

Antti Nykänen, Jussi Ropponen, Markku Pentikäinen, Maija Halme, Mikko Lax, Anne Ristikankare, Kirsi Volmonen, Risto Kesävuori, Riitta Lassila ja Tatu Juvonen

Krooninen tromboembolinen pulmonaalihypertensio hengenahdistuksen syynä – alidiagnosoitu akuutin keuhkoveritulpan komplikaatio

Krooninen tromboembolinen pulmonaalihypertensio (KTEPH) on akuutin keuhkoembolian komplikaatio, johon on nykyään tarjolla useita hoitokeinoja. KTEPH:ssa keuhkoveritulppa organisoituu arpimaiseksi kudokseksi, joka ahtauttaa tai tukkii keuhkovaltimoita, lisää keuhkovastusta ja keuhkovaltimopainetta sekä voi hoitamattomana edetä sydämen oikean puolen vaikeaan vajaatoimintaan ja kuolemaan. KTEPH kehittyy noin 3 %:lle akuutista keuhkoemboliasta selvinneistä potilaista mutta voi ilmetä myös ilman aiempaa akuuttia tromboembolista tapahtumaa. KTEPH:n tyypillisin oire on hengenahdistus. Tauti on alidiagnosoitu. Ensilinjan tutkimuksia ovat keuhkojen ventilaatio-perfuusiokartta, keuhkovaltimoiden varjoainetehosteinen tietokonetomografia (TT) ja sydämen kaikukuvaus. Keuhkovaltimoiden puhdistusleikkaus on KTEPH:n ensisijainen hoito. Muita vaihtoehtoja ovat keuhkovaltimoiden pallolaajennus ja keuhkovaltimoita laajentava lääkehoito. KTEPH:n varhainen tunnistaminen todennäköisesti parantaa potilaan ennustetta.

Krooninen tromboembolinen pulmonaalihypertensio eli KTEPH (chronic thromboembolic pulmonary artery hypertension, CTEPH) on diagnosoitua vaativa tauti, jonka kehittyminen esitetään [KUVASSA 1](#). Hoitamattomana arviolta puolet potilaista menehtyy viiden vuoden kuluessa (1–5). Taudin hoitoon on nykyään tarjolla useita vaihtoehtoja, ja se tulisi tunnistaa varhain ennusteen parantamiseksi (6).

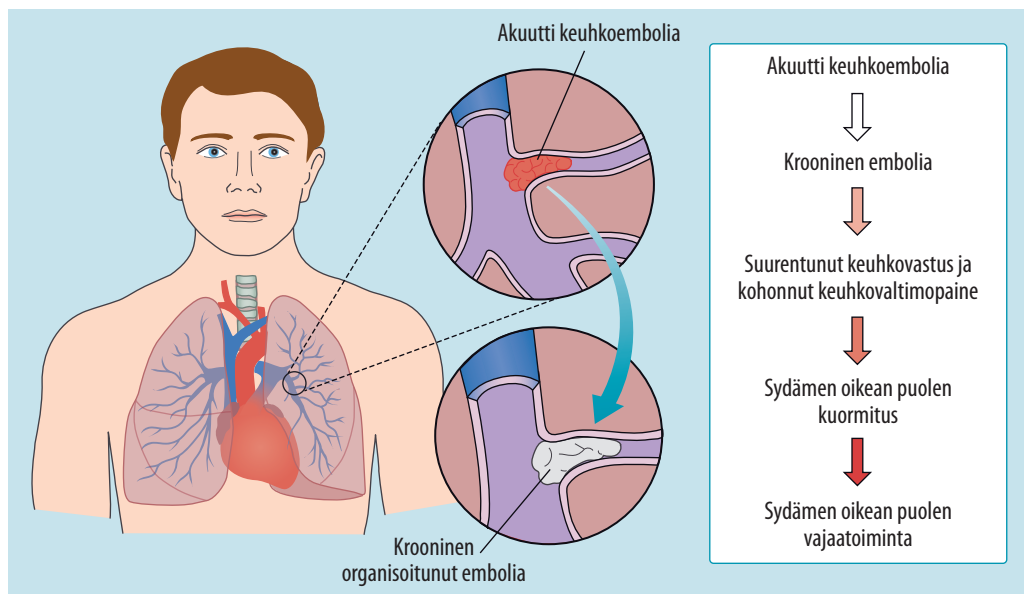
KTEPH kehittyy noin 3 %:lle akuutin keuhkoembolian sairastaneista potilaista noin kahden vuoden kuluessa (7,8). Taudin yleisyyden arviointia vaikeuttaa kuitenkin se, että tauti voi kehittyä myös ilman edeltävää diagnosoitua akuuttia keuhkoemboliaa, ja jopa neljäsosalla potilaista ei ole tiedossa aiempaa tromboembolista tapahtumaa (3). KTEPH onkin todennäköisesti alidiagnosoitu, ja tapausten vuosittaiseksi ilmaantuvuudeksi eurooppalaisessa väestössä on arvioitu 3–5/100 000 (9).

KTEPH:lle altistavia tekijöitä on tunnistettu useita, ja näistä valtaosa liittyy tiettyihin veren hyytymishäiriöihin, tulehduksellisiin tiloihin, laskimonsisäisiin vierasmateriaaleihin tai laskimotukoksille altistaviin anatomisiin poikkeavuuksiin ([TAULUKKO 1](#)) (10,11). Akuutin keuhkoembolian uusiutuminen, laaja embolisaatio, diagnoosin viivästyminen ja kohonneeseen keuhkovaltimopaineeseen tai krooniseen tromboembolisaatioon viittaavat kuvantamislöydökset lisäävät KTEPH:n riskiä (10,11).

COVID-19-infektion tiedetään altistavan keuhkoveritulpan kehittymiselle (12). Vielä ei kuitenkaan tiedetä, lisääkö pandemia myös KTEPH:n ilmaantuvuutta (13).

Patofysiologia

KTEPH syntyy akuutin keuhkoveritulpan organisoitua arpimaiseksi kudokseksi, joka tukkii tai ahtauttaa pääkeuhkovaltimoita tai



KUVA 1. Kroonisen tromboembolisen pulmonaalihypertension kehittyminen. Akuutti keuhkoveritulppa organisoituu arpimaiseksi kudokseksi, joka ahtauttaa ja tukkii keuhkovaltimohaaroja. Tämä johtaa keuhkovastuksen ja keuhkovaltimopaineen nousuun ja sydämen oikean puolen kuormitukseen. Taudin edetessä seurauksena voi olla vaikea sydämen oikean puolen vajaatoiminta ja kuolema.

niiden lohko-, segmentti- tai subsegmenttihaaroja (KUVA 1) (14). Perimmäistä syytä sille,

TAULUKKO 1. Kroonisen tromboembolisen pulmonaalihypertension riskiä lisäävät tekijät.

Akuutin keuhkoembolian yhteydessä

Uusiutunut keuhkoembolia
 Diagnoosin viivästyminen
 Laaja embolisaatio
 Kohonneen keuhkovaltimopaineen merkit
 Kroonisen embolisaation radiologiset löydökset

Muut tekijät

Hyytymisalttiisuus (fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, hyytymistekijä V:n geenivirhe, lisääntynyt hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus ja fibrinolyysin häiriöt)
 Syöpä
 Kilpirauhasen vajaatoiminta
 Splenektomia
 Muu veriryhmä kuin O
 Ventrikuloatriaalin sunntti
 Tulehdukselliset suolistotaudit
 Kroonisesti infektoitunut laskimokatetri tai tahdistinjohto
 Laskimoiden anatomiset poikkeavuudet
 Myeloproliferatiiviset taudit
 Krooninen osteomyeliitti

miksi akuutti keuhkoveritulppa ei liukene vaan johtaa KTEPH:n kehittymiseen, ei tiedetä. Organisoitunut trombi vaikeuttaa etiologias-taan riippumatta keuhkoverenkiertoa ja siten lisää keuhkoverenkierron vastusta ja keuhko-valtimopainetta (5). Tämä johtaa sydämen oikean puolen kuormitukseen, laajentumiseen ja sydänlihaksen paksuuntumiseen (2,10,11). Näiden kompensatiomekanismien avulla potilaan oireisto voi pysyä vakaana väliaikaisesti. KTEPH:n eteneminen saattaa kuitenkin johtaa sydämen oikean puolen vaikeaan vajaatoimintaan ja potilaan voinnin romahtamiseen, mikä heikentää ennustetta merkittävästi (15).

Tukkeutuneiden ja ahtautuneiden suurten elastisten keuhkovaltimohaarojen lisäksi KTEPH aiheuttaa pysyviä patologistia muutoksia myös keuhkojen terveiden verenkiertoalueiden pieniin suoniin, jotka ovat taudin takia alttiina lisääntyneelle verenvirtaukselle. Näihin alle 500 µm:n läpimittaisiin keuhkovaltimoihin kehittyä asteittain vaskulopatia, joka muistuttaa primaarisen pulmonaalihypertension valtimomuutoksia (16). Tämä vaikuttaa hoitotuloksiin: leikkauksesta saadaan paras hyöty silloin, kun pysyviä vaskulopatiamuutoksia ei ole vielä

kehittynyt, eikä pelkkä lääkehoito toisaalta estä vaskulopatian pahenemista (10).

KTEPH:n organisoituneen tromboembolisen materiaalin ominaisuuksia on selvitetty leikkauksessa poistetuista näytteistä (14). Tromboembolisen kudoksen yleisin solutyyppejä on myofibroblasti, mutta se koostuu myös sileälihassoluista, endoteelisoluista, verihutiuleista, tulehdussoluista ja kantasoluista (14,17,18). KTEPH:n patogeneesiin on liitetty muun muassa tulehdus, fibroosi, verihutiuleiden aktivaatio, endoteelisolujen dysfunktio ja angiogeneesi (14). Krooninen emboliakudos ei pelkästään estä passiivisesti keuhkojen verenkiertoa, vaan se on biologisesti aktiivinen. Kroonisen emboliakudoksen erittämä endoteeliini I voi esimerkiksi lisätä keuhkovastusta supistamalla valtimopuuston sileälihassoluja ja osallistua myös trombin organisoitumiseen (19). Endoteelisolujen tuottama hyytymistekijä VIII taas saattaa ylläpitää paikallisesti keuhkovaltimoiden protromboottista tilaa (20).

Oireet ja kliiniset löydökset

KTEPH:n vaikeus vaihtelee oireettomasta vaikeaan NYHA 4 -tasoiseen oireistoon. Tyypillisin oire on levossa tai rasituksessa esiintyvä hengenahdistus, joka pahenee taudin edetessä (1,2,10,11,21). Muita tavallisia oireita ovat väsymys, turvotukset ja rintatuntemukset (TAULUKKO 2) (2). Rasituksessa ilmenevä huihaus tai pyörtyminen saattaa viitata sydämen oikean puolen vajaatoiminnan etenemiseen ja on hälytysmerkki potilaan ennusteen kannalta. KTEPH:n kliiniset ilmentymät liittyvät pulmonaalihypertensioon ja sydämen oikean puolen kuormitukseen: suorituskyvyn heikkeneminen, alaraajaturvotukset, kaulalaskimoiden pulsaatio, maksan pulsaatio tai suurentuminen ja sydämen auskultaatiossa kolmiliuska- tai keuhkovaltimoläpän vuotoon liittyvä sivuääni (2).

Oireet kehittyvät usein vähitellen ja sopivat moneen KTEPH:ta huomattavasti yleisempään sairauteen. Siksi aika oireiden alkamisesta diagnoosiin voi olla huomattavan pitkä (3). Taudin varhainen tunnistaminen olisi kuitenkin tärkeää, koska hoitojen viivästyminen heikentää potilaiden ennustetta (6).

Diagnoosi

KTEPH:n diagnoosi asetetaan erikoissairaanhoidossa. Se edellyttää sekä kroonisen tromboembolian kuvantamislöydöksiä kolmen kuukauden antikoagulaation jälkeen että kohonnutta keuhkovaltimopainetta mitattuna oikean puolen katetroinnissa. Tuoreen eurooppalaisen suosituksen mukaan kohonneen keuhkovaltimopaineen määritelmä on keuhkovaltimon keskipaine yli 20 mmHg, kiilapaine korkeintaan 15 mmHg ja keuhkoverenkierron vastus yli 2 Woodin yksikköä (21). Tämä on muuttunut aiemmista korkeammista pulmonaalihypertension raja-arvoista (keuhkovaltimon keskipaine vähintään 25 mmHg, kiilapaine korkeintaan 15 mmHg ja keuhkoverenkierron vastus yli 3 Woodin yksikköä) (10,11,22).

KTEPH:n kuvantamislöydökset liittyvät krooniseen tromboemboliaan, sen aiheuttamaan pulmonaalihypertensioon ja sydämen oikean puolen kuormitukseen (TAULUKKO 3) (23). Teknisesti hyvälaatuinen keuhkovaltimoiden varjoainetehosteinen TT paljastaa valtaosan keuhkovaltimoiden tromboembolisista muutoksista (10,11,24). EKG-tahdistettu TT parantaa distaalisempien muutosten havaitsemista, ja kaksoisenergiakuvaus mahdollistaa myös keuhkoperfuusion arvioinnin.

Keuhkovaltimoiden tukokset, kaventumat, seinämänmyötäiset tromboosit sekä juostemaiset tai verkkomaiset varjoaineen täyttödefektit

TAULUKKO 2. Kroonisen tromboembolisen pulmonaalihypertension yhdysvaltalaisessa rekisteritutkimuksessa ilmoitetut oireet (1).

Oire	Yleisyys
Hengenahdistus rasituksessa	91 %
Hengenahdistus levossa	20 %
Turvotus	38 %
Rintatuntemus	29 %
Huihaus	26 %
Väsymys	26 %
Yskä	22 %
Rytmihäiriöt	15 %
Presynkopee	11 %
Synkopee	8 %
Ahdistus	6 %
Veriyskä	5 %

TAULUKKO 3. Kroonisen tromboembolisen pulmonaalihypertension kuvantamislöydökset (23).

Kuvaus	Löydökset
Keuhkovaltimoiden varjoainetehosteinen TT	Suorat merkit Keuhkovaltimoiden tukokset, kaventumat, seinämänmyötäiset trombit sekä juostemaiset ja verkkomaiset täyttödefektit Epäsuorat merkit Keuhkovaltimorungon ¹ ja sydämen oikean puolen ² dilataatio, keuhkokudoksen mosaiikkiperfuusio, laajentuneet keuhkoputkivaltimo ³
Sydämen kaikkokuvaus	Merkit kohonneesta pulmonaalipaineesta ja oikean puolen kuormituksesta (RV-dilataatio, väliseinä suoristunut tai työntynyt vasemmalle, TR-gradienti suurentunut, PVAT lyhentynyt)
Keuhkotuuletuksen ja -perfuusion gamma-kuvaus	Tuuletuksen ja perfuusion epäsuhta
Pulmonaaliangiografia	Keuhkovaltimon kaventumat, tukokset ja verkkomaiset muutokset

PVAT = keuhkovaltimoläpän kiihtyvyyssäike, RV = oikea kammio, TR = kolmiliuskaläpän vuoto, TT = tietokonetomografia

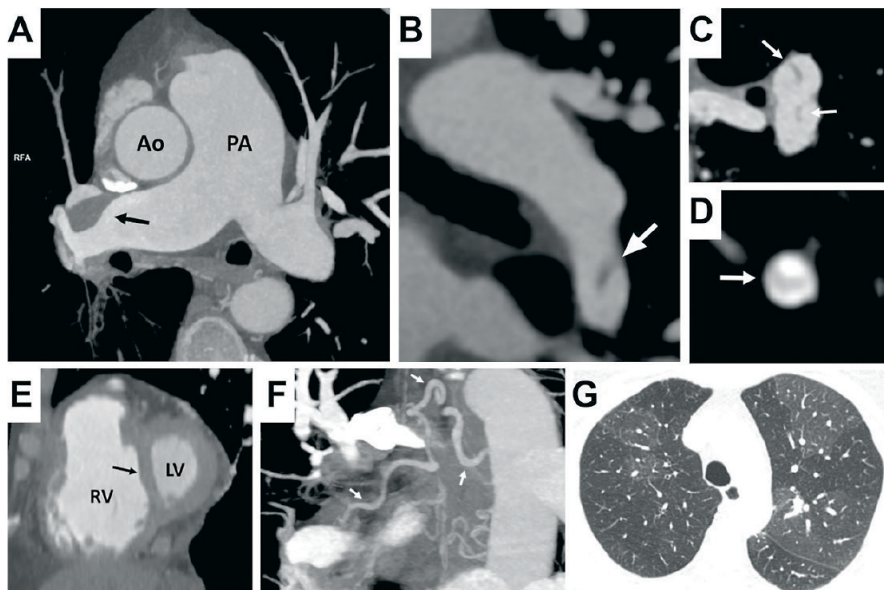
¹Keuhkovaltimorungon ja aortan poikkimittojen suhde > 1,0 (23)

²Sydämen oikean ja vasemman kammion poikkimittojen suhde > 1,0 (23)

³Keuhkoputkivaltimon läpimitta > 1,5 mm

erottuvat hyvin segmenttitason keuhkovaltimohaaroihin asti (KUVA 2) (23). Perifeerisemmissä suonihaaroissa voidaan nähdä äkillisiä kaventumia tai tukoksia kroonisen embolisaation seurauksena. Osittain luumenin tukkivat krooniset tromboosit ovat usein leveällä kannaksella

kiinnittyneinä keuhkovaltimoiden seinämiin suonen poikkileikkeiden suunnassa, kun taas akuuteissa embolioissa varjoaine tyypillisemmin ympäröi emboliamassaa. Keuhkovaltimorungon sekä sydämen oikean puolen dilataatio, kammioväliseinän siirtyminen vasemmalle



KUVA 2. Tyypillisiä kroonisen tromboembolisen pulmonaalihypertension löydöksiä keuhkovaltimoiden varjoainetehosteisessa tietokonetomografiassa. **A.** Oikean keuhkovaltimon seinämänmyötäinen trombi (nuoli) ja laajentunut keuhkovaltimorunko. **B–D.** Juostemaisia ja verkkomaisia krooniseen tromboosiin sopivia täyttödefektejä (nuolet). **E.** Laajentunut ja seinämiltään paksuuntunut sydämen oikea kammio ja suoristunut kammioväliseinä (nuoli) viittaavat sydämen oikean puolen kuormitukseen. **F.** Laajentunut ja mutkittileva oikeanpuoleinen keuhkoputkivaltimo (nuolet). **G.** Keuhkokudoksen mosaiikkiperfuusio viittaa perfuusiopuutoksiin. Ao = aortta, LV = vasen kammio, PA = keuhkovaltimorunko, RV = oikea kammio.

sekä runsas keuhkoputkivaltimoverkosto taas viittaavat kohonneeseen keuhkovaltimopaineeseen. Lisäksi keuhkoissa voi erottua perfuusion epätasaisuuteen liittyvää mosaiikkikuvioitusta ja aiempien embolioiden aiheuttamia perifeerisiä infarktiarpiä (23).

Keuhkotuuletuksen ja -perfuusion gamma-kuvaus – nykyään usein yhdistettynä TT:hen – on erittäin tarkka havaitsemaan KTEPH:oon liittyvät perfuusiopuutosalueet, ja normaali tutkimuslöydös käytännössä sulkee taudin pois (10,11,23,24). Gammakuvausta pidetään useissa suosituksissa vielä ensisijaisena tutkimuksena sen yksinkertaisen tulkinnan vuoksi. TT:n kehityksen myötä konventionaalista invasiivista pulmonaaliangiografiaa käytetään nykyään lähinnä mahdollisten toimenpiteiden suunnitteluun, mutta sitä pidetään edelleen ensisijaisena diagnostisena välineenä epäiltäessä KTEPH:ta ja TT-löydöksen jäädessä negatiiviseksi (10,11,23).

Mikäli potilaalla on selvät oireet ja kuvantamislöydökset mutta ei pulmonaalihypertensiota levossa, kutsutaan tilannetta keuhkojen krooniseksi tromboemboliseksi taudiksi (chronic thromboembolic disease, CTED). Tauti voidaan varmistaa rasisuskatetroinnilla, jossa keuhkovaltimopaine nousee poikkeavasti jo pienessä rasisuksessa. Näiden potilaiden hoitokäytäntö ei ole vakiintunut, mutta ainakin osa potilaista hyötyy leikkaushoidosta (25).

KTEPH:n seulonta akuutin keuhkoembolian jälkeen

Diagnostisen viiveen lyhentämiseksi on kehitetty strategioita, joiden avulla KTEPH tunnistettaisiin nopeammin ja paremmin. Sydämen kaikukuvausta on suositeltu kaikille potilaille, joilla on edelleen hengenahdistusta 3–6 kuukautta akuutin keuhkoveritulpan jälkeen (22). Kaikukuvauksella voidaan todeta ja sulkea pois myös muita hengenahdistuksen syitä.

Kliinisten tietojen pohjalta kehitetty KTEPH-riskilaskuri sekä EKG-löydökseen ja B-tyypin natriureettisen N-terminaalisen propeptidin (NT-proBNP) pitoisuuden perustuva KTEPH-poissulkualgoritmi vaikuttavat lupaavilta menetelmiltä etenkin peruster-

TAULUKKO 4. Kroonisen tromboembolisen pulmonaali-hypertension seulonta akuutin keuhkoembolian jälkeen (26).

Riskipisteet ¹	Pisteet
Keuhkoembolia ilman riskitekijöitä	+6 pistettä
Kilpirauhasen vajaatoiminta	+3 pistettä
Keuhkoembolian diagnoosin viive yli kaksi viikkoa	+3 pistettä
Sydämen oikean puolen dysfunktio keuhkoembolian diagnoosivaiheessa tietokonetomografiassa tai sydämen kaikukuvauksessa	+2 pistettä
Diabetes	-3 pistettä
Akuutin keuhkoembolian hoito trombolysillä tai embolektomialla	-3 pistettä
Oireet	
Rasitushengenahdistus	
Turvotukset	
Palpitaatio	
Synkopee	
Rintakipu	
Poissulkukriteerit ²	
NT-proBNP	
Oikean kammion kuormituksen aiheuttamat EKG-muutokset ³	

Riskipisteet, oireet ja poissulkukriteeristö InShape II tutkimuksesta (26)

¹Pieni riski enintään 6 pistettä ja suuri riski yli 6 pistettä

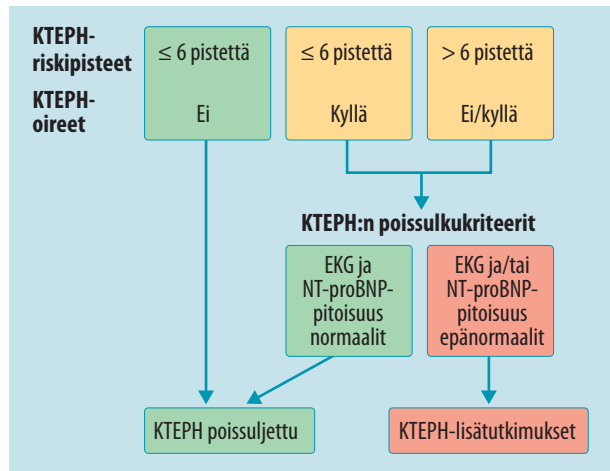
²KTEPH poissuljettu, jos molemmat kriteerit normaalit

³EKG-konfiguraatio rSR' tai rS' V1-kytkennässä, R : S > 1 ja R > 0,5 mV V1-kytkennässä tai QRS-akseli > 90°

NT-proBNP = N-terminaalinen propeptidi

veydenhuoltoon ja vaikeaoireisen KTEPH:n seulontaan (TAULUKKO 4 ja KUVA 3). Näiden yksinkertaisten ja kajoamattomien menetelmien yhdistelmän toimivuus validoitiin hiljattain etenevässä 424 akuutin keuhkoembolian sairastaneen potilaan InShape II -tutkimuksessa (26). Suuren KTEPH-riskin potilaille sekä pienen riskin oireisille potilaille tehtiin taudin poissulkututkimukset ja näistä potilaista jatkotutkimukset vain niille, joiden NT-proBNP-pitoisuus oli suurentunut tai joiden EKG:ssä havaittiin merkkejä sydämen oikean puolen kuormituksesta. Kyseinen algoritmi toimi varsin luotettavasti: 343 potilaalle (81 %) ei tehty jatkotutkimuksia, ja näistä vain yhdellä (0,29 %) todettiin KTEPH. Jatkotutkimuksiin ohjautui 81 potilasta (19 %) ja KTEPH:n ilmaantuvuus koko potilasjoukossa oli 3,1 % (26).

KUVA 3. Kroonisen tromboemبولisen pulmonaalihypertension (KTEPH) seulonta akuutin keuhkoembolian jälkeen InShape II -tutkimuksen mukaan (26). Akuutin embolian jälkeen kolmen kuukauden seurantaikäynnillä selvitetään potilaan riskipisteet ja oireet (TAULUKKO 4). Oireettomilla pienen riskin potilailla KTEPH on suurella todennäköisyydellä poissuljettu, mutta oireisilta ja kaikilta suuren riskin potilailta tutkitaan EKG ja NT-proBNP. Jatkotutkimukset tehdään niille, joilla todetaan merkit sydämen oikean puolen kuormituksesta. Algoritmi soveltuu etenkin perusterveydenhuoltoon ja vaikeaoireisen KTEPH:n seulontaan.



Hoito

KTEPH:n hoitovaihtoehtoja on nykyisin useita (TAULUKKO 5). Sopivin hoitomuoto tai hoitomuotojen yhdistelmä tulisi suunnitella kansainvälisten hoitosuosituksen mukaisesti moniammatillisessa ryhmässä, johon kuuluvat kirurgi, kardiologi, keuhkolääkäri, sydänanestesiologi, hyytymislääkäri ja radiologi. Hoitomuodon valintaan vaikuttavat taudin vaikeus, anatominen sijainti keuhkovaltimopuustossa ja potilaan toimenpideriskit (2,10,11,22).

Keuhkovaltimoiden puhdistusleikkaus on KTEPH:n ensisijainen hoitomuoto. Lääkehoito ja keuhkovaltimoiden ahtaumien pallolaajennushoito ovat vaihtoehtoja, jos potilas ei sovellu leikkaushoitoon tai jos leikkauksella ei ole saatu riittävä vastetta. Valitusta hoitolinjasta riippumatta kaikkia potilaita hoidetaan pysyvällä antikoagulaatiolääkityksellä uusien tromboemبولisten tapahtumien ehkäisemiseksi (3,6,27).

Leikkaushoito. Keuhkovaltimoiden puhdistusleikkauksessa eli pulmonaaliendarterek-

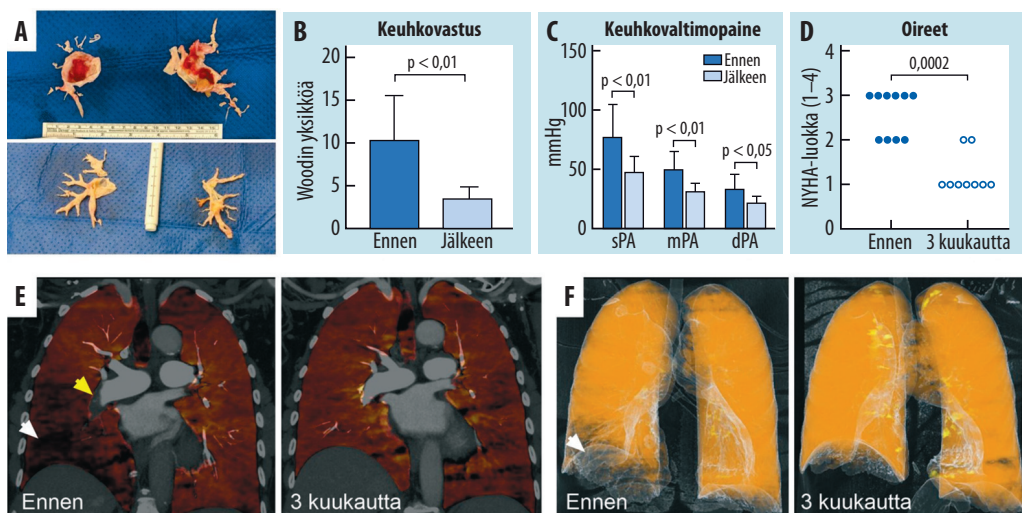
tomiassa keuhkovaltimoita ahtauttava ja tukkiva tromboemبولinen materiaali poistetaan kirurgisesti (28). Taudin anatominen sijainti vaikuttaa leikkausarvioon, sillä leikkauksella pystytään yleensä poistamaan muutokset proksimaalisemmista suonista mutta ei subsegmentitasoa pidemmältä (2,10,11,29). Leikkauksen päätökseen vaikuttavat myös potilaan muut sairaudet ja yleiskunto. Ehdottomia vasta-aiheita on niukasti, mutta iäkkään, monisairaana ja hauraana potilaan suurentunut leikkauksriski puoltaa muita hoitovaihtoehtoja. KTEPH:n eteneminen sydämen vajaatoimintaa vastaavaksi lisää leikkauksriskiä, mutta silloinkin nämä potilaat voivat hyötyä leikkauksesta (15).

Leikkaus tehdään rintalastan avauksesta (sternotomia), potilas kytketään sydän-keuhkokoneeseen ja jäädytetään 18–20-asteiseksi, pääkeuhkovaltimot avataan pitkittäin ja ahtauttava tromboemبولinen materiaali poistetaan kirurgisesti mahdollisimman kattavasti molempien keuhkovaltimoiden sisältä (28,29). Potilaan verenkierto pysäytetään tilapäisesti optimaalisten leikkauksolosuhteiden saavuttamiseksi, ja jäädytys suojaa soluja ja elimiä hapenpuutteelta (30).

Leikkauksenaikainen hoito vaatii sydänanestesiologista erityisosaamista. Myös välitön leikkauksenjälkeinen hoito on vaativaa, ja siinä tulee huomioida kyseisen potilasryhmän hoidolliset erityispiirteet (31,32). Osalle potilaista voi kehittyä hankala ohimenevä keuhkojen verenngos lisääntyneen keuhkoverenngieron takia,

TAULUKKO 5. Kroonisen tromboemبولisen pulmonaalihypertension hoito.

Antikoagulaatio	Pysyvä antikoagulaatio kaikille
Leikkaus	Kroonisten tromboemبولisten muutosten poisto
Lääkehoito	Keuhkovaltimoita laajentava lääkitys
Pallolaajennus	Keuhkovaltimoiden ahtaumien pallolaajennus



KUVA 4. Keuhkovaltimoiden puhdistusleikkauksen tulokset. Pulmonaaliendarerektomia tehtiin HUS:n Sydän- ja keuhkokeskuksesta kymmenelle kroonista tromboembolista pulmonaalihypertensiota sairastavalle potilaalle marraskuun 2020 ja syyskuun 2021 välisenä aikana. Potilasta puolet oli alle 40-vuotiaita, puolet naisia, 80 % oli aiemmin sairastanut akuutin keuhkoembolian ja 40 %:lla oli todettu hyytymisalttius. **A.** Pulmonaaliendarerektomiassa poistettua kroonista tromboembolista materiaalia. Ylemmässä kuvassa on pääkeuhkovaltimotasolta alkava tauti, jossa on mukana myös tuoretta tromboosia, alemmassa lohokotasolta alkava tauti, jossa on pelkästään kroonista tromboembolista kudosta. **B–D.** Pulmonaaliendarerektomia vähensi keuhkovastusta ja keuhkovaltimopainetta sekä potilaiden oireita kolmen kuukauden

kuluttua leikkauksesta. **E.** Kaksoisenergiatekniikalla tehty tietokonetomografia. Ennen leikkausta havaitaan oikealla pääkeuhkovaltimotasolta alkava krooninen tromboembolia (keltainen nuoli) ja oikeaan alalohkoon painottuvat keuhkojen perfuusiopuutokset (valkoinen nuoli). Leikkauksen jälkeen tromboemboliset muutokset olivat hävinneet ja keuhkoperfuusio normaalistunut. Perfuusoituva kudos näkyy punaisena. **F.** Keuhkoperfuusiokartan kolmiulotteinen rekonstruktio. Perfuusoituva keuhko näkyy oranssina. Keskiarvo ja keskihajonta, ryhmien välinen vertailu: Studentin testi (B ja C) ja Mann–Whitneyn testi (D).

dPA = diastolinen keuhkovaltimopaine, mPA = keuhkovaltimon keskipaine, NYHA = New York Heart Association, sPA = systolinen keuhkovaltimopaine

joten tulee välttää liiallista inotrooppista tukea ja huolehtia negatiivisesta nestetasapainosta.

Keuhkoverenkiertoon vaikuttavien tekijöiden optimoiminen on tärkeää sydämen oikean puolen kuormituksen välttämiseksi (31,32). Asianmukainen antikoagulaatiolääkitys aloitetaan varhain, ja siinä huomioidaan potilaiden hyytymisalttius sekä toisaalta myös tuoreen leikkauksen aiheuttama verenvuotoriski (3,20,32). Antikoagulaationa käytetään fraktioimatonta hepariinia leikkauksessa ja pienimolekyylistä hepariinia (LMWH) leikkauksen jälkeen.

Pulmonaaliendarerektomian tulokset ovat nykyään erittäin hyvät (10,11,33,34). Leikkaushoitoa pidetään onnistuneena, kun sairaalakuolleisuus on alle 5 %, kolmen vuoden elossaolo-osuus yli 90 % ja potilaiden oireisto ja elämänlaatu paranevat (11). Leikkaukseen

liittyvä kuolleisuus on pienentynyt muutamaan prosenttiin, ja hyviä pitkäaikaistuloksia on kertynyt varsinkin suurista keskuksista (33–36). Leikkauksen jälkeen koholle jäänyt keuhkovaltimopaine vaikuttaa haitallisesti ennusteeseen (35,36). Näille potilaille voidaan harkita lääketai pallolaajennushoitoja. Jos KTEPH uusiutuu onnistuneen pulmonaaliendarerektomian jälkeen, voidaan valikoiduissa tapauksissa harkita uusintaleikkausta (11).

Suomessa pulmonaaliendarerektomioiden tekemisen tausta on pitkä (37). Pulmonaaliendarerektomiat on aloitettu uudestaan Meilahden sairaalassa muutaman vuoden tauon jälkeen ja viimeksi kuluneen vuoden aikana on leikattu kymmenen potilasta (KUVA 4).

Pallolaajennus. Keuhkovaltimoiden verenkiertoa voidaan parantaa myös pallolaajennuksilla (38). Toimenpiteessä keuhkovaltimot

Ydinasiat

- ▶ Krooninen tromboembolinen pulmonaalihypertensio (KTEPH) on vaikea akuutin keuhkoveritulpan komplikaatio.
- ▶ KTEPH:n yleisin oire on hengenahdistus, ja tauti saattaa edetä vaikeaan sydämen oikean puolen vajaatoimintaan.
- ▶ Diagnoosi varmennetaan ja hoito suunnitellaan erikoissairaanhoidossa, ja kaikille potilaille aloitetaan pysyvä ja tehokas antikoagulaatiohoito.
- ▶ KTEPH:n ensisijainen hoito on leikkaus, jonka vaihtoehtoja ovat pallolaajennus tai lääkehoito.

katetroidaan reisilaskimon kautta, ahtautuneet tai tukkeutuneet haarat langoitetaan sepelvaltimotoimenpiteissä käytettävillä vaijereilla ja valtimot avataan pallokatetreilla. Ahtautuneita keuhkovaltimoita täytyy hoitaa useammassa istunnossa, koska laajennuskohteita on yleensä runsaasti ja varjoaineen kulutuksessa tulee huomioida munuaisvaurion riski. Toimenpiteeseen liittyy myös verisuonivaurion mahdollisuus. Nykytekniikoilla pallolaajennukset ovat kuitenkin turvallisia pallolaajennushoitoon keskittyvissä osaamiskeskuksissa, ja rekisteritutkimusten perusteella tulokset ovat paremmat kuin keuhkovaltimoihin suunnatun lääkehoidon (39). Keuhkovaltimoiden pallolaajennuksia on tehty Suomessa viime vuosina sekä Helsingissä että Turussa.

Lääkehoito. KTEPH:n lääkehoito voidaan jakaa antikoagulaatioon, keuhkovaltimoihin vaikuttavaan lääkehoitoon ja tukihoidon. Keuhkovaltimoita laajentavana hoitona käytetään pulmonaalierteriahypertensioon kehitettyjä lääkkeitä (10,11). Käytävissä on kolmen eri linjan lääkkeitä: fosfodiesterasi 5:n estäjiä, endoteliinireseptorin salpaajia ja prostasykliini-johdoksia. Fosfodiesterasi 5:n estäjät vaikuttavat typpioksidien kautta keuhkovaltimoiden silealihassoluissa. Samaa reittiä vaikuttaa liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattori riosiguatti, jolla on Suomessa myös virallinen

käyttöaihe KTEPH:n hoidossa. Eri linjojen lääkkeitä voidaan yhdistää kaksois- tai kolmois-yhdistelmähoidoiksi.

Pysyvä antikoagulaatio on olennainen osa KTEPH-potilaan hoitoa riippumatta valituista muista hoidoista (10,11). Antikoagulanteista käytössä ovat edelleen varfariini ja LMWH tai harvoin fondaparinuksi. INR-seurannan tulee olla aukotonta, ja potilaan varfariinihoidon onnistuminen on tärkeää. Jos potilaalla on erityinen tromboositaipumus tai ilmenee tuoretta embolisaatiota asianmukaisesta antikoagulaatiosta huolimatta, voidaan harkita asetyylisalisyylihapon liittämistä lääkitykseen niin, että vuotoriskit huomioidaan. Potilaat saattavat hyötyä myös statiinihoidosta tromboembolisten tapahtumien ehkäisemiseksi (40). Puutteellisen näytön vuoksi uusia suoria antikoagulantteja käytetään vain erikoistapauksissa. Tuoreessa rekisteritutkimuksessa niillä hoidetuilla potilailla oli selvästi enemmän uusia tromboembolisia tapahtumia pulmonaalienterectomian jälkeen kuin varfariinilla hoidetuilla (41). Lisäksi hoitoa suorilla antikoagulanteilla ei suositella KTEPH-potilaille, joilla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä (11).

KTEPH:n tukihoidon perustuu pitkälti sydämen oikean puolen vajaatoiminnan hoitoon diureeteilla sekä suola- ja nesterajoituksella.

Lopuksi

KTEPH:n luonnollinen kulku on huonoennusteinen, mutta tautiin on nykyään tarjolla useita hoitomuotoja. Leikkauksen soveltuvan potilaan ensisijainen hoito on pulmonaalienterectomia, mutta pallolaajennus ja lääkehoito ovat hyviä vaihtoehtoja, jos leikkaus ei tule kyseeseen. Leikkaukset on Suomessa keskitetty HUS:n Sydän- ja keuhkokeskukseen, jossa moniammatillinen asiantuntijaryhmä kartoittaa potilaiden soveltuvuuden eri hoitomuotoihin kansainvälisten hoitokäytäntöjen mukaisesti.

Jotta sopivin hoito voitaisiin viiveettä tarjota mahdollisimman monelle, toivomme varhaisia yhteydenottoja KTEPH-potilaista HUS:n pulmonaalihypertensiopoliklinikkaan. Lääkehoito onnistuu kaikissa yliopistosairaalapiireissä, ja pallolaajennushoitoakin voidaan yhä enem-

män toteuttaa Suomen yliopistosairaloissa. KTEPH on todennäköisesti alidiagnosoitu. Sen varhainen hoito on tehokkainta, joten on

tärkeää, että tautia osataan epäillä ajoissa pitkityneen hengenahdistuksen aiheuttajaksi. ■

ANTTI NYKÄNEN, LT, dosentti, erikoislääkäri, sydän- ja rintaelinkirurgia

HUS, Sydän- ja keuhkokeskus

JUSSI ROPPONEN, LT, erikoislääkäri, sydän- ja rintaelinkirurgia

HUS, Sydän- ja keuhkokeskus

MARKKU PENTIKÄINEN, LKT, dosentti, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri

HUS, Sydän- ja keuhkokeskus

MAIJA HALME, dosentti, osastonylilääkäri, keuhkosairaudet

HUS, Sydän- ja keuhkokeskus

MIKKO LAX, LL, osastonlääkäri, anesthesiologia ja tehohoito

HYKS, leikkaussalit, teho- ja kivunhoito

ANNE RISTIKANKARE, LT, apulaisylilääkäri, anesthesiologia ja tehohoito

HYKS, leikkaussalit, teho- ja kivunhoito

KIRSI VOLMONEN, LL, thoraxradiologian erikoislääkäri

HUS, Kuvantaminen

RISTO KESÄVUORI, LT, radiologian erikoistuva lääkäri

HUS, Kuvantaminen

RIITTA LASSILA, professori, osastonylilääkäri, sisätaudit

HUS, Hyytymishäiriöyksikkö, Hematologian klinikka, Syöpäkeskus

TATU JUVONEN, LT, ylilääkäri ja linjajohtaja, sydänkirurgia

HUS, Sydän- ja keuhkokeskus

VASTUUTOIMITTAJA

Jussi Naukkarinen

SIDONNAISUUDET

Antti Nykänen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Luentopalkkio Janssen-Cilag Oy)

Jussi Ropponen: Ei sidonnaisuuksia

Markku Pentikäinen: Apuraha (Janssen), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Medafcon, Nordic Infucare, Novartis, Pfizer, Vifor Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD), muut sidonnaisuudet (Orion)

Maija Halme: Ei sidonnaisuuksia

Mikko Lax: Ei sidonnaisuuksia

Anne Ristikankare: Ei sidonnaisuuksia

Kirsi Volmonen: Luottamustoimet (Suomen thoraxradiologiyhdistys)

Risto Kesävuori: Ei sidonnaisuuksia

Riitta Lassila: Apuraha (SOBI), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Roche, Novo Nordisk, Bayer, Boehringer Ingelheim, Alexion, CSL Behring, SOBI), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, CSL Behring), luottamustoimet (Veritautien tutkimussäätiö, Thrombosis Research -lehti, Haemophilia-lehti)

Tatu Juvonen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Kerr KM, Elliott CG, Chin K, ym. Results from the united states chronic thromboembolic pulmonary hypertension registry: enrollment characteristics and 1-year follow-up. *Chest* 2021;160:1822–31.
2. Matusov Y, Singh I, Yu YR, ym. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the bedside. *Curr Cardiol Rep* 2021;23:147.
3. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, ym. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (cteph): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–81.
4. Quadery SR, Swift AJ, Billings CG, ym. The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018;52:1800589.
5. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, ym. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151–8.
6. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV, ym. Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the european cteph registry. *Eur Respir J* 2018;52:1801687.
7. Zhang M, Wang N, Zhai Z, ym. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis* 2018;10:4751–63.
8. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, ym. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–64.
9. Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ, ym. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev* 2017;26:160121.
10. de Perrot M, Gopalan D, Jenkins D, ym. Evaluation and management of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension - consensus statement from the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2021;40:1301–26.
11. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, ym. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021;57:2002828.
12. Tufano A, Rendina D, Abate V, ym. Venous thromboembolism in covid-19 compared to non-covid-19 cohorts: a systematic review with meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10:4925.
13. Newman J, Boubriak I, Jenkins D, ym. Rising covid-19 related acute pulmonary emboli but falling national chronic thromboembolic pulmonary hypertension referrals from a large national dataset. *ERJ Open Research* 2021;7:431–2021.
14. Alba GA, Atri D, Darbha S, ym. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the bench. *Curr Cardiol Rep* 2021;23:141.
15. de Perrot M, Thenganatt J, McRae K, ym. Pulmonary endarterectomy in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:369–75.
16. Dorfmüller P, Günther S, Ghigna MR, ym. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014;44:1275–88.
17. Miao R, Dong X, Gong J, ym. Cell landscape atlas for patients with chronic throm-

- boembolic pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy constructed using single-cell rna sequencing. *Aging* 2021;13:16485–99.
18. Bochenek ML, Rosinus NS, Lankeit M, ym. From thrombosis to fibrosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2017;117:769–83.
 19. Bochenek ML, Leidinger C, Rosinus NS, ym. Activated endothelial tgfbeta1 signaling promotes venous thrombus nonresolution in mice via endothelin-1: potential role for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Res* 2020;126:162–81.
 20. Nykänen AI, Selby R, McRae KM, ym. Pseudo heparin resistance after pulmonary endarterectomy: role of thrombus production of factor VIII. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2022;34:315–23.
 21. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, ym. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*, julkaistu verkossa 26.8.2022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
 22. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, ym. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ers): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;41:543–603.
 23. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, ym. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the fleischner society. *Radiology* 2021;298:531–49.
 24. Dong C, Zhou M, Liu D, ym. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0126985.
 25. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, ym. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Resp J* 2014;44:1635–45.
 26. Boon G, Ende-Verhaar YM, Bavalia R, ym. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax* 2021;76:1002–9.
 27. Al-Otaibi M, Vaidya A, Vaidya A, ym. May-thurner anatomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an important clinical association. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:1940–6.
 28. de Perrot M, Donahoe L. Pulmonary thromboendarterectomy: how I teach it. *Ann Thorac Surg* 2018;106:945–50.
 29. Madani M, Mayer E, Fadel E, ym. Pulmonary endarterectomy. Patient selection, technical challenges, and outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13 Suppl 3:S240–7.
 30. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, ym. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (peacog): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1379–87.
 31. Ng O, Gimenez-Mila M, Jenkins DP, ym. Perioperative management of pulmonary endarterectomy-perspective from the uk national health service. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:3101–9.
 32. Banks DA, Pretorius GV, Kerr KM, ym. Pulmonary endarterectomy: part II. Operation, anesthetic management, and postoperative care. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;18:331–40.
 33. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, ym. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97–103.
 34. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, ym. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016;133:859–71.
 35. Miyahara S, Schroder TA, Wilkens H, ym. Long-term outcomes after pulmonary endarterectomy in 499 patients over a 20-year period. *Ann Thorac Surg* 2021;111:1585–92.
 36. Cannon JE, Su L, Kiely DG, ym. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the united kingdom national cohort. *Circulation* 2016;133:1761–71.
 37. Luosto R, Mattila T, Kukkonen S, ym. Keuhkovaltimon tromboendarterektomia pulmonaalihypertension hoidossa. *Duodecim* 1992;108:1403.
 38. Coghlan JG, Rothman AM, Hoole SP. Balloon pulmonary angioplasty: state of the art. *Interv Cardiol* 2020;16:e02.
 39. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, ym. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH registry. *ERJ Open Res* 2021;7:850–2020.
 40. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2017;4:e83–93.
 41. Bunclark K, Newnham M, Chiu YD, ym. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2020;18:114–22.