relevant in interpreting data on trends in incidence of PE-related mortality is not known and requires further study.

## CONCLUSIONS

The incidence of CTEPH is difficult to assess and, historically, has been underestimated. Although initial autopsy studies indicated the CTEPH incidence to be 0.1–0.5%, recent prospective epidemiologic data indicate an incidence of approximately 4% after acute, symptomatic PE. Further epidemiologic studies of post-PE patients and others considered at risk of persistent pulmonary hypertension related to thromboembolic disease are required to clearly define the incidence and prevalence of CTEPH.

Physicians need to be more aware of the long-term risks of CTEPH associated with PE, even in post-PE patients who show no clinically obvious symptoms (e.g., exertional dyspnea). Analysis of the time course of changes in pulmonary artery pressure versus right ventricular function could aid early identification of persistent pulmonary hypertension and right-heart dysfunction in monitoring for possible CTEPH. Pulmonary artery pressure > 50 mm Hg has been suggested as predictive of greater risk of persistent pulmonary hypertension (26). Echocardiography in patients with acute PE has enabled monitoring of progression or resolution of thromboembolic pathology (27, 30). Further analyses and initiatives are required to enable the early identification of CTEPH and to increase our understanding of the mechanisms and natural history of the disease.

**Conflict of Interest Statement:** Neither of the authors has a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript.

## References

- Moser KM, Houk VN, Jones RC, Hufnagel CC. Chronic, massive thrombotic obstruction of the pulmonary arteries: analysis of four operated cases. *Circulation* 1965;32:377–385.
- Moor GF, Sabiston DC Jr. Embolectomy for chronic PE and pulmonary hypertension. *Rev Surg* 1969;26:449–451.
- Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151–158.
- Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637–648.
- Auger WR, Kerr KM, Kim NH, Ben-Yehuda O, Knowlton KU, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004;22:453–466.
- Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in CTEPH. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:571–576.
- Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin L. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011–2020.
- Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990;81:1735–1743.
- Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Moser KM, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 1995;16:353–374.
- Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: not so rare after all. *N Engl J Med* 2004;350:2236–2238.
- Fedullo PF, Rubin LJ, Kerr KM, Auger WR, Channick RN. The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link. *Eur Respir J* 2000;15:435–437.
- American Heart Association. 1996 heart and stroke statistical update. Dallas, TX: American Heart Association; 1995.
- National Institutes of Health. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. NIH consensus statement. March 24–26, 1986. Available from: <http://consensus.nih.gov/1986/1986ThrombosisEmbolism054html.htm> (accessed March 20, 2006).
- Lensing AWA, Hirsh J, Ginsberg JS, Buller HR. Diagnosis of venous thrombosis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors. Hemostasis and thrombosis, 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1994. pp. 1297–1321.
- Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235–249.
- Dhillon KS, Askander A, Doraismay S. Postoperative DVT in Asian patients is not a rarity: a prospective study of 88 patients with no prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78-B:427–430.
- Nakajima N, Masuda M. The surgical treatment for chronic pulmonary thromboembolism: our experience and current review of the literature. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1997;3:15–21.
- Meignan M, Rosso J, Gauthier H, Brunengo F, Claudel S, Sagnard L, d'Azemar P, Simonneau G, Charbonnier B. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000;160:159–164.
- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259–270.
- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933–938.
- American Heart Association. 2001 Heart and stroke statistical update. Dallas, TX: American Heart Association; 2000.
- American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2001–2002. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2001.
- National Highway Traffic Safety Administration. Traffic safety facts 2001. Washington, DC: U.S. Department of Transportation; 2002.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585–593.
- Sakuma M, Konno Y, Shirato K. Increasing mortality from pulmonary embolism in Japan, 1951–2000. *Circ J* 2002;66:1144–1149.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465–1472.
- Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1325–1330.
- Peterson KL. Acute pulmonary thromboembolism: has its evolution been redefined? *Circulation* 1999;99:1280–1283.
- Wartski M, Collignon M-A. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. *J Nucl Med* 2000;41:1043–1048.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasilio A, Pegoraro C, Iliceto S, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–2264.
- Ryu JH, Olson EJ, Pellikka PA. Clinical recognition of pulmonary embolism: problem of unrecognized and asymptomatic cases. *Mayo Clin Proc* 1998;73:873–879.
- Passarino G, Nobili A, Colombo A, Comino A, Mollo F. Pulmonary thrombo-embolism in medical wards: observations on 546 autopsy cases. *G It Cardiol* 1982;12:11–16 (in Italian).
- Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schonauer V, Exner M, Klepetko W, Kneussl MP, Maurer G, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005;93:512–516.
- Lang IM, Kerr K. Risk factors for CTEPH. *Proc Am Thorac Soc* 2006.
- Jais X, Ioos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, Fadel E, Dartevelle P, Simonneau G, Humbert M. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:983–984.
- Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000;15:440–448.
- Fedullo PF, Moser KM. Acute pulmonary embolism and chronic pulmonary hypertension. *Adv Intern Med* 1997;42:67–104.
- Tanabe N, Kimura A, Amano S, Okada O, Kasahara Y, Tatsumi K, Takahashi M, Shibata H, Yasunami M, Kuriyama T. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J* 2005;25:131–138.

ORIGINAL ARTICLE

## Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism

Vittorio Pengo, M.D., Anthonie W.A. Lensing, M.D., Martin H. Prins, M.D., Antonio Marchiori, M.D., Bruce L. Davidson, M.D., M.P.H., Francesca Tiozzo, M.D., Paolo Albanese, M.D., Alessandra Biasiolo, D.Sci., Cinzia Pegoraro, M.D., Sabino Iliceto, M.D., and Paolo Prandoni, M.D.,  
for the Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group\*

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH) is associated with considerable morbidity and mortality. Its incidence after pulmonary embolism and associated risk factors are not well documented.

#### METHODS

We conducted a prospective, long-term, follow-up study to assess the incidence of symptomatic CTPH in consecutive patients with an acute episode of pulmonary embolism but without prior venous thromboembolism. Patients with unexplained persistent dyspnea during follow-up underwent transthoracic echocardiography and, if supportive findings were present, ventilation-perfusion lung scanning and pulmonary angiography. CTPH was considered to be present if systolic and mean pulmonary-artery pressures exceeded 40 mm Hg and 25 mm Hg, respectively; pulmonary-capillary wedge pressure was normal; and there was angiographic evidence of disease.

#### RESULTS

The cumulative incidence of symptomatic CTPH was 1.0 percent (95 percent confidence interval, 0.0 to 2.4) at six months, 3.1 percent (95 percent confidence interval, 0.7 to 5.5) at one year, and 3.8 percent (95 percent confidence interval, 1.1 to 6.5) at two years. No cases occurred after two years among the patients with more than two years of follow-up data. The following increased the risk of CTPH: a previous pulmonary embolism (odds ratio, 19.0), younger age (odds ratio, 1.79 per decade), a larger perfusion defect (odds ratio, 2.22 per decile decrement in perfusion), and idiopathic pulmonary embolism at presentation (odds ratio, 5.70).

#### CONCLUSIONS

CTPH is a relatively common, serious complication of pulmonary embolism. Diagnostic and therapeutic strategies for the early identification and prevention of CTPH are needed.

From the Department of Clinical and Experimental Medicine, Division of Clinical Cardiology (V.P., A.B., C.P., S.I.) and the Department of Medical and Surgical Sciences, Clinica Medica II (A.M., P.P.), and the Division of Geriatric Medicine (F.T., P.A.), University Hospital of Padua, Padua, Italy; the Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands (A.W.A.L.); the Department of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment, Academic Hospital, University of Maastricht, Maastricht, the Netherlands (M.H.P.); and the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington and Swedish Medical Center, Seattle (B.L.D.). Address reprint requests to Dr. Lensing at the Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center F4-211, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, the Netherlands, or at [awalensing@planet.nl](mailto:awalensing@planet.nl).

\*Other members of the Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2004;350:2257-64.  
Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society.

**C**HRONIC PULMONARY HYPERTENSION is considered a relatively rare complication of pulmonary embolism but is associated with considerable morbidity and mortality.<sup>1-3</sup> It is commonly believed that symptoms become manifest only several years after the initial episode of pulmonary embolism. However, the true frequency (estimated at 0.1 percent among patients who survive a pulmonary embolism) and timing are not well established, and there is limited documentation concerning predisposing factors that could be addressed in an effort to prevent this feared complication. It has been hypothesized that in situ thrombosis and pulmonary arteriopathy are common causes of vascular occlusion leading to chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH) and that pulmonary embolism is unlikely to be a common cause of this disease.<sup>4</sup>

The purpose of this prospective, long-term follow-up study was to assess the incidence of symptomatic CTPH in a large series of consecutive patients with an adequately treated episode of acute symptomatic pulmonary embolism without prior pulmonary embolism or venous thrombosis. We also evaluated potential risk factors for CTPH.

## METHODS

### SELECTION AND FOLLOW-UP OF COHORT

The University Hospital in Padua, Italy, serves as a primary referral center for patients with suspected pulmonary embolism. Patients undergo a standardized diagnostic workup.<sup>5</sup> All patients with confirmed acute pulmonary embolism were potentially eligible for but were excluded from the study if they had other diseases (e.g., systemic sclerosis or severe emphysema) that could have caused nonthromboembolic pulmonary hypertension, had preexisting exertional dyspnea, were geographically inaccessible for follow-up, or declined to participate in the study. Patients with an episode of acute symptomatic pulmonary embolism without prior pulmonary embolism or venous thrombosis were included in the cohort study, whereas patients with acute pulmonary embolism who had had a pulmonary embolism or venous thrombosis were also included in the assessment of risk factors. The institutional review board approved the study protocol, and each patient provided written informed consent.

Patients were treated with adjusted-dose unfractionated heparin, preceded in those with severe pulmonary embolism by thrombolytic drugs or, rarely,

thromboembolectomy.<sup>5-8</sup> Heparin was given as an intravenous bolus of at least 5000 IU, followed by a continuous intravenous infusion of at least 1250 IU per hour. The dose was adjusted to maintain an activated partial-thromboplastin time that was 1.5 to 2.5 times the control value. The activated partial-thromboplastin time was measured approximately six hours after the start of heparin treatment, about six hours after each measurement of the activated partial-thromboplastin time that was subtherapeutic or supratherapeutic, and otherwise daily. Oral anticoagulants were started during the first week and continued for at least six months; the target international normalized ratio (INR) was 2.0 to 3.0. The INR was usually monitored daily until the therapeutic range had been achieved, then twice or three times weekly during the first two weeks, and then once a week or less often, depending on the stability of the results. Prolongation of anticoagulant treatment beyond six months was individualized, depending on the presence of a perceived risk of recurrent venous thromboembolism.

Follow-up was performed prospectively at least every 6 months during the first 2 years and then yearly for up to 10 years. The minimal period of follow-up was one year. For patients who died during follow-up, the date and cause of death were documented. An autopsy was to be requested for any patient in whom pulmonary embolism could not be excluded as a cause of death. An independent, expert committee assessed all study outcomes.

### PROCEDURES

Patients who had otherwise unexplained persistent dyspnea on exertion or at rest during follow-up were considered to have thromboembolic pulmonary hypertension. These patients underwent transthoracic echocardiography.<sup>9</sup> If supportive findings were present, patients underwent a further diagnostic workup consisting of ventilation-perfusion lung scanning and pulmonary angiography, with direct measurement of the pulmonary-artery pressure. CTPH was considered to be present if the systolic and mean pulmonary-artery pressures exceeded 40 mm Hg and 25 mm Hg, respectively; the pulmonary-capillary wedge pressure was normal; and there was angiographic evidence of pouching, webs, or bands with or without poststenotic dilatation, intimal irregularities, abrupt narrowing, or total occlusion. Each of these findings is consistent with the presence of CTPH.<sup>10</sup> Data on all patients with suspected CTPH were reviewed by an expert

committee. The severity of symptomatic impairment was classified according to the New York Heart Association (NYHA) classification of heart failure.

#### CLASSIFICATION OF PULMONARY EMBOLISM AND RISK FACTORS

Patients were classified as having pulmonary embolism related to transient risk factors (recent trauma, fracture, surgical intervention, hospitalization, pregnancy, and the use of oral contraceptives or hormone-replacement therapy) or permanent risk factors (deficiency of antithrombin, protein C, or protein S; mutation in the factor V Leiden or prothrombin gene; and the presence of lupus anticoagulants, active cancer, immobilization from chronic medical illness, or two or more first-degree relatives with venous thromboembolism).<sup>7</sup> All other patients were classified as having idiopathic pulmonary embolism.

The following potential risk factors for CTPH were considered: age, sex, type of initial treatment, severity of the pulmonary embolism at presentation, initial presentation with idiopathic pulmonary embolism or pulmonary embolism due to permanent risk factors, concomitant symptomatic deep-vein thrombosis at presentation, and a history of venous thromboembolism. All previous episodes of pulmonary embolism and venous thrombosis were evaluated and accepted if confirmed by objective diagnostic testing<sup>6</sup> or if anticoagulant treatment had been administered for at least three months. Patients with suspected recurrent pulmonary embolism during the study underwent objective testing.<sup>5-8</sup> The severity of the pulmonary embolism at presentation was quantified by determining the remaining perfusion on the perfusion lung scan obtained at baseline.<sup>11-13</sup>

#### STATISTICAL ANALYSIS

In the cohort study, Kaplan–Meier survival estimates and their 95 percent confidence intervals were calculated to estimate the cumulative incidence of CTPH, recurrent venous thromboembolism, and mortality among patients who entered the study with a first episode of pulmonary embolism without prior venous thromboembolism. In addition, potential risk factors for CTPH were evaluated in the entire cohort with the use of univariate logistic-regression analysis. Then, all variables with a univariate level of significance of less than 0.1 were included in a backward, stepwise multivariate logistic-regression model. All calculations were per-

formed with the use of SAS software, version 6.10 (SAS Institute).

Drs. Pengo, Lensing, and Prandoni conceived the study design, oversaw its conduct, and wrote the initial protocol and first draft of the article. Drs. Prins and Marchiori contributed elements of the study design, did the statistical analysis, and helped write and revise the article. Drs. Davidson, Tiozzo, Albanese, Biasiolo, Pegoraro, and Iliceto helped design and conduct the study, interpret the data, and write or revise the article.

## RESULTS

We identified 314 consecutive patients with acute pulmonary embolism. Of these, 81 were excluded because they had conditions potentially responsible for nonthromboembolic pulmonary hypertension, preexisting exertional dyspnea, or both (38 had chronic obstructive pulmonary disease, 13 had valvular heart diseases, 5 had dilated cardiomyopathy, and 1 patient each had rheumatoid lung, left atrial myxoma, and patent ostium secundum) or because they lived too far from the study center to be followed prospectively (22 patients). Ten additional patients declined to participate in the study. Thus, 223 patients were followed (Table 1). The median follow-up was 94.3 months, and the maximum was 10 years. No patient was lost to follow-up.

Of the 223 patients, 32 (14.3 percent) had one or more documented episodes of recurrent venous thromboembolism during follow-up. During the initial recurrence, 16 patients presented with pulmonary embolism (none of whom died) and 16 with deep-vein thrombosis only. Twenty of the 32 initial recurrences of thromboembolism (62.5 percent) occurred after the cessation of oral anticoagulant treatment. Kaplan–Meier analysis showed that the cumulative incidence of recurrent venous thromboembolism was 4.9 percent (95 percent confidence interval, 1.9 to 7.9) after 3 months, 6.5 percent (95 percent confidence interval, 3.1 to 9.9) after 6 months, 8.0 percent (95 percent confidence interval, 4.2 to 11.8) after 1 year, 22.1 percent (95 percent confidence interval, 13.5 to 30.7) after 5 years, and 29.1 percent (95 percent confidence interval, 16.9 to 41.3) at 10 years (Fig. 1).

Of the 223 patients, 18 died as a direct consequence of the acute episode, 17 on the first day and 1 on the second day after admission (case-fatality rate, 8.1 percent). During follow-up, 23 additional patients died: 12 of cancer, 5 of heart failure, 3 of

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients Presenting with Acute Pulmonary Embolism.\***

Characteristic	First Episode (N=223)	Previous DVT (N=58)	Previous PE (N=24)
Age — yr	60.8±17.2	62.6±17.2	61.4±15.8
Male sex — no. (%)	94 (42.2)	22 (37.9)	9 (37.5)
Risk factors for venous thromboembolism — no. (%)			
Permanent	50 (22.4)	29 (50.0)	9 (37.5)
Idiopathic	83 (37.2)	19 (32.8)	11 (45.8)
Transient	90 (40.4)	10 (17.2)	4 (16.7)
Concurrent symptomatic deep-vein thrombosis — no. (%)	83 (37.2)	14 (24.1)	6 (25.0)
Residual perfusion — %	65.8±18.6	65.1±20.0	51.7±22.0
Initial treatment — no. (%)			
Heparin alone	199 (89.2)	48 (82.8)	20 (83.3)
Thrombolysis	23 (10.3)	8 (13.8)	4 (16.7)
Surgery, vena caval filter, or both	1 (0.4)	2 (3.4)	0
Duration of anticoagulation — mo	18.5±24.0	47.0±39.3	29.2±35.1

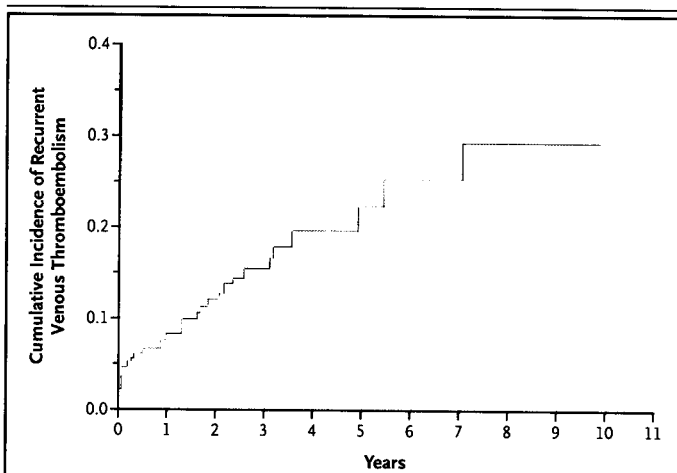
\* Plus-minus values are means ±SD. Patients were classified as having pulmonary embolism related to transient risk factors (recent trauma, fracture, surgical intervention, hospitalization, pregnancy, and the use of oral contraceptives or hormone-replacement therapy) or permanent risk factors (deficiency of anti-thrombin, protein C, or protein S; mutation in the factor V Leiden or prothrombin gene; and the presence of lupus anticoagulants, active cancer, immobilization from chronic medical illness, or two or more first-degree relatives with venous thromboembolism).<sup>7</sup> All other patients were classified as having idiopathic pulmonary embolism. DVT denotes deep-vein thrombosis, and PE pulmonary embolism.

bleeding, 1 of myocardial infarction, 1 of stroke, and 1 of recurrent pulmonary embolism after an earlier, nonfatal recurrence. In 5 of the 12 patients who died of cancer, the cancer became clinically evident after the diagnosis of pulmonary embolism. The cumulative mortality rate was 9.4 percent (95 percent confidence interval, 5.6 to 14.2) at 2 weeks, 10.3 percent (95 percent confidence interval, 6.3 to 14.4) at 3 months, 12.5 percent (95 percent confidence interval, 8.1 to 17.0) at 6 months, 13.4 percent (95 percent confidence interval, 8.9 to 17.9) at 1 year, 20.1 percent (95 percent confidence interval, 14.2 to 26.0) at 5 years, and 25.1 percent (95 percent confidence interval, 14.2 to 36.0) at 10 years.

In 7 of the 223 patients, symptoms developed that proved to be due to CTPH (Table 2); these symptoms were preceded by a recurrent pulmonary embolism in only 2 patients. At the time of diagnosis, five patients were in NYHA class II, and two were in class III. The cumulative incidence of CTPH was 0.0 percent at three months, 1.0 percent (95 percent confidence interval, 0.0 to 2.4) at six months, 3.1 percent (95 percent confidence interval, 0.7 to 5.5) at one year, and 3.8 percent (95 percent confidence interval, 1.1 to 6.5) at two years. CTPH did not develop after two years in any of the 132 remaining patients with more than two years of follow-up (Fig. 2).

#### ANALYSIS OF RISK FACTORS

Of the 305 patients with an acute episode of pulmonary embolism who were included in the analysis of risk factors, 223 had a first pulmonary embolism, 58 had had a previous deep-vein thrombosis, and 24 had already had a pulmonary embolism (Table 1). Symptomatic CTPH developed in 3 of the 58 patients with previous deep-vein thrombosis (5.2 percent), as compared with 8 of 24 with a previous pulmonary embolism (33.3 percent). Thus, altogether, 18 patients with symptomatic CTPH could be compared with the 287 controls who did not have this complication (Table 3). The result of therapeutic anticoagulation was similar in these two groups, with a mean (±SD) INR of 2.36±0.8 among patients with CTPH and 2.39±0.8 among patients without CTPH. The INR was subtherapeutic (i.e., below 2.0) 20 percent of the time in patients with CTPH and 23 percent of the time in patients without CTPH. In the multivariate model, younger age (per decade), a previous pulmonary embolism, and a larger perfusion defect (per decile decrement in perfusion) remained significantly associated with



**Figure 1. The Cumulative Incidence of Recurrent Venous Thromboembolism after a First Episode of Pulmonary Embolism without Prior Deep-Vein Thrombosis.**



**Table 2. Characteristics of Patients with Symptomatic CTPH.\***

Patient No.	Age at Time of Qualifying PE <i>yr</i>	Time from Qualifying PE to Symptoms Suggestive of CTPH <i>mo</i>	Time from Symptoms to Diagnosis of CTPH <i>mo</i>	Findings at Diagnosis of CTPH			
				Mean PAP <i>mm Hg</i>	Systolic PAP <i>mm Hg</i>	Residual Perfusion <i>%</i>	NYHA Class
<b>PE as first episode of VTE</b>							
1	68	21	0	34	65	54	II
2	69	6	2	44	85	48	II
3	37	5	1	25	55	60	II
4	52	2	1	34	60	43	II
5	72	3	2	50	90	38	III
6	53	5	3	35	85	50	II
7	20	10	2	50	90	39	III
<b>Prior episode of VTE</b>							
8	66	2	0	32	85	50	III
9	17	4	3	32	60	45	II
10	53	11	0	50	85	45	III
11	32	4	0	40	70	50	II
12	65	6	6	30	57	55	II
13	41	6	8	35	55	30	III
14	32	1	0	30	45	60	III
15	76	2	2	28	50	50	II
16	22	6	6	25	45	46	II
17	53	4	8	70	120	33	II
18	50	3	5	50	85	45	II

\* NYHA denotes New York Heart Association, PE pulmonary embolism, PAP pulmonary-artery pressure, and VTE venous thromboembolism.

an increased risk of CTPH, and idiopathic presentation became significantly associated with an increased risk.

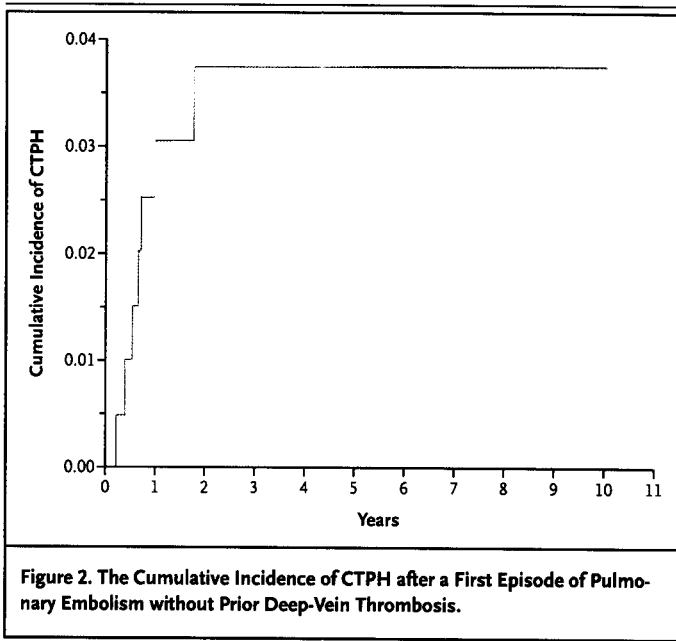
**FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH CTPH**

Of the 18 patients with a diagnosis of CTPH, 8 underwent bilateral pulmonary thromboendarterectomy. Preoperatively, these patients had symptoms of advanced heart failure; two were in NYHA class II, four were in NYHA class III, and two were in NYHA class IV. The two patients who were in NYHA class II underwent surgery, one because of life-threatening hemoptysis, and the other because of rapidly increasing pulmonary-artery pressure. All patients had clinically significant hemodynamic improvement, and all but one were in NYHA class I after discharge. The condition of these eight patients remained stable after a median follow-up of 22

months (range, 7 to 43). In one patient, surgery was considered unsuitable owing to extensive distal obstructions. Two other patients died, and autopsy revealed extensive unresolved chronic emboli. The condition of the other seven patients remained stable (all were in NYHA class II) after a median follow-up of 38 months (range, 17 to 76).

**DISCUSSION**

We found that symptomatic CTPH affects approximately 4 percent of patients within two years after a first episode of symptomatic pulmonary embolism, with no subsequent increase in incidence. These results challenge the current belief that CTPH is rare after an episode of pulmonary embolism and occurs long after the acute episode. We attempted to minimize bias by adhering to rigorous



methodologic and clinical standards. A substantial number of consecutive patients with a first episode of confirmed pulmonary embolism and without a previous deep-vein thrombosis were included in the cohort, and the median follow-up was almost eight years. Patients received state-of-the-art treatment for pulmonary embolism, and the average length of anticoagulation was more than one year. All patients with dyspnea underwent a diagnostic workup in which both recurrent pulmonary embolism and CTPH were considered. Moreover, independent experts used prespecified criteria to diagnose both recurrent pulmonary embolism and CTPH. Since symptoms of dyspnea were elicited during the routine follow-up visits, it is likely that we identified all patients with symptomatic CTPH. However, we may have missed patients with fewer symptoms and those who were asymptomatic. Hence, our estimate of the incidence of CTPH should be viewed as the lower limit. For our incidence estimates, we excluded patients who presented with recurrent pulmonary embolism or previous venous thrombosis to avoid spurious inflation of complication rates based on case finding and referral bias. We also excluded patients who had a history of other diseases that are known to be associated with pulmonary hypertension and those who had preexisting exertional dyspnea. However, we cannot exclude the possibility that the patients in whom symptomatic CTPH developed had a com-

promised pulmonary circulation before their first episode of pulmonary embolism. Taking into account these considerations, we believe that our results represent a reasonably precise estimate of the incidence of symptomatic CTPH.

The clinical course of pulmonary embolism has been described in two previous studies that followed patients for one year and six months, respectively.<sup>3,14</sup> These studies did not evaluate the incidence of CTPH but reported on the incidence of recurrent venous thromboembolism and death. Our estimates of the incidence of recurrent venous thromboembolism (8.0 percent at one year and 6.5 percent at six months) compare well with the estimates in these two studies: 8.3 percent at one year and 2.6 percent at six months, respectively. However, the mortality rate in our cohort appears lower (12.5 percent at six months and 13.4 percent at one year) than those in the other cohort studies (17 percent at six months<sup>14</sup> and 24 percent at one year<sup>3</sup>), most likely because we excluded 59 patients from our cohort who had additional cardiopulmonary abnormalities that could have interfered with the diagnosis of CTPH.

Since CTPH occurred in only a limited number of patients with acute pulmonary embolism without prior thrombotic episodes, we also included patients with acute pulmonary embolism who had had prior thrombotic episodes in the analysis of risk factors for CTPH. Among potential risk factors evaluated, multiple episodes of pulmonary embolism, a larger perfusion defect, a younger age, and idiopathic presentation of pulmonary embolism were associated with an increased risk of CTPH in the final multivariate regression model. Use of thrombolytic treatment was related in the univariate model to an increased risk of CTPH but not after adjustment for other risk factors. This is likely due to the selection of patients with extensive pulmonary embolism for this treatment. Recurrent pulmonary embolism was clearly associated with an increased risk of CTPH. However, it should be noted that some of the patients with previous episodes of pulmonary embolism had had multiple episodes that had sometimes been inadequately treated, contributing to the size of this increase in risk. However, even without the recurrence of pulmonary embolism, the risk of CTPH is not negligible but amounts to 3 to 4 percent after proper diagnosis and treatment. Obviously, changes in treatment, such as the routine use of vena cava filters or more intense anticoagulation, cannot be recommended on the basis of our

**Table 3. Risk Factors for Symptomatic CTPH.\***

Risk Factor	Patients (N=18)	Controls (N=287)	Odds Ratio			
			Univariate	95% CI	Multivariate	95% CI
Age — yr†	48.6±18.5	62.0±16.7	1.49	1.15–1.92	1.79	1.23–2.56
Male sex — no. (%)	9 (50.0)	120 (41.8)	1.39	0.53–3.61	—	—
Previous pulmonary embolism — no. (%)	8 (44.4)	16 (5.6)	16.9	5.9–48.5	19.0	4.5–79.8
Previous deep-vein thrombosis — no. (%)	3 (16.7)	55 (19.2)	0.84	0.24–3.02	—	—
Permanent risk factor — no. (%)	6 (33.3)	82 (28.6)	1.2	0.45–3.44	—	—
Idiopathic pulmonary embolism — no. (%)	10 (55.6)	103 (35.9)	2.2	0.85–5.83	5.70	1.41–22.97
Transient risk factor — no. (%)	2 (11.1)	102 (35.5)	0.23	0.05–1.01	—	—
Perfusion defect — %‡	62.6±12.9	33.7±18.6	2.1	1.6–2.9	2.22	1.49–3.31
Treatment — no. (%)						
Heparin	13 (72.2)	254 (88.5)	0.34	0.11–1.01	—	—
Thrombolysis	5 (27.8)	30 (10.5)	3.29	1.09–9.88	—	—
Surgery, vena caval filter, or both	0	3 (1.0)	—	—	—	—
Duration of anticoagulation — mo	28.8±26.8	24.5±30.7	1.0	0.99–1.02	—	—

\* Plus-minus values are means ±SD. Patients were classified as having pulmonary embolism related to transient risk factors (recent trauma, fracture, surgical intervention, hospitalization, pregnancy, and the use of oral contraceptives or hormone-replacement therapy) or permanent risk factors (deficiency of antithrombin, protein C, or protein S; mutation in the factor V Leiden or prothrombin gene; and the presence of lupus anticoagulants, active cancer, immobilization from chronic medical illness, or two or more first-degree relatives with venous thromboembolism).<sup>7</sup> All other patients were classified as having idiopathic pulmonary embolism. CI denotes confidence interval.

† In the univariate and multivariate analyses, age was considered per decade of decreasing age. This factor was included in the stepwise multivariate logistic-regression model.

‡ In the univariate and multivariate analyses, perfusion defect was considered per decile decrement in perfusion.

findings in this cohort analysis with a limited number of outcome events.

What are the clinical implications of our findings for the future management of pulmonary embolism? First, physicians should increase their awareness of the potential for CTPH in patients who present with dyspnea after a recent episode of pulmonary embolism. Second, prevention of recurrent pulmonary embolism would most likely help prevent CTPH. This could be achieved by proper diagnosis and prompt, adequate treatment of patients with pulmonary embolism, risk-factor modification (e.g., weight loss and aggressive prophylaxis in patients at risk) if possible, and the use of secondary prevention tailored as much as possible to the

risk profile of the patient.<sup>7,15</sup> For such patients, research should focus on improving the initial and long-term treatment of pulmonary embolism in order to prevent pulmonary hypertension. Perhaps attention should focus in part on achieving better anticoagulation, since it has been estimated that for vitamin K antagonists, treatment is below the therapeutic range approximately 20 percent of time, despite frequent monitoring.<sup>16-19</sup>

In conclusion, CTPH appears to be a surprisingly frequent, serious complication of pulmonary embolism, a finding that warrants confirmation. Future diagnostic and therapeutic strategies for pulmonary embolism should strive to minimize its incidence.

APPENDIX

Other participants in the Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group were as follows: University Hospital of Padua, Padua, Italy — R. Razzolini, A. Ramondo, F. Bellotto, F. Noventa, C. Villanova, F. Barbero, D. Casara, G. Nante, D. Tormene, G. Gerosa, L. Testolin, T. Bottio; Istituto di Recupero e Cura a Carattere Scientifico, Policlinico San Matteo, Pavia, Italy — F. Piovella, M. Vigano, and A. D'Armini.

## REFERENCES

1. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-72.
2. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;15:395-9.
3. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
4. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000;15:440-8.
5. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21:1301-36.
6. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996;335:1816-28.
7. Lensing AWA, Prandoni P, Prins MH, Buller HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet* 1999;353:479-85.
8. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93-104.
9. Otto CM. Textbook of clinical echocardiography. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000:123-31.
10. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992;182:393-8.
11. Meyer G, Collignon MA, Guinet F, Jeffrey AA, Barritault L, Sors H. Comparison of perfusion lung scanning and angiography in the estimation of vascular obstruction in acute pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1990;17:315-9.
12. The Rembrandt Investigators. Treatment of proximal deep vein thrombosis with a novel synthetic compound (SR90107A/ORG31540) with pure anti-factor Xa activity: a phase II evaluation. *Circulation* 2000;102:2726-31.
13. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J* 1971;2:681-4.
14. van Beek EJ, Kuijter PM, Buller HR, Brandjes DP, Bossuyt PM, ten Cate JW. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997;157:2593-8.
15. Auger WR, Permpikul P, Moser KM. Lupus anticoagulant, heparin use, and thrombocytopenia in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary report. *Am J Med* 1995;99:392-6.
16. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
17. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996;334:682-7. [Erratum, *N Engl J Med* 1997;337:1251.]
18. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
19. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.

Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society.

**EARLY JOB ALERT SERVICE AVAILABLE AT THE NEW NEJM CAREERCENTER**

Register to receive weekly e-mail messages with the latest job openings that match your specialty, as well as preferred geographic region, practice setting, call schedule, and more. Visit the new NEJM CareerCenter at [www.nejmjobs.org](http://www.nejmjobs.org) for more information.



Search for this keyword

Search

[Advanced Search](#)

- [Home](#)
- [Articles](#)
- [About](#)
- [For authors](#)
- [For readers](#)
- [Subscriptions](#)

## Prevalence of relapses and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in patients with pulmonary embolism (PE)

Valentina Dimitrova, Velin Strtev, Tanya Dobрева, Diana Petkova  
European Respiratory Journal 2016 48: PA2432; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA2432

- [Article](#)
- [Info & Metrics](#)

### Abstract

**Introduction:** New evidence suggests that the prevalence of CTEPH after acute and relapsing PE is increasing.

**Aim:** To investigate the prevalence of relapses and CTPEH in patients followed-up after acute PE and their mortality rate.

**Patients and methods:** We performed a retrospective study among 493 patients (mean age  $63.56 \pm 14.34$  years) with acute PE hospitalized in the pulmonary clinic of Varna University hospital for six year period (2010-2015). We assessed the demographic data and clinical presentation of the patients. Echocardiography, MDCT angiography and VP scan were performed. CTEPH was defined as elevated SPAP  $> 25$  mmHg at rest in the presence of mismatched perfusion defects in the vascular filling-up, found on the imaging studies.

**Results:** The prevalence of PE relapses in the study group was 13.99 % (69 patients) with a significantly higher rate among men (53.62% males vs. 46.38% females,  $p > 0.05$ ). Forty-two

patients (60.87%) of the latter were followed for a mean period of two years and four months (range from 3 months to 6 years). In the follow-up group, 85.71% of the patients had a relapse in 1 year. The prevalence of CTPEH in the whole study group was 4.06%. Co-morbidity, assessed with the Charlson index was 1.48. The mortality rate among the patients with relapse was 21.43%.

**Conclusion:** CTEPH is not a rare complication in patients with acute or relapsing PE. Patients with relapses of PE are at high risk and early diagnose and strict follow-up is very important for improving survival.

[AJRCCM](#)  
[AJRCMB](#)  
[AnnalsATS](#)  
[Conf Abstracts](#)  
[CME](#)

# Annals of the American Thoracic Society

[Home](#)>[All AnnalsATS Issues](#)>Vol. 13, No. Supplement\_3 | Jul 01, 2016

Article Tools

You must [sign in](#) or purchase access to view the full text. Purchase options are below the abstract.

## Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors

[Marion Delcroix](#) , [Kim Kerr](#) , and [Peter Fedullo](#)

DOI: <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201509-621AS>

[Comments](#)

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare complication of pulmonary embolism. As for most rare diseases, epidemiologic data are scarce, but recent registries suggest an incidence of at least 5 per million inhabitants per year. A history of massive or recurrent acute pulmonary embolism is observed in most patients with CTEPH, but the proportion of patients who develop CTEPH after acute pulmonary embolism is a matter of debate, further complicated by the possible misdiagnosis of CTEPH as acute pulmonary embolism. A complete resolution of thrombi is usually not achieved after acute pulmonary embolism, and the clinical relevance of a "postpulmonary embolism syndrome" with persistent perfusion defects and exercise intolerance is discussed. Risk factors most consistently associated with CTEPH are circulating anti-phospholipid antibodies or lupus anticoagulant, increased factor VIII, non-O blood groups, and chronic inflammatory diseases. There is no female predominance, and it is a disease of older age. Survival in the absence of specific surgical or medical treatment is poor and depends on the hemodynamic severity.

**Keywords:** : [pulmonary embolism](#); [pulmonary hypertension](#); [epidemiology](#); [risk factors](#)

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Marion Delcroix, M.D., Ph.D., Pneumology, UZ Herestraat 49, Box 7003-39, 3000 Leuven, Belgium. E-mail: [marion.delcroix@uzleuven.be](mailto:marion.delcroix@uzleuven.be)

REVIEW ARTICLE

# Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Karen M. Olsson, Bernhard Meyer, Jan Hinrichs, Jens Vogel-Claussen, Marius M. Hoepfer, Serghei Cebotari

## SUMMARY

**Background:** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) results from inadequate recanalization of the pulmonary circulation after pulmonary thromboembolism. Its 2-year prevalence is 1–4%. If untreated, patients with CTEPH have a mean life expectancy of less than three years. Fortunately, a number of effective treatments are now available.

**Methods:** This review is based on a selective search of PubMed for pertinent articles published from 1980 to 2014.

**Results:** The gold-standard test for the exclusion of CTEPH is perfusion scintigraphy: the predictive value of a negative test is nearly 100%. On the other hand, confirmation of a positive diagnosis for treatment planning requires right-heart catheterization and pulmonary angiography. The treatment of first choice for CTEPH is surgical pulmonary endarterectomy (PEA), with which about 70% of patients can be cured. The perioperative mortality of this procedure in experienced centers is now 2–4%. Thirty to 50% of all patients with CTEPH are considered inoperable; for these patients, and for patients with persistent pulmonary hypertension after PEA, the drug riociguat was introduced in Germany in 2014 (the first drug specifically introduced for the treatment of CTEPH). There is also a new interventional treatment option for inoperable patients—pulmonary balloon angioplasty, which is currently being performed in a small number of centers.

**Conclusion:** The timely diagnosis of CTEPH, followed by referral to a specialized center, is now more important than ever, because treatment options are now available for nearly all of the forms in which this disease can manifest itself.

► **Cite this as:**  
Olsson KM, Meyer B, Hinrichs J, Vogel-Claussen J, Hoepfer MM, Cebotari S: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 856–62. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0856

Department of Respiratory Medicine, German Center for Lung Research, Hannover Medical School: Dr. med. Olsson, Prof. Dr. med. Hoepfer

Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, German Center for Lung Research, Hannover Medical School: PD Dr. med. Meyer, Dr. med. Hinrichs, PD Dr. med. Vogel-Claussen

Department of Cardiothoracic, Vascular and Transplantation Surgery, German Center for Lung Research, Hannover Medical School: PD Dr. med. Cebotari

**C**hronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is the name given to an increase in mean resting pulmonary arterial tension ( $\leq 25$  mmHg) with underlying persistent obstruction of the airways after pulmonary thromboembolism, that persists despite at least 3 months of appropriate anticoagulation treatment (1). Left untreated, it has a poor prognosis. As recently as the 1980s, the 3-year mortality for advanced CTEPH was over 50% (2). Since then, many therapeutic options have become available, and the disease is now treatable in almost all cases, and in many can even be cured.

The present review is based on a selective search of PubMed that included works published on this topic in the period from 1980 to June 2014. The review concentrates on current methods of diagnosis and treatment of CTEPH.

## Epidemiology and pathogenesis

Data on the prevalence of CTEPH in patients 2 to 4 years after experiencing pulmonary embolism range from 0.8% to 3.8% (3, 4). However, around 25% of all patients with CTEPH have no history of clinically manifest pulmonary embolism (5), and for this reason, CTEPH must form part of the differential diagnosis in every patient with unexplained pulmonary hypertension. Ultimately, we have no reliable data about the incidence or prevalence of this disease. Men and women are affected in equal numbers, and the disease may occur at any age, but peak prevalence is in the 60- to 70-year-old age group (5).

Pathogenetically, the primary cause of CTEPH is single or recurrent pulmonary emboli that fail to dissolve, or do so incompletely. In most cases, what causes the endogenous fibrinolysis to be ineffective is unknown. Classical risk factors for the development of CTEPH are thrombophilia, a history of splenectomy, ventriculoatrial shunts, intracardiac pacemaker probes, myelodysplastic syndrome, and chronic inflammatory bowel disease (5, 6). It is possible that the chronic inflammation and recurrent bacteremia often associated with these diseases have a central role in its development (6).

If the emboli do not dissolve completely, they turn into fibrotic scar tissue (7) and no longer regress under the action of anticoagulants. The raised pulmonary vascular resistance results in pulmonary hypertension,



which in turn leads in time to microvascular lesions and vascular remodeling in the nonoccluded segments of the airways of the lung (7–9). This makes CTEPH a progressive disease even in the absence of further thromboembolic events (7, 9). In late-stage CTEPH, right heart failure develops that if left untreated is usually fatal (9).

### Diagnosis

The main symptom of CTEPH, like that of all other forms of pulmonary hypertension, is progressive exertional dyspnea, accompanied by fatigue, easy tiring, and in some cases syncope. Signs of manifest right heart failure do not appear until the later stages of the disease. Because the symptoms are nonspecific, especially those in the early disease stages, CTEPH is often diagnosed late or not at all (10). This is unfortunate, since echocardiography, a widely available and noninvasive diagnostic technique, will in most cases answer the question of whether further investigation is required (11). Screening for CTEPH after pulmonary embolism is not recommended (12), but patients with persistent or recurrent exertional dyspnea should be examined by echocardiography (13, 14). Electrocardiography and biomarkers also appear to enable CTEPH to be ruled out with reasonable certainty: a Dutch study found a negative predictive value of 0.99 when electrocardiographic indicators of right heart strain were absent and the values of N-terminal fragments of the pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were not raised after pulmonary embolism (15). In addition to that, spiroergometry can also deliver important diagnostic clues (16, 17).

Demonstrating the presence or absence of CTEPH is an essential part of the diagnostic investigation of any patient with pulmonary hypertension of unknown etiology. A history of isolated or recurrent venous thromboembolism makes the diagnosis likely, but even in patients without a suggestive history, it is mandatory to investigate CTEPH thoroughly (5). The most important diagnostic procedure is ventilation–perfusion scintigraphy or (in patients with normal X-ray findings) perfusion scintigraphy alone (*Figure 1*), which, even in the era of high-resolution computed tomography (CT), still has the highest sensitivity for this disease (18). Its negative predictive value is close to 100%; i.e., a normal perfusion distribution rules out CTEPH with a probability that is close to certainty. On the other hand, the finding of a perfusion defect is not specific for CTEPH, since similar findings are occasionally observed in other forms of pulmonary hypertension or in vasculitis or malignancies of the pulmonary vessels, such as sarcoma (19–21).

CT angiography can also provide important indicators of the presence of CTEPH. In addition to direct evidence of suggestive lesions in the pulmonary arteries and of proximal wall changes, these include indirect signs. Foremost among these is large bronchial arteries and so-called mosaic perfusion, the name given to the appearance of sharply demarcated adjacent areas



**Figure 1:** Perfusion scintigraphy (3-D single photon emission computed tomography, SPECT) in a woman with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), showing wedge-shaped perfusion defects (arrows)

of hyper- and hypoperfusion (*Figure 2*). However, these are all outweighed by the consideration that a normal-appearing angio-CT of the thorax does not rule out the presence of CTEPH with certainty (10, 12, 18).

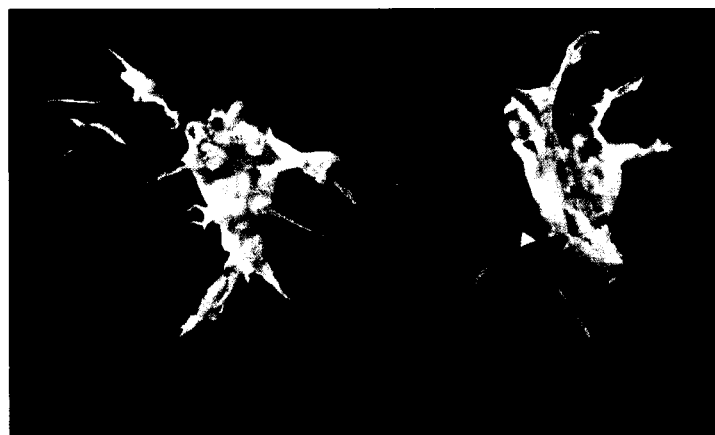
Modern CT and magnetic resonance techniques may make scintigraphy superfluous in future, if, in addition to the pulmonary vessels, regional lung perfusion can also be routinely imaged (22, 23).

If the history or scintigraphy are suggestive of CTEPH, right heart catheterization and invasive imaging in the form of pulmonary angiography are necessary for treatment planning. These investigations can be combined. Until recently, conventional pulmonary angiography was the method of choice because, if correctly carried out, it is generally well suited to answering the question of whether a patient is a candidate for surgery. However, now that interventional techniques have become available as additional treatment methods, there is an increasing need for high-resolution imaging of the smaller pulmonary arteries. There are many new developments in this field, e.g., C-arm CT (also known as cone beam CT or rotational angiography) (24), which combines classical angiography and 3-D CT, allowing segmental and subsegmental pulmonary arteries to be imaged in much greater detail.

Invasive diagnostic imaging for CTEPH should be carried out at centers where operative or interventional treatment can also be performed if required. This can save the patient multiple invasive investigations and exposures to radiation and contrast agents, and is a precondition for optimal treatment outcome. Today it is standard in all German expert centers for treatment to



**Figure 2:** Multidetector computed tomography (MDCT) of the central pulmonary arteries in a 46-year-old man with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), showing peripheral thrombi in the right main pulmonary artery (arrowhead) and a band-like stenosis in the right lower lobe artery (arrow). In the lung parenchyma, a hint of mosaic perfusion is seen, made up of sharply outlined, field-like hyperdense and hypodense areas—an indirect sign of CTEPH (\*)



**Figure 3:** Surgical specimens after pulmonary endarterectomy. This postthrombotic scar tissue was “peeled away” from the central pulmonary artery and is laid out here to correspond with the anatomy of the pulmonary arteries (right/left, cranial/caudal), appearing as a kind of cast specimen of the pulmonary arterial tree. Note the reddish thrombus at the bottom of the left-sided specimen (arrowhead)

be planned jointly in conference between a multidisciplinary team of experts consisting of internal medical specialists, radiologists, and surgeons, once all the diagnostic findings have been received.

### Treatment

#### Anticoagulation

Lifelong anticoagulation therapy is regarded as a matter of course in patients with CTEPH, although there are no controlled studies on this subject (13). Normally, vitamin K antagonists are given. The new (direct) oral anticoagulants have not yet been studied systematically in patients with CTEPH.

#### Supportive therapy

Oxygen therapy or diuretics are adjusted to the patient’s individual needs to support the treatment (12). No special studies in patients with CTEPH are available on this. As in other forms of pulmonary hypertension, physical overload should be avoided, since this can lead to syncope or right heart decompensation. Moderate exercise, on the other hand, is worthwhile and can be supported through targeted rehabilitation measures (25).

#### Vena cava filter

Given the pathogenesis of CTEPH, some experts consider that the use of a vena cava filter is indicated as a matter of principle (26). However, here again no controlled studies have been performed. In European registry data, the postoperative 1-year survival was independent of placement of a vena cava filter (27). In most German centers, these filters are used only on an individual basis, i.e., in patients who continue to suffer thromboembolic events despite appropriate anticoagulation, or in cases where adequate anticoagulation is not possible (12).

#### Pulmonary endarterectomy

Surgical pulmonary endarterectomy (PEA) is the only potentially curative therapy for CTEPH. Although no controlled study exists, it is regarded as the standard treatment (13, 26). This operation should not be confused with pulmonary embolectomy (Trendelenburg operation) in patients with massive pulmonary embolism. PEA is a “true” endarterectomy, in which the intraluminal scar tissue is “peeled away” from the vascular walls (Figure 3). This operation requires the use of the heart–lung machine and intermittent periods of cardiovascular arrest in deep hypothermia. The pulmonary arteries are opened intrapericardially via a median sternotomy. From there, the obstructive material is dissected away as far peripherally as possible (28). The surgery is almost always performed bilaterally.

Perioperative mortality is presently 2% to 4% in experienced centers (27, 29). Cognitive deficits have not been observed despite the intermittent cardiovascular arrest (30). Almost all patients show markedly improved hemodynamics postoperatively. About 70% of

those affected show normal or nearly normal pressure values (mean resting pulmonary arterial pressure <25 mmHg), whereas residual pulmonary hypertension can be shown in up to 30% of patients (31, 32). The 10-year survival rate is around 75% (29).

**Targeted medical therapy**

Although PEA is the preferred treatment for CTEPH, 30% to 50% of patients are not candidates for surgery (5), whether because they have a predominantly peripheral form of the disease, or because concomitant conditions make the operative risk appear too high, or because they refuse surgery. In the past, these patients were mainly treated with drugs that were licensed for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) but not for CTEPH: endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors, or prostacyclin analogs. This approach was supported by numerous case series and by open studies. Current guidelines with a low level of evidence recommend targeted medical therapy (12, 13), but so far it has not been confirmed by controlled studies (33, 34).

Until the beginning of 2014, inoperable CTEPH was a disease for which there was no licensed medical treatment. This situation has now changed, since riociguat was licensed on the basis of a positive phase III trial—the first and, so far, the only substance licensed for treatment of inoperable or postoperatively persistent CTEPH. Riociguat is a stimulator of soluble guanylate cyclase, which stimulates the target cells, which include the smooth muscle cells of the pulmonary arteries, to form guanosine monophosphate (cGMP). In this way a vasodilator effect develops.

The safety and efficacy of riociguat in patients with CTEPH was investigated in the CHEST-1 study, a randomized, placebo-controlled double-blind study. The study enrolled 261 patients with inoperable CTEPH or postoperatively persistent pulmonary hypertension (35). The primary endpoint of the study, a change in 6-minute walking distance after 16 weeks, was reached: in the drug arm, the 6-minute walking distance increased by 39 m, whereas in the placebo arm it dropped by 6 m. The mean placebo-corrected increase in 6-minute walking distance with riociguat treatment was 46 m (95% confidence interval [95% CI]: 25–67 m;  $p < 0.0001$ ). Other, secondary endpoints, including functional class, hemodynamic parameters, and plasma NT-proBNP concentration, were significantly improved in the riociguat group. The most frequent unwanted effects were:

- Headache (25% with riociguat versus 14% with placebo)
- Dyspepsia (18% versus 8%)
- Dizziness (23% versus 12%)
- Diarrhea (10% versus 5%)
- Hypotension (9% versus 3%).

Hemoptysis was observed in 2% of the patients treated with riociguat; it is not yet clear whether there was a causal connection with the study drug. Long-



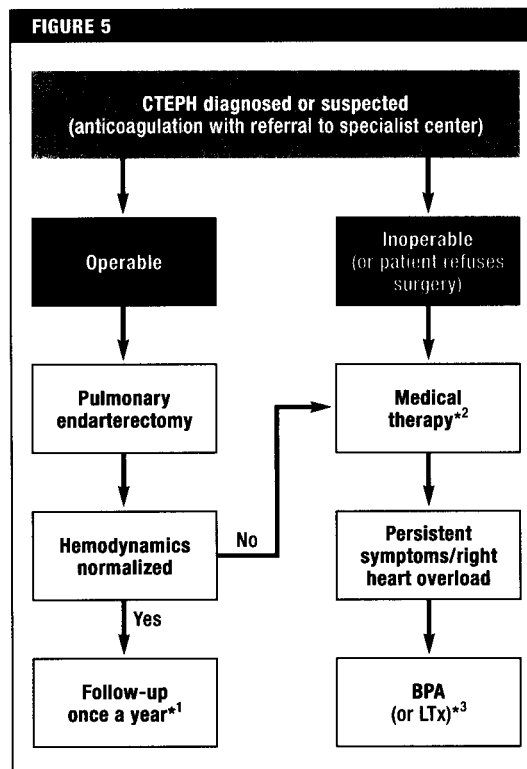
**Figure 4:** Pulmonary balloon angioplasty of the A8 segment of the right lower lobe. a) Selective imaging of the right A8 segmental artery, in which the contrast is visibly interrupted at the right cardiac margin (arrow). The stenosis has already been successfully passed with a wire (arrowhead). b) Selective DSA series (DSA, digital subtraction angiography) to follow up treatment outcome after dilatation of web stenosis with a suitable balloon catheter. There is clear contrast of the peripheral branches of the A8 segmental artery, with visualization of even the smallest subbranches of the pulmonary artery (arrows). The location of the guide catheter is the same in both series (\*)

term data on the course of the disease with riociguat treatment versus no treatment have not yet been published.

Riociguat is not a selective pulmonary vasodilator, but a potent peripheral vasodilator and can therefore cause symptomatic falls in blood pressure. This drug must not be combined with nitrates or PDE-5 inhibitors, and must be given in carefully adjusted doses in accordance with the study protocol (35).

**Balloon pulmonary angioplasty**

For patients with inoperable CTEPH, balloon pulmonary angioplasty (BPA) is another new treatment option, although one that has not yet been evaluated in controlled studies. This procedure was first described



**Treatment algorithm for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)** (adapted from [1]).

BPA, balloon pulmonary angioplasty; LTx, lung transplantation

\*<sup>1</sup> Clinical examination and echocardiography usually sufficient.

\*<sup>2</sup> At present, only riociguat is licensed for medical treatment of inoperable CTEPH.

\*<sup>3</sup> Lung transplantation is now only rarely required for CTEPH

in 2001 by colleagues in the United States (36). It was not widely adopted at first because of the occurrence of serious, potentially fatal complications, in particular reperfusion edema and pulmonary hemorrhage. However, since then the technique has been refined, especially at Japanese centers (37, 38). The goal of the intervention is to eliminate the vascular obstruction. The obstruction is caused by the intraluminal postembolic scar-tissue strictures in the form of bands or webs, which are torn and pressed against the vascular walls by the BPA (Figure 4a, b). All the information so far suggests that the vessels remain open after the intervention, and that no restenosis occurs. Therefore, stents are apparently not needed (37–39). Central stenoses and long vascular occlusions remain the domain of surgery. BPA, on the other hand, is targeted primarily at subsegmental levels that are often inaccessible to surgery. Combined therapeutic approaches may be possible in some cases, but as a matter of principle surgery should come first (12, 26).

The interventions are carried out in several sessions, each restricted to one pulmonary lobe at most, to minimize the risk of serious bleeding or reperfusion edema, and the exposure to contrast agents and radiation (40).

To avoid rupturing the thin-walled pulmonary arteries, balloons are used that have a smaller diameter than the internal diameter of the target vessels (37). This necessitates high-resolution imaging of the small pulmonary arteries, enabling positive identification of the target vessels and hence correct calibration of the balloons (24). In this way, it is now possible to recanalize even vessels that are completely occluded for a short stretch (38). Four to six sessions are required for treatment to be completed. The risk of serious or fatal complications has now been brought down to less than 1%. Published data now also show that, in addition to hemodynamics, right heart function significantly improves, and exercise capacity increases markedly (37, 38, 40). Nevertheless, BPA cannot yet be regarded as a standard treatment because no robust long-term data exist. Moreover, there is still no adequate definition of which patients are the most likely to benefit from this treatment technique.

#### Lung transplantation

Because of the treatment options outlined above, it has become very rare for CTEPH patients to require a lung transplant. Nevertheless, it remains an option in patients who cannot be adequately treated in any other way (26).

#### Summary

CTEPH is a rare but serious complication of pulmonary thromboembolism that must be included in the differential diagnosis of any case of pulmonary hypertension of unknown origin—the more so because not all patients with this condition report a history of venous thromboembolism. Perfusion scintigraphy is an essential part of the diagnostic investigations, because it is the only noninvasive imaging technique that allows CTEPH to be ruled out with almost 100% certainty.

The final diagnostic investigations and treatment planning require a right heart catheter and high-resolution pulmonary angiography, and should be carried out at the same center where treatment will be given. The treatment options for CTEPH have improved greatly in recent years, such that today almost every patient can be offered some form of effective treatment (Figure 5). The treatment of first choice is and remains PEA, as this is the only treatment that can offer the patient the prospect of cure. Both medical treatment with riociguat and BPA should be restricted to patients for whom surgery is not an option and those with persistent pulmonary hypertension after PEA, because at present there are no robust long-term data for these therapies.

In the near future, the focus of research will certainly be on the development of further medical treatments for patients with inoperable CTEPH. For this, in particular, long-term data are needed. In addition, it needs to be more precisely defined which patients are most likely to benefit from BPA, and whether in some cases hybrid procedures consisting of surgery and BPA might be valuable.

**KEY MESSAGES**

- Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a life-threatening disease that occurs in about 1% to 4% of patients who have suffered a pulmonary thromboembolism.
- The most important diagnostic investigation to rule out CTEPH is perfusion scintigraphy, which should be carried out in all patients with pulmonary hypertension of unknown origin—even if there is no indication of pulmonary embolism in the history.
- The most effective treatment for CTEPH is surgical pulmonary endarterectomy (PEA), which results in marked improvement of hemodynamic and clinical parameters in almost all patients. In most cases, it is curative.
- For patients in whom surgery is not possible, and those in whom pulmonary hypertension persists postoperatively, a medical therapy became available when riociguat was licensed in Germany at the beginning of 2014.
- Pulmonary balloon angioplasty is another new therapeutic option for patients with inoperable CTEPH. This procedure is currently under evaluation at various centers.

**Conflict of interest statement**

Dr. Olsson has received reimbursement of conference fees and travel expenses from Bayer Healthcare. She has received lecture fees from Actelion, Pfizer, GSK, and Bayer.

Dr. Meyer has received lecture fees and reimbursement of conference fees and travel expenses from Bayer.

Professor Hoepfer has received study funding (third-party) and consultancy and lecture fees from Actelion, Bayer, GSK, and Pfizer.

Dr. Cebotari has received consultancy fees and reimbursement of conference fees and travel expenses from Bayer.

Drs. Hinrichs and Vogel-Claussen declare that no conflict of interest exists.

Manuscript received on 28 July 2014, revised version accepted on 18 September 2014.

Translated from the original German by Kersti Wagstaff, MA.

**REFERENCES**

1. Hoepfer MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Medicine* 2014; 2: 573–82.
2. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I: Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151–8.
3. 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.
4. 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.
5. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–81.

6. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al.: Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325–31.
7. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX: Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41: 462–8.
8. Moser KM, Bloor CM: Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685–92.
9. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, Lang I, Simonneau G, Naeije R: Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 224–32.
10. Lang IM, Madani M: Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014; 130: 508–18.
11. Otero R, Oribe M, Ballaz A, et al.: Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011; 127: 303–8.
12. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al.: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014; pii: ehu283 [Epub ahead of print].
13. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. 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 of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–63.
14. Surie S, Gibson NS, Gerdes VE, et al.: Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010; 125: e202–5.
15. Klok FA, Surie S, Kempf T, et al.: A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011; 128: 21–6.
16. Scheidl SJ, Englisch C, Kovacs G, et al.: Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients. *Eur Respir J* 2012; 39: 119–24.
17. Held M, Grun M, Holl R, et al.: Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration* 2014; 87: 379–87.
18. 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; 48: 680–4.
19. Kerr KM, Auger WR, Fedullo PF, Channick RH, Yi ES, Moser KM: Large vessel pulmonary arteritis mimicking chronic thromboembolic disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 367–73.
20. Bailey CL, Channick RN, Auger WR, et al.: „High probability“ perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1974–8.
21. Kauczor HU, Schwickert HC, Mayer E, Kersjes W, Moll R, Schweden F: Pulmonary artery sarcoma mimicking chronic thromboembolic disease: computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; 17: 185–9.
22. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, et al.: 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2013; 68: 677–8.

23. Hong YJ, Kim JY, Choe KO, et al.: Different perfusion pattern between acute and chronic pulmonary thromboembolism: evaluation with two-phase dual-energy perfusion CT. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: 812–7.
24. Sugiyama M, Fukuda T, Sanda Y, et al.: Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2014; 32: 375–82.
25. Nagel C, Prange F, Guth S, et al.: Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS one* 2012; 7: e41603.
26. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D92–9.
27. 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.
28. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al.: Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 735–42.
29. 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; discussion 103.
30. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, et al.: Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1379–87.
31. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, et al.: Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax* 2014; 69: 116–22.
32. Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al.: Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 383–7.
33. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al.: Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127–34.
34. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al.: Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134: 229–36.
35. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al.: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–29.
36. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ: Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103: 10–3.
37. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al.: Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation Cardiovascular interventions* 2012; 5: 756–62.
38. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H: Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation Cardiovascular Interventions* 2012; 5: 748–55.
39. 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: 485–8.
40. Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al.: Right ventricular reverse remodeling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014; 43: 1394–402.

---

**Corresponding author**

Prof. Dr. med. Marius Hoepfer  
 Klinik für Pneumologie  
 Medizinische Hochschule Hannover  
 Carl-Neuberg-Str. 1  
 30623 Hannover, Germany  
 hoepfer.marius@mh-hannover.de