

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V06220421

Forebyggelse og behandling af højdesyge

Anders Blom Nathansen & Ann Merete Møller

Herlev ACES, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital

Ugeskr Læger 2023;185:V06220421

Rejser til store højder er i de seneste år blevet mere og mere populært [1]. Sådanne rejser er forbundet med store risici, især hvis korrekt opstigning ignoreres. Der er fundet en klar sammenhæng mellem hurtig opstigning og udvikling af højdesyge. I mange tilfælde kan livsfarlig højdesyge undgås ved korrekt opstigning, men i visse situationer kan korrekt protokol ikke følges, eller den ignoreres. Dette er forbundet med risiko for udvikling af højdesyge, herunder acute mountain sickness (AMS), high-altitude cerebral oedema (HACE) samt high-altitude pulmonary oedema (HAPE). De to sidstnævnte tilstande er forbundet med høj dødelighed og kræver korrekt behandling, farmakologisk såvel som nonfarmakologisk.

HOVEDBUDSKABER

- Tidlig diagnostik og behandling er vigtigt for at undgå udvikling til livstruende tilfælde af højdesyge.
- Nedstigning er den bedste behandling.
- Medicinsk profylakse bør gives til personer med forøget risiko for udvikling af højdesyge.

Formålet med denne artikel er at undersøge relevant litteratur samt sammenfatte diagnostiske kriterier og anbefalede forebyggelses- og behandlingsmuligheder for de tre ovennævnte former for højdesyge. Disse tilstande forekommer naturligvis ikke i Danmark, men denne artikel kan bruges til at vejlede personer, som rejser til højderne.

EPIDEMIOLOGI OG DIAGNOSE

AMS er den mest benigne form for højdesyge, 10-25% af alle, der bevæger sig > 2.500 m, oplever en mild form for AMS. Incidensen > 4.500 m vurderes at være 50-85% med forøget risiko ved hurtig opstigning [2]. Symptomerne er hovedpine, kvalme, svimmelhed, træthed og i nogle tilfælde opkastning. Symptomerne begynder typisk 6-12 t efter ankomst til højderne og tager derefter gradvist til i styrke. AMS er en klinisk diagnose, der kan vurderes ud fra Lake Louise scoresystemet (LLS) [3]. Hvert symptoms sværhedsgrad vurderes på en skala fra 0 til 3 (0 ingen ubehag, 1 mildt ubehag, 2 moderat ubehag og 3 svært ubehag, ud fra patientens egen vurdering). En score på > 3 er klassificeret som AMS.

HACE udvikles ofte i forlængelse af AMS, og denne livstruende tilstand kræver hurtig behandling. Diagnosen stilles, hvis en person med AMS pludselig ændrer adfærd eller udvikler ataksi. Tilstanden forekommer også uden foregående AMS; ophold i højderne er naturligvis et krav. Foruden symptomer, som er kendt fra AMS, er andre tegn på HACE papilødem, øget intrakranielt tryk, hemiplegi/hemiparese og blødninger i retina. Tilstanden udvikles fra svær AMS i løbet af 1-3 dage og vil uden behandling ende med koma og slutteligt incarceration [4]. Det er vigtigt at udelukke differentialdiagnoser som dehydrering, hypotermi, apopleksi og hypoglykæmi [5].

Incidensen af HACE hos trekkere i Nepal i 4.243-5.500 meters højde skønnes at være omkring 1% med en prævalens på 3,4% hos personer med AMS [5]. For at stille den endelige diagnose kræves en MR-skanning.

HAPE opstår typisk inden for de første fire dage efter rejse til højderne og opstår sjældent < 3.000m. *Richalet et al* fandt i et kohortestudie en incidens af HAPE på 1,7% hos 1.326 personer, som rejste til højder > 4.000 m. Det skal dog nævnes, at 17% af disse tidligere havde oplevet svære tilfælde af AMS og/eller HACE/HAPE [6]. I tilfælde, hvor nedstigning eller korrekt behandling af HAPE ikke er muligt, har man fundet en dødelighed på 50% [7].

Diagnosen HAPE bygger på LLS-kriterierne, som blev udarbejdet på et symposium i 1992: Dette indebærer mindst to af følgende symptomer: hviledyspnø, hoste, svaghed eller nedsat performance og brystspændinger. Derudover mindst to af følgende tegn: krepitationer eller hvæsen ved stetoskopi, central cyanose, takypnø og takykardi [8].

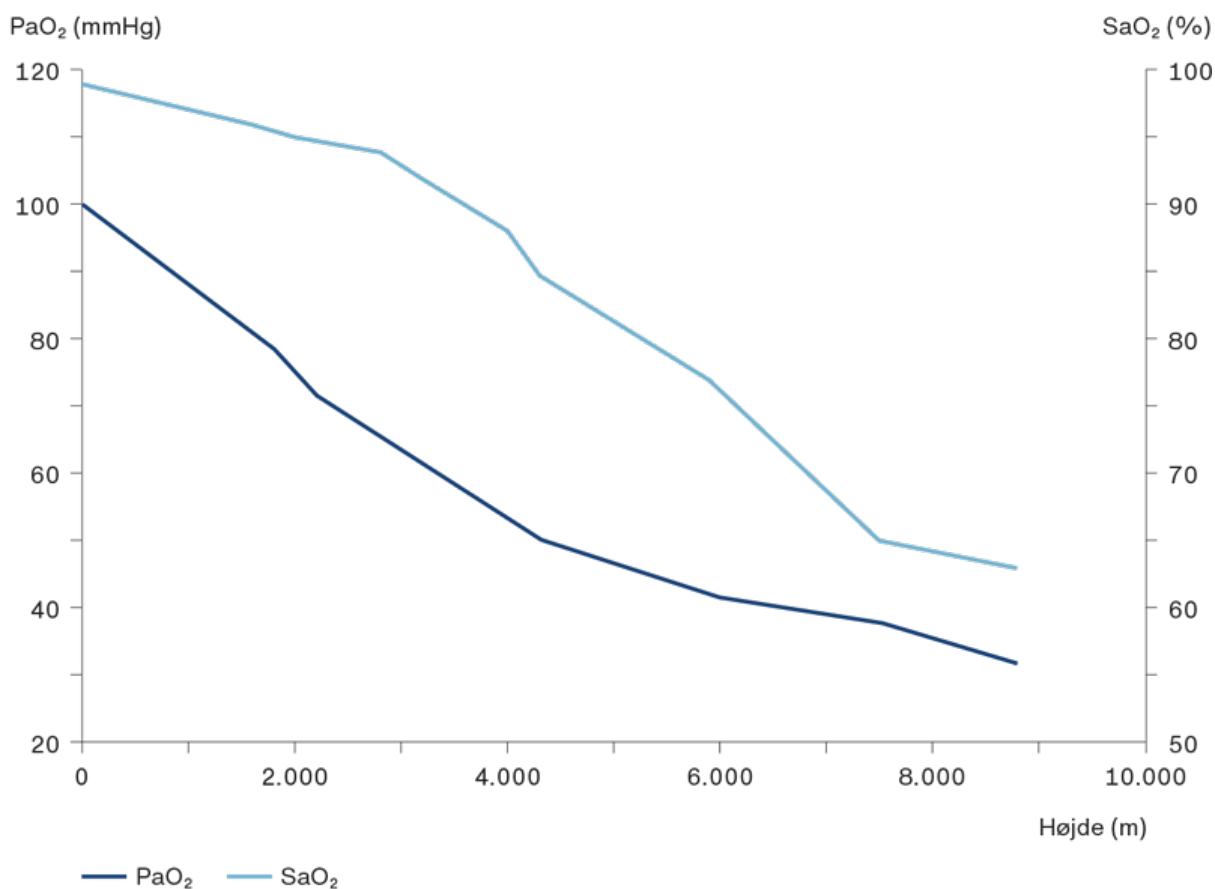
PATOGENESE

Den primære årsag til udvikling af AMS er et lavt O₂-tryk i den omgivende luft, hvilket fører til akut hypoksi.

I takt med højdeforøgelsen og faldet i blodets partielle iltryk PaO₂ igangsættes hyperventilation, hvilket fører til en udvaskning af CO₂. Den respiratoriske alkalose, som herved opstår, vil blive forsøgt kompenseret renalt med en forøget udskillelse af HCO₃⁻. I et studie fandt man, at den renale kompensation indtræffer efter dage til uger, afhængigt af opstigningsprofilen [9].

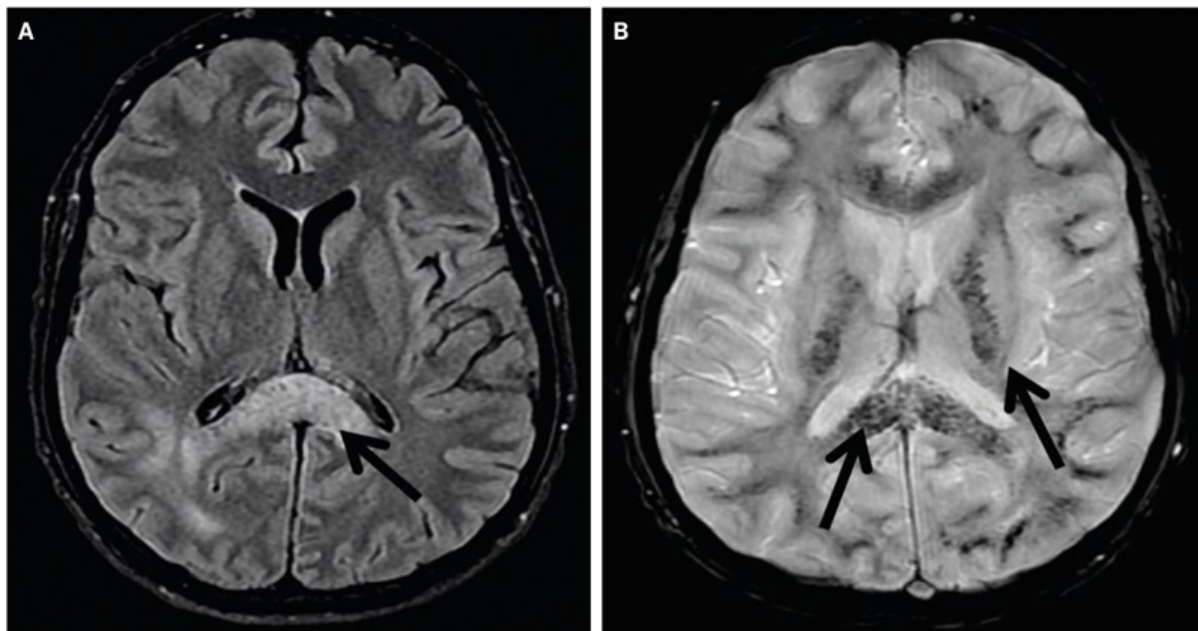
På **Figur 1** ses, at ilt saturationen falder i takt med højdeforøgelsen. På trods af en øget ventilation vil blodet desaturere. Dette fører til et øget cerebralt blodflow, som menes at bidrage til udviklingen af AMS. Den eksakte patogenese er ikke klarlagt, ødem bidrager muligvis. Der er fortsat tvivl om, hvorvidt der er tale om vasogen lækage og dermed et ekstracellulært ødem eller et øget cellulært optag af væske pga. forstyrrelse af Na⁺/K⁺-ATPasen. En blanding af disse to tilstande, som forværrer hinanden, er også mulig.

FIGUR 1 Ilt saturation ved stigende højde.



Da HACE muligvis at være en videreudvikling af svær AMS, har de to tilstande til dels den samme patogenese. Man ved ikke, hvorfor nogle patienter med AMS remitterer, og andre udvikler HACE. Individuel disposition og tilbøjelighed til HACE spiller muligvis en afgørende rolle. Ved MR-skanning har man fundet vasogent ødem, især i splenium i corpus callosum (**Figur 2**) [5]. Dette stemmer overens med de symptomer, som skade på splenium giver [10]. Vasogent ødem kan bekræftes måneder efter remission, hvor man har fundet hæmosiderin, et udtryk for en utæt af blod-hjerne-barriere (**Figur 2**). Ikke sjældent har man, ved obduktion eller røntgenundersøgelse af thorax, fundet lungeødem. Disse patienter har således haft både HACE og HAPE [4].

FIGUR 2 MR-skanning fem dage efter påvist high-altitude cerebral oedema hos en mand. **A.** Sort pil viser ødem i spleium i corpus callosum. **B.** Sorte pile peger på mutiple mikrobloodninger i splenium og i genu i corpus callosum.



HIGH ALTITUDE PULMONARY OEDEMA

Alveolær hypoksi fører til en hypoksisk pulmonal vasokonstriktion [7]. Dette er et normofysiologisk respons, som i mange tilfælde øger saturationen, da det afiltede blod herved shuntes til veloxygenerede segmenter. Normalt kan dette ske uden en forøgelse af det pulmonale blodtryk [11]. Et lavt partialtryk af O₂ vil medføre en global arteriel vasokonstriktion i det pulmonale kargebet, hvorved der sker en forøgelse af det pulmonale blodtryk. Dette fører til kapillær lækage til interstitiet og alveolerne [1]. Man mener samtidig, at en for lav produktion af nitrogenoxid (NO) er forbundet med vasokonstriktionen, da man har målt lave koncentrationer af NO i ekspirationsluften hos patienter med HAPE. Man har i højderne fundet pulmonale mean arterial tryk på 60 mmHg (spændvidde: 35-115 mmHg) hos forsøgspersoner [12]. Blodtrykstigningen menes at være ætiologien bag HAPE, hvorfor den farmakologiske behandling netop sigter mod at sænke det pulmonale arterielle tryk.

FOREBYGGELSE OG BEHANDLING AF ACUTE MOUNTAIN SICKNESS OG HIGH-ALTITUDE CEREBRAL OEDEMA

Den bedste måde at forebygge højdesyge, herunder AMS, er langsom og trinvis opstigning, hvorved kroppen får tid til at akklimatisere og dermed vænne sig til det faldende iltryk. Anbefalingen fra Wildernes Medical Association lyder på en maksimal stigning på 500 m pr. dag, hvis man opholder sig i > 3.000 m højde. Det vigtigste er sovehøjden, mens det er mindre vigtigt, hvilken højde man opholder sig i de vågne timer [13]. Det anbefales også, at man holder en hviledag hver 3.-4. dag, man opholder sig i samme højde. AMS er i de fleste tilfælde selvlimiterende, hvis man sørger for at få hvile, og profylakse er således normalt ikke nødvendig hos personer med lav risiko, se **Figur 3** [5, 14]. Det vigtigste er ikke at foretage yderligere opstigning før symptomophør. AMS kan til dels forebygges med farmaka, kulsyreanhydrasehæmmeren acetazolamid er førstevalgspræparatet og bruges ligeledes ved erkendt AMS. Forslag til profylakse og behandling fremgår af **Tabel 1**. Acetazolamid virker ved at hæmme kulsyreanhydrasen, som blandt andet findes i glomeruli. Dette

hæmmer genoptag og fører til en øget renal udskillelse af bikarbonat. Herved opstår der en mild metabolisk acidose, som modvirker den respiratoriske alkalose, der opstår ved ophold i højderne. På denne måde kan akklimatisering fremskyndes. Anbefalingen lyder på 250 mg/dag fordelt på to doser [2, 15]. Ved svære tilfælde med en LLS > 6 kan dexamethason tillægges.

FIGUR 3 Risiko for acute mountain sickness (AMS), high-altitude cerebral oedema (HACE) og high-altitude pulmonary oedema (HAPE).



TABEL 1 Forslag til forebyggelse og behandling af de tre typer højdesyge.

Type	Forebyggelse	Behandling
AMS	Acetazolamid ^a 125 mg/12 h p.o. Dexamethason ^b 2 mg/6 h	Acetazolamid ^a 250 mg/12 h Dexamethason ^b 4 mg/6 h
HACE	Acetazolamid ^a 125 mg/12 h Dexamethason ^b 2 mg/6 h eller 4 mg/12 h	Dexamethason 8 mg bolus, herefter 4 mg/6 h Kan administreres p.o., i.v. eller i.m.
HAPE	Nifedipin 30 mg/12 h eller 20 mg/8 h	Nifedipin 30 mg/12 h eller 20 mg/8 h

AMS = acute mountain sickness; HACE = high-altitude cerebral oedema;

HAPE = high-altitude pulmonary oedema.

a) 1.-valgspræparat.

b) Tillæg til 1.-valgspræparat.

Det kan tilføjes, at flere og flere ældre med betydende komorbiditet er begyndt at rejse til højderne. Et eksempel på dette kunne være folk med KOL. Det er blevet påvist, at acetazolamid også har en positiv profylaktisk effekt hos denne patientgruppe [16].

Nonfarmakologisk behandling af erkendt højdesyge bygger overvejende på klinisk erfaring. Behandling med et mobilt hyperbart kammer anbefales ved svær AMS, men må ikke forsinke nedstigning. O₂-tilskud kan også blive nødvendigt. Milde symptomer som hovedpine og kvalme kan behandles med paracetamol og ibuprofen. I [17] blev det påvist, at paracetamol og ibuprofen var lige effektive ved behandling af high-altitude headache. Med bivirkningsprofilerne in mente er paracetamol at foretrække.

Ved neurologiske symptomer som ataksi og ændret personlighed eller bevidsthed er der mistanke om udvikling af den højmaligne tilstand HACE [4]. HACE er oftest dødelig inden for 24 t., hvis korrekt behandling ikke er startet inden [18]. Dette indebærer passiv nedstigning til lavest mulig højde, O₂-behandling 2/4 l/min eller brug af et hyperbart kammer. Den farmakologiske behandling indebærer behandling med i.v. givet dexamethason hvis muligt. Koma kan fortsætte i dage – selv efter nedstigning. Sequelae i uger efter HACE er normalt, men fuld remission er ikke sjælden.

FOREBYGGELSE OG BEHANDLING AF HIGH-ALTITUDE PULMONARY OEDEMA

Umiddelbart gælder samme råd ang. HAPE som for de to førnævnte tilstande. Hvis man tidligere har fået

diagnosticeret HAPE, har man øget risiko for at få det igen. Profylakse med nifedipin har vist sig at være effektiv mod HAPE hos personer, som har fået stillet diagnosen før [7].

Til behandling af erkendt HAPE anbefales 1.000 meters nedstigning eller til symptomophør. Hvis nedstigning ikke er muligt, er O₂-tilskud at foretrække. Behandling med hyperbart kammer er også anbefalet, men skal kun fungere som erstatning, indtil evakuering er mulig. Nifedipin kan også gives, men studier har vist, at indlæggelser og tid inden remission ikke forkortes hos patienter, der samtidigt behandles med O₂. Nifedipin har således ikke nogen sikker virkning ved HAPE. PDE5-hæmmerne sildenafil og tadalafil gives som sidste mulighed, hvis ovennævnte tiltag ikke er tilgængelige.

KONKLUSION

Forebyggelsen af disse tilstande er vigtig at have sat sig ind i inden rejse til højderne. Her skal man kende en korrekt opstigningsalgoritme og kende til faresignaler på højdesyge, oftest viser AMS sig tidligst, og dette er et tegn på, at man skal have hvile.

HAPE og HACE bør behandles tidligt, hvis der opstår symptomer herpå, her bør passiv nedstigning være første prioritet, og anden behandling må ikke forsinke nedstigning. Denne artikel kan bruges til at hjælpe sundhedspersonale med at vejlede personer, der rejser til højderne.

Korrespondance Anders Blom Nathansen. E-mail: anders.blom@hotmail.com

Antaget 9. februar 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 27. marts 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V06220421

SUMMARY

Prophylaxis and treatment of mountain sickness

Anders Blom Nathansen & Ann Merete Møller

Ugeskr Læger 2023;185:V06220421

More and more people travel to high altitudes, some develop mountain sickness, a possible life-threatening condition. The most common and benign case of mountain sickness is acute mountain sickness, this condition is easily treatable by descending or low dose acetazolamide. Treatment is important to avoid development to the more severe cases of mountain sickness high-altitude cerebral oedema and high-altitude pulmonary oedema. These conditions require early recognition and treatment. This review gives an overview of available treatment of these conditions and how to avoid them in the first place.

REFERENCER

1. Sydykov A, Mamazhakypov A, Maripov A et al. Pulmonary hypertension in acute and chronic high altitude maladaptation disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4)1692.
2. McIntosh SE, Hemphill M, McDevitt MC et al. Reduced acetazolamide dosing in countering altitude illness: a comparison of 62.5 vs 125 mg (the RADICAL Trial). *Wilderness Environ Med*. 2019;30:12-21.
3. Luks AM, Auerbach PS, Freer L et al. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the prevention and

- treatment of acute altitude illness: 2019 update. *Wilderness Environ Med.* 2019;30(4S):S3-S18.
4. Rodway GW, Huffman LA, Sanders MH. High-altitude-related disorders - Part I: pathophysiology, differential diagnosis, and treatment. *Heart Lung.* 2003;32 (6):353-9.
 5. Bartscher M, Hefti U, Hefti JP. High-altitude illnesses: old stories and new insights into the pathophysiology, treatment and prevention. *Sports Med Health Sci.* 2021;3(2):59-69.
 6. Richalet J-P, Larmignat P, Poitrine E et al. Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(2): 192-8.
 7. Bärtsch P, Maggiorini M, Ritter M et al. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *N Engl J Med* 1991;325(18):1284-9.
 8. Roach RC, Hackett PH, Oelz O et al. The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score. *High Alt Med Biol.* 2018;19(1):4-6.
 9. Zouboules SM, Lafave HC, O'Halloran KD et al. Renal Reactivity: acid&base compensation during incremental ascent to high altitude. *J Physiol.* 2018;596(24):6191-6203.
 10. Park SE, Choi DS, Shin HS et al. Splenic lesions of the corpus callosum: disease spectrum and MRI findings. *Korean J Radiol.* 2017;18(4):710-721.
 11. West JB. High-altitude medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(12):1229-37.
 12. Luks AM, Swenson ER, Bärtsch P. Acute high-altitude sickness. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160096.
 13. Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK et al. Wilderness Medical Society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness. *Wilderness Environ Med.* 2010;21(2):146-55.
 14. Bartsch P. The brain in acute mountain sickness and cerebral edema. *J Neurol Sci.* 2015;357(1):e504.
 15. Basnyat B, Gertsch JH, Holck PS et al. Acetazolamide 125 mg BD is not significantly different from 375 mg BD in the prevention of acute mountain sickness: the prophylactic acetazolamide dosage comparison for efficacy (PACE) trial. *High Alt Med Biol.* 2006;7(1):17-27.
 16. Furian M, Mademilov M, Buergin A et al. Acetazolamide to prevent adverse altitude effects in COPD and healthy adults. *NEJM Evid.* 2021;1(1). doi: 10.1056/EVIDoa2100006.
 17. Harris NS, Wenzel RP, Thomas SH. High altitude headache: efficacy of acetaminophen vs. ibuprofen in a randomized, controlled trial. *J Emerg Med.* 2003;24(4):383-7.
 18. Bartsch P. The brain in acute mountain sickness and cerebral edema. *J Neurol Sci.* 2015;357(Suppl 1):E504.