

Arteriell Pulmonell Hypertension

Vårdprogram vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset
av Bengt Rundqvist Öl. Med.Dr., Kardiologi

I samarbete med Claes-Håkan Bergh, Doc. Öl., Kardiologi
Gunnar Mårtensson, Doc.Öl., Lungmedicin, Folke Nilsson, Prof. Öl.
Thoraxkirurgi, Egidija Sakiniene, Specialistläkare, Med.Dr., Reumatologi, Hans
Carlsten Prof. Öl. Reumatologi.

Introduktion	3
Definition och klassifikation	3
Tabell 1	4
Patofysiologi vid arteriell pulmonell hypertension	5
Incidens	7
Prognos	8
Diagnos och utredning	12
Ekokardiografi	14
Hjärtkateterisering	15
Behandling	16
Farmakologisk	16
Antikoagulation	16
Calciumkanalblockad	17
Prostacyclin infusionsbehandling	17
Indikation för kronisk epoprostenol (FLOLAN [®]) behandling	19
Dubbellungtransplantation	21
Kontroll och uppföljning	21
Nya behandlingsmetoder	22
Prostacyclinanaloger	22
Iloprost	22
Beraprost	23
Treprostinil	24
Andra kärldilaterare	25
Endothelinblockad	25
Sildenafil	27
Sammanfattning och konklusion	28
Referenser	30

Introduktion

Syftet med detta vårdprogram är att ge en översikt över den på senare år snabbt växande kunskapen om detta ovanliga och allvarliga sjukdomstillstånd. Ökad kunskap om patofysiologiska mekanismer vid pulmonell hypertension har gett upphov till ett flertal nya behandlingsmöjligheter.

Före 1999 hade ingen randomiserad placebokontrollerad klinisk studie genomförts vid pulmonell hypertension; emellertid, sedan år 2000 har det nu avslutats inte mindre än 6 randomiserade, placebo-kontrollerade kliniska studier. Dessa studier, och andra pågående, får betydande konsekvenser för den farmakologiska behandlingen vid denna invalidiserande och dödliga sjukdom. Vidare har det ökade internationella samarbetet kring pulmonell hypertension givit upphov till mer enhetlig klassifikation, utredning och handläggning vilket även redovisas i vårdprogrammet.

Definition och klassifikation

Pulmonell hypertension föreligger vid ett medeltryck i Arteria Pulmonalis >25 mmHg i vila eller >30 mmHg under arbete. En tryckökning i lilla kretsloppet kan orsakas av flera olika sjukdomstillstånd både i lungkärlobädden per se eller sekundärt till patologiska förändringar i andra organ och vävnader. Intill nyligen indelades pulmonell hypertension grovt i primär respektive sekundär pulmonell hypertension. Mot bakgrund av ökad kunskap om patofysiologin vid pulmonell hypertension anordnades ett världssymposium av WHO 1998 i syfte att bland annat uppdatera nomenklaturen för denna sjukdom. Man enades då om en ny klassifikation och ffa betonades att termen Arteriell Pulmonell Hypertension borde tillämpas på en grupp sjukdomar där patologiska förändringar främst engagerar lungkärlobädden på artärsidan. Denna grupp anses ha en patofysiologi som till stor del är gemensam med primär pulmonell hypertension. Detta vårdprogram berör i första hand arteriell pulmonell hypertension då denna grupp, trots heterogen etiologi, har gemensamma nämnare även avseende klinik, prognos och patologi. Det är även inom denna grupp där kunskap och behandlingsmöjligheter har ökat markant under senare år.

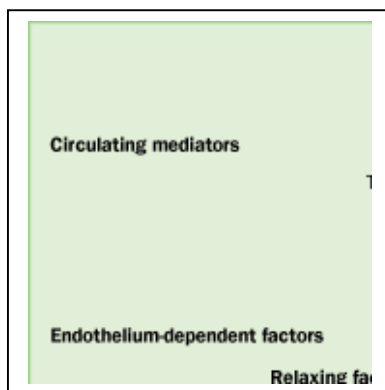
Tabell 1

Klassifikation enligt WHO

1. Pulmonell Arteriell Hypertension
 - 1.1 primär pulmonell hypertension
 - a) sporadisk
 - b) familjär
 - 1.2 relaterad till
 - a) collagenos (autoimmun systemsjukdom)
 - b) kongenitala system till pulmonell shuntar
 - c) portal hypertension
 - d) HIV infektion
 - e) farmaka/toxiner
 - f) kvarstående pulmonell hypertension hos nyfödda
2. Pulmonell venös hypertension
 - 2.2 sjukdom i vänster kammare el förmak
 - 2.3 vänstersidig hjärtklaffsjukdom
 - 2.4 kompression av centrala pulmonalvener
 - 2.5 pulmonell veno-ocklusiv sjukdom
3. Pulmonell hypertension associerad med sjukdomar i respirationssystemet och/eller hypoxaemi
 - 3.1 kronisk obstruktiv lungsjukdom
 - 3.2 interstitiell lungsjukdom
 - 3.3 sömnapne-syndrom
4. Pulmonell hypertension orsakad av kronisk tromboembolism
 - 4.1 tromboembolisk obstruktion av proximala lungartärer
 - 4.2 obstruktion av distala lungartärer

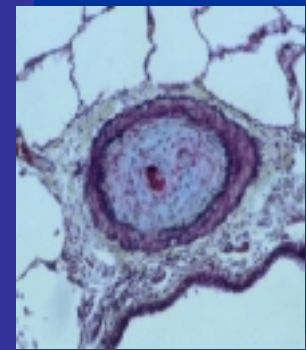
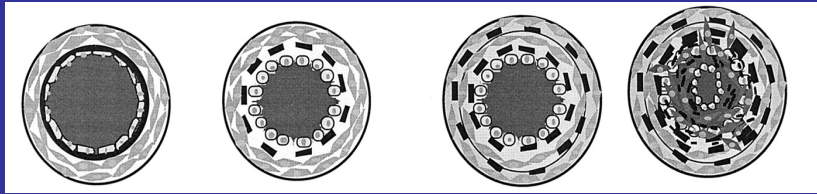
Patofysiologi vid arteriell pulmonell hypertension

Pulmonell arteriell hypertension karaktäriseras av en tilltagande obliteration av lungkärletsbädden vilket leder till progressiv högerkammarsvikt och död i de flesta fall. Vid pulmonell arteriell hypertension föreligger endoteldysfunktion som ger upphov till vasokonstriktion och försämrade vasodilatation. Syntesen av vasodilaterande kväveoxid (NO) och prostacyclin från endotelceller är sänkt vid pulmonell hypertension sekundärt till minskat uttryck av NO-syntetas och prostacyclin-syntetas. Produktion av endothelin, en potent vasokonstriktor och mitogen, är ökad vid pulmonell hypertension. Plasma nivåer av endothelin har även visats korrelera med prognosen. Ökad produktion av endothelin och minskad produktion av NO och prostacyclin anses inte endast ha betydelse för käriltonus utan även för vaskulär remodelering (figur 1).

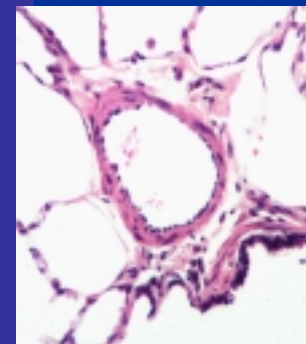


Figur 1. Schematisk illustration av interaktionen mellan endotelceller och glatta muskelceller i kärlvägg och cirkulerande vasoaktiva substanser som har betydelse för käriltonus och vaskulär remodelering i lungkärletsbädden.

Mediaförtjockning genom hypertofi och hyperplasi av glatta muskelceller, muskularisering av distala kärl genom proliferation, differentiering av fibroblaster och pericyter bidrar till försämrade mikrocirkulation och tryckökning i lungcirkulationen. Vidare föreligger även förändringar i adventitia med fibroblastproliferation och deposition av extracellulär matrix som collagen och elastin. Andra histopatologiska förändringar, som plexiforma lesioner, fibros av intima, fibrinoid nekros, trombos och arterit ses mer sällan men förekommer vid flera former av arteriell pulmonell hypertension (figur 2,3).



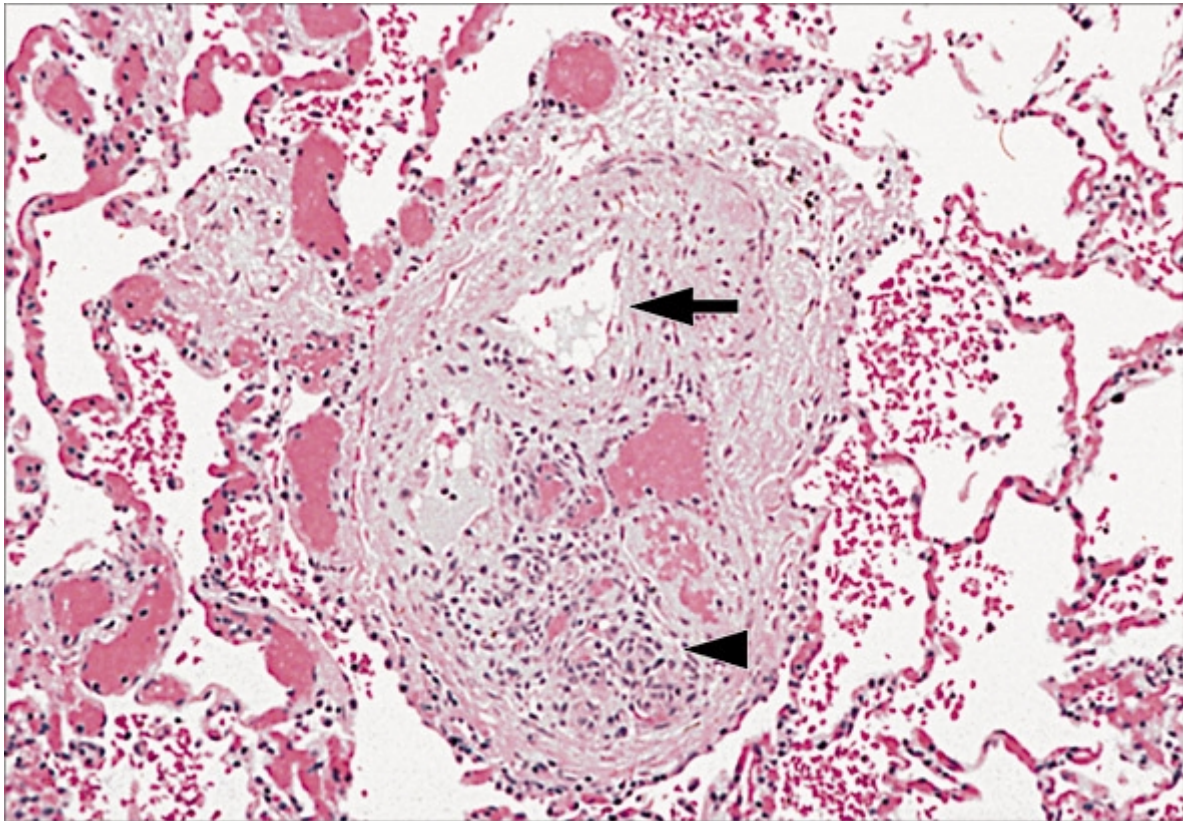
PPH



normal

- Vasokonstriktion
- Mediaförtjockning hypertrofi, hyperplasi glatta muskelceller
- Proliferation av fibroblaster
- Deposition kollagen, elasatin
- Mikrotrombos, nekros, inflammation

Figur 2. Överst illustreras schematiskt progressiva kärlförändringar i lungartär vid arteriell pulmonell hypertension. Till höger visas histologiskt tvärsnitt av normal lungartär jämfört med lungartär från en patient med primär pulmonell hypertension (PPH).



Figur 3. Typiska histopatologiska förändringar vid arteriell pulmonell hypertension; Pulmonalartär med uttalad försnävning av lumen (pil) genom hypertrofi av glatta muskelfceller och intima-proliferation. En karaktäristisk plexiform lesion ses även (pilspets).

Nyligen publicerade studier har identifierat mutationer i BMPR-II (bone morphogenetic protein receptor) hos patienter med familjär pulmonell hypertension. Denna proteinreceptor tillhör familjen "transforming growth factor receptor". Dysfunktion av denna receptor är associerad med en patologisk proliferation av pulmonella vaskulära celler, vilket ger ytterligare stöd för uppfattningen att cellproliferation i lungkärlen är en viktig patofysiologisk mekanism vid pulmonell hypertension.

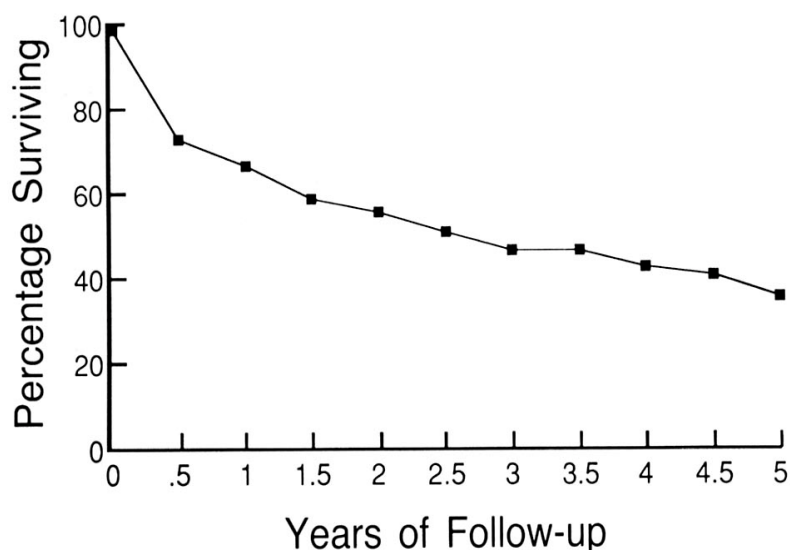
Incidens

Primär pulmonell hypertension har en skattad incidens som är ca 1-2 fall per miljon invånare i USA och Europa. Sjukdomen drabbar alla åldrar men de flesta kvinnor insjuknar i 20-30 årsåldern och män drabbas främst i 30-40 årsåldern. Incidensen är dubbelt så hög för kvinnor jämfört med män. Familjär primär pulmonell hypertension utgör ca 6-7 %. I Tyskland uppskattas ca 10.000 - 20.000 dödsfall årligen orsakas av pulmonell hypertension. Flera autoimmuna systemsjukdomar är associerade med pulmonell hypertension. Vid sklerodermi är pulmonell hypertension vanlig, 10-50 %, och pulmonell hypertension anses

vara den vanligaste dödsorsaken hos dessa patienter. Även vid SLE finns en signifikant association med pulmonell hypertension. I Västra Götaland är prevalensen av sklerodermi ca 100 fall och för SLE ca 200-250 fall. Incidensen vid övrig arteriell pulmonell hypertension är mindre känd. Vid enheten för hjärt-lungtransplantation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, utreds årligen ca 30 patienter med pulmonell hypertension.

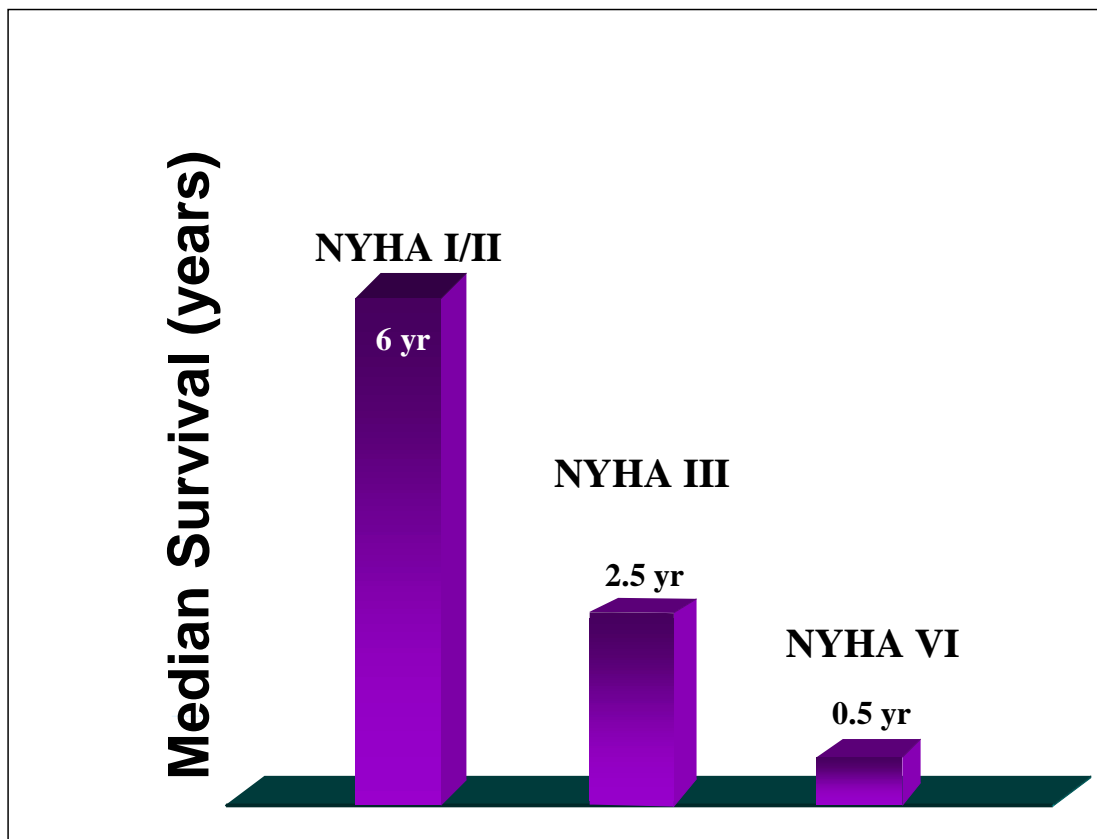
Prognos

Prognosen vid pulmonell hypertension är allvarlig med en medianöverlevnad på endast 2.8 år³.



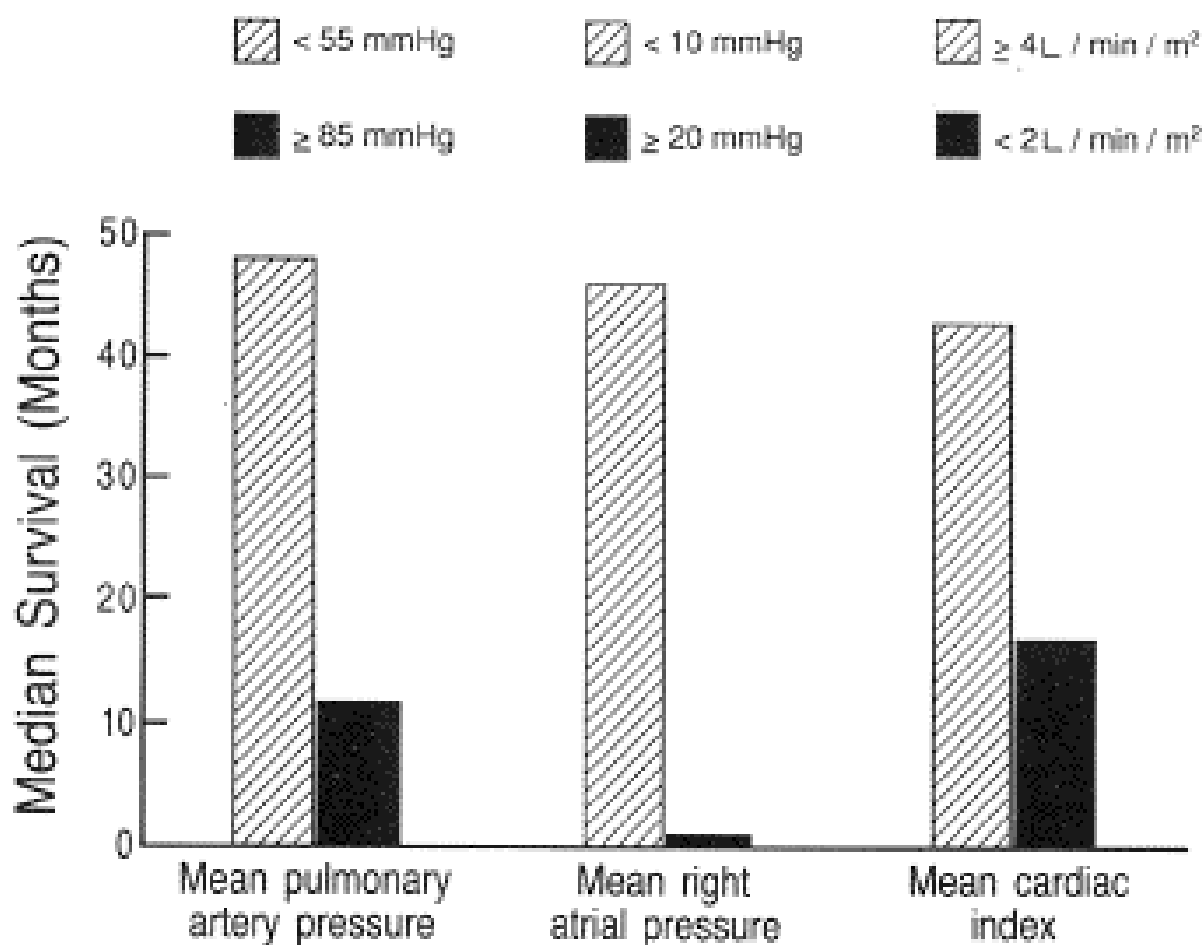
Figur 4. Procentuell överlevnad över tid från en nationell prospektiv populationsstudie i USA inkluderande 194 patienter med primär pulmonell hypertension. Andel överlevande vid 1, 3 och 5 år är 68%, 48% respektive 34%. (D'Alonso et al. *Annals of Internal Medicine*, Vol 115; No 5; Sept. 1991)

Mortaliteten vid primär pulmonell hypertension är starkt relaterad till funktionsklass och hemodynamiska variabler. (Figur 4, 5)



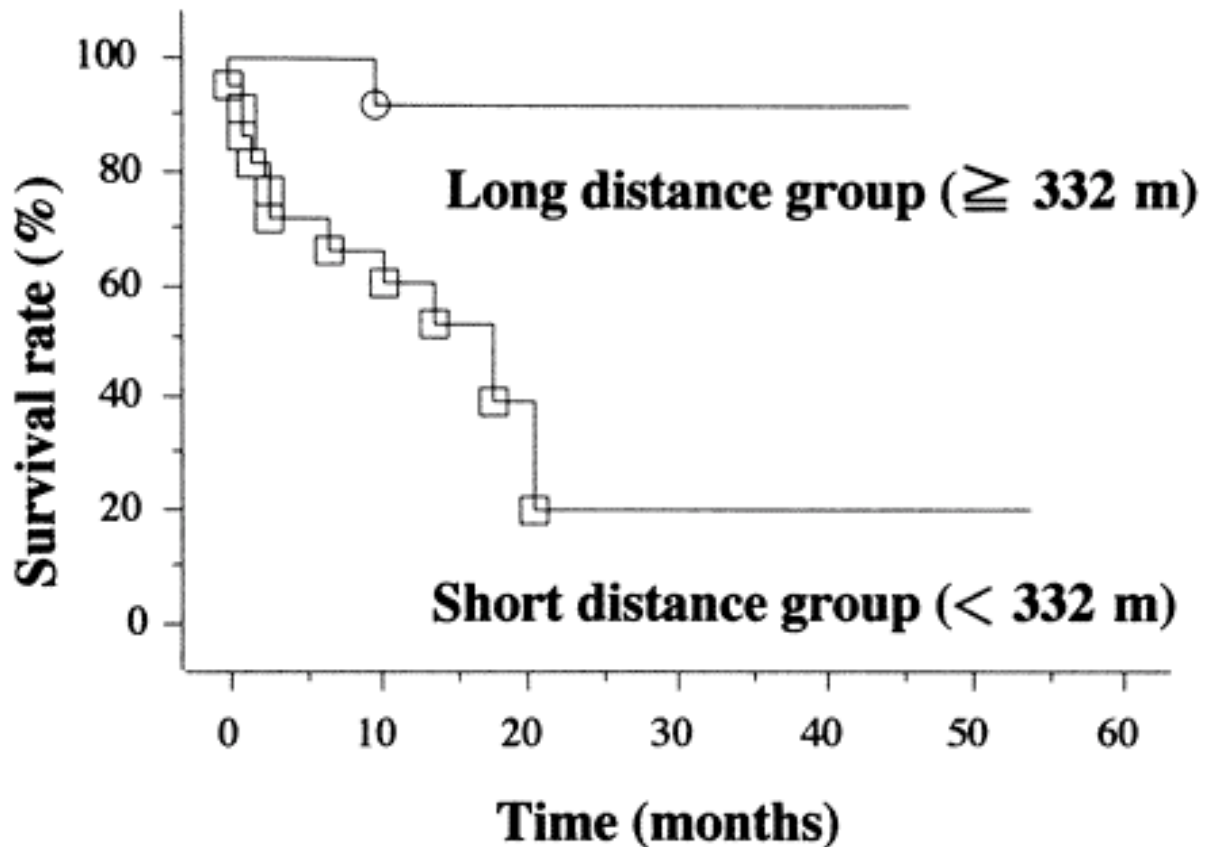
Figur 5. Överlevnad i relation till funktionsklass enligt New York Heart Association. (D'Alonso et al. Annals of Internal Medicine 1991)

Vid tecken på högerkammarsvikt, klinisk eller hemodynamisk, är prognosen dyster med en medianöverlevnad som är mindre än 12 månader. (Figur 5)



Figur 6. Medianöverlevnad i månader hos patienter med primär pulmonell hypertension i relation till hemodynamiska variabler. (D'Alonso et al. Annals of Internal Medicine 1991)

En viktig non-invasiv prognostisk prediktor är gångsträcka mätt under 6 min (figur 6). Denna metod utförs så att patienten går i sin egen gångtakt inklusive eventuella pauser. Testets enkelhet och prediktiva värde har medfört att det ingår som rutinmetod vid utredning och uppföljning av patienter med pulmonell hypertension.



Figur 7. Kaplan-Meier överlevnadskuror i förhållande till gångsträckans medianvärde under 6 minuter hos patienter med primär pulmonell hypertension. Patienter med en gångsträcka <332 m hade en signifikant lägre överlevnad visavi gruppen med längre gångsträcka. (Miyamoto et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med., Volume 161, Number 2, February 2000, 487-492)

Även bestämning av maximalt syrgasupptag vid konventionellt cykelergometer-test med minutstegsbelastning kan vara av värde för att identifiera patienter med markant ökad dödlighet.

Ett maximalt syrgasupptag < 10ml/kg/min och/eller en maximal systolisk blodtrycks-stegring <120 mmHg under arbete anses förenat med en försämrad prognos.

Diagnos och utredning

I en större populationsstudie vid National Institutes of Health, USA, var den genomsnittliga tiden från symptomdebut till diagnos mer än 2 år. Den låga incidensen och den initialt ospecifika symptomatologin bidrar till detta.

De vanligaste symptomen vid primär pulmonell hypertension framgår av tabell 2.

Tabell 2.

	Initiala symptom	Vid specialistklinik
Ansträngningsutlöst Dyspné	60%	98%
Trötthet	20%	73%
Bröstsmärta	7%	47%
Svimningkänsla-synkope	12%	41%
Benödem	3%	37%
Palpitationer	5%	33%
Raynaud´s fenomen	10%	

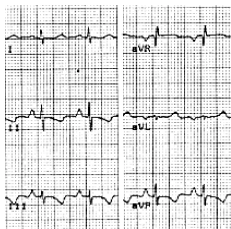
Som framgår av tabellen hinner mer än en 1/3 av patienterna utveckla tecken på högerkammarsvikt (ödem) innan diagnos och behandling kan ges.

Den initiala utredningen vid ovanstående symptomatologi innefattar:

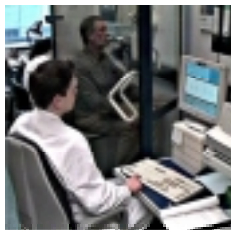
EKG, hjärt-lungröntgen, spirometri med bestämning av CO-diffusionskapacitet, pulsoximetri/blodgasanalys samt ekokardiografi med Doppler.



Hjärt/lungröntgen; prominent pulmonalis huvudstam, stora hiluskärl, gleshet av perifera kärl. Normal i endast ca 6% vid PPH.



ECG; patologiskt i 80-90%; högerställd ellaxel högerkammarrhypertrofi, grenblock. Normalt EKG utesluter inte pulmonell hypertension

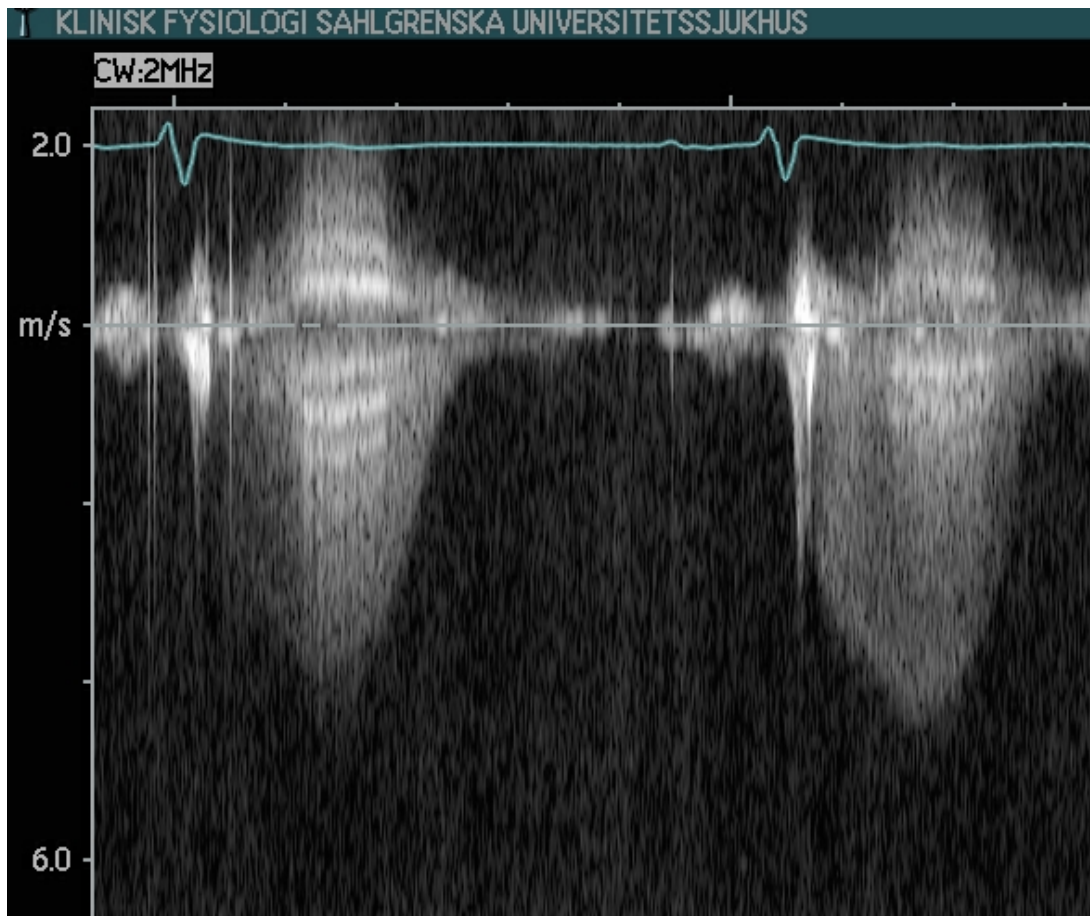


Spirometri; kan visa mild obstruktiv eller restriktiv bild och något sänkt CO diff. Helt normalt utfall förekommer

Vanligen, men inte nödvändigtvis ger ovanstående utredning misstanke om att pulmonell hypertension föreligger.

Ekokardiografi

Denna undersökning är grundläggande vid utredning av symptom förenliga med pulmonell hypertension. Här upptäcks den vanligaste orsaken till pulmonell hypertension som utgörs av primär hjärtsjukdom i form av klaffel eller vänsterkammersvikt. Vidare avslöjas även de flesta shuntvitier. I de flesta fall kan även det systoliska lungartärtrycket indirekt skattas genom dopplermätning av flödeshastigheter av det trikuspidalklaffläckage som ofta förekommer vid en tryckökning i lilla kretsloppet (Figur 7).



Figur 8. Kontinuerlig dopplerregistrering av flödeshastigheter, 4m/s, över tricuspidalis, motsvarande en tryckgradient på ca 70 mmHg i lilla kretsloppet.

Därutöver identifieras förändringar som inger misstanke om pulmonell hypertension såsom dilatation och hypertrofi av högerkammare, avplanat kammareseptum eller ett kammareseptum med paradoxal rörlighet.

Då pulmonell hypertension föreligger vid ekodoppler undersökning kartläggs den bakomliggande orsaken utifrån klassifikationen enligt WHO.

Perfusion/ventilationsscintigrafi alternativt **spiral-CT** utförs som screening för eventuell tromboembolism. Om dessa undersökningar inte är konklusiva, bör **pulmonalisangiografi** utföras.

Vid misstanke om interstitiell lungsjukdom görs **thorakal HRCT**. Denna underökning identifierar även obstruktion av lungkretsloppets venösa avflöde, dvs andra former av venös pulmonell hypertension som inte är relaterad till hjärtsjukdom som t.ex. venoocklusiv sjukdom.

Missänkt sömnapnesyndrom utreds med **nattlig pulsoximetri** och respirationsmätning.

Vidare bör blodprover analyseras avseende system- och leversjukdom (portal pulmonell hypertension) och HIV. (Anti DNA, ANF, cardiolipinantikroppar, RA-faktor)

Vid misstänkt portal hypertension utförs dopplerundersökning av vena portae.

Således utifrån sjukhistoria, non-invasiva underökningar och blodprovstagnung, undersökningsmetoder som är tillgängliga vid de flesta sjukhus, kan en signifikant tryckstegring i lilla kretsloppet upptäckas och den underliggande sjukdomen i förekommande fall diagnostiseras.

Då ingen orsak till den pulmonella hypertensionen identifierats blir diagnosen primär pulmonell hypertension.

Vid pulmonell arteriell hypertension utförs även en högersidig hjärkateterisering.

Hjärkateterisering

Hjärkateterisering görs för att säkerställa diagnosen och kvantifiera graden av pulmonell hypertension då dopplerskattning i många fall underskattar trycket i lilla kretsloppet vid svårare pulmonell hypertension. Vidare erhålls viktig prognostisk information genom mätning av högersidiga fyllnadstryck, hjärtminutvolym och syrgasmättnad i lungartär. Dessa mått avspeglar förekomsten av högerkammarsvikt vilket har stor betydelse för val av behandling.

Därutöver avslöjas de flesta fall av venös pulmonell hypertension genom förekomst av förhöjt inkilningstryck i lungartär (wedgetryck).

Även signifikanta hjärtshuntar diagnostiseras vid kateteriseringen.

I samband med hjärkateteriseringen utförs även ett farmakologiskt sk. dilatationstest med kortverkande kärldilaterare såsom prostacyclin iv, adenosine iv eller NO inhalation för att värdera graden av reversibilitet av tryckökningen i lungcirkulationen. Resultatet här är till hjälp vid val av behandlingsstrategi. En reduktion >30 % av medeltrycket i lungartär eller pulmonell vaskulär resistans definierar ett positivt test.

Ett **6 minuters gångprov** utförs då arteriell pulmonell hypertension har fastställts. Detta ger information om funktionsnivå och prognos. Vidare används gångprovet som led i uppföljning och utvärdering av behandlingseffekter. Vid gångprovet mäts även arteriell syrgasmättnad med pulsoximetri.

En fullständig utredning enligt ovan är en förutsättning för att kunna ge patienten den bästa behandlingen.

Behandling

Farmakologisk

Den kroniska farmakologiska behandlingens syfte är att reducera vasokonstriktionen i lungkärlsbädden, åstadkomma regress av vaskulär remodelering samt förebygga trombos och därmed förbättra patientens symptom och prognos.

Antikoagulation

Histopatologiska undersökningar av arteriell pulmonell hypertension visar förekomst av trombos i perifera lungartärer. Vidare föreligger biokemiska förändringar som tyder på en ökad koagulationsaktivitet vid pulmonell hypertension. Prospektiva randomiserade eller placebokontrollerade studier saknas men en retrospektiv studie har visat bättre överlevnad hos patienter med antikoagulationsbehandling jämfört med en grupp utan denna terapi. I en prospektiv studie avseende calciumkanalblockad analyserades även överlevnad i relation till förekomsten av behandling med antikoagulation. Även i denna studie förelåg lägre mortalitet hos antikoagulationsgruppen.

Antikoagulationsbehandling med Waran till sedvanlig terapeutisk nivå anses indicerad vid arteriell pulmonell hypertension oavsett svårighetsgrad.

Calciumkanalblockad

Under 80-talet kom flera rapporter som visade gynnsamma korttidseffekter med vasodilaterande substanser vid pulmonell hypertension. Under 1992 publicerades en prospektiv studie avseende mortalitet där högdos calciumkanalblockad gavs till 17 patienter (av 71) som uppvisade ett positivt reversibilitetstest vid hjärkateterisering. Denna grupp hade en signifikant lägre dödlighet och förbättrad funktionsklass efter 5 års uppföljning visavi en jämförbar kontrollgrupp utan påvisbar reversibilitet och utan behandling med calciumkanalblockerare. I denna studie utgjorde således ca 25 % av patienterna s.k. ”responders”. I senare studier har denna grupp endast uppgått till ca 10-20 %. Klinisk eller hemodynamisk manifest högerkammarsvikt utgör kontraindikation för behandling med calciumkanalblockad. Dessa substanser har en negativ inotrop effekt vilket tillsammans med en potent systemisk vasodilaterande effekt kan ge upphov till allvarlig hypotension. De preparat och dygnsdoser som främst används är nifedepin (Adalat®) 120-240mg, felodepin (Plendil®) 15mg och diltiazem (Cardizem®) upp till 700 mg.

Behandling med högdos calciumkanalblockad är indicerat vid :

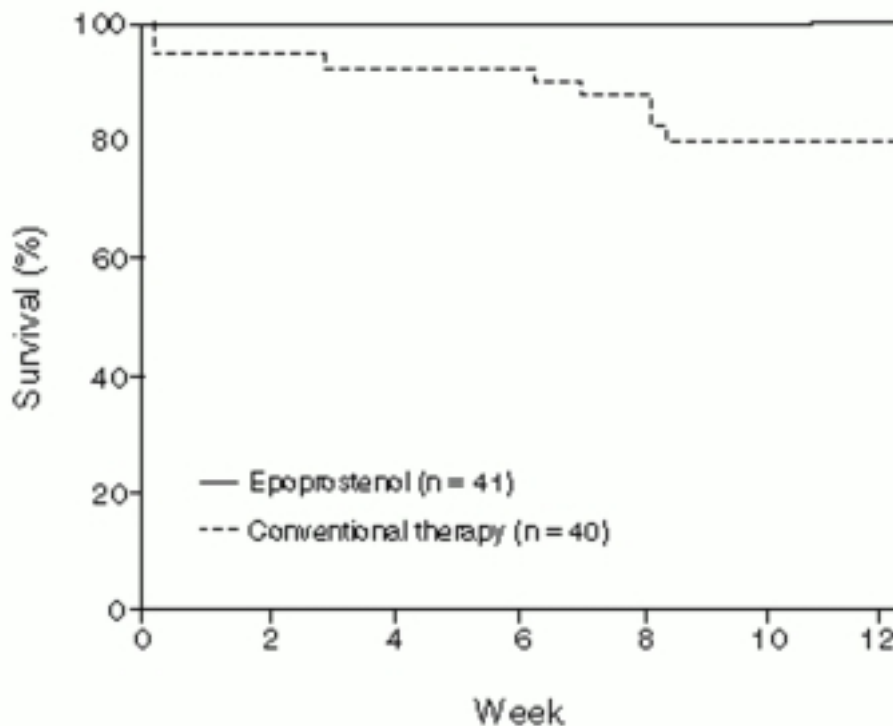
- Funktionsklass motsvarande NYHA II-III
- Positivt dilatationstest
- Avsaknad av klinisk eller hemodynamisk högerkammarsvikt

Prostacyclin infusionsbehandling.

De huvudsakliga farmakologiska effekterna av prostacyclin (PGI₂) består av en markant vasodilatation av lungkärletsbädden och systemcirkulationen, inhibition av trombocyttaggregationen samt antiproliferativa effekter (inhibition av vaskulär remodelering).

Sedan den första observationen av Higenbottam 1984 har ett flertal studier under 1990-talet kunnat bekräfta de positiva effekterna av kronisk infusionbehandling med prostacyclin (epoprostenolol) vid ffa primär pulmonell hypertension, men även vid andra former av arteriell pulmonell hypertension. Rubin et al genomförde 1996 en prospektiv randomiserad studie där 81 patienter med primär pulmonell hypertension studerades. Hälften av patienterna erhöll behandling med epoprostenol under 12 veckor. Jämfört med konventionell

behandling visade epoprostenolgruppen signifikant förbättrad symptomatologi, central hemodynamik och överlevnad (figur 9). Ett stort antal uppföljande studier har därefter publicerats som stöder dessa initiala rapporter. Epoprostenol (FLOLAN[®]) är sedan flera år registrerat som läkemedel vid svår arteriell pulmonell hypertension i flertalet västländer, dock inte i Sverige.



Figur 9. Överlevnad prostacyclinbehandling jämfört med konventionell behandling.(Rubin et al New Engl J Med 1996;334:296-301)

De gynnsamma effekterna vid långtidsbehandling med prostacyclin har i kliniska studier inte varit relaterade till den akuta hemodynamiska effekten till skillnad från calciumblockerare. Denna observation indikerar att andra effekter än rent hemodynamiska är involverade i prostacyclinets verkningsmekanism. Vidare har det visats att långtidsbehandling med prostacyclin endast förlänger överlevnaden hos patienter som har tecken på högerkammarsvikt då behandlingen inleddes. Vid andra långtidsuppföljningar har det visats att patienter med kronisk prostacyclinbehandling har motsvarande eller bättre överlevnad jämfört med patienter med pulmonell hypertension som genomgått dubbellungstransplantation.

Kronisk behandling med epoprostenol (FLOLAN[®]) är förenad med flera nackdelar:

Epoprostenol har en halveringstid på endast 1-2 min och kan endast ges intravenöst som kontinuerlig infusion.

Således krävs en central infart för kontinuerlig infusion dvs en tunnelerad central venkateter. Risk för kateterrelaterad sepsis föreligger (0.1-0.4/patientår).

Kontinuerlig infusion kräver tillförsel via minipump. Tekniskt fel kan ge upphov till utebliven infusion med risk för akut försämring.

Tachyphylaxi, kräver dosökning till optimal dos som ännu inte är väl definierad.

Biverkningar i form av käksmärta, huvudvärk, bensmärter och diarre. Samtliga är dosberoende.

Stora kostnader (ca 1 milj sek/år)

Indikation för kronisk epoprostenol (FLOLAN[®]) behandling

- Svår arteriell pulmonell hypertension motsvarande NYHA klass IV med kliniska och hemodynamiska tecken på manifest högerkammarsvikt:
- Syrgasmättnad i lungartär < 60%
- Medeltryck i lungartär > 55mmHg
- Cardiac index < 2.0 L/sqm
- Högerförmakstryck > 15 mmHg

Behandlingen inleds på sjukhus med en initial dos av 2-3 nanogram/kg/min epoprostenol (FLOLAN[®]). Dosen höjs därefter med 1-2 nanogram/kg/min dagligen till ca 6 nanogram/kg/min före utskrivning. Därefter ökas dosen med ca 1-2 nanogram/kg/min per vecka fram tills en klinisk entydig och stabil förbättring uppnåtts som inte är förenad med signifikanta biverkningar.

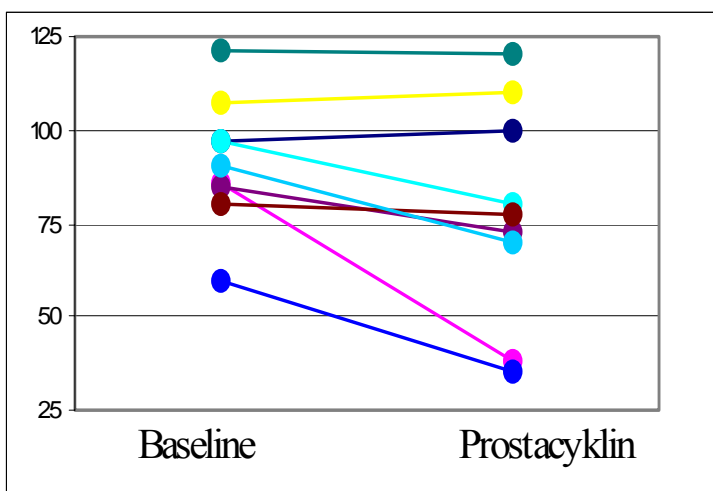
Optimal underhållsdos är ännu inte väl definierad, men en vanlig underhållsdos är vanligen mellan 20-40 nanogram/kg/min. Epoprostenol administreras genom en tunnellerad central venkateter som är ansluten till en digital minipump (Figur 10)

Figur 10

Infusionspump CADD –PCA eller CADD-LEGACY 6400 Deletec används i Sverige.



Erfarenheter (n=16) av infusionsbehandling med prostacyclin vid enheten för thoraxtransplantation SU/Sahlgrenska är mycket goda (figur 11). De flesta patienter har upplevt en klar klinisk förbättring och i flera fall har en påtaglig minskning av lungartärtrycket uppnåtts. För närvarande har samtliga patienter med tidigare svår pulmonell hypertension och som har pågående infusionsbehandling med prostacyclin inte längre kvar indikationen för lungtransplantation.



Figur 11

Systoliskt lungartärtryck (mmHg) hos 9 patienter med svår pulmonell hypertension före och under behandling med prostacyclin-infusion vid SU/Sahlgrenska

Dubbellungtransplantation

Dubbellungtransplantation är en etablerad behandling för patienter med svår ffa primär pulmonell hypertension. Trots preoperativ manifest och betydande högerkammarsvikt normaliseras hjärtfunktionen postoperativt sekundärt till normalisering av trycknivåerna i lilla kretsloppet efter transplantationen. Långtidsresultaten vid lungtransplantation som behandling för primär pulmonell hypertension är jämförbara med övriga lungtransplanterade patienter.

Vid Sahlgrenska sjukhuset blev mellan 1990-1999, 237 patienter accepterade för hjärt-lung eller lungtransplantation. Av dessa hade 13 % diagnosen primär pulmonell hypertension. Fem- årsöverlevnaden efter lungtransplantation för denna grupp på Sahlgrenska Universitetssjukhuset är ca 60 %, vilket är något högre än ett internationellt genomsnitt.

Indikation för dubbellungtransplantation föreligger vid svår arteriell pulmonell hypertension som inte uppvisar någon behandlingseffekt av kontinuerlig prostacyclinbehandling iv eller försämras under pågående sådan behandling.

Kontroll och uppföljning

Patienter med pulmonell hypertension bör kontrolleras vid en enhet som är väl förtrogen med denna sjukdom.

Patienter under peroral behandling vid SU/Sahlgrenska kontrolleras var 3:e månad.

Då utförs klinisk undersökning, ekokardiografi och 6 min gångprov med pulsoximetri.

Vid försämring bör även en högersidig hjärkateterisering utföras.

Stabila patienter med intravenös prostacyclinbehandling kontrolleras som ovan. Rutinmässigt görs även en hjärkateterisering efter 12 månaders behandling. Vidare efterforskas aktivt tecken på kateterproblem (se ovan) samt förekomst av biverkningar. Röntgenkontroll av kateterläge bör även utföras.

Nya behandlingsmetoder

Som en följd av den ökande kunskapen om patofysiologin vid pulmonell hypertension har flera nya läkemedel utvecklats under senare år. Vidare har de betydande problemen som kontinuerlig infusionbehandling med prostacyclin medfört utgjort incitament till utveckling av andra mer stabila, långverkande beredningsformer av prostacyclinanaloger.

Prostacyclinanaloger

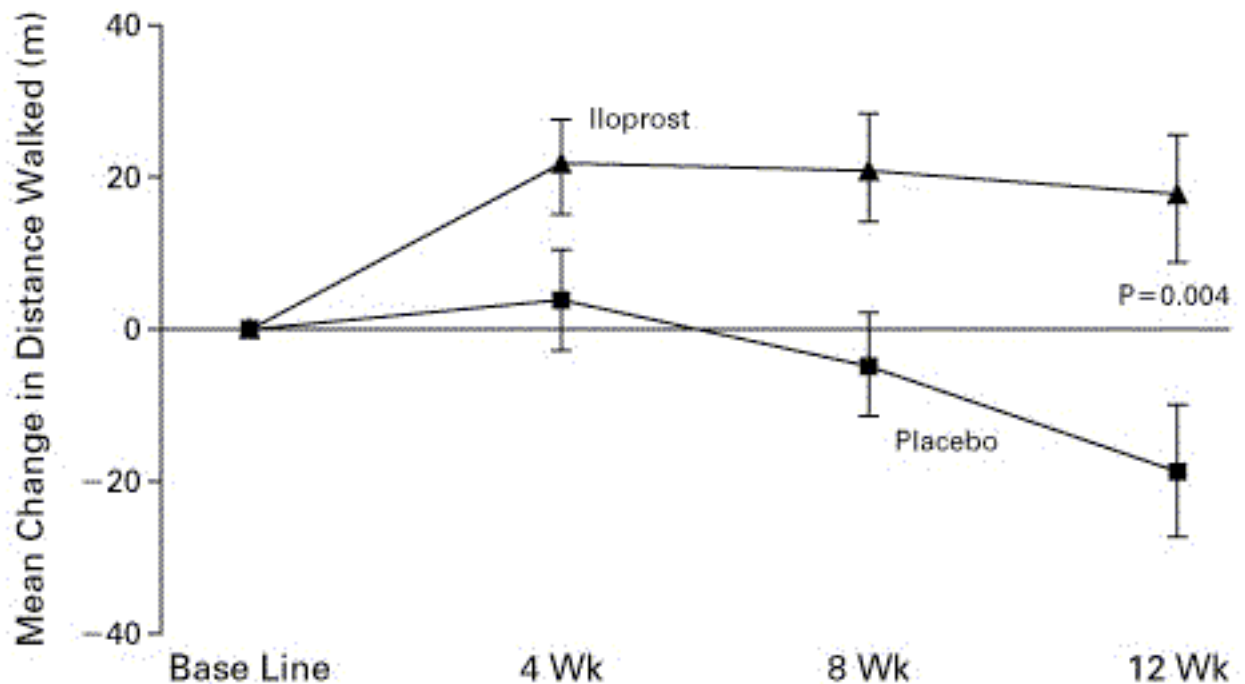
Iloprost

Iloprost (Ilomedin®) är en stabil prostacyclinanalog (PGI₂) som syntetiserades redan 1978. Dess vasodilaterande och trombocythämmande effekter har utnyttjats för behandling av svår perifer arteriell cirkulationsinsufficiens. Iloprost är en mer stabil förening än epoprostenol med en halveringstid på 30 min. I början av 1990-talet gjordes de första observationerna där iloprost administrerades som inhalation i nebuliserad aerosolform till patienter med ARDS. Ett flertal experimentella och kliniska akutstudier har därefter visat att iloprost med fördel kan administreras i inhalationsform vid olika tillstånd förenade med pulmonell hypertension. De akuta effekterna medför reduktion av lungartärtryck, ökning av hjärtminutvolymen och förbättrad syresättning. Vid detta administrations sätt uppnås lungkärlsselektiva effekter utan påverkan på systemcirkulationen i övrigt, vilket är en stor fördel ur biverkningssynpunkt. Vidare förefaller inte tachyfylaxi att utvecklas.

Iloprost i inhalationsform har även studerats i flera okontrollerade studier som kronisk behandling för patienter med pulmonell hypertension. Dessa studier har utfallit positivt trots vissa oklarheter avseende optimal dosering, inhalationsintervall och nebuliseringsapparat.

Nyligen publicerades den första större randomiserade, dubbel-blind, placebo-kontrollerade studien med iloprost-inhalation under 12 veckor vid pulmonell hypertension av olika genes. Denna studie inkluderade 203 patienter med svår pulmonell hypertension, NYHA klass III/IV. Patienter med primär pulmonell hypertension utgjorde 50% och 25 % hade pulmonell hypertension sekundärt till kronisk tromboembolism. Primär "endpoint" utgjordes av en i förhand definierad förbättring av kombinationen gångsträcka och funktionsklass. Patienterna erhöll 6-9 iloprostinhalationer dagligen med en mediansdos=30 mikrogram/dag.

Resultaten visade en signifikant förbättring av primär effektvariabel i behandlingsgruppen. Vidare förbättrades även den centrala hemodynamiken och dsypnoeindex. Iloprost tolererades väl utan allvarliga biverkningar.



Figur 12. Förändring av gångsträcka vid 6 minuters gångtest. (Olschewski et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. NEJM 2002;347:322-9)

Vid behandling med iloprost individualiseras doseringen utifrån biverkningar och effekt. Dosering är även beroende av vilken inhalationsutrustning som används. Vid SU/Sahlgrenska används Optineb® som är en ultraljudsnebulisator med en dokumenterat hög andel (85 %) av läkemedlet som deponeras i nedre lufvägar. Initial dosering av iloprost är 30 mikrogram/dygn under ca en månad. I kliniska studier har doser upp till 100 mikrogram/dygn använts.

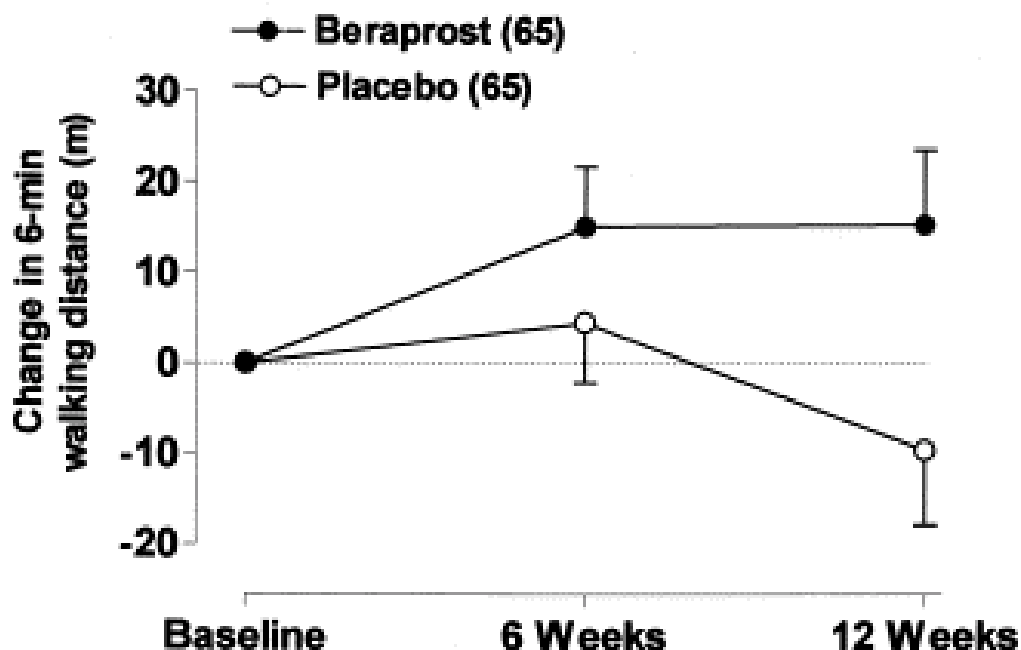
Beraprost

Beraprost är en ny och den första stabila, långverkande PGI₂ analogen som kan administreras per os. Flera okontrollerade studier har visat en gynnsam effekt av beraprost vid pulmonell hypertension. Nyligen publicerades den första större kliniska studien med detta preparat.

Denna randomiserade, placebokontrollerade, europeiska multicenterstudie inkluderade dubbelblint 130 patienter med symptom motsvarande funktionsklass NYHA II-III. Hälften utgjordes av patienter med primär pulmonell hypertension och övriga patienter hade olika genes till den pulmonella hypertensionen såsom

t.ex. systemsjukdom, kronisk tromboembolism och portal hypertension. Behandlingstiden var 3 månader och primär effektvariabel utgjordes av förändringar vid 6 minuters gångprov efter 12 veckor. Dosen titrerades successivt upp från 20 mikrogram 4 gånger dagligen till i genomsnitt 80 mikrogram 4 gånger dagligen.

Behandlingsgruppen förbättrade signifikant gångsträckan och Borgs dyspnoeindex. Effekten var större hos patienter med primär pulmonell hypertension. Dock fann man inga signifikanta förändringar av hemodynamiska variabler.



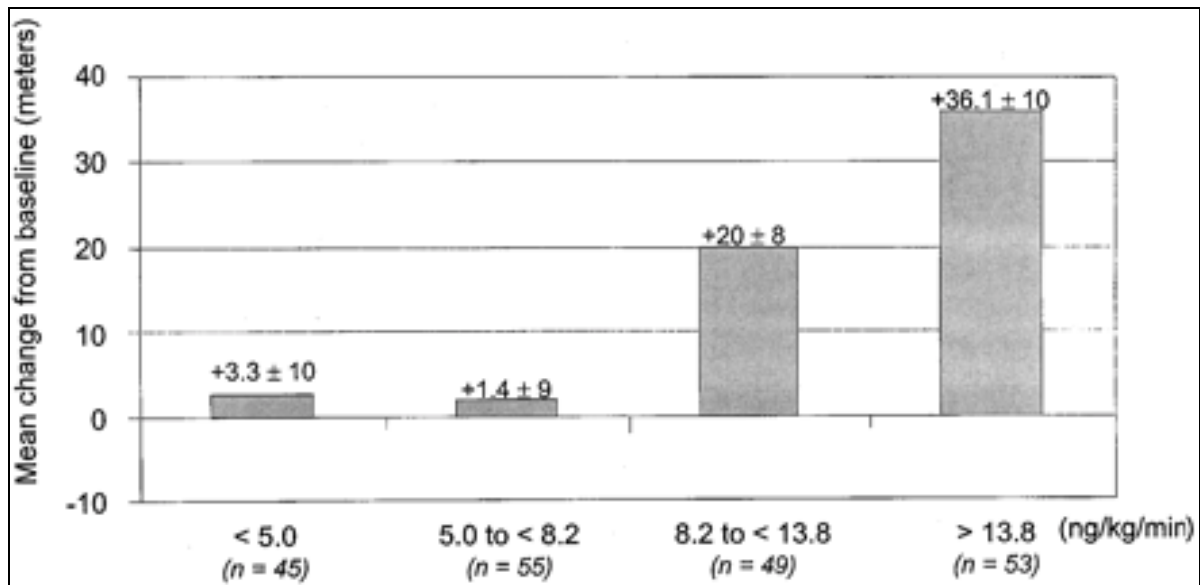
Figur 13. Förändring av gångsträcka vid 6 minuters gångtest. (Galie N et al. J Am Coll , 2002;39:1496-502.)

Treprostinil

Treprostinil (Remodulin®) är en ny stabil PGI₂ analog för parenteralt bruk med en längre halveringstid (i.v. 45 min, s.c. 3 tim) än epoprostenol .

De akuta biologiska effekterna är jämförbara med epoprostenol. Treprostinil kan administreras som subcutan infusion, vilket medför att flera av de nackdelar som är förenade med kontinuerlig i.v. infusion undviks. Erfarenheten av treprostinil vid pulmonell hypertension är mindre än för övriga nya farmaka enligt ovan. Under 2002 publicerades en stor multicenter-studie med treprostinil. Denna randomiserade, placebo-kontrollerade studie inkluderade dubbelblint 448

patienter med pulmonell hypertension med varierande etiologi ($\approx 60\%$ primär pulmonell hypertension).



Figur 14. Förändring av gångsträcka vid 6 min gångprov efter treprostinil sc under 12 veckor vid olika dosintervall. (Simmoneau G. et al. Am J Resp Crit Care Med, march 2002)

Patienterna hade symptom motsvarande funktionsklass NYHA II-IV, (82 % NYHA III) och behandlades under 3 månader. Primär ”endpoint” utgjordes av gångsträcka under 6 minuter. Denna omfattande studie visade positivt utfall avssende gångsträcka, dyspnoeindex och pulmonell vaskulär resistans. Dock erfor 85 % av patienterna i treprostinilgruppen lokal smärta och hudreaktion vid infusionsområdet. Systembiverkningar var också vanliga.

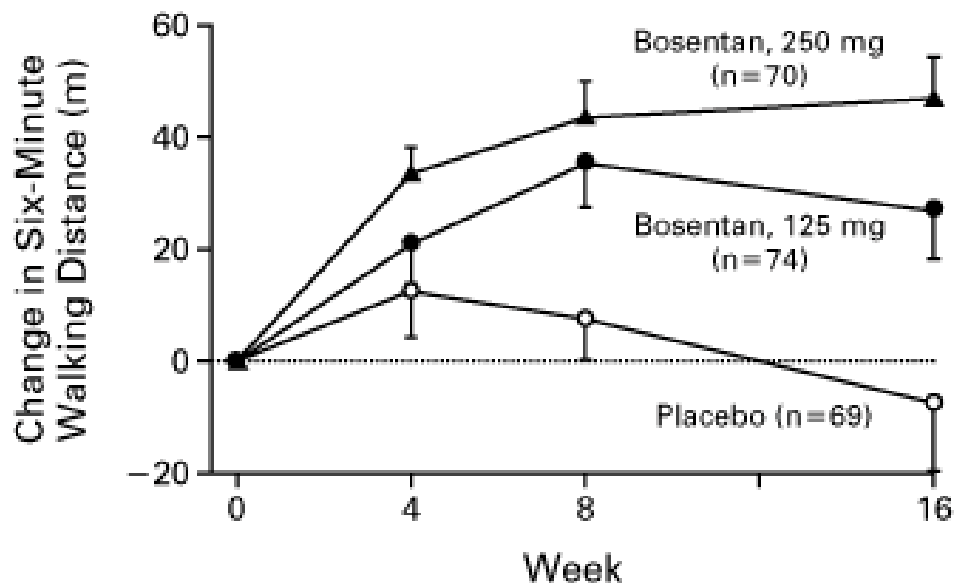
Andra kärldilaterare

Endothelinblockad

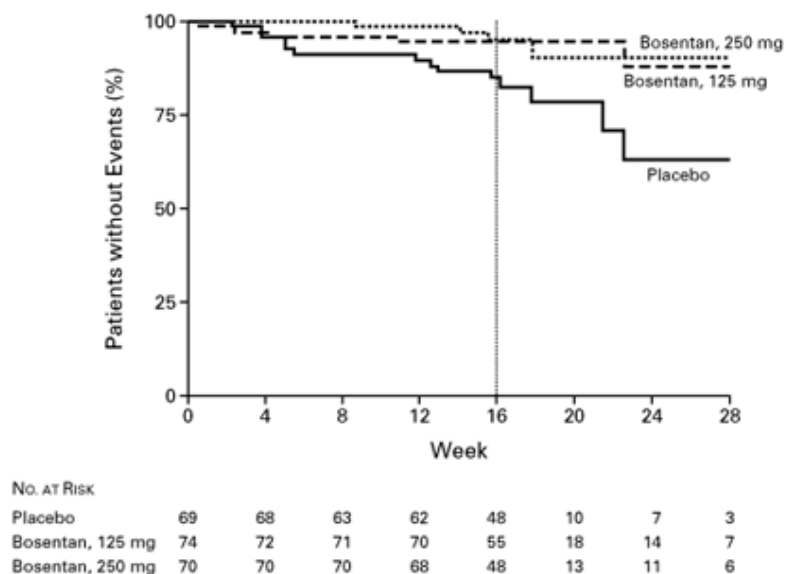
Endothelin frisätts från endotelceller och konverteras till endothelin-1 i bland annat lungkärlsbädden. Endothelin är en potent vasokonstriktor och stimulerar tillväxten av glatta muskelceller. Vid pulmonell hypertension föreligger förhöjda nivåer av endothelin. Endothelinnivåerna är relaterade till både svårighetsgraden av den pulmonella hypertensionen och dess prognos. Dessa observationer tillsammans med experimentella studier indikerar att endothelinsystemet har en patofysiologisk roll vid pulmonell hypertension. Under senare år har kliniska studier med endothelinblockad vid pulmonell hypertension genomförts. En akut studie visade en dosberoende reduktion (20 %) av lungkärlsresistansen men

även en minskning av systemvaskulära resistansen hos patienter med pulmonell hypertension.

Nyligen publicerades en större randomiserad multicenterstudie (figur 15,16) med oselektiv endothelinblockad, bosentan vs placebo under 3 månader. I studien randomiserades 213 patienter med primär pulmonell hypertension eller pulmonell hypertension associerad med systemsjukdom och patienterna skulle vara i funktionsklass NYHA III/IV. Gångsträcka och dyspnoeindex förbättrades signifikant i behandlingsgruppen. Cirka 10 % av patienterna i behandlingsgruppen utvecklade en dosberoende leverpåverkan. Under behandling med bosentan ska blodprover för bestämning av leverstatus (transaminaser) följas en gång per månad.



Figur 15. Förändring av gångsträcka. (Rubin et al. New Engl J Med, 2002;346:896-903.)



Figur 16. Kaplan-Meier skattning av andelen patienter med klinisk försämring. (Rubin et al. New Engl J Med, 2002;346:896-903)

Behandling med bosentan (Tracleer®) inleds med 62,5 mg två gånger dagligen under en månad. Dosen ökas därefter till 125 mg två gånger dagligen såvida leverfunktion är normal och inga biverkningar har tillstött.

Sildenafil

Prostacyclin verkar genom ökning av en intracellulär secondmessenger, cykliskt AMP (cAMP). Andra kärldilaterare substanser som kväveoxid (NO) och sildenafil (Viagra®) verkar genom ökning av intracellulärt cyklisk guanin monofosfat, cGMP. Sildenafil höjer cGMP genom hämning av phosphodiesteras typ 5, ett enzym som hydrolyserar cGMP. Flera okontrollerade studier indikerar att sildenafil kan ha en gynnsam effekt vid pulmonell hypertension. I en akutstudie jämfördes NO-inhalation med sildenafil avseende hemodynamiska effekter vid primär pulmonell hypertension. Sildenafil hade då en selektiv effekt på lungkärlsresistansen som var jämförbar med NO-inhalation trots systemisk administrering. Sildenafil ökade dessutom hjärtminutvolymen utan påverkan på wedgetryck vilket förelåg med NO. Vidare finns rapporter som ger hållpunkter för att sildenafil i kombination med iloprost förlänger och potentierar de hemodynamiska effekterna på lungkretsloppet.

En större placebokontrollerad, randomiserad multicenter studie med sildenafil vid pulmonell hypertension initieras 2002/2003 i bl a Europa, USA och Australien.

Sammanfattning och konklusion

Flera av dessa nya behandlingsmetoder kommer inom kort även att vara tillgängliga som registrerade läkemedel. Bosentan (Tracleer®) blev registrerat läkemedel inom EU under hösten 2002. Iloprost kommer att godkännas inom EU under 2003. Även beraprost och treprostnil kommer sannolikt inom en snar framtid att vara tillgängliga för förskrivning.

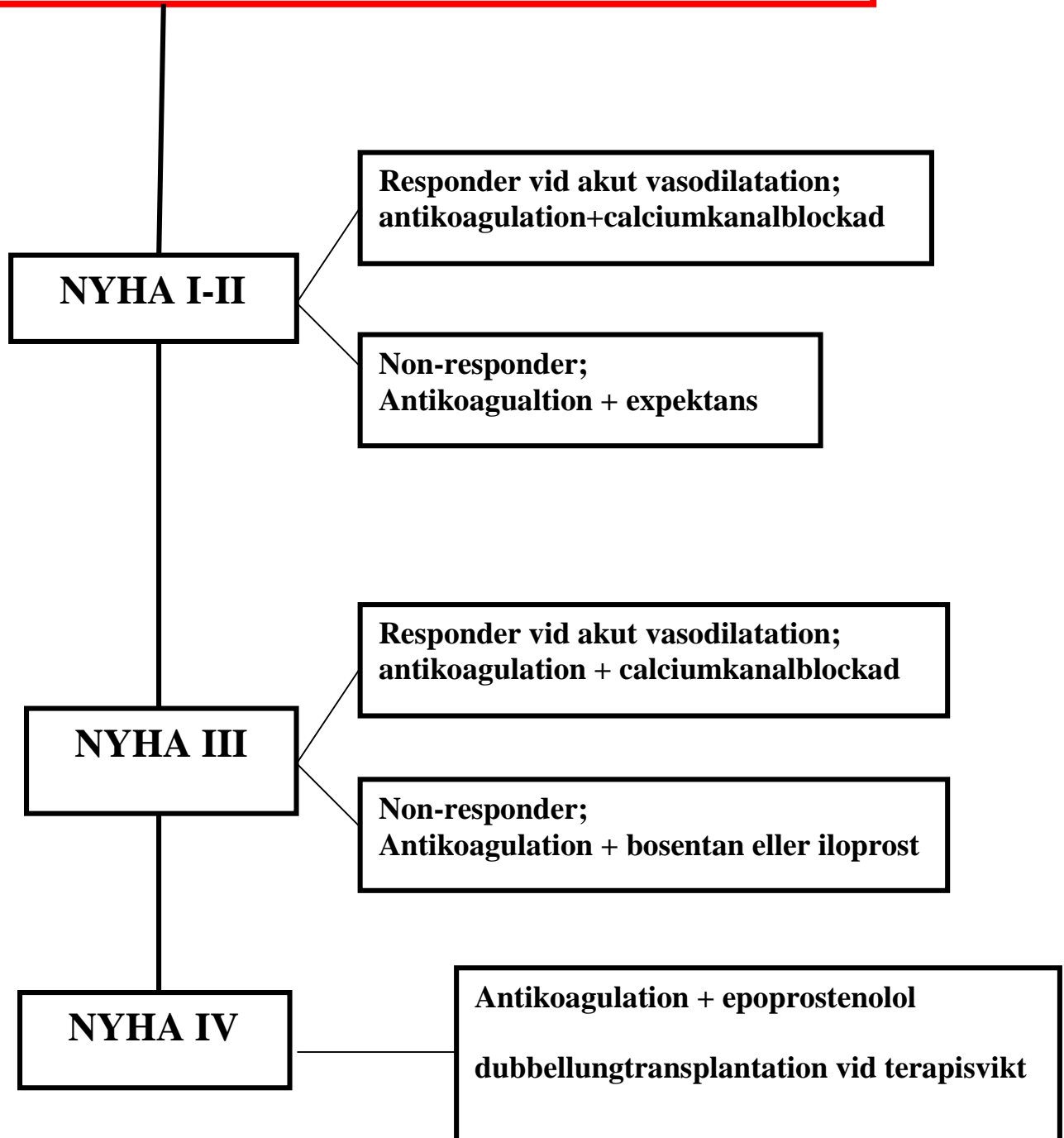
Det föreligger ännu oklarheter hur dessa farmaka ska utnyttjas i praktisk sjukvård. Det saknas kunskap om långtidseffekter av de aktuella preparaten; av de redovisade randomiserade studierna hade ingen en duration längre än 3 månader. Erfarenheten av behandling av patienter i funktionsklass NYHA I, II och IV är inte stor. Även erfarenheten avseende behandling av patienter med olika former av sekundär pulmonell hypertension är begränsad. Trots att mycket kunskap fortfarande saknas har de senaste årens utveckling medfört stora framsteg avseende behandlingen av pulmonell hypertension som idag kan förbättra livskvalitet och funktionsnivå för dessa patienter.

Nästa generation av kliniska studier som pågår och planeras inom detta område kommer att ge ytterligare viktig kunskap om långtidseffekter men även utfallet av kombinationsbehandling. Det förefaller angeläget att undersöka kombinationen av farmaka med olika verkningsmekanism för att uppnå synergistiska effekter.

Som framgått har kunskapen om pulmonell hypertension och dess behandling ökat dramatiskt under senare år. Inte mindre än 6 större randomiserade studier har genomförts de sista två åren och ytterligare kliniska studier pågår och planeras. Således kan de synpunkter och riktlinjer som framförts i detta vårdprogram snabbt bli inaktuella och kräva uppdatering.

Nedanstående algoritm summerar de riktlinjer för behandling som för närvarande gäller vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Arteriell pulmonell hypertension



Referenser

1. Rich S, ed. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998, Evian, France, September 6-10, 1998, cosponsored by the World Health Organization. Retrieved April 14, 2000, from the World Wide Web: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-
3. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-7.
4. in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17: 17-33.
5. Schiller NB. Pulmonary artery pressure estimation by Doppler and two-dimensional echocardiography. *Cardiol Clin* 1990;8:277-87.
6. D'Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR. Differentiation of patients with primary and thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1984;85:457-61.
7. 16. Greenspan RH. Pulmonary angiography and the diagnosis of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;37:93-105.
8. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
9. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
10. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:487-92.
11. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoepfer 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. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9.
12. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
13. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoepfer M, Chauat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1496-502.

