

Pulmonal hypertension – klassifikation, udredning og behandling

Charlotte Uggerhøj Andersen¹, Lene Dahl Sønderskov², Jens Erik Nielsen-Kudsk³, Ulf Simonsen⁴, Elisabeth Bendstrup², Ole Hilberg² & Søren Mellekjær³



STATUSARTIKEL

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

2) Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

3) Hjertemedicinsk Afdeling B, Aarhus Universitetshospital

4) Institut for Biomedicin – Farmakologi, Aarhus Universitet

Pulmonal hypertension (PH) defineres ved et middel-pulmonalarteretryk (MPAP) på ≥ 25 mmHg og klassificeres i fem grupper på baggrund af patofysiologi (Tabel 1) [2]. PH, der ikke har anden tilgrundliggende årsag eller er associeret med visse tilstande som for eksempel bindevævssygdomme (Tabel 1), betegnes pulmonal arteriel hypertension (PAH). Der kræves samtidig fravær af pulmonal venøs hypertension, dokumenteret ved et pulmonalt kapillært indkilingstryk (*pulmonary capillary wedge pressure* (PCWP)) < 15 mmHg. Er PCWP ≥ 15 mmHg, tilskrives PH venstresidig hjertesygdom [1].

Patofysiologisk spiller endotel dysfunction en central rolle i udviklingen af PAH [2], hvor pulmonalarterierne dannelse af endotelin-1 (ET-1) er forhøjet. ET-1 øger ktonus, celleproliferation og trombocyttaggregation [2]. Samtidig er frigivelsen af nitrogenoxid (NO) og prostacyclin, der fremmer vasodilatation og hæmmer celleproliferationen, nedsat, hvilket bidrager til vasokonstriktion, fortykkelse af pulmonalarterierne og in situ-trombose. Dette resulterer i øget lungekarmodstand. Flere andre faktorer som genetiske mutationer og forstyrrelser af kaliumkanaler og serotonintransportere er også medvirkende. Sekundært til det forhøjede tryk ses hyper-

trofi, dilatation og ultimativt svigt af højre ventrikel, som er den hyppigste dødsårsag hos patienter med PAH, hvor pulmonaltrykket ofte er svært forhøjet. Ved PH som følge af venstresidig hjertesygdom er pulmonaltrykket forhøjet pga. bagudrettet passiv transmission af det forhøjede tryk i venstre atrium til lungevener og kapillærer, men aktiv vasokonstriktion i pulmonalarterierne kan også indgå [3]. Ved PH i relation til lungesygdome er hypoksisk vasokonstriktion en vigtig årsag, men også her er der påvist andre mekanismer, bl.a. endotel dysfunction [4, 5]. Kronisk tromboembolisk PH (CTEPH) skyldes okklusion og fibrøse forandringer i de større lungearterier efter lungeemboli, men hos nogle ses samtidig udvikling af småkarssygdom, som kan minde om forandringerne ved PAH [6].

Med hensyn til forekomst af PH er incidensen af PAH i Frankrig [7] og Skotland [8] blevet estimeret til henholdsvis 2,4 og 7,6 pr. mio. pr. år. Der er formentlig en lignende forekomst af PAH i Danmark. PH som følge af venstresidig hjertesygdom anses for at være den hyppigste form [6], idet PH påvises hos op til 60-80% af patienterne med hjertesvigt [3]. En tværsnitsundersøgelse har vist, at ca. 14% af patienterne med interstitielle lungesygdome på Aarhus Universitetshospital har PH [9]. Nye nordiske undersøgelser har vist en forekomst blandt ambulante patienter med kronisk obstruktiv lungesygdome (KOL) på henholdsvis $< 10\%$ [10] og 27% [11] og en forekomst på 36% blandt lungetransplantationskandidater med fremskreden KOL [12]. Det anslås, at der i Danmark er 400.000 patienter med KOL [13], og patienter, der har PH i relation til lungesygdome, udgør alt i alt en stor gruppe. CTEPH forekommer symptomatisk hos op til 4% af patienterne efter en akut lungeemboli [6]. Dog har op mod halvdelen af patienterne med CTEPH ikke haft en symptomatisk lungeemboli [6]. I Danmark (Aarhus Universitetshospital, Skejby) opereres der årligt ca. 20 patienter for kronisk tromboembolisk PH.

TABEL 1

Klassifikation af pulmonal hypertension (PH), modificeret fra [1].

PAH

Omfatter idiopatisk og arvelig PAH, PAH sekundær til medfødt hjertesygdom, bindevævssygdom (specielt sklerodermi), hiv og leversygdom med portal hypertension

PH ved venstresidig hjertesygdom

Omfatter PH i sekundær til systolisk eller diastolisk dysfunction samt klapsygdom

PH associeret med lungesygdome og/eller hypoksæmi

Omfatter PH associeret med eksempelvis kronisk obstruktiv lungesygdome og interstiell lungesygdome

Kronisk tromboembolisk PH

PH med uklar og/eller multifaktoriel mekanisme

Omfatter PH ved visse hæmatologiske, system og metaboliske sygdomme

PAH = pulmonal arteriel hypertension

UDREDNING

Symptomerne på PH er uspecifikke og omfatter progresserende dyspnø og træthed samt ødeme, der er forårsaget af svigtende højre ventrikel. Senere i forlø-

bet ses atypiske brystmerter, der stammer fra iskæmi i den belastede højre ventrikel, samt anstrengelsesrelaterede synkoper [14].

PH er en vigtig differentialdiagnose ved udredningen for dyspnø, og undersøgelserne skal dels påvise det forhøjede pulmonaltryk og dels sikre korrekt klassifikation. Stetoskopi, elektrokardiografi (ekg) og røntgen af thorax giver uspecifikke resultater ved mild PH [14]. Ved fremskreden sygdom kan accentueret anden hjertelyd og systolisk mislyd over trikuspidalklappen erkendes ved stetoskopi, og ekg kan vise højresidig belastning og aksedeviation. På røntgen af thorax ses prominierende pulmonalarterier og bredt cor pga. dilateret højre ventrikel [1].

Ved den kliniske undersøgelse ses der efter tegn på venstresidig hjertesygdom. Lungestase forekommer ikke ved PAH, men hyppigt ved venstresidig hjertesygdom. Cyanose og urglasnegle kan ses ved kongenit hjertesygdom eller svær lungesygd. Hudforandringer som sklerodaktyli og karpemund ses ved sklerodermi; tegn på leversygdom og specielt tidligere variceblødninger fra øsofagus peger på portal hypertension og PAH sekundært hertil.

Biokemisk stiger N-terminal-*pro brain* natriuretisk peptid (NT-proBNP) ved kardial belastning og kan være forhøjet ved PH [15]. Værdier af NT-proBNP under 95 ng/l har en høj negativ prædiktiv værdi for PH hos patienter med lungesygd [10, 16]. Med hensyn til klassifikationen er immunologiske undersøgelser for blandt andet sklerodermi, hiv og hepatitis relevante.

Ved lungefunktionsundersøgelser er diffusionskapaciteten hos patienter, der har PAH uden lungeparenkymaffektion, oftest nedsat til 40-80% [1]. Betydende obstruktiv eller restriktiv lungefunktionsnedsættelse vil tyde på PH relateret til lungesygd.

Ved *high resolution*-computertomografi (HR-CT) kan tegn på PH være en øget diameter af pulmonalarterien [17]. Ved tilgrundliggende lungesygd ses der tegn på interstitiel lungelidelse eller emfysem. Mismatchede perfusionsdefekter på ventilations-/perfusionsscintigrafi er forenelig med CTEPH. CT-lungeangiografi eller selektiv pulmonal angiografi kan vise okklusion af pulmonalarterier eller væguregelmæssigheder og intraluminale fibrøse bånd i samme.

Hjørnестenen til screening for PH er ekkokardiografi, som bør udføres ved enhver form for uafklaret dyspnø. Undersøgelsen estimerer systolisk pulmonalarterietryk (SPAP) ved bestemmelse af trykgradienten over trikuspidalklappen med addition af trykket i højre atrium. Bemærk at PH er defineret ved MPAP \geq 25 mmHg. Et ekkokardiografisk estimeret SPAP $>$ ca. 40 mmHg vil oftest afspejle patologisk forhøjet



FORKORTELSER

CO = <i>cardiac output</i>
CTEPH = kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension
ET-1 = endotelin-1
HR-CT = <i>high resolution</i> -computertomografi
KOL = kronisk obstruktiv lungesygd
MPAP = middelpulmonalarterietryk
NO = nitrogenoxid
NT-proBNP = N-terminal- <i>pro brain</i> natriuretisk peptid
PAH = pulmonal arteriel hypertension
PCWP = pulmonalt indkilingstryk
PH = pulmonal hypertension
SPAP = systolisk pulmonalarterietryk
TPG = transpulmonal gradient

MPAP, men endelig diagnose kræver altid højresidig hjertekateterisation. Andre ekkokardiografiske tegn på PH er højre ventrikel-dilatation, hypertrofi, abnorm septumbevægelse eller nedsat systolisk funktion af højre ventrikel [18]. Venstre hjertehalvdel undersøges også, og tilstedeværelse af klapsygdom, kardiomyopati eller venstre ventrikel-hypertrofi vil f.eks. pege i retning af PH i relation til venstresidig hjertesygdom. Endelig undersøges der for kongenit hjertesygdom, som f.eks. atriaseptumdefekt eller sinus venosus-defekt, der kan være årsag til PH hos voksne.

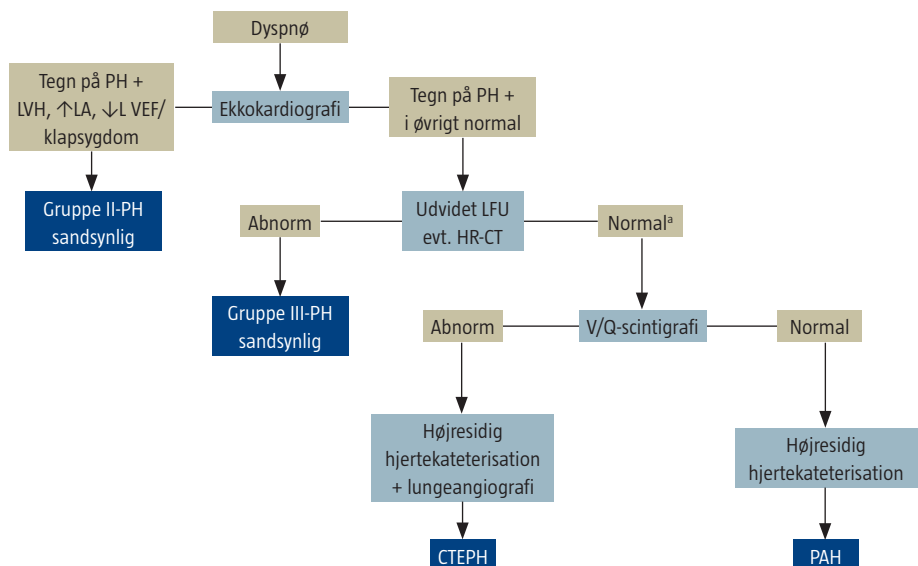
Endelig diagnose af PAH kræver altid højresidig hjertekateterisation. Et kateter til trykmåling føres via venesystemet til a. pulmonalis, hvor MPAP måles. Ved hjælp af en lille inflatable ballon distalt på kateteret føres dette til indkiling i en pulmonalarteriegren. Trykket distalt for indkilingen vil nu angive trykket på venesiden, PCWP. Dermed kan den transpulmonale gradient (TPG) bestemmes; $TPG = MPAP - PCWP$. *Cardiac output* (CO) bestemmes ved termoldilutionsteknik, og lungearmmodstanden (PVR) beregnes som $PVR = TPG/CO$. PVR er den vigtigste parameter i vurderingen af sværhedsgraden af PH.

Når PH er påvist ved højresidig hjertekateterisation, udføres der reversibilitetstest med inhaleret NO for at vurdere graden af aktiv vasokonstriktion. Endelig foretages der oxymetrimålinger fra v. cava til a. pulmonalis. Ved kongenit hjertesygdom med *shunt* som f.eks. atriaseptumdefekt, vil der typisk påvises en stigning i oxygensaturationen fra v. cava til a. pulmonalis på grund af tilblending af oxygeniseret blod fra venstre atrium.

For kort at optegne den diagnostiske fremgangsmåde ved PH undersøges der for tegn på PH ved hjælp af ekkokardiografi og samtidig for venstresidig og medfødt hjertesygdom. Hvis der ved ekkokardiografi påvises PH uden andre patologiske kardielle

FIGUR 1

Diagnostisk fremgangsmåde ved udredning og klassifikation af pulmonal hypertension (PH). Gruppe II-PH: PH relateret til venstresidig hjertesygdom. Gruppe III-PH: PH relateret til lungesygdom. PAH: pulmonal arteriel hypertension. CTEPH: kronisk tromboembolisk PH. LVH: venstre ventrikel-hypertrofi. \uparrow LA: forstørret venstre atrium. \downarrow LVEF: nedsat venstre ventrikelfunktion. LFU: lungefunktionsundersøgelse. a) LFU med isoleret nedsat diffusionskapacitet kan ses ved PAH og CTEPH og skal derfor føre til V/Q-scintigrafi. HR-CT: *high resolution-computertomografi*.



fund, undersøges der for lungesygdom ved lungefunktionsundersøgelse, røntgen af thorax og eventuelt HR-CT. Viser disse undersøgelser heller ikke tegn på lungesygdom, udredes der yderligere. Centralt står nu undersøgelse for lungeemboli med ventilations-/perfusionsscintigrafi. Er resultatet af denne foreneligt med lungeemboli, bør diagnosen underbygges med CT-angiografi eller direkte selektiv lungeangiografi og højresidig hjertekateterisation (Figur 1).

Er resultatet af scintigrafien ikke foreneligt med CTEPH, er PAH sandsynlig, og der foretages højresidig hjertekateterisation (Figur 1). Desuden foretages der serologiske undersøgelser for at klarlægge under-typer af PAH [1].

BEHANDLING

Den farmakologiske behandling af PH retter sig mod dels lungekredsløbet, og dels den svigtende højre ventrikel. Hypoksæmi, der hyppigst forekommer ved PH, der er relateret til lungesygdom, behandles med kontinuerlig nasal ilt. Højresidigt hjertesvigt med ødemer behandles med diuretika. Angiotensinconverterende enzym-hæmmere og betablokkere, som er en vigtig del af behandlingen af venstresidigt hjertesvigt, har ingen plads i behandlingen af isoleret højresidigt hjertesvigt og kan forværre tilstanden. Antikoagulantia gives altid ved CTEPH og ofte ved PAH for at mindske risikoen for trombose [14]. Patienter, der har PAH og reagerer med vasodilatation på reversibilitetstest under højresidig hjertekateterisation, kan forsøges behandlet med calciumkanalblokkere af dihydropyridintypen. Disse patienter udgør en lille gruppe, og

calciumkanalblokkere er kontraindicerede hos patienter, der ikke reagerer med vasodilatation, idet der vil være risiko for alvorlig hypotension. Blandt andet derfor må calciumblokkerbehandling aldrig indledes, inden højresidig hjertekateterisation er udført.

Den specifikke behandling af PAH retter sig primært mod endotel-dysfunktion og celleproliferation i pulmonalarterierne. Ofte påbegynder man peroral behandling i form af fosfodiesterase-5-hæmmere (sildenafil eller tadalafil) eller endotelinreceptorblokkere (bosentan eller ambrisentan) enkeltvis eller i



FAKTABOKS

Pulmonal hypertension (PH) er en vigtig differentialdiagnose i udredningen af patienter med åndenød. Den bedste noninvasive screeningsmetode er ekkokardiografi.

PH inddeles i fem forskellige grupper. Korrekt klassifikation af PH er af afgørende betydning for valget af behandling.

Mistanke om pulmonal arteriel hypertension (PAH) eller kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (CTEPH) bør medføre udredning for PH på et specialiseret center med henblik på invasiv undersøgelse og tilrettelæggelse af det videre behandlingsforløb.

Prognosen ved PH er generelt alvorlig, men undertypen PAH kan bedres ved specifik behandling. Patienter med CTEPH kan kureres ved operation.

PH er hyppigst forekommende i relation til hjertesygdomme og lungesygdomme, hvor PH indikerer en dårligere prognose.

Der mangler fortsat evidens for specifik behandling af PH som følge af hjerte- og lungesygdom.

kombination. Ved behov for yderligere effekt anvendes prostacyklinanaloger, som epoprostenol, iloprost eller treprostini. Disse må også overvejes som førstevalgsbehandling, såfremt der er hvilesymptomer og svært højresidigt hjertesvigt på diagnosetidspunktet. Præparaterne administreres hovedsageligt som kontinuerlig intravenøs infusion. Lungetransplantation overvejes hos yngre patienter ved svigt af den medicinske behandling og udføres på Rigshospitalet. Behandlingen af PAH er en specialistopgave, der i dag er samlet på Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet. Hos patienter, der har PH sekundært til lungesygdom eller venstresidigt hjertesvigt, er der endnu ikke evidens for at behandle med specifikke PAH-præparater. Ved lungesygdom kan der være risiko for at forøge et ventilations-perfusionsmismatch og dermed forværre en hypoksæmi. Behandlingen retter sig derfor mod grundsygdommen [19]. Behandlingen af CTEPH er pulmonal endarterektomi, der er potentielt kurativ. Alle patienter med denne diagnose bør udredes med henblik på operation [20]. Specifik PAH-behandling bør ikke indledes hos patienter, der har CTEPH og er under udredning, idet forsøg herpå kan udskyde tidspunktet for operation og dermed forværre grundsygdommen [6].

Prognostisk set har patienter med ubehandlet PAH en medianoverlevelse på under tre år [21]. Den nuværende behandling af PAH normaliserer sjældent lungeblodtrykket, men hæmmer sygdomsprogressionen og kan medføre betydelig symptomlindring. Femårsoverlevelsen blandt amerikanske patienter, der blev diagnosticeret i tidsrummet 2001-2009, var 57% [22]. For patienter med hjerte- og lungesygdomme er tilstedeværelsen af PH påvist at afkorte levetiden og mindske arbejdskapaciteten [9, 12]. Prognosen for kronisk tromboembolisk PH er alvorlig, men den er bedret, siden pulmonal endarterektomi i 1994 blev en behandlingsmulighed i Danmark [20].

KONKLUSION

PH omfatter en heterogen gruppe af tilstande, der generelt har en alvorlig prognose. Man bør derfor være bevidst om PH som differentialdiagnose i udredningen af patienter med åndenød, hvor ekkokardiografi er den centrale screeningsundersøgelse. Findes der ved denne undersøgelse tegn på PH, skal undertypen bestemmes.

Oftentimes vil PH være sekundær til venstresidigt hjertesvigt eller lungesygdom, men påvises disse sygdomme ikke, skal der foretages videre udredning. PAH behandles med specifikke præparater rettet mod pulmonalkredsløbet, og patienter med CTEPH skal vurderes med henblik på operation, der potentielt er kurativ.

KORRESPONDANCE: Charlotte Uggerhøj Andersen, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Wilhelm Meyers Alle 4, 8000 Aarhus C.
E-mail: cua@farm.au.dk

ANTAGET: 13. december 2012

FØRST PÅ NETTET: 11. marts 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
- Morrell NW, Adnot S, Archer SL et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(suppl 1):S20-S31.
- Guglin M, Khan H. Pulmonary hypertension in heart failure. *J Card Fail* 2010;16:461-74.
- Weitzenblum E, Chaouat A, Canuet M et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:458-70.
- Polomis D, Runo JR, Meyer KC. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:462-9.
- Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(suppl 1):S85-S96.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-9.
- Andersen CU, Mellemkjær S, Hilberg O et al. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: prevalence, prognosis and 6 min walk test. *Respir Med* 2012;106:875-82.
- Andersen CU, Mellemkjær S, Nielsen-Kudsk JE et al. Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in stable COPD out-patients and NT-proBNP as a rule-out test 2. *COPD* 2012;9:505-12.
- Hilde J, Skjærten I, Hansteen V et al. Hemodynamic responses to exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 16. aug 2012 (epub ahead of print).
- Andersen KH, Iversen M, Kjærgaard J et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:373-80.
- Løkke A, Fabricius PG, Vestbo J et al. Forekomst af kronisk obstruktiv lungesygdom i København. *Ugeskr Læger* 2007;169:3956-60.
- McLaughlin VV, Davis M, Cornwell W. Pulmonary arterial hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2011;36:461-517.
- Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:503-12.
- Andersen CU, Mellemkjær S, Bendstrup E et al. Diagnostic and prognostic role of biomarkers for pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Respir Med* 2012;106:1749-55.
- Alhamad EH, Al-Boukai AA, Al-Kassimi FA et al. Prediction of pulmonary hypertension in patients with or without interstitial lung disease: reliability of CT findings. *Radiology* 2011;260:875-83.
- Pulmonal hypertension. Diagnose og behandling. Klaringsrapport. Dansk Cardiologisk Selskab 2005. www.cardio.dk/rapporter/kliniske.
- Stolz D, Rasch H, Linka A et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32:619-28.
- Mellemkjær S, Ilkjær LB, Klaborg KE et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Scand Cardiovasc J* 2006;40:49-53.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
- Benza RL, Miller DP, Barst RJ et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012;142:448-56.