



# **PULMONAL HYPERTENSION**

## Diagnose og behandling

Dansk Cardiologisk Selskab  
Dansk Thoraxkirurgisk Selskab  
Dansk Lungemedicinsk Selskab  
Dansk Reumatologisk Selskab

Ad hoc redaktion:  
*Jens Erik Nielsen-Kudsk*  
*Jørn Carlsen*

2005

Tillæg til Cardiologisk Forum August 2005

<b>INDHOLDSFORTEGNELSE</b>	<b>Side</b>
1. Indledning	2
2. Definition og klassifikation	3
3. Pulmonal arteriel hypertension (PAH)	4
Forekomst	4
Patofysiologi	5
Genetik	5
4. Diagnostik og undersøgelser	5
I. Påvisning af pulmonal hypertension	5
II. Bestemmelse af typen af pulmonal hypertension	6
III. Højresidig hjertekateterisation	7
5. Prognose	8
6. Visitation	9
7. Behandling af PAH	9
Uspecifik farmakologisk behandling	10
Specifik farmakologisk behandling	10
Non-farmakologisk behandling	14
Kontrol af behandling	15
8. PAH relateret til bindevævssygdom	15
PAH ved systemisk sklerodermi	15
PAH ved andre bindevævssygdomme	16
9. PAH relateret til kongenitte systemiske-pulmonale shunts	16
10. PAH relateret til portal hypertension, HIV-infektion og farmaka/toxiner	17
11. PAH med signifikant vene/kapillær involvering	17
12. PH relateret til venstresidig hjertesygdom	17
13. PH relateret til lungesygdomme og/eller hypoxæmi	18
Kronisk obstruktiv lungesygdom	18
Interstitielle lungesygdomme	18
14. Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension	19
15. PH og risiko ved anæstesi/kirurgi	20
16. PH og graviditet	20
17. PH og flyvning	21
18. Referencer	22
19. Forkortelser	28

## **1. INDLEDNING**

I de sidste 5-10 år er der sket afgørende fremskridt i den patofysiologiske forståelse af pulmonal hypertension. Dette har ført til en ny klassifikation og fremkomst af nye farmakologiske behandlingsprincipper for pulmonal arteriel hypertension (PAH) baseret på randomiserede kliniske undersøgelser. Samtidig er den kirurgiske behandling af kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (CTEPH) implementeret i DK med resultater som er på internationalt niveau. Mange patienter med pulmonal hypertension kan således i dag tilbydes effektiv medicinsk eller kirurgisk behandling som forbedrer symptomer, livskvalitet og prognose. Denne klaringsrapport om diagnostik, henvisning og behandling af pulmonal hypertension er udarbejdet af en arbejdsgruppe bestående af repræsentanter for Dansk Cardiologisk Selskab, Dansk Thoraxkirurgisk Selskab, Dansk Lungemedicinsk Selskab og Dansk Reumatologisk Selskab. Det er arbejdsgruppens opfattelse at såvel PAH som CTEPH underdiagnosticeres.

Arbejdsgruppen har haft følgende medlemmer:

Jens Erik Nielsen-Kudsk (DCS)  
 Jørn Carlsen (DCS)  
 Knud Nørregaard Hansen (DCS)  
 Jens Mogensen (DCS)  
 Bent Østergård Kristensen (DCS)  
 Eva Korup (DCS)  
 Niels Eske Bruun (DCS)  
 Henrik Nielsen (DCS)  
 Lars Ilkjær (Dansk Thoraxkirurgisk Selskab)  
 Martin Iversen (Dansk Lungemedicinsk Selskab)  
 Klaus Søndergaard (Dansk Reumatologisk Selskab)  
 Kristian Stengaard-Pedersen (Dansk Reumatologisk Selskab)

## 2. DEFINITION OG KLASSIFIKATION

Pulmonal hypertension (PH) defineres hæmodynamisk som middel pulmonalarterie tryk (mPAP) >25 mmHg i hvile eller >30 mmHg under fysisk belastning målt ved højresidig hjertekateterisation (1). Pulmonaltrykket stiger med alderen og med øget body mass index (2;3). Naturhistorien for PH er karakteriseret af gradvist stigende lungekarmodstand og progredierende højre ventrikel dysfunktion. Svigt af højre ventrikel er dødsårsagen hos de fleste patienter med PH.

PH kan fremkaldes af forskellige tilstande og sygdomme. Typen af PH er afgørende for behandlingsmulighederne. Efter WHO-klassifikationen (senest revideret ved et verdenssymposium for PH afholdt i Venedig 2003) inddeles PH i 5 forskellige klasser (Tabel 1). Ved PAH er sygdommen lokaliseret i de små pulmonalarterier og kan optræde enten idiopatisk (tidligere benævnt primær pulmonal hypertension), familiært eller associeret til bindevævssygdomme, kongenitte hjertesygdomme, leversygdomme, HIV infektion eller farmaka/toxiner. PH kan også være fremkaldt af trykforhøjelse i lungevenerne (pulmonal venøs hypertension) som det ses ved venstresidig hjertesygdom eller være associeret til kroniske lungesygdomme. Ved CTEPH er sygdommen hyppigst lokaliseret til de centrale pulmonalarterier og behandlingen er kirurgisk.

**Tabel 1. Klinisk klassifikation af pulmonal hypertension (WHO 2003)**

### 1. Pulmonal arteriel hypertension (PAH)

1.1 Idiopatisk (IPAH)

1.2 Familiær (FPAH)

1.3 Associeret med (APAH):

- Bindevævssygdom

- Medfødt systemisk til pulmonal shunt

- Portal hypertension

- HIV infektion

- Farmaka/toxiner

- Andre (thyreoidea lidelser, glykogen aflejrings sygdomme, Gauchers sygdom, arvelig hæmorrhagisk telangiectasi, hæmoglobinopathier, myeloproliferative lidelser, splenektomi)

1.4. Associeret med signifikant vene og kapillær involvering

- Pulmonal veno-okklusiv sygdom (PVOD)

- Pulmonal kapillær hæmangiomatose (PCH)

1.5 Persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte

### 2. Pulmonal hypertension ved venstresidig hjertesygdom

2.1 Sygdom i venstre atrium og/eller ventrikel

2.2 Sygdom i venstresidige hjerteklapper

### 3. Pulmonal sygdom associeret med lungesygdom og/eller hypoxæmi

3.1 Kronisk obstruktiv lungesygdom

3.2 Interstitiel lungesygdom

3.3 Søvnåpnø syndrom

3.4 Alveolær hypoventilation

3.5 Længere tids ophold i stor højde

3.6 Udviklings abnormiteter

### 4. Pulmonal hypertension ved kronisk tromboembolisk sygdom (CTEPH)

4.1 Tromboembolisk obstruktion i proximale pulmonalarterier

4.2 Tromboembolisk obstruktion i distale pulmonalarterier

4.3 Non-trombotisk lungeemboli (tumor, parasitter, fedt, fremmed materiale)

### 5. Blandet gruppe

Sarkoidose, histiocytosis X, lymfangiomatose, tryk på lungekar (tumor, adenit, fibroserende mediastinitis)

- PH er hæmodynamisk defineret ved mPAP>25 mmHg i hvile eller >30 mmHg under fysisk belastning
- PH er karakteriseret af gradvist stigende lungekarmodstand og højre ventrikel dysfunktion
- PH inddeles klinisk i 5 forskellige klasser som adskiller sig behandlingsmæssigt

### 3. PULMONAL ARTERIEL HYPERTENSION (PAH)

#### Forekomst

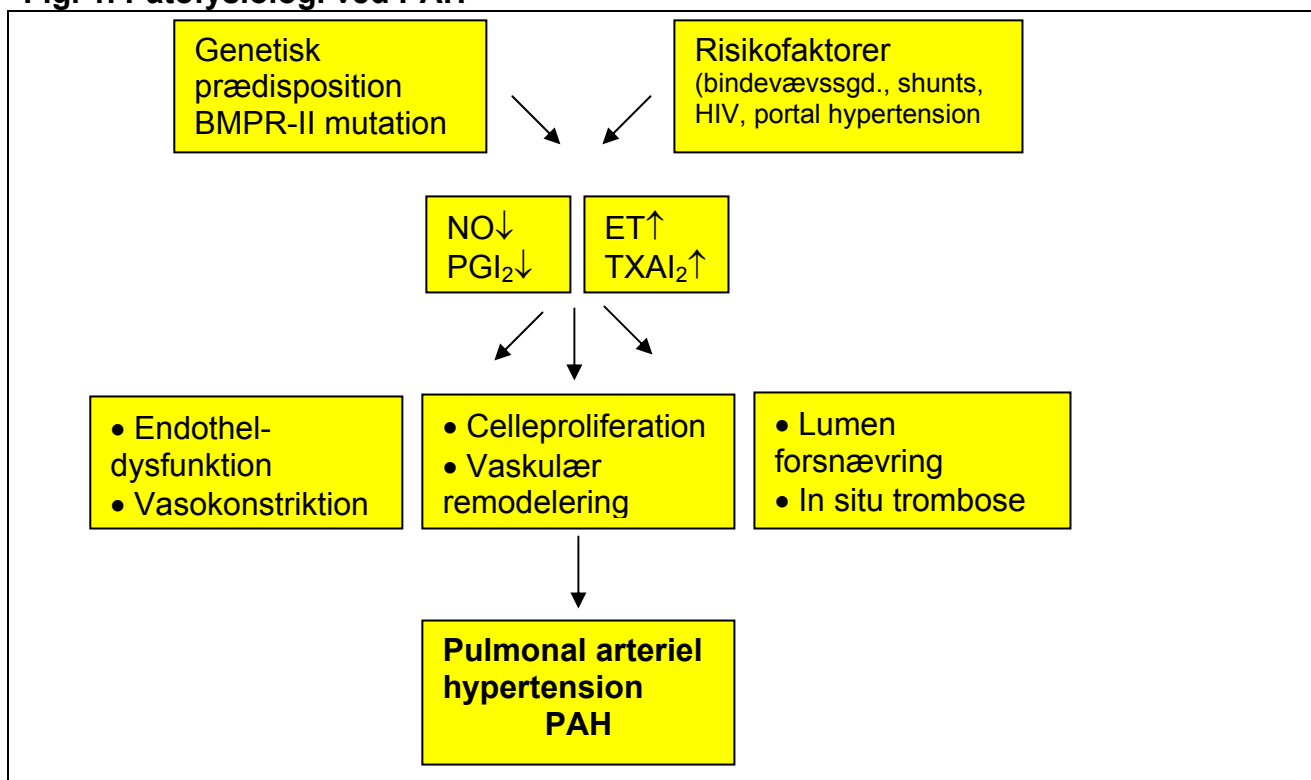
Incidensen af IPAH i Europa og USA angives til 1-2 tilfælde pr. million indbyggere, men sygdommen er formentlig underdiagnosticeret (4). I DK er der omkring 10 nye tilfælde af IPAH og FPAH om året. Sygdommen kan optræde i alle aldersgrupper, men diagnosticeres især i 30-40 års alderen. IPAH optræder omtrent dobbelt så hyppigt hos kvinder som mænd. Incidensen af PAH associeret til risikofaktorer og andre sygdomme (APAH) er større end incidensen af IPAH med PAH relateret til bindevævssygdom som den største gruppe. Den samlede incidens af PAH skønnes i DK at være mindst 30 tilfælde pr. år

- I DK er incidensen af IPAH og FPAH 10/år og af hele PAH klassen mindst 30/år

#### Patofysiologi

PAH udspiller sig i de små pulmonalarterier. Der er tale om en proliferativ sygdom, hvor både intima, media og adventitia i karvæggen er fortykkede pga celleproliferation (5). Ofte ses såkaldte plexiforme læsioner som er områder med endothelcelle proliferaion (6). De proliferative ændringer i karvæggen fører til lumenforsnævring og tendens til in-situ trombose af små pulmonalarterier pga langsomt flow. Udover de proliferative forandringer optræder varierende grader af aktiv vasokonstriktion.

Fig. 1. Patofysiologi ved PAH



Forøget vasokonstriktor aktivitet anses for at være en tidlig komponent i sygdommen udløst af endotheldysfunktion med nedsat produktion af NO og prostacyclin som er vigtige endogene vasodilatorer og forøget produktion af tromboxan A<sub>2</sub> og endothelin som er potente vasokonstriktorer (7). Endothelin stimulerer også celleproliferation, hvorimod både NO og prostacyclin hæmmer proliferaion i karvæggen. Forøget produktion af endothelin og nedsat syntese af NO og prostacyclin anses for at være afgørende patofysiologiske elementer ved PAH og danner grundlag for farmakologisk intervention overfor PAH. Ved PAH er der også påvist dysfunktion af K<sub>v</sub>-kanalerne (spændingsregulerede kalium kanaler) i den glatte vaskulære muskulatur i pulmonalarterierne og abnormiteter i karvæggens serotonin stofskifte (8).

Hvad der præcist initierer sygdomsprocessen ved PAH er ukendt. Der er påvist abnormiteter i gener som har relation til regulation af celleproliferation hos PAH patienter, men disse mutationer er ikke altid sygdomsfremkaldende. Formentlig er det samspillet imellem genetisk prædisposition og tilstedeværelsen af trigger faktorer som kan udløse sygdommen. F.eks kan HIV-infektion, porto-pulmonal hypertension, en aktuel eller tidligere systemisk til pulmonal shunt eller et farmakon optræde som trigger faktor hos særligt disponerede individer. Patofysiologien ved PAH er skitseret i Fig. 1.

- Genetiske abnormiteter kan i sig selv eller under påvirkning af trigger faktorer udløse PAH
- Endotheldysfunktion med forøget vasokonstriktor aktivitet er tilstede tidligt i sygdomsprocessen
- Der er forøget produktion af ET-1 og nedsat produktion af NO og prostacyclin i karvæggen
- PAH er karakteriseret af remodellering af de små pulmonalarterier pga celleproliferation i karvæggen med heraf følgende lumenforsnævring og tendens til in-situ trombose

### Genetik

PAH forekommer familiært (FPAH) med en hyppighed på mindst 6% blandt IPAH patienter (9). FPAH optræder hyppigere hos kvinder end hos mænd. Det kliniske forløb adskiller sig ikke fra IPAH. FPAH nedarves autosomal dominant, hvilket betyder at hvert enkelt af genbærernes afkom har 50% risiko for at arve gendefekten. Sygdommens penetrans er inkomplet og varierer fra familie til familie, men kan være så lav som 10-20%. Sygdommen debuterer tidligere og med større sværhedsgrad i den yngste generation af familien sammenlignet med ældre generationer (genetisk anticipation). Mutationer i genet for "bone morphogenetic protein receptor type II" (BMPR II) optræder med en hyppighed på 50% ved FPAH (10;11). Genet koder for et protein der fungerer som receptor for en gruppe vækstfaktorer kaldet "bone morphogenetic proteines" (BMPs). Disse proteiner er en del af TGF- $\beta$  superfamilien som påvirker vækst, differentiering og apoptose. Der er foreløbig fundet omkring 60 forskellige sygdomsfremkaldende mutationer i BMPR II genet som via hæmning af det BMP medierede receptorsignal antages at stimulere celleproliferation i små pulmonalarterier. Den nøjagtige kobling til PAH fænotypen er dog ikke fastlagt. BMPR II mutationer forekommer også hos 25% af IPAH patienter uden familieanamnese (10;12) og er rapporteret ved PAH udløst af appetithæmmende farmaka (13). Ydre faktorer ser således ud til at kunne præcipitere sygdommen blandt mutationsbærere. IPAH er formentlig en genetisk heterogen sygdom da der for nylig er fundet kobling til endnu et IPAH-locus på kromosom 2q31 (14).

Livstidsrisikoen for at udvikle PAH blandt raske mutationsbærere er ukendt. Igangværende studier vil afklare den kliniske betydning af udersøgelse for BMPR II mutationer. Der kan heller ikke på nuværende tidspunkt opstilles evidens baserede retningslinier for klinisk kontrol af raske slægtninge til IPAH patienter, men i klinisk praksis er det meget ofte disse patienters ønske at få belyst spørgsmålet om arvelighed. Det er arbejdsgruppens opfattelse at første grads slægtninge til IPAH patienter kan tilbydes ekkokardiografi såfremt det er familiens ønske at der udføres screening for PH. Findes der normale forhold anbefales ikke yderligere kontrol og personen opfordres alene til at blive genundersøgt ved symptomer på sygdommen.

- PAH (FPAH) kan optræde familiært og i 50% af disse tilfælde findes mutationer i BMPR II genet som har relation til celleproliferation i små pulmonalarterier.
- FPAH nedarves autosomal dominant med varierende og oftest lav penetrans
- BMPR II mutationer findes også blandt patienter med IPAH og APAH
- Første grads slægtninge til IPAH patienter kan tilbydes ekkokardiografi. Ved normale forhold anbefales ikke yderligere kontrol men personen opfordres alene til at blive genundersøgt ved symptomer på sygdommen

## 4. DIAGNOSTIK OG UNDERSØGELSER

Den diagnostiske udredning af patienter med pulmonal hypertension omfatter 3 trin som anført i Fig 2.

### I. Påvisning af pulmonal hypertension

*Symptomerne* ved PH er uspecifikke og omfatter dyspnø, træthed og nedsat fysisk funktionsevne. Senere optræder angina (højre ventrikel iskæmi), anstrengelsesrelaterede nærbesvimelser/besvimelser (kompromitteret fyldning af LV pga høj PVR og systemisk vasodilatation) og tegn på manifest højresidig hjerteinsufficiens med forøget abdominalomfang og ødemer. Produktiv hoste, hvæsende/pibende respiration og natlig ortopnø er usædvanligt ved PH og bør give mistanke om lungesygdom eller venstresidig hjerteinsufficiens. PH bør altid mistænkes ved dyspnø, som ikke er velforklaret af andre årsager. Anamnesen bør indeholde oplysninger om mulige risikofaktorer som familiær disposition, slankemidler, bindevævssygdom, leversygdom, HIV-infektion, KOL, venstresidig hjertesygdom og tidligere episoder med venøs tromboembolisme. Funktionsniveauet hos patienter med pulmonal hypertension gradueres efter en modificeret New York Heart Associationen (NYHA) klassifikation (15) (Tabel 2).

Ved *objektiv undersøgelse* høres ved hjertestetoskopi accentueret 2. hjertelyd og uddrivningsmislyd over pulmonalen (9) og eventuelt systolisk insufficiensmislyd over trikuspidalen og diastolisk regurgitationsmislyd over pulmonalen. Halsvenestase, leverforstørrelse samt perifer ødemer er tegn på manifest højresidigt hjertesvigt. Ved APAH kan symptomer og fund være domineret af den associerede tilstand eller sygdom som f.eks sklerodermi. Cyanose og trommestik fingre er karakteristisk for Eisenmengers syndrom. *EKG* vil ofte vise højresidig akse og hypertrofi og eventuelt højresidigt grenblok, men kan være normalt (9). *Røntgen af thorax* viser typisk forstørrede centrale pulmonalarterier og perifer "pruning" (som grenene på et beskåret

træ), men kan også være normalt (9;16). Undersøgelsen har især betydning i differentialdiagnosen overfor kroniske lungesygdomme.

Funktionskapaciteten kvantiteres ved *6-min gangtest*. Gangdistancen korrelerer inverst til WHO funktionsklassen og har prædiktiv værdi for overlevelsen (17). Patienter med en gangdistance <350 m har en dårlig prognose (17). Under gangtesten bør der samtidig udføres pulsoximetri. Et fald i iltmætningen >10% er ved PAH et dårligt prognostikum (18). Gangdistancen er værdifuld til vurdering af behandlingseffekten af medikamentel (19) og kirurgisk behandling af PH

**Tabel 2. WHO funktionsklassifikation af patienter med PH**

Klasse	Beskrivelse
I	Patienter med pulmonal hypertension uden begrænsning i almindelig fysisk aktivitet. Almindelig fysisk aktivitet forårsager ikke dyspnø, træthed, brystmerter eller nærsynkoper.
II	Patienter med pulmonal hypertension med let begrænsning i fysisk aktivitet. Ingen symptomer i hvile, men almindelig fysisk aktivitet kan forårsage dyspnø, træthed, brystmerter eller nærsynkoper.
III	Patienter med pulmonal hypertension med betydelig begrænsning i fysisk aktivitet. Ingen symptomer i hvile, men mindre end almindelig aktivitet forårsager dyspnø, træthed, brystmerter eller nærsynkoper.
IV	Patienter med pulmonal hypertension som er ude af stand til at udøve fysisk aktivitet uden symptomer og som har tegn på højresidig hjertesvigt. Dyspnø og træthed kan være tilstede i hvile. Symptomer forværres ved enhver fysisk aktivitet.

### **Ekkokardiografi**

Ekkokardiografi er en værdifuld screeningsundersøgelse for PH. Det systoliske pulmonaltryk (PASP) kan estimeres ved Doppler måling af regurgitationshastigheden over tricuspidalklappen ( $v$ ) og beregnes som  $PASP=4v^2+RAP$  under forudsætning af at der ikke er udløbsobstruktion fra RV. RAP angiver trykket i højre atrium som kan estimeres ved klinisk vurdering af halsvenerne eller bedre ved ekkokardiografisk vurdering af dilatationsgraden og ændringen i diameter af vena cava inferior (IVC) under inspiration. Pepi et al. fandt følgende sammenhæng mellem graden af inspiratorisk kollaps af IVC og RAP: >45%: 6 mmHg, 35-45%: 9 mmHg, og <35%: 15 mmHg (20). I en række undersøgelser er der fundet god korrelation mellem det ekkokardiografisk og invasivt målte PASP ved simultan måling (20-23).  $PASP>35$  mmHg målt invasivt er abnorm forhøjet. Ved normale værdier for pulmonaltrykket har ekkokardiografi tendens til at overestimere PASP. En tricuspidalreturgradient >40 mmHg bør anses for abnorm og udløse højresidig hjertekateterisation såfremt der er symptomer og klinik som tyder på PH. Ved fravær af symptomer er ny ekkokardiografi efter 1 år tilstrækkeligt.

Det diastoliske pulmonaltryk (PADP) kan estimeres ved udmåling af pulmonalregurgitationshastigheden ( $v$ ) i slutdiastole efter ligningen  $PADP=4v^2+RAP$ . Ved PH fremviser Doppler flowkurven over pulmonalklappen kort accelerationstid (AT). AT måles fra begyndelsen af flow til peak hastighed i ms og muliggør estimering af middel PA-trykket (PAMP) efter ligningen  $PAMP=80-(AT/2)$  (24).

PH medfører ændringer i de højresidige hjertekamre, der som regel let kan påvises ved ekkokardiografi. RV er dilateret, hvilket bedst vurderes i apikalt 4-kammer billede hvor RV er større end LV (25). RV er sædvanligvis hypertrofisk med en tykkelse af den fri væg som er >5 mm og har ofte nedsat systolisk funktion. Den systoliske funktion af RV kan vurderes ud fra måling af trikuspidalplanets bevægelse mod apex i systolen. Værdien kaldes TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) og er denne <1,5 cm vil der være betydelig nedsat systolisk funktion af RV (26). Pga højt tryk i RV devierer ventrikelseptum mod venstre og tenderer til at komprimere LV. Der er i de fleste tilfælde tydelig tricuspidalinsufficiens som skyldes dilatation af tricuspidalanulus og/eller træk på chorda. RA er forstørret og atrieseptum vil typisk deviere mod venstre. IVC er ofte dilateret og fremviser nedsat diameter reduktion under inspiration. Pulmonalens hovedstamme og de centrale PA er dilaterede og sædvanligvis ses en tydelig pulmonalinsufficiens. Ved svær PH ses hyppigt en mindre perikardieeffusion som skyldes højt tryk i perikardievenene som drænerer til RV.

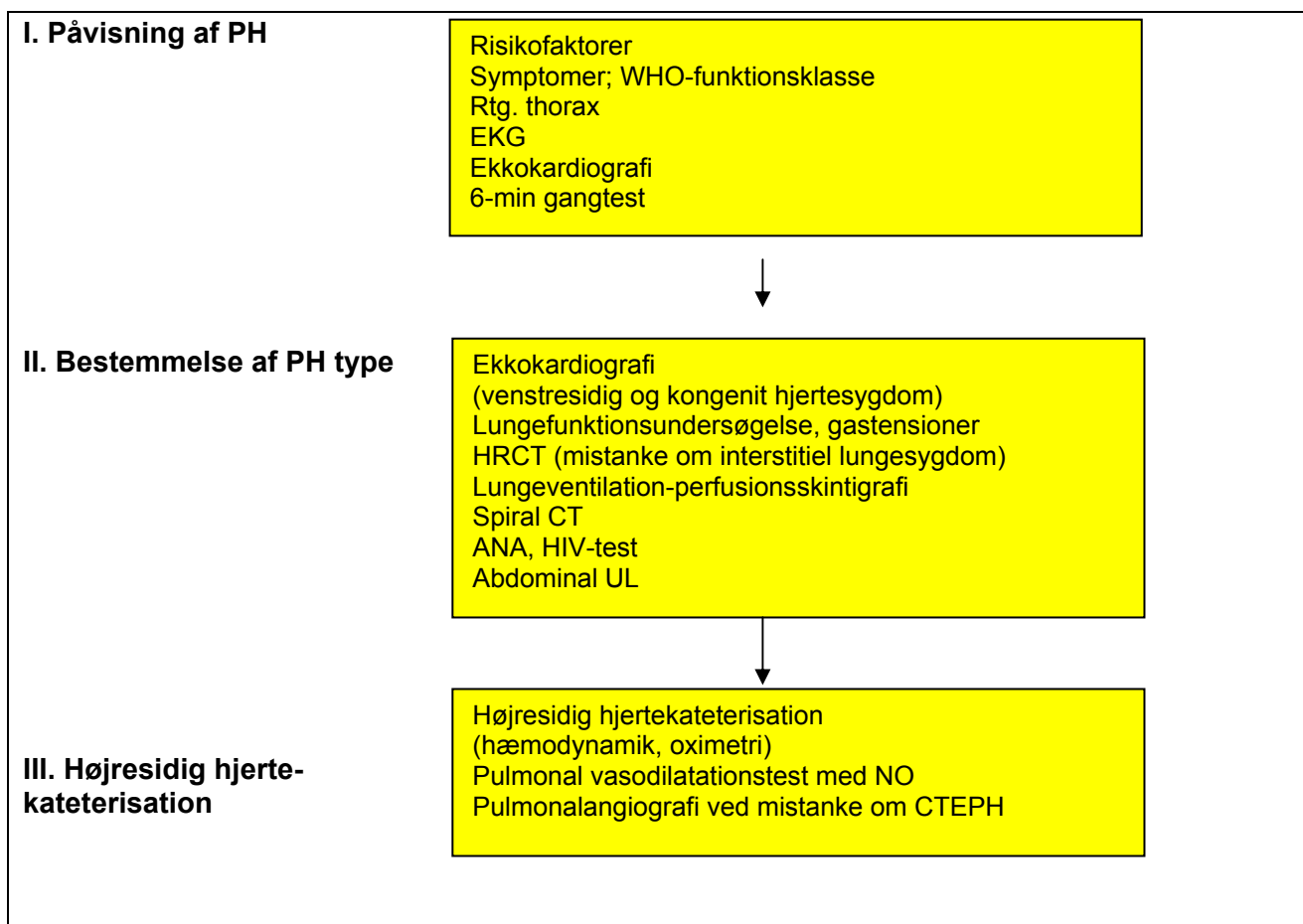
### **II. Bestemmelse af typen af pulmonal hypertension**

Ved *ekkokardiografien* undersøges også for venstresidig hjertesygdom med vurdering af kamrenes størrelse, struktur og bevægelse samt måling af venstre ventrikels udrykningsfraktion. Også aorta- og mitralklappernes funktionen skal vurderes. Kongenit hjertesygdom med intrakardial shunt (f.eks ASD, VSD,

PDA eller mere komplekse fejl) vil ofte også kunne afsløres, evt. med supplerende kontrastinjektion og transøsofageal ekkokardiografi.

*Lungefunktionsundersøgelse og arterielle gastensioner* skal bestemmes hos alle patienter med PH for at vurdere om den underliggende årsag kan være obstruktiv eller restriktiv lungesygdom. Ved interstitielle lungesygdomme udføres supplerende *high-resolution CT skanning* som også har diagnostisk værdi ved mistanke om PAH med signifikant vene og kapillær involvering. Det er væsentligt at være klar over at ca. 20% af PAH og CTEPH patienter har restriktiv forstyrrelse med lungevolumina som er <80% af forventet (16). Diffusionskapaciteten for CO (DLCO) er ofte nedsat hos både PAH og CTEPH patienter med værdier i området 40-80% af det forventede (27). Ved PAH ses let til højest moderat hypoxæmi (iltmætninger ofte >90%) og normalt eller nedsat pCO<sub>2</sub>.

**Fig. 2. Diagnostisk algoritme ved mistanke om pulmonal hypertension**



Under anstrengelse er der tendens til desaturation pga højre ventrikels manglende evne til at forøge hjertets minutvolumen, hvilket giver et yderligere fald i central venøs iltmætning. Undertiden skyldes desaturation under anstrengelse veno-arteriel shunt over et persisterende foramen ovale.

*Ventilation-perfusionsscintigrafi af lungerne* er en meget værdifuld skreeningsundersøgelse for CTEPH. Ved CTEPH findes segmentære perfusionsdefekter og en normal undersøgelse udelukker med stor sandsynlighed thromboembolisk årsag (28;29). *Multislice CT skanning* anvendes især ved diagnostik af akut lungeemboli, men også supplerende til pulmonal angiografi i udvalgte tilfælde af CTEPH for at vurdere vægforandringer i pulmonalarterierne.

Ved mistanke om APAH kan bestemmelse af *antinukleære antistoffer* og *HIV-antistoffer* være indiceret. *Ultralydsskanning af lever* udføres ved mistanke om portopulmonal hypertension.

### III. Højresidig hjertekateterisation

Højresidig hjertekateterisation udføres for definitivt at stille diagnosen PH, fastlægge sygdommens sværhedsgrad og teste pulmonalkredsløbets vasoreaktivitet. Ved undersøgelsen bestemmes følgende hæmodynamiske parametre: PAP (systolisk, diastolisk og middel), PCWP, transpulmonal gradient, CO, CI, PVR, SVR og RAP. Arteriel og blandet venøs iltmætning (SVO<sub>2</sub>) bestemmes også rutinemæssigt. Ved mistanke om kongenit hjertesygdom udføres oximetri således at en mulig intrakardial shunt kan detekteres.



Der foreligger PH såfremt PAMP>25 mmHg. Normalværdier for de hæmodynamiske parametre er anført i Tabel 3 (30).

**Tabel 3. Normalværdier for hæmodynamiske parametre målt ved højresidig hjertekateterisation**

<b>TRYK</b>		<b>Interval</b>
Højre atrium (RA)		1-5 mmHg (middel)
Højre ventrikel (RV)	Systolisk	15-30 mmHg
	Diastolisk	4-12 mmHg
Arteria pulmonalis (PA)	Systolisk	15-30 mmHg
	Diastolisk	4-12 mmHg
	Middel	9-19 mmHg
Indkilingstryk (PCW)		4-12 mmHg (middel)
<b>VASKULÆR MODSTAND</b>		
Lungekarmodstand (PVR)		20-130 dyn-sec <sup>-1</sup> cm <sup>-5</sup>
		0.3-1.6 Wood units
<b>CARDIAC INDEX</b>		
		2.4-4.0 l/min/m <sup>2</sup>

Den vigtigste hæmodynamiske enkeltparameter er PVR. Høj PVR, høj PAMP, lavt CI og høj RAP udtrykker svær PH og er forbundet med en dårlig prognose (4). Lavt CI og højt RAP er udtryk for RV dysfunktion. Forhøjet PCW tyder på venstresidig hjertesygdom. Gentagelse af den højresidige hjertekateterisation kan ofte være indiceret for at vurdere behandlingseffekter og udføres typisk 3-12 måneder efter start af en specifik behandling.

Ved en test for pulmonal kredsløbets akutte vasoreaktivitet er det muligt at vurdere om der foreligger en betydende komponent af aktiv pulmonal vasokonstriktion. Dette afgøres med en *pulmonal vasodilatationstest overfor inhaleret nitrogen oxid (NO)*. NO tilføres på et maskesystem i koncentrationen 20 ppm over 5 min. Betydende reversibilitet er defineret som et fald i PAMP>10 mmHg til PAMP<40 mmHg ved et normalt eller højt CO (1). Patienter som opfylder dette kriterium betegnes "responders". Denne gruppe af patienter omfatter højst 20%, men er vigtig at diagnosticere idet behandling med calcium antagonist er effektiv (31). Patienter som ikke har et signifikant hæmodynamisk respons overfor NO betegnes "non-responders". Hos disse patienter er det de proliferative forandringer i karvæggen (vaskulær remodelering) som dominerer hvorimod aktiv pulmonal vasokonstriktion kun har mindre betydning.

Patienter med CTEPH får udover højresidig hjertekateterisation også udført selektiv pulmonal angiografi som er helt afgørende for at vurdere mulighederne for at tilbyde kirurgisk pulmonal endarterektomi (PEA).

- Den diagnostiske strategi ved PH er trinvis og omfatter påvisning af PH, bestemmelse af typen af PH samt højresidig hjertekateterisation
- Ekkokardiografi er en værdifuld screeningsundersøgelse for PH som tillader estimering af pulmonaltryk, vurdering af højresidige kamre samt undersøgelse for venstresidig og kongenit hjertesygdom
- En tricuspidalreturgradient  $\geq 40$  mmHg er abnorm og indikerer fortsat udredning for PH ved symptomer
- Højresidig hjertekateterisation udføres for definitivt at stille diagnosen PH, fastlægge sværhedsgraden af PH og vurdere pulmonalkredsløbets vasoreaktivitet.
- Vasoreaktiviteten vurderes ved en pulmonal vasodilatationstest overfor inhaleret NO som er vejledende for de farmakologiske behandlingsmuligheder

## 5. PROGNOSE

Uden behandling er prognosen ved PAH alvorlig. I det amerikanske National Institute of Health (NIH) register, hvor 194 patienter med IPAH blev inkluderet i perioden 1981-1985 var median overlevelsen 2.8 år med overlevelse efter 1, 3 og 5 år på henholdsvis 68%, 48% og 34%. Moderne behandling af PAH har medført en markant forbedring af prognosen. Patienter som er i eprostenol behandling har overlevelse efter 1, 2, 3 og 5 år på 85-88%, 70-76%, 63-65% og 55-56% (32) og i bosentan behandling på 96% og 89% efter henholdsvis 1 og 2 år (33). Det er sandsynligt at prognosen vil vise sig at være endnu bedre ved terapi som kombinerer flere typer af specifikke farmaka for PAH. Prognosen for PAH associeret med sklerodermi er dårligere end for IPAH, hvorimod prognosen ved Eisenmengers syndrom er bedre end for IPAH.

For den enkelte patient med PAH indikerer følgende parametre en dårlig prognose: Lav WHO-funktionsklasse, 6-min gangtest <350 m, højt mRAP, lavt CI, højt mPAP, perikardieeffusion ved ekkokardiografi,  $VO_{2max}$  (maksimal iltoptagelse) <10 ml/kg/min og forhøjet BNP>180 pg/ml. Signifikant vasoreaktivitet overfor inhaleret NO indikerer en god prognose (McLaughlin-VV et al. Chest 2004;126:78S-92S).



- Ubehandlet er median overlevelsen ved IPAH 2.8 år og efter 1, 3 og 5 år 68%, 48% og 34%
- Ved moderne PAH behandling er prognosen markant forbedret
- WHO-funktionsklasse III-IV, 6-min gangtest <350 m, højt RAP, lavt CI, højt mPAP, perikardieffusion,  $VO_{2max} <10$  ml/kg/min og  $BNP >180$  pg/ml indikerer en dårlig prognose. Signifikant vasoreaktivitet overfor inhaleret NO indikerer en god prognose

## 6. VISITATION

Pulmonal hypertension er ubehandlet karakteriseret af hurtig sygdomsprogression og høj mortalitet. PAH og CTEPH er relativt sjældne sygdomme som kræver dyr og avanceret medicinsk eller kirurgisk behandling. Korrekt diagnose og behandling medfører forbedring af symptomer, funktionsevne, livskvalitet og prognose. Den diagnostiske proces kan være kompleks og kræver ofte samarbejde imellem kardiologer, thoraxkirurger, lungemedicinere, reumatologer og radiologer. Det er afgørende at disse patienter henvises til specialiserede afdelinger/centre med erfaring i pulmonal hypertension.

- Ekkokardiografi, lungefunktionsundersøgelse, lungeventilations-perfusions-skintigrafi og undersøgelse for mulig bindevævssygdom, HIV-infektion eller portal hypertension kan foregå ved funktionsbærende enheder i kardiologi i samarbejde med de relevante specialer
- Patienter med PAH (tricuspidal returgradient >40 mmHg) med symptomer som skønnes forårsaget af PAH henvises til specialiseret afdeling/center for PH mhp definitiv diagnostik og invasiv udredning med pulmonalvasodilatationstest overfor NO
- Specifik medicinsk behandling for PAH initieres og kontrolleres i specialiseret afdeling/center for PH. Funktionsbærende enheder i kardiologi kan inddrages i kontrollen efter interesse
- Patienter med PAH, WHO klasse III-IV og svigt af farmakologisk behandling bør henvises til vurdering med henblik på lungetransplantation (DLTX)
- Patienter som mistænkes for CTEPH (segmentære perfusionsdefekter ved skintigrafi) der er i WHO-funktionsklasse II-IV henvises til invasiv udredning med henblik på kirurgisk pulmonal endarterektomi (PEA)
- Patienter som mistænkes for PAH på baggrund af kongenit hjertesygdom henvises til landsdelsafdeling i kardiologi med børnekardiologisk specialfunktion

## 7. BEHANDLING AF PAH

Behandlingen af PAH er primært farmakologisk, men ved utilstrækkelig virkning kan non-farmakologisk behandling være indiceret (Tabel 4).

**Tabel 4. Behandling af PAH**

<b>I. Farmakologisk behandling</b>	
<b>A. Uspecifik</b>	
	AK-behandling
	Diuretika
	Kontinuerlig ilt (hjemme-ilt)
<b>B. Specifik</b>	
	Calcium-antagonister: Nifedipin, amlodipin
	Prostanoider: Epoprostenol, iloprost, treprostinil*, beraprost*
	Endothelin-antagonister: Bosentan, sitaxsentan*, ambrisentan*
	PDE <sub>5</sub> -hæmmere: Sildenafil
<b>II. Non-farmakologisk behandling</b>	
	Atriaseptostomi
	Lungetransplantation
*Aktuelt ikke anvendt i DK	

## USPECIFIK FARMAKOLOGISK BEHANDLING

### AK-behandling

Retrospektive studier har vist, at overlevelsen forbedres ved AK-behandling (31;34;35). Det formodes at behandlingen modvirker in-situ trombose i de små pulmonalarterier. Det anbefales at INR holdes i intervallet 2-3.

### Diuretika

Diuretika er indiceret ved manifest højresidig hjerteinsufficiens med perifere ødemer og/eller ascites. Systemisk hypotension kan optræde i relation til kraftig afvanding, der også kan ledsages af nyreinsufficiens og synkope. Sædvanligvis anvendes loop diuretika i kombination med spironolakton. Serum-elektrolytter og nyreparametre følges tæt ved vanddrivende behandling.

### Ilt-behandling

Hypoxæmi medfører pulmonal vasokonstriktion og kan medvirke til progression af PAH. Betydende hypoxæmi forekommer ret sjældent ved PAH, men bør behandles med kontinuerlig ilt (hjemme-ilt) såfremt iltmætningen er <90%

- Patienter med IPAH og FPAH skal AK behandles med warfarin
- AK behandling overvejes ved APAH
- Iltbehandling bør anvendes til patienter med PAH og iltmætning <90 %
- Patienter med PAH bør influenza og pneumokok vaccineres

## SPECIFIK FARMAKOLOGISK BEHANDLING

### Calcium-antagonister

Patienter med positiv vasoreaktivitetstest kan gennemgå et behandlingsforsøg med calcium antagonist (CCB) (36). Terapimålet er at genoprette eller næsten genoprette normale hæmodynamiske målinger efter 3 måneder. Calciumantagonister bør *aldrig* anvendes empirisk til at behandle PH uden dokumenteret vasoreaktivitet. Patienter med PAH og negativ vasoreaktivitetstest har risiko for hæmodynamisk kollaps ved behandling med CCB pga negativ inotrop effekt og systemisk vasodilatation.

Der foreligger ikke randomiserede kliniske undersøgelser, der dokumenterer behandlingseffekten af CCB, men en prospektiv ikke-randomiseret undersøgelse med højdosis CCB (31). Patienter med IPAH og positiv vasoreaktivitet blev inkluderet og fulgt i op til 5 år. 1-, 3-, og 5års overlevelsen var 94 %, 94 % og 94 % sammenlignet med 68 %, 47 % og 38 % blandt non-respondere. Overlevelsen var også bedre end i NIH registerdata (4). Mindre end 20% af patienter med IPAH kan karakteriseres som 'respondere', og kun ca. 10 % af patienterne kan over længere tid effektivt behandles med CCB (15).

Nifedipin og amlodipin er de CCB som anvendes i behandlingen af PAH. Der anvendes sædvanligvis høje doser, men dosis optitreres gradvist under hensyntagen til individuel tolerabilitet (37).

### Prostanoider

Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) dannes i vaskulære endotelceller og har kardilaterende effekt både i pulmonal og systemkredsløbet. PGI<sub>2</sub> er også en potent hæmmer af trombocyttaggregationen og har antiproliferativ virkning. Det stimulerer adenylatcyclase og øger derved indholdet af cyklisk AMP i glatte karmuskelceller og trombocytter. Den endogene produktion af prostacyclin er nedsat hos patienter med PAH. Syntetisk prostacyclin (epoprostenol) har meget kort halveringstid 0.5-3 min og kræver intravenøs administration. Iloprost, trepostinil og beraprost er nyere prostacyclin-analoger som har samme farmakologiske virkningsprofil som prostacyclin, men er kemisk mere stabile og har længere halveringstid. Dette har muliggjort prostanoid terapi som inhalation, subcutan infusion og peroral behandling.

### Intravenøs epoprostenol

Epoprostenol (Flolan) er undersøgt i tre ublindede kontrollerede kliniske undersøgelser ved IPAH (38;39) og ved PAH relateret til sklerodermi (40). Epoprostenol infusionsbehandling forbedrer symptomer, funktionsevne, hæmodynamik og tiden til klinisk forværring hos patienter med PAH. Epoprostenol har derudover dokumenteret overlevelseseffekt.

I en 12-ugers randomiseret kontrolleret undersøgelse af 81 patienter med IPAH i WHO funktionsklasse III-IV behandlet med epoprostenol infusion eller konventionel behandling (39) medførte epoprostenol en forbedring af 6-min gangtesten med 53 m, mens gangtesten i den konventionelt behandlede gruppe faldt med 66 m. Hæmodynamiske parametre blev alle signifikant forbedrede i epoprostenol gruppen. Otte patienter døde i studieperioden, alle i den konventionelt behandlede gruppe.

I et større studium af PAH associeret med sklerodermi blev patienterne randomiseret til epoprostenol infusion eller konventionel behandling (40). Epoprostenol forbedrede symptomer, funktionsevne, hæmodynamik og overlevelse. Forskellen i 6-min gangtest efter 12 uger var 108 m.

Epoprostenols effekt på overlevelsen er dokumenteret dels i mindre studier (41-43), og dels i to større studier. McLaughlin beskrev i 2002 effekten af epoprostenol behandling i 162 patienter fulgt gennemsnitligt i 36,3 måneder. Overlevelsen ved prostacyclin behandling var ved henholdsvis 1, 2 og 3 år henholdsvis 87,8 %, 76,3 %, 62,8 % sammenlignet med historiske data hvor overlevelsen var henholdsvis 57,9 %, 46,3% og 35,4 % (44). Sitbon og medarbejdere har beskrevet faktorer relateret til langtidsoverlevelse i 178 patienter med IPAH funktionsklasse III eller IV. Overlevelse var ved henholdsvis 1, 2, 3 og 5 år henholdsvis 85 %, 70 %, 63 % og 55 %. Patientoverlevelse ved epoprostenol behandling var relateret både til sygdommens sværhedsgrad ved behandlingsstart, men også afhængig af behandlingseffekt efter tre måneder (45)

Plasmahalveringstiden af epoprostenol er 0,5-3 min og behandlingen kræver derfor administration som kontinuerlig infusion gennem et subkutant tunneleret centralt venekateter via en bærbar infusionspumpe. Præparatet kræver opblanding i en buffer og den brugsfærdige infusionsvæske, som er lysfølsom, har en kort holdbarhed på 12 timer. Afbrydelse af infusionen kan resultere i alvorlig hæmodynamisk forværring indenfor 30 min og kan være fatal. Patienterne er derfor altid udstyrede med en reserve infusionspumpe. Ved problemer med den centrale veneadgang anlægges så hurtigt som muligt en perifer veneadgang. Epoprostenol er vævsbeskadigende ved paravasal infusion.

Infusionsbehandlingen startes med initialt 2 ng/kg legemsvægt/min og optitreres afhængig af klinisk effekt og styret af hæmodynamiske parametre. På grund af takyfylaksi er der ofte behov for at øge infusionsdosis, med et meget variabelt behov for at intensivere behandlingen. Samtidig hermed kan der forekomme bivirkninger til behandlingen, der er dosisrelaterede og omfatter vasodilatation, hypotension, takykardi, flushing og hovedpine. Gastro-intestinale gener med kvalme, opkastning og kolik ses. Kæbesmerter, hyperglykæmi, mundtørhed, smerter i brystkassen samt bradykardi har været rapporteret. Ved udtalt hypotension må infusionshastigheden nedsættes og understøttende behandling iværksættes, f.eks. øgning af plasmavolumen og/eller justering af pumpeflow. Langtidsoverdosering kan føre til en hyperdynamisk tilstand med high-output hjertesvigt.

Kateterinfektion er en alvorlig komplikation ved intravenøs prostacyclin behandling. Internationalt er der rapporteret 1.3 infektionsepisoder/patient/år (44).

### **Inhaleret iloprost**

Iloprost er en kemisk stabil prostacyclin analog med en halveringstid på 30 min., der kan administreres ved inhalation. Denne administrationsform er attraktiv idet der lokalt i lungekredsløbet kan opnås høje koncentrationer med kun beskeden effekt i systemkredsløbet (pulmonal selektivitet). Virkningen indsætter helt overvejende i de områder af lungerne som er normalt ventilerede, hvilket minimerer problemet med intrapulmonal shunting (ventilations-perfusions mismatch) som kan optræde ved systemisk prostanoid behandling (46).

Behandlingseffekten af inhaleret iloprost er undersøgt i to åbne studier med henholdsvis 19 og 24 patienter (47;48) og i et stort randomiseret, dobbelt-blind, placebokontrolleret multicenter studium (49). 203 patienter WHO klasse III eller IV med IPAH, PAH ved kollagen vaskulær sygdom og inoperabel kronisk tromboembolisk sygdom blev behandlet med Iloprost inhalation 6-9 gange dagligt (median dosis 30 µg/d). Det primære kombinerede endepunkt var defineret som en 10% forbedring i 6-min gangtest og forbedring af WHO klasse. 17% i behandlingsgruppen opnåede dette sammenlignet med 5% i placebogruppen (p=0.007). Patienterne fremviste en forbedring i 6-min gangdistancen på 36 m i hele populationen, og 59 m ved IPAH. Iloprost medførte også en statistisk signifikant forbedring i WHO funktionsklasse, QOL, og Mahler dyspnoe index. Hæmodynamiske parametre efter iloprost inhalation fandtes forbedrede efter 3 måneder.

Den hæmodynamiske virkning af hver inhalation varer 45-90 min, men samtidig behandling med oral sildenafil forlænger virkningsvarigheden og forstærker virkningsmaximum (50). Inhalationerne tages 6-9 gange i døgnet med en lydløs ultralydsdrevet nebulisator (Optineb eller Multisonic), som sikrer en partikelstørrelse på 3-5 µm og dermed optimal alveolær deponering. Hver inhalation varer 4-5 min.

### **Intravenøs iloprost**

Der er ikke udført randomiserede undersøgelser med intravenøs iloprost ved PAH, men mindre studier tyder på at effektiviteten er den samme som med intravenøs epoprostenol (51-53). Tilberedning af infusionsopløsningen kræver ikke opblanding i buffer og opløsningen påvirkes ikke af lys og er holdbar i mindst 1 døgn. Ved afbrydelse af infusionen er tiden til hæmodynamisk forværring meget længere end for epoprostenol. Der er således praktiske fordele ved iloprost, som har bevirket at mange europæiske centre foretrækker intravenøs iloprost fremfor epoprostenol. Behandling med intravenøs iloprost kræver som for epoprostenol kontinuerlig intravenøs infusion i en central vene via en bærbær infusionspumpe.

### Trepostinil

Trepostinil er en prostacyclin analog med en halveringstid på 3 timer. I en stor randomiseret undersøgelse har trepostinil vist sig virksom overfor PAH ved kontinuerlig subcutan infusion (54). Der er imidlertid betydelige problemer med irritation og inflammation i huden svt infusionsstedet. Trepostinil undersøges aktuelt mhp administration ved inhalation.

### Beraprost

Beraprost er den første kemisk stabile og oralt aktive prostacyclin analog. Beraprost har i 2 kliniske undersøgelser vist en beskedent virkning på exercise kapacitet ved PAH (55;56). Beraprost er ikke markedsført i Europa.

### Endothelin-receptor antagonist

Endothelin-1 (ET-1) er et potent vasokonstriktorpeptid som produceres i endothelcellerne. ET-1 stimulerer også proliferation af glatte karmuskulerceller, endothelceller og fibroblaster. Virkningerne af ET-1 medieres af ET<sub>A</sub> og ET<sub>B</sub> receptorer. Stimulation af ET<sub>A</sub> og ET<sub>B</sub> i vaskulær glat muskulatur fremkalder vasokonstriktion, hvorimod ET<sub>B</sub> også findes i endothelet og medierer frigørelse af NO og prostacyclin. Patienter med PAH har forhøjede niveauer af ET i blodet og lungerne og ET formodes at spille en vigtig patofysiologisk rolle ved PAH.

### Bosentan

Bosentan er en non-peptid kompetitiv blokker af både ET<sub>A</sub> og ET<sub>B</sub> receptorer. I to dobbeltblinde, randomiserede og placebo-kontrollerede kliniske undersøgelser er det vist at bosentan forbedrer symptomer, funktionsevne, hæmodynamik og tiden til klinisk forværring hos patienter med PAH.

I den første undersøgelse blev 32 patienter med IPAH eller PAH associeret med sklerodermi (WHO funktionsklasse III) behandlet med bosentan (125 mgx2 dgl) eller placebo i 12 uger (57). Bosentan medførte en forbedring af 6-min gangtesten med 70 m, hvorimod der ikke indtrådte ændringer i placebo-gruppen. Hæmodynamiske parametre målt ved højresidig hjertekateterisation blev alle signifikant forbedret i bosentan-gruppen, men forværret efter placebo.

I den anden og større klinisk kontrollerede undersøgelse af bosentan ved PAH (BREATHE-1: Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy) blev det bekræftet at bosentan forbedrer funktionskapaciteten hos patienter med PAH (58). I alt 213 patienter med IPAH (n=150) eller PAH associeret med bindevævssygdom (sklerodermi n=47 eller systemisk lupus erythematosus n=16) som var i WHO funktionsklasse III (n=195) eller IV (n=18) blev randomiseret til behandling med enten bosentan 125 mgx2 dgl., 250 mgx2 dgl. eller placebo og fulgt i minimum 12 uger. Undersøgelsens primære endepunkt var ændringer i fysisk funktionskapacitet. Efter 16 ugers behandling indtrådte en forbedring i 6-min gangtesten i den samlede bosentan-gruppe på 36 m, hvorimod placebo-gruppen fremviste en forværring på 8 m. Der var en tendens til bedre effekt af bosentan 250 mgx2 dgl. i forhold til 125 mgx2 dgl., men forskellen var ikke statistisk signifikant. Patienter med IPAH fremviste en forbedring i 6-min gangdistancen på 46 m efter bosentan og en non-signifikant forværring på 5 m efter placebo. I gruppen af patienter med PAH og bindevævssygdom havde bosentan ingen signifikant effekt på gangdistancen (forøgelse på 3 m), men derimod var der en signifikant forværring på 40 m i placebo-gruppen. I hele undersøgelsesforløbet (op til 28 uger) medførte bosentan en signifikant forsinkelse af tiden til klinisk forværring defineret som et kombineret endepunkt af død, lungetransplantation, hospitalisering eller afbrydelse af studiet pga. forværret PAH, behov for intravenøs prostacyclin eller atriaseptostomi. Forbedringen i 6-min gangtest er i samme størrelsesorden som tidligere meddelt ved behandling med intravenøs prostacyclin (39) og iloprost inhalationsterapi (49). I en follow-up analyse af de patienter som indgik i de to randomiserede bosentan studier var overlevelsen efter 12 og 24 mdr 96% og 89% for patienter som fik bosentan sammenlignet med 69% og 57% i forventet overlevelse beregnet på basis af NIH databasen (59). I et substudie af BREATHE-1 undersøgelsen (n=85) blev det ved ekkokardiografi vist at bosentan forbedrede funktionen af højre ventrikel. Der var således en signifikant forbedring i cardiac index, diastolisk fyldning og slut-diastolisk areal af venstre ventrikel samt ratio imellem diastolisk areal af højre og venstre ventrikel (60). I en ukontrolleret undersøgelse af 16 patienter med PAH associeret med HIV infektion fulgt i 16 uger medførte bosentan forbedring af symptomer, funktionsevne, hæmodynamik, ekkokardiografiske parametre samt livskvalitet (61).

Bosentan administreres oralt med en biotilgængelighed omkring 50 %. Maksimal plasmakonzentration ses 3-5 timer efter indtagelsen, og plasmahalveringstiden er 5-6 timer. Bosentan er stærkt bundet til plasmaproteiner og metaboliseres i leveren via cytokrom P450-isoenzymerne CYP2C9 og CYP3A4 (62). Bosentan inducerer disse isoenzymer og kan potentielt nedsætte koncentrationen af andre farmaka som metaboliseres via CYP2C9 og CYP3A4. Der er således risiko for svigt af hormonale antikonceptiva ved samtidig behandling med bosentan, ligesom simvastatin koncentrationen i plasma reduceres. Samtidig ciclosporin administration medfører kraftig forhøjelse af plasmakonzentrationen af bosentan. Glibenclamid reducerer plasmakonzentrationen af bosentan, men forøger den levertoksiske effekt af bosentan.

Bosentan kan medføre flushing, vægtstigning, væskeretention, ødemer og fald i hæmoglobin. Den vigtigste bivirkning ved bosentan er en dosisafhængig levertoksicitet som formentlig skyldes kompetitiv hæmning af udskillelsen af galdeslute fra hepatocytterne. Levertoksiciteten viser sig som en stigning i levertransaminaserne og er reversibel når præparatet seponeres. I BREATHE-1 undersøgelsen forekom leverpåvirkning hos 5 % i lav-dosis gruppen (125 mgx2 dgl.) Behandling med bosentan kræver regelmæssig kontrol af leverfunktionsparametrene. Bosentan har teratogen virkning og er kontraindiceret ved leversygdom, graviditet, amning og ved samtidig behandling med glibenclamid eller ciclosporin. Fertile kvinder bør anvende andre antikonceptionsmetoder end hormonale. Bosentan er også mistænkt for at kunne medføre mandlig infertilitet.

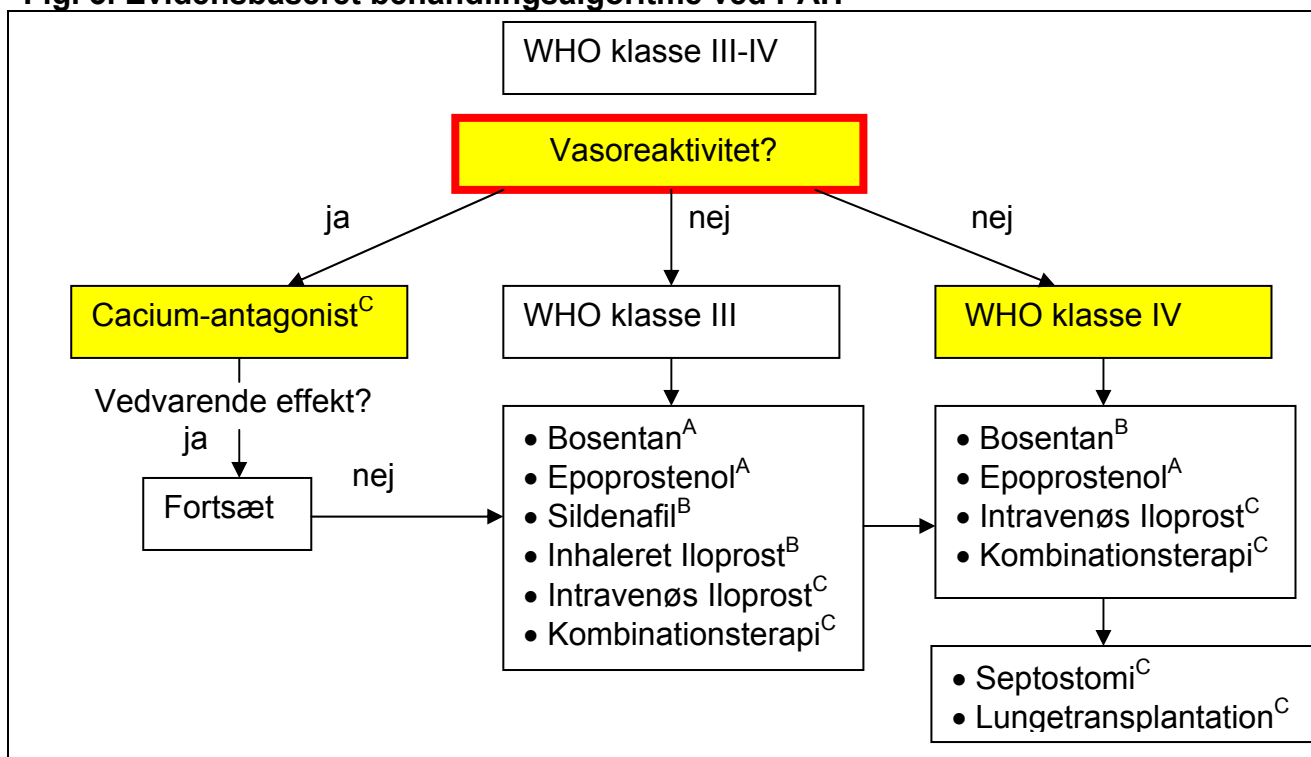
### Sitaxsentan og ambrisentan.

Er selektive blokkere af  $ET_A$  receptorer som evalueres i kliniske undersøgelser overfor PAH. Det er endnu uafklaret om selektiv  $ET_A$  blokering indebærer fordele frem for uselektiv  $ET_A$  og  $ET_B$  receptor blokering. De selektive endothelin receptor blokkere fremviser desværre også hepatotoksisk virkning.

### Fosfodiesterase-5 (PDE-5) hæmmere

Nitrogen oxid (NO) er en potent endogen vasodilator i lungekredsløbet som virker ved at stimulere guanylat cyklase og derved forøge den intracellulære koncentration af cGMP. Cyklisk GMP nedbrydes af fosfodiesterase-5 enzymet (PDE-5), som forekommer i høje koncentrationer i lungerne. Farmakologisk hæmning af PDE-5 kan således potentielt øge virkningen af endogent NO i pulmonal cirkulationen. Produktionen af NO i lungearterierne er nedsat hos patienter med PAH.

**Fig. 3. Evidensbaseret behandlingsalgoritme ved PAH**



Niveau A: Data fra flere randomiserede kliniske undersøgelser eller metaanalyser

Niveau B: Data fra en enkelt randomiseret undersøgelse eller fra flere med uensartede resultater

Niveau C: Data fra små ikke randomiserede studier og/eller ekspert konsensus

### Sildenafil

Sildenafil er en PDE-5 hæmmer som primært anvendes til behandling af erektil dysfunktion. Sildenafil har akut pulmonal vasodilator virkning hos patienter med PAH (63) og kan facilitere udtrapning af NO behandling (64). I en placebo-kontrolleret overkrydningsundersøgelse af 22 patienter med IPAH medførte sildenafil administreret oralt i 6 uger forbedringer i funktionskapacitet, cardiac index samt livskvalitet (65). Sildenafil forstærker og forlænger virkningen af iloprost og kombinationsbehandling med inhaleret iloprost og sildenafil virker lovende (66). Sildenafil virker overvejende i normalt ventilerede områder i lungerne og fremkalder eller forstærker derfor ikke ventilations-perfusions mismatch (67). I en undersøgelse af 6 patienter med ikke-

operabel kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension medførte landtidsbehandling med sildenafil forbedringer i funktionskapacitet og hæmodynamik (68). I en dansk kasuistik er der meddelt effekt af sildenafil ved HIV-relateret PAH (69).

Resultaterne af en randomiseret placebo-kontrolleret klinisk undersøgelse (278 PAH patienter WHO-klasse II-III) blev præsenteret ved ACCP (American College of Chest Physicians) mødet i oktober 2004, men er endnu ikke publicerede. Oral sildenafil medførte en forbedring i 6-min gangtest på 45 m og et signifikant fald i PAMP efter 3 mdr.

Sildenafil administreres oralt og er generelt veltolereret. Maksimal plasmakoncentration nås efter 0,5-2 timer. Det metaboliseres i leveren via CYP2C9 og CYP3A4. Plasmahalveringstiden er 3-5 timer. Bivirkningerne omfatter hovedpine og synsforstyrrelser (ændret farveopfattelse). Virkningen af eksogent tilført NO er kraftigt forstærket af sildenafil, hvorfor samtidig behandling med nitroglycerin og enhver form for NO donor er kontraindiceret.

### **Kombinations terapi**

Udviklingen af farmaka til behandling af PAH med forskellige virkningsmekanismer har øget interessen for kombinationsterapi. PDE-5 hæmmere i kombination med iv epoprostenol undersøges aktuelt i et randomiseret multicenter studie (PEACE-1), og i BREATHE-2 studiet blev patienter i iv epoprostenol behandling randomiseret til bosentan eller placebo. I en mindre undersøgelse på 73 patienter i inhalationsbehandling med iloprost er der dokumenteret forbedret 6-min gangtest og pulmonal hæmodynamik efter supplerende behandling med Sildenafil (66).

Kombinationsterapi rejser ikke blot muligheden for additiv effekt af de enkelte farmaka, men også at anvende de enkelte behandlinger i reducerede doser og dermed forventeligt med færre bivirkninger. På den anden side kan interaktion mellem de enkelte farmaka også føre til uønskede virkninger/bivirkninger. Det er forventningen at kombinationsterapi vil medføre en reduktion i antallet af patienter, der har behov for transplantation. Igangværende og fremtidige studier forventes at definere den optimale farmakologiske kombinationsterapi for PAH.

- Calciumantagonister er indicerede i behandlingen af PAH ved en positiv vasoreaktivitetstest overfor inhaleret NO. De må aldrig anvendes uden forudgående pulmonal vasodilatationstest idet non-respondere har risiko for hæmodynamisk kollaps.
- Ved PAH i WHO-funktionsklasse III uden signifikant akut vasoreaktivitet eller ved manglende effekt af CCB er der indikation for behandling med bosentan, intravenøs epoprostenol, inhaleret iloprost eller sildenafil.
- Ved PAH i WHO-funktionsklasse IV uden signifikant akut vasoreaktivitet eller ved manglende effekt af CCB er der indikation for behandling med intravenøs epoprostenol, bosentan eller intravenøs iloprost.
- Ved utilstrækkelig effekt af monoterapi med bosentan, prostanoid eller sildenafil for PAH forsøges kombinationsterapi under tæt klinisk og hæmodynamisk kontrol.

## **NON-FARMAKOLOGISK BEHANDLING**

### **Atrieseptostomi**

Patienter med Eisenmengers syndrom har bedre prognose end patienter med IPAH og IPAH patienter med et PFO har bedre overlevelse end dem uden et PFO (70). Disse observationer antyder at tilstedeværelse af en intraatrial shunt kan være gavnlige ved PAH. Ved svær PAH medfører atrieseptostomi en trykafledning af højre ventrikel (afterload reduktion), forbedret fyldning af de venstresidige kaviteter og en stigning i cardiac index. De hæmodynamiske forbedringer modvirkes af et fald i arteriel iltmætning. Der foreligger ingen randomiserede kliniske undersøgelser af atrieseptostomi ved PAH, men i flere små serier er der meddelt forbedringer i funktionskapacitet og hæmodynamik (71). Risikoen ved proceduren er høj og varierer fra 5-50 % i de forskellige serier. Atrieseptostomi kan overvejes ved PAH patienter i WHO-klasse III-IV med recidiverende synkoper og/eller svigt af medicinsk behandling. Ofte vil der være tale om bridge-terapi til transplantation eller palliation. Den arterielle iltmætning skal være >90 %.

### **Lungetransplantation**

Lungetransplantation vurderes som behandlingsmulighed når medicinsk behandling er utilstrækkelig til at kontrollere symptomer og sygdommen progredierer. 3-års overlevelsen med prostacyclin og iloprost er ca. 60 %, mens overlevelsen tilsvarende efter transplantation er 56% i det danske lungetransplantations program (70). Behovet for lungetransplantation ved PAH har været markant aftagende i takt med de forbedrede farmakologiske behandlingsmuligheder (herunder kombinationsterapi).

Forud for transplantation foretages en vurdering af diagnose, symptomatologi, og mulighed for optimering af medicinsk behandling (72). Serielle ekkokardiografiske undersøgelser kan være en hjælp ved

beslutningen om det korrekte tidspunkt for transplantation kombineret med 6-minutter gang test. Der er ikke konsensus om den optimale type af transplantation ved IPAH. Ved større amerikanske centre foretages overvejende sekventiel dobbelt lunge transplantation (DLTX), men også enkelt lungetransplantation (SLTX). Hjerter-lungetransplantation (HLTX) foretages i mange europæiske centre, i Danmark blev der i lighed hermed tidligere foretaget HLTX, mens der i dag udelukkende foretages DLTX. Der er ingen danske erfaringer med SLTX. Fordelene ved at foretage HLTX er umiddelbart etablering af normalt minutvolumen, mens ulemperne er muligheden for rejektion i både hjerte og lunger (dog overvejende i lungerne), og anvendelsen af både hjerte og lunger begrænser antallet af recipienter. Internationalt er behandlingsresultaterne dårligere efter HLTX end andre former for lungetransplantation (73). Ved sekventiel DLTX anvendes hjertelungemaskine ved IPAH. De principielle årsager til at foretrække sekventiel DLTX er: 1) normalt innerveret hjerte, 2) normal lunge funktion og 3) bedre arbejdskapacitet.

*Kriterier for lungetransplantation ved IPAH.* Patienter der vurderes til lungetransplantation skal være optimalt og maksimalt behandlede medicinsk. Patienter sættes på venteliste ved progredierende symptomer, fald i arbejdskapacitet og forværring af hæmodynamiske parametre. Lungetransplantation er ikke en behandlingsmulighed for den akut syge patient med behov for intensiv terapi (74).

- Atrieseptostomi kan overvejes ved PAH patienter i WHO-klasse III-IV med recidiverende synkoper og/eller svigt af medicinsk behandling.
- Patienter med PAH, WHO klasse III-IV og svigt af farmakologisk behandling bør henvises til vurdering med henblik på lungetransplantation (DLTX)
- Ved PAH og kongenit hjertesygdom afgøres transplantationstype af muligheden for kardial rekonstruktion hvor der kan foretages DLTX, alternativt hjerte-lungetransplantation

## KONTROL AF BEHANDLING

Patienter som er i specifik behandling for PAH følges med regelmæssige ambulante kontroller i specialiseret afdeling/center for PH (oftest 3 måneders intervaller). Der udføres klinisk undersøgelse, ekkokardiografi, 6-min gangtest med pulsoximetri samt blodprøver (væsketal, leverfunktionsparametre, INR og fremtidigt forventelig BNP/NTpro-BNP). Der udleveres medicin og mulige problemer med inhalationsapparater, iv katetre eller infusionspumper håndteres. Højresidig hjertekateterisation udføres typisk 3-6 måneder efter start af specifik PAH behandling for at vurdere behandlingseffekten på de hæmodynamiske parametre og for at afklare behovet for dosisjustering og/eller supplerende terapi.

## 8. PAH RELATERET TIL BINDEVÆVSSYGDOMME

Pulmonal arteriel hypertension (PAH) forekommer ved alle bindevævssygdomme, hyppigst ved systemisk sklerodermi (SSc). Blandt bindevævssygdommene har systemisk sklerodermi (SSc) den største sygdomsrelaterede dødelighed. SSc lungeinvolvering bidrager mest hertil og omkring halvdelen af disse dødsfald skyldes PAH uden samtidig lungefibrose.

### PAH ved systemisk sklerodermi

PAH forekommer med en hyppighed på omkring 15% af systemisk sklerodermi patienter (SSc-PAH) (75-87). Lang sygdomsvarighed (10-30 år) samt debut af SSc i høj alder er risikofaktorer for SSc-PAH. Patienter med SSc udvikler både isoleret PAH og PH sekundært til lungefibrose. Isoleret PAH uden samtidig lungefibrose findes hyppigst ved patienter med begrænset hududbredning (ISSc) og anticentromer antistoffer. SSc patienter med diffus hududbredning (proximalt for albuer og knæ, ofte involverende truncus) udvikler derimod oftere lungefibrose og sjældnere isoleret PAH (81). Omkring en tredjedel af SSc-PAH patienter har både pulmonal hypertension og lungefibrose. I reglen har disse patienter svær interstitiel fibrose, men forholdsvis let PAH (88). Der er dog en undergruppe af patienter, som har moderat fibrose og udvikler PAH ude af proportion med graden af fibrose. Disse patienter har ofte ANA med nucleolært mønster (88-90).

De øvrige manifestationer af SSc medfører ofte et lavt fysisk aktivitetsniveau og dyspnø optræder derfor ofte først ved svær PAH hos disse patienter. Når PAH diagnosen er stillet, har SSc patienter sværere symptomer end sammenlignelige IPAH patienter. Hos SSc patienter med normale lungevolumina kan et fald i diffusionskapaciteten (DLCO) være et tidligt tegn på PAH. Omkring 35% af patienter med svært nedsat DLCO (<55% af det forventede) vil udvikle PAH indenfor 5 år, skønt kun 5% af disse udvikler interstitiel fibrose (91). Når isoleret PAH diagnosticeres ved en SSc patient er DLCO ofte markant nedsat (79;84). DLCO kan være nedsat af andre årsager som obstruktiv og restriktiv lungesygdom, tobaksrygning og



pneumoni. Nedsættelse af FVC indikerer restriktiv lungesygd. Ratioen mellem FVC/DLCO kan pege på om en SSc patient har interstitiel lungesygd, PAH eller en blanding af disse (91).  $FVC < 75\%$  af det forventede og  $FVC/DLCO < 1,4$  tyder på interstitiel lungesygd med restriktiv lungefunktionsnedsættelse. Derimod tyder  $FVC > 75\%$  og  $FVC/DLCO > 1,4$  på PAH. Endelig tyder kombinationen af  $FVC < 75\%$  og  $FVC/DLCO > 1,4$  på en blanding af interstitiel lungesygd og PAH. SSc interstitiel lungesygd udredes med lungefunktionsundersøgelse inklusiv DLCO, røntgen af thorax, HRCT og BAL.

Behandlingen af SSc-PAH følger samme principper som IPAH. Behandling er indiceret når PAH optræder isoleret eller ved lettere grader af interstitiel fibrose, men ikke ved PAH som er sekundær til svær lungeparenchym involvering. AK-behandling anbefales, særlig ved forekomst af antikardiolipinantistoffer (92). Forekomsten af NO-respondere er lavere (<5%) end ved IPAH. Præliminære data tyder på at prognosen er dårligere for SSc-PAH end IPAH (93).

### PAH ved andre bindevævssygdomme

PAH optræder især ved mixed connective tissue disease (MCTD), SLE og polymyositis (94;95), men sjældnere end ved SSc. Behandlingsprincipperne er de samme som ved IPAH. Antifosfolipidantistoffer forekommer hyppigt ved SLE og disse patienter kan udvikle både PAH og CTEPH.

- SSc patienter bør screenes med årlig lungefunktionsundersøgelse inklusiv DLCO
- SSc patienter bør ekkokardiograferes som led i den initiale udredning for indre organ manifestationer og såfremt de har åndenød,  $DLCO < 55\%$  eller et uforklaret fald i  $DLCO > 20\%$  på et år
- Højresidig hjertekateterisation af SSc patienter er indiceret ved en tricuspidalretugradient  $> 40$  mmHg og ved åndenød eller nedsat DLCO, der ikke er forklaret af interstitiel lungesygd eller akut lungeemboli.
- SSc patienter, hvis basale kliniske data indberettes til den europæiske sklerodermidatabase EUSTAR undersøges årligt med ekkokardiografi
- Patienter med andre bindevævssygdomme og åndenød bør screenes for PH med ekkokardiografi
- Behandlingsprincipperne er de samme som ved IPAH. Patienter med PH som er sekundær til svær lungefibrose er ikke kandidater til behandling

## 9. PAH RELATERET TIL KONGENITTE SYSTEMISKE-PULMONALE SHUNTS

Persisterende ductus arteriosus (PDA), ventrikel septumdefekt (VSD) og atrieseptumdefekt (ASD) er medfødte hjertesygdomme som medfører pulmonal hyperperfusion. Det forøgede flow i lungekredsløbet kan medføre PAH og ændringer i lungearterierne som ved IPAH. Opdages disse hjertefejl ikke i tide kan forandringerne i lungearterierne blive så udtalte og lungekarmodstanden så høj at shunten ændres fra arteriovenøs til venoarteriel. Denne tilstand betegnes *Eisenmengers syndrom* og er klinisk karakteriseret ved udviklingen af cyanose. Forskellige komplekse hjertefejl som f.eks AVSD og truncus arteriosus medfører også pulmonal hyperperfusion og ofte tidligt udviklet PAH. Operativ korrektion af defekterne i tide medfører som regel regression af forandringerne i lungearterierne og normalisering af PA trykket. I sjældne tilfælde ses et vedvarende problem med PAH til trods for rettidig korrektion eller endda udviklingen af PAH flere år efter operation for hjertefejlen. Sådanne patienter har formentlig en særlig prædisposition for udvikling af PAH med pulmonal hyperperfusion som en væsentlig trigger mekanisme.

Der er mindre studier og flere enkeltmeddelelser som tyder på at specifik farmakologisk behandling som ved IPAH kan være af værdi ved Eisenmengers syndrom (96;97), hvor transplantation hidtil har været eneste radikale behandlingsmulighed. Succesraten er formentlig væsentlig lavere end for IPAH og betydningen af farmakologisk behandling ved Eisenmengers syndrom vil først være afklaret når resultaterne af igangværende klinisk kontrollerede undersøgelser foreligger. Det er forventningen at de patienter som har udviklet PAH på baggrund af lette medfødte hjertefejl med beskeden shunt vil respondere bedst på medicinsk behandling.

- Medfødte hjertesygdomme med systemisk til pulmonal shunt (f.eks. PDA, ASD, VSD og AVSD) kan fremkalde PAH og Eisenmengers syndrom
- PAH kan forhindres hvis de medfødte defekter erkendes og opereres i tide, men udvikling af PAH kan forekomme selv mange år efter rettidig operativ korrektion
- Betydningen af farmakologisk behandling ved PAH relateret til medfødt hjertesygdom og Eisenmengers syndrom undersøges i pågående kliniske studier

## 10. PAH RELATERET TIL PORTAL HYPERTENSION, HIV-INFEKTION OG FARMAKA/TOXINER

### PAH relateret til portal hypertension

Patienter med portal hypertension kan i sjældne tilfælde udvikle PAH (98). Denne tilstand benævnes også *portopulmonal hypertension* og optræder hos 1-4% med fremskreden leversygdom. Patienter som udredes til levertransplantation bør rutinemæssigt undersøges med ekkokardiografi. Portopulmonal hypertension må ikke forveksles med *hepatopulmonalt syndrom* som også kan ses hos patienter med portal hypertension og avanceret leversygdom. Ved denne tilstand er der abnorm forøget vasodilatation i lungerne og pulmonal hyperperfusion som medfører perfusion-ventilations forstyrrelser og intrapulmonal shunting. Disse patienter er karakteriserede af højt cardiac index og arteriel hypoxæmi.

### PAH relateret til HIV infektion

PAH optræder med en incidens på 0.5% ved HIV infektion. Tilstanden har ingen relation til stadiet af den underliggende HIV infektion og HIV virus er aldrig påvist i pulmonalarterierne. HIV-induceret produktion af cytokiner og co-infektion med human herpesvirus 8 er foreslået som mulige patofysiologiske mekanismer. Mindre studier tyder på at antiretroviral terapi kan være af værdi (99;100).

### PAH relateret til farmaka/toxiner

De appetithæmmende midler aminorex og fenfluramin/dexfenfluramin, som er amfetamin-lignende i strukturen, kan fremkalde PAH. Det er årsagen til, at de ikke længere markedsføres. Midlerne blokerer kalium kanaler ( $K_V$  kanaler) og interfererer med serotonin stofskiftet som kan være vigtige mekanismer i udviklingen af PAH (101).

- Patienter med fremskreden leversygdom og portal hypertension kan udvikle PAH (portopulmonal hypertension)
- HIV-infektion kan være trigger mekanisme for PAH
- Appetithæmmende midler med amfetamin-lignende struktur kan fremkalde PAH

## 11. PAH MED SIGNIFIKANT VENE/KAPILLÆR INVOLVERING

PAH kan i sjældne tilfælde involvere lungekapillærer og lungevener/venoler (102;103). Dette er tilfældet ved *pulmonal kapillær hæmangiomatose*, som er karakteriseret af diffust prolifererende lungekapillærer som invaderer interstitiel vævet og karrene og ved *pulmonal veno-okklusiv sygdom*, hvor vener og venoler er okkluderede pga intima fibrose. Ofte er komponenter af begge disse tilstande tilstede samtidigt. PAH med signifikant vene/kapillær-involvering fremviser særlig hurtig sygdomsprogression og lunge transplantation skal overvejes tidligt. Klinisk er det vanskeligt at skelne tilstanden fra IPAH, men udvikling af lungeødem under pulmonal vasodilatationsbehandling (NO test, sildenafil, prostanoider) skal give mistanke om tilstanden. PCW trykket er ikke forhøjet. HRCT skanning kan være af værdi (fortykkede interlobær septae og områder med matglastegning), men en definitiv diagnose kan kun stilles ved biopsi.

- Pulmonal kapillær hæmangiomatose og pulmonal veno-okklusiv sygdom er sjældne tilstande som under pulmonal vasodilatationsbehandling kan resultere i lungeødem

## 12. PH RELATERET TIL VENSTRESIDIG HJERTESYGDOM

Venstre ventrikel dysfunktion eller sygdomme i venstresidige hjerteklapper (f.eks mitralstenose) kan medføre trykforhøjelse i venstre atrium som forplanter sig bagud til lungevener, lungekapillærer og lungearterier (pulmonal venøs hypertension). Disse tilstande kan ofte let erkendes ved ekkokardiografi og ved højresidig hjertekateterisation findes forhøjet PCW-tryk. Ofte er den transpulmonale trykgradient normal, men ved langvarig pulmonal venøs hypertension kan der gradvis udvikles hypertensive forandringer i lungearterierne. Måling af den transpulmonale gradient og lungekarmodstanden er afgørende ved udredning af patienter til hjertetransplantation. Ved forhøjet lungekarmodstand udføres reversibilitetstest primært med nitroglycerin-infusion for også at fremkalde afterloadreduktion.

- Venstresidig hjertesygdom kan medføre trykforhøjelse i venstre atrium som forplanter sig bagud til lungevener, lungekapillærer og lungearterier (pulmonal venøs hypertension)
- Langvarig pulmonal venøs hypertension kan medføre PAH forandringer

### **13. PH RELATERET TIL LUNGESYGDOMME OG/ELLER HYPOXÆMI**

#### **PAH ved kronisk obstruktiv lungesygd**

Den nøjagtige hyppighed af PH hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygd (KOL) kendes ikke. Screening med ekkokardiografi er gennemført på mindre patientserier og undersøgelse med højresidig hjertekaterisation er gennemført på flere små patientserier, fortrinsvis som forundersøgelse til lungetransplantation. Hyppigheden af PH tiltager med graden af hypoxi, hyperkapni og fald i FEV<sub>1</sub>, men sammenhængen mellem pulmonaltryk og lungefunktion er kun svag. I en gruppe på 253 patienter (104) med svært emfysem forundersøgt til lungetransplantation fandtes PH hos 18 % ved højresidig hjertekaterisation. I andre serier af patienter med svær KOL er fundet hyppigheder fra 20-35 %. Karakteristisk er det at trykket stiger meget langsomt og at der sjældent udvikles mere end moderat PH (105;106).

Hos patienter med svær KOL og behandlingskrævende hypoxi medfører iltbehandling at pulmonaltryk stabiliseres eller kun stiger langsomt hvorimod der ikke ses noget egentligt fald (107;108) Iltbehandling medfører betydelig forbedret overlevelse. Iltbehandling af patienter med tegn på cor pulmonale og kun moderat hypoxi har ikke vist forbedret overlevelse. Behandling af påvisbar PH under søvn eller fysisk anstrengelse anses for nuværende ikke for indiceret. Et randomiseret kontrolleret forsøg har vist at PH hos KOL patienter i iltbehandling kan behandles effektivt ved tilsætning af lave koncentrationer af NO til ilt. Betydningen på langt sigt og betydningen for patienters funktionsniveau og livskvalitet er endnu ikke kendt.

Ældre studier med calciumblokkere har vist moderat effekt på PH hos KOL i akutte studier hvorimod langtidsstudier har været skuffende og denne type behandling er aldrig blevet et behandlingstilbud hos patienter med KOL og PH. Nifedipin gav ophævelse af hypoksisk vasokonstriktion hvorimod dette ikke sås ved felodipin og amlodipin. Behandling med selektive pulmonale vasodilatorer (fosfodiesterase-5 hæmmere) er teoretisk interessante men ingen forsøg er publiceret.

Hos patienter med hypoxi og høj hæmatokrit (>50) er det rapporteret at sænkning af hæmatokrit til 45 medfører betydelig sænkning af PAP og stigning i minutvolumen. Til behandling af patienter på intensivafdeling med akut eksacerbation af KOL er det vist at inhalation af NO eller infusion af prostacyclin ikke er gavnligt i behandlingen. PH hos KOL patienter har således stor betydning for patientens prognose, men behandles endnu ikke udover gennem iltbehandling.

#### **PAH ved interstitielle lungesygdomme**

Interstitielle lungesygdomme med betydende PAH vil antalmæssigt være helt domineret af sarcoidose og idiopatisk lungefibrose af typen Usual Interstitial Pneumonitis (UIP). I modsætning til PAH ved bindevævssygdomme ses PAH ved sarcoidose og UIP kun ved patienter med betydelig bindevævsdannelse og skrumpning af lunger. Systematiske undersøgelser af et større antal uselekerede patienter findes ikke. Incidensen af sarcoidose i Danmark er ca. 10/100.000 år men fra forløbsundersøgelser vides, at kun 5-10% udvikler et kronisk forløb med respiratorisk insufficiens. Incidensen af UIP er ikke med sikkerhed kendt men er sandsynligvis 2-5/100.000 år.

Hos de sværeste former af sarcoidose optræder PAH hos en betydelig del af patienterne og kan nå svære grader. For patienter med de sværeste tilfælde af sarcoidose, som står på venteliste til transplantation, spiller PAH en signifikant rolle for mortalitet på ventelisten (109). Patienter med PAH og udbredte infiltrative forandringer i lungerne får i visse tilfælde fald i PAH hvis steroidbehandling giver delvis resolution af de infiltrative forandringer (110). Hos sarcoidosepatienter med svær PAH er der påvist en høj grad af vasoreaktivitet (7/8 patienter) over for inhaleret NO hvorimod responset på calciumblokkere var ringe (111). Enkelte kauistiske meddelelser viser nu, at sarcoidosepatienter med PAH kan have klinisk betydende respons på bosentan eller sildenafilbehandling. Hos sarcoidosepatienter med PAH er strategien derfor at undersøge om patienten får sufficient iltbehandling og at undersøge om der er sygdomsaktivitet med henblik på yderligere immunosuppressiv behandling. Er der ved ekkokardiografi tegn på PH udføres højresidig hjertekaterisation med vasodilatationstest. Ved signifikant vasoreaktivitet gives et behandlingsforsøg med sildenafil. Er der svær PAH bør patienten på et tidligt tidspunkt vurderes med henblik på lungetransplantation, hvis betingelserne herfor i øvrigt er opfyldt.

UIP er en progressiv sygdom med en to-års mortalitet på ca. 50% efter diagnosetidspunkt og immunosuppressiv behandling har indtil nu ikke haft overbevisende effekt. Patienterne er præget af ekstrem hypoksi og meget lav lungecompliance, men mange patienter udvikler også betydelig PAH sent i forløbet (112). Serier af patienter med svær sygdom viser PAH hos ca. 25% (104). Ved mistanke om betydende PAH hos patienter med lungefibrose udføres højresidig hjertekaterisation. Kun få behandlingsforsøg af PAH ved lungefibrose er gennemført. Et randomiseret studium (67) sammenlignede sildenafil oralt med intravenøs prostacyclin. Sildenafilbehandlede patienter fik fald i pulmonaltryk uden samtidig fald i systemtryk og uden hypoksiudvikling (forøgelse af shunt) i modsætning til prostacyclinbehandlede patienter. Sildenafilbehandling må i øjeblikket betragtes som førstebehandling ved PAH hos patienter med lungefibrose.

- Selv ved svær KOL ses kun let til moderat PH og eneste behandlingstilbud er kontinuerlig iltbehandling

- Patienter med PAH relateret til sarkoidose fremviser hyppigt akut vasoreaktivitet overfor NO og kan forsøges behandlet med sildenafil
- Patienter med PAH relateret til lungefibrose kan i udvalgte tilfælde forsøges behandlet med sildenafil

## 14. KRONISK TROMBOEMBOLISK PULMONAL HYPERTENSION (CTEPH)

CTEPH er tidligere antaget at optræde med en hyppighed på 0,1-0.5% (113;114) efter akut lungeemboli. I et nylig publiceret arbejde (115) hvor man prospektivt fulgte 223 patienter i gennemsnitlig 94 måneder efter deres første akutte lungeemboli, fandtes den kumulative incidens af symptomatisk CTEPH at være 1% efter 6 måneder, 3.1% efter 12 måneder og 3.8% efter 2 år. Disse tal indikerer at 50-100 patienter om året i DK udvikler CTEPH.

Hos patienter som udvikler CTEPH sker der ikke den sædvanlige resolution af det akutte thromboemboliske materiale. Den manglende resolution medfører at materialet gradvist fibroserer og infiltrerer media. Intima erstattes af en ny pseudo-intima, som er opbygget af det fibroserede tromboemboli materiale. Denne proces medfører tiltagende lumenforsnævring med udvikling af signifikante stenoser, intraluminale fibrøse bånd og okklusioner. Processen fører til stigende PAP, reduktion i flow, in-situ trombose og efterhånden hypertensiv påvirkning af ikke obstruerede karsegmenter. I de ikke primært obstruerede lungearterier kan der med tiden udvikles proliferative forandringer og vaskulær remodellering, der ligner forandringerne ved IPAH.

Symptomer på PH udvikles typisk måneder til år efter episoden med akut lungeemboli. På det tidspunkt er omkring 40% af pulmonalkredsløbet obstrueret. Omtrent halvdelen af patienterne har ikke tidligere haft verificerede episoder med venøs tromboembolisme. Forklaringen er formentlig at lungeemboli kan forekomme uden symptomer og at symptomatisk lungeemboli ofte overses og opfattes som f.eks. pneumoni.

Patienter med dyspnø efter tidligere dyb venetrombose og/eller lungeemboli skal udredes for CTEPH. Viser ekkokardiografi tegn på PH udføres ventilations-perfusionskintigrafi som ved CTEPH viser umatchedede segmentære perfusionsdefekter. En normal pulmonal perfusionskintigrafi udelukker for praktiske formål CTEPH. Graden af PH undersøges ved højresidig hjertekateterisation. Den definitive diagnose samt vurdering af de tekniske muligheder for operation fastlægges ved selektiv pulmonalangiografi. Pulmonalangiografien viser karakteristiske forandringer i pulmonalarterierne med væguregelmæssigheder, stenoser, okklusioner, intraluminale bånd og områder med nedsat eller ophævet perfusion. Forandringerne er hyppigst tilstede centralt i lap- og segment-pulmonalarterierne og dermed tilgængelige for kirurgisk pulmonal endarterektomi. Mindre hyppigt kan forandringerne være lokaliseret overvejende til de perifere pulmonalarterier. Multislice CT (vægforandringer i PA) og pulmonalangiografi kan udføres i tilfælde, hvor der er tvivl om der foreligger CTEPH eller IPAH. Alle patienter undersøges for trombofili og muligheden for underliggende cancersygdom skal altid overvejes.

Patienter med CTEPH (WHO funktionsklasse III-IV) og forandringer som er lokaliseret tilstrækkelig centralt i pulmonalkredsløbet kan tilbydes kirurgisk behandling. Operationen benævnes pulmonalendarterektomi (PEA) og er udviklet i San Diego, USA (116) Operationen foretages gennem en midtliniesternotomi og ekstrakorporal circulation i dyb hypotermi med samtidig direkte køling af cerebrum (116;117). Højre og venstre pulmonalarterie frilægges og åbnes ud til eller forbi afgangene af overlapsarterierne. Et specialudviklet dissektionsinstrument indføres i clivagen imellem pseudo-intima og media således at det fibroserede tromboemboliske materiale kan fridissikeres, løsnes og til sidst trækkes ud i et operationspræparat, som ligner en afstøbning af de tidligere stenoserede og okkluderede pulmonalarterier. For at undgå blødning i operationsfeltet fra bronkialkredsløbet udføres endarterektomien i perioder på omkring 20 min med standset circulation. I de fleste tilfælde sker der et meget markant fald i pulmonaltrykket allerede ved operationens afslutning. De vigtigste komplikationer er persisterende postoperativ PH pga inkomplet pulmonal endarterektomi, blødning samt reperfusion lungeødem i de endarterektomerede lungesegmenter. Et permanent vena cava inferior filter indsættes med perkutan kateterteknik nogle dage før operationen for at beskytte imod nye lungeembolier. Patienterne fortsætter livslang AK behandling.

PEA medfører en meget udtalt forbedring i pulmonal hæmodynamik, symptomer og prognose som langt overgår alle andre typer af behandlinger for PH. I mange tilfælde normaliseres pulmonaltrykket og lungekarmodstanden således at patienterne bliver symptomfrie. For mange patienter er PEA et kurativt indgreb. 5-års overlevelsen for ikke-opererede patienter med CTEPH er omkring 20%. Efter PEA er 5-års overlevelsen i de større materialer 75% med udtalt forbedring i livskvalitet og fysisk funktionsevne (118) Mortaliteten er imidlertid større end ved mange andre elektive hjerte-kar operationer. Den rapporterede 30-dages mortalitet er mellem 5% og 35%, afhængig af patient materiale, størrelse og centererfaring (116;119;120). Alder, sværhedsgraden af PH og den circulatoriske arresttid har betydning. I den seneste opgørelse fra centret i San Diego er den perioperative mortalitet 6%.

Pulmonal endarterektomi for CTEPH kræver et højt specialiseret og dedikeret team af thoraxkirurger, kardiologer, anæstesiologer og radiologer. Håndteringen af disse patienter under udredning, operation og i den postoperative fase er krævende og erfaringen fra alle PEA centre er at optimale resultater først opnås

efter en indlæringsfase. Operationen udføres i DK på Skejby Sygehus hvor PEA programmet startede i 1994. I perioden 1994 til 2005 er der i Skejby opereret de første 58 patienter med en samlet mortalitet på 21%. Siden 1999 er mortaliteten faldet til 6.7% (2 ud af 30 patienter) og resultaterne er således på internationalt niveau (120).

Patienter med CTEPH med så perifere forandringer at operation ikke er teknisk mulig vurderes med henblik på farmakologisk behandling. Det samme er tilfældet med CTEPH patienter som efter PEA fortsat har betydende PH, hvilket kan skyldes hypertensive/proliferative forandringer i de små pulmonalarterier. I mindre materialer er der rapporteret gunstig virkning af oral sildenafil (68) og inhaleret iloprost ved CTEPH.

- Den formodede incidens af CTEPH er i DK 50-100/år
- CTEPH skal mistænkes ved alle patienter med dyspnø efter tidligere dyb venetrombose eller lungeemboli, men 50% af CTEPH patienter har ikke tidligere haft verificerede tilfælde af venøs tromboembolisme
- Ved CTEPH viser perfusionsskintigrafi segmentære perfusionsdefekter og pulmonal angiografi karakteristiske forandringer i de større pulmonalarterier
- Behandlingen er operation (pulmonal endarterektomi) som har eklatant virkning på pulmonal hæmodynamik, symptomer og overlevelse. Den perioperative mortalitet er under 10%

## 15. PH OG RISIKO VED ANÆSTESI/KIRURGI

Kirurgi indebærer høj risiko for patienter med PH. Svigt af RV, hypoxi, forværret PH pga hypoxisk pulmonal vasokonstriktion, hypotension, myokardieiskæmi og arytmier er blandt de perioperative problemer. Hos patienter med PH og en intrakardial shunt kan systemisk hypotension resultere i forværret hypoxæmi/cyanose pga tiltagende venoarteriel shunt. I en serie fra Mayo klinikken i USA gennemgik 145 patienter med forholdsvis let PH (75% i WHO-klasse I-II; middel PASP  $68 \pm 21$  mmHg ved ekkokardiografi; 13% i prostanoid eller bosentan behandling) non-kardial kirurgi i universel anæstesi (121). Den perioperative mortalitet var 7% (RV svigt og respirationsinsufficiens) og 42% havde signifikant perioperativ morbiditet (især respirationsinsufficiens, RV svigt, arytmier og nyreinsufficiens). WHO funktionsklasse  $\geq$  II, tidligere lungeemboli, intermedier eller høj-risiko kirurgi, anæstesi varighed  $>3$  timer, RV hypertrofi, nedsat RV funktion, ratio PASP/systolisk blodtryk  $\geq 0.66$  og anæstesi uden anvendelse af NO var prædiktorer for perioperativ morbiditet/mortalitet.

- Patienter med PH har høj risiko for kardiopulmonal morbiditet og mortalitet ved kirurgi i universel anæstesi
- Kirurgi i universel anæstesi til patienter med klinisk betydende PH bør udføres på hospitaler med mulighed for hæmodynamisk monitorering samt administration af NO og prostanoider

## 16. PH OG GRAVIDITET

PAH udgør en særlig risikofaktor ved graviditet. De hæmodynamiske ændringer under graviditet indebærer en 30-50 % stigning af blodvolumen og minutvolumen, og et fald i både systemisk vaskulær modstand og blodtryk. Ændringerne sætter ind i 1. trimester og når sit maksimum i 20-24 gestationsuge. Under fødslen øges minutvolumen yderligere og blodtrykket øges i forbindelse med uterine kontraktioner. Umiddelbart postpartum øges fyldningstrykkene som følge af dekompression af vena cava og autotransfusion af uterint blod til systemcirkulationen. Endvidere bidrager hormonelle forandringer til forværring af symptomer under og efter graviditet. Resultatet bliver oftest at patienten får progredierende svigt af højre ventrikel med fatale følger for moderen og evt. også for barnet. Men også i de første uger post partum kan kardiovaskulær dekomensation pludselig opstå.

Der er kasuistisk meddelt et gunstigt resultat af behandling af IPAH patienter med iv epoprostenol, inhaleret NO og calciumantagonister. Dette synes imidlertid snarere at være undtagelsen end reglen. I en metaanalyse af sammenhængen mellem pulmonal vaskulær sygdom og graviditet fandtes en maternal dødelighed på 30 % ved IPAH og 56% ved sekundære former af PH (122).

Graviditet frarådes hos kvinder med moderat/svær PH, og abort tilrådes ved opstået graviditet. Gennemføres graviditeten tilrådes henvisning til specialiseret afdeling/center for PH så tidligt som muligt. Indlæggelse i de sidste måneder af graviditeten vil ofte være nødvendig.

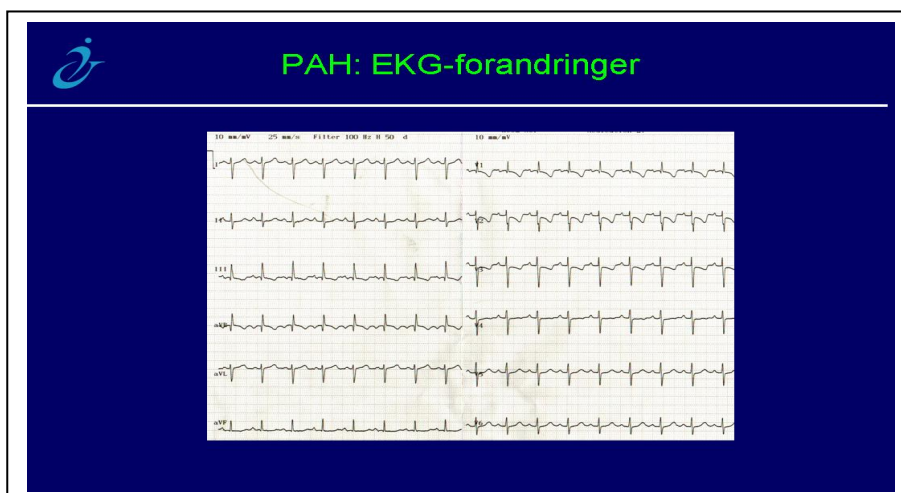
- PAH patienter skal undgå graviditet og abort tilrådes ved opstået graviditet

## 17. PH OG FLYVNING

Ved almindelig ruteflyvning er kabinetrykket reduceret til ca. 0,7 atm, hvilket medfører et fald i  $\text{PaO}_2$  fra ca. 98 til 55 mmHg. Typisk falder iltmætningen til ca. 90 %. Kompensationen er kemoreceptor induceret hyperventilation og øgning af hjertets minutvolumen. Plasma katekolin niveauet øges og som konsekvens heraf stiger både pulsfrekvens, blodtryk og risikoen for arytmier.

Der foreligger stort set ingen data om risiko ved at flyve med PH, men patienter med KOL rejser uden at der indtræder alvorlige ulykker. I en enkelt opgørelse har man transporteret 21 patienter med svær lungesygdom, 16 med PH, over lange afstande med rutefly mhp. lungetransplantation. Én patient med PH døde under transporten, flere blev behandlet med ilttilskud. En accepteret tommelfinger regel er, at hvis en patient kan gå til 1. sal og samtidig føre en konversation uden at stoppe og uden symptomer af betydning, så er patienten "fit to flight" (123).

- Ved flyvning indtræder et fald i iltkoncentrationen med risiko for forværring af PAH
- PH patienter i WHO-klasse II-III tåler normalt flyvning uden problemer. Ved henvendelse til flypersonalet kan patienterne tilbydes ilttilførsel
- PH patienter i WHO-klasse IV frarådes flyvning uden lægeledsagelse



## 18. REFERENCER

1. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):40S-7S.
2. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104(23):2797-802.
3. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1999;33(6):1662-6.
4. 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(5):343-9.
5. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "Work in progress". *Circulation* 2000;102(22):2781-91.
6. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):25S-32S.
7. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N.Engl.J.Med.* 1992;327(2):70-5.
8. Patel AJ, Lazdunski M, Honore E. Kv2.1/Kv9.3, a novel ATP-dependent delayed-rectifier K<sup>+</sup> channel in oxygen-sensitive pulmonary artery myocytes. *EMBO J.* 1997;16(22):6615-25.
9. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann.Intern.Med.* 1987;107(2):216-23.
10. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am.J.Hum.Genet.* 2000;67(3):737-44.
11. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA, III, Loyd JE et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat.Genet.* 2000;26(1):81-4.
12. Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am.J.Hum.Genet.* 2001;68(1):92-102.
13. Abramowicz MJ, Van Haecke P, Demedts M, Delcroix M. Primary pulmonary hypertension after amfepramone (diethylpropion) with BMPR2 mutation. *Eur.Respir.J.* 2003;22(3):560-2.
14. Rindermann M, Grunig E, von Hippel A, Koehler R, Miltenberger-Miltenyi G, Mereles D et al. Primary pulmonary hypertension may be a heterogeneous disease with a second locus on chromosome 2q31. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003;41(12):2237-44.
15. Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive summary. Evian, France: World Health Organization. 1998.
16. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):14S-34S.
17. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M et al. 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(2 Pt 1):487-92.
18. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur.Respir.J.* 2001;17(4):647-52.
19. Klings ES, Hill NS, leong MH, Simms RW, Korn JH, Farber HW. Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: short- and long-term effects of epoprostenol (prostacyclin). *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2638-45.
20. Pepi M, Tamborini G, Galli C, Barbier P, Doria E, Berti M et al. A new formula for echo-Doppler estimation of right ventricular systolic pressure. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 1994;7(1):20-6.
21. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1985;6(4):750-6.
22. Chan KL, Currie PJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Tajik AJ. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1987;9(3):549-54.



23. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1985;6(2):359-65.
24. Mahan G, Dabestani A, Gardin JM, Allfie A, Burn C, Henry WL. Estimation of pulmonary artery pressure by pulsed Doppler echocardiography (abstr). *Circulation* 1983;68(suppl III):III-68.
25. Feigenbaum H. *Echocardiography. Fifth Editioned.* 1994.
26. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am.Heart J.* 1984;107(3):526-31.
27. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur.Heart J.* 2004;25(24):2243-78.
28. D'Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR. Differentiation of patients with primary and thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1984;85(4):457-61.
29. Worsley DF, Palevsky HI, Alavi A. Ventilation-perfusion lung scanning in the evaluation of pulmonary hypertension. *J.Nucl.Med.* 1994;35(5):793-6.
30. Braunwald E. *Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6 th Editioned.* 2001.
31. 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(2):76-81.
32. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):78S-92S.
33. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur.Respir.J* 2005;25(2):244-9.
34. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70(4):580-7.
35. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106(3):319-24.
36. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur.Respir.J.* 1998;12(2):265-70.
37. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):35S-62S.
38. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann.Intern.Med.* 1990;112(7):485-91.
39. 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(5):296-302.
40. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann.Intern.Med.* 2000;132(6):425-34.
41. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann.Intern.Med* 1994;121(6):409-15.
42. Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, Romano MA, Beckmann XJ, Georgiou D et al. Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1997;30(2):343-9.
43. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N.Engl.J.Med.* 1998;338(5):273-7.
44. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106(12):1477-82.
45. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2002;40(4):780-8.

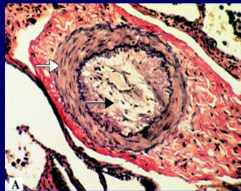
46. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med* 1999;160(2):600-7.
47. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Hoyer MM et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann.Intern.Med.* 2000;132(6):435-43.
48. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N.Engl.J.Med.* 2000;342(25):1866-70.
49. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N.Engl.J.Med.* 2002;347(5):322-9.
50. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann.Intern.Med.* 2002;136(7):515-22.
51. Higenbottam TW, Butt AY, Dinh-Xuan AT, Takao M, Cremona G, Akamine S. Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost. *Heart* 1998;79(2):175-9.
52. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80(2):151-5.
53. Ewert R, Wensel R, Opitz CF. Aerosolized iloprost for primary pulmonary hypertension. *N.Engl.J.Med.* 2000;343(19):1421-2.
54. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2002;165(6):800-4.
55. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003;41(12):2119-25.
56. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A et al. 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(9):1496-502.
57. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358(9288):1119-23.
58. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N.Engl.J.Med.* 2002;346(12):896-903.
59. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur.Respir.J.* 2005;25(2):244-9.
60. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003;41(8):1380-6.
61. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am.J.Respir.Crit Care Med* 2004;170(11):1212-7.
62. Nielsen-Kudsk JE. Blockade of endothelin receptor with bosentan—a new principle of treatment in pulmonary arterial hypertension. *Ugeskr Laeger* 2003;165(29):2891-4.
63. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105(20):2398-403.
64. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999;91(1):307-10.
65. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43(7):1149-53.
66. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003;42(1):158-64.
67. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9337):895-900.
68. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2003;167(8):1139-41.
69. Carlsen J, Kjeldsen K, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2002;16(11):1568-9.

70. Glanville AR, Burke CM, Theodore J, Robin ED. Primary pulmonary hypertension. Length of survival in patients referred for heart-lung transplantation. *Chest* 1987;91(5):675-81.
71. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez-Guerra ML, Zeballos M et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1998;32(2):297-304.
72. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP, Vachiery JL, Dartevelle P et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):73S-80S.
73. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report--1998. *J.Heart Lung Transplant.* 1998;17(7):656-68.
74. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998;66(7):951-6.
75. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br.J.Rheumatol.* 1996;35(10):989-93.
76. Schachna L, Wigley FM, Chang B, White B, Wise RA, Gelber AC. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest* 2003;124(6):2098-104.
77. Rolla G, Colagrande P, Brussino L, Bucca C, Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Exhaled nitric oxide and pulmonary response to iloprost in systemic sclerosis with pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;351(9114):1491-2.
78. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, Buckley LM, Leib ES, Beglin PA et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest* 1996;110(6):1515-9.
79. Murata I, Kihara H, Shinohara S, Ito K. Echocardiographic evaluation of pulmonary arterial hypertension in patients with progressive systemic sclerosis and related syndromes. *Jpn.Circ.J.* 1992;56(10):983-91.
80. Morelli S, Ferrante L, Sgreccia A, Eleuteri ML, Perrone C, De Marzio P et al. Pulmonary hypertension is associated with impaired exercise performance in patients with systemic sclerosis. *Scand.J.Rheumatol.* 2000;29(4):236-42.
81. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology.(Oxford)* 2001;40(4):453-9.
82. Sacks DG, Okano Y, Steen VD, Curtiss E, Shapiro LS, Medsger TA, Jr. Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J.Rheumatol.* 1996;23(4):639-42.
83. Scorza R, Caronni M, Bazzi S, Nador F, Beretta L, Antonioli R et al. Post-menopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann.N Y Acad Sci.* 2002;966:238-46.
84. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA, Jr. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. 1. *Arthritis Rheum.* 1986;29(4):515-24.
85. Ungerer RG, Tashkin DP, Furst D, Clements PJ, Gong H, Jr., Bein M et al. Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am.J.Med* 1983;75(1):65-74.
86. Yamane K, Ihn H, Asano Y, Yazawa N, Kubo M, Kikuchi K et al. Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension. *Rheumatology.(Oxford)* 2000;39(11):1269-71.
87. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann.Rheum.Dis.* 2003;62(11):1088-93.
88. Langevitz P, Buskila D, Gladman DD, Darlington GA, Farewell VT, Lee P. HLA alleles in systemic sclerosis: association with pulmonary hypertension and outcome. *Br.J.Rheumatol.* 1992;31(9):609-13.
89. Steen V, Medsger TA, Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):516-22.
90. Grigolo B, Mazzetti I, Meliconi R, Bazzi S, Scorza R, Candela M et al. Anti-topoisomerase II alpha autoantibodies in systemic sclerosis-association with pulmonary hypertension and HLA-B35. *Clin.Exp.Immunol.* 2000;121(3):539-43.
91. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA, Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(7):765-70.
92. Asherson RA, Cervera R. Review: antiphospholipid antibodies and the lung. *J.Rheumatol.* 1995;22(1):62-6.

93. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;123(2):344-50.
94. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum.* 1999;42(5):899-909.
95. Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, Lynch MP. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology.(Oxford)* 2000;39(12):1320-5.
96. Berman EB, Barst RJ. Eisenmenger's syndrome: current management. *Prog.Cardiovasc.Dis.* 2002;45(2):129-38.
97. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99(14):1858-65.
98. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363(9419):1461-8.
99. Klings ES, Farber HW. The pathogenesis of HIV-associated pulmonary hypertension. *Adv.Cardiol.* 2003;40:71-82.
100. Burkart KM, Farber HW. HIV-associated pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. *Adv.Cardiol.* 2003;40:197-207.
101. Michelakis ED, Weir EK. Anorectic drugs and pulmonary hypertension from the bedside to the bench. *Am.J.Med.Sci.* 2001;321(4):292-9.
102. Almagro P, Julia J, Sanjaume M, Gonzalez G, Casalots J, Heredia JL et al. Pulmonary capillary hemangiomas associated with primary pulmonary hypertension: report of 2 new cases and review of 35 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(6):417-24.
103. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am.J.Respir.Crit Care Med* 2000;162(5):1964-73.
104. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am.J.Respir.Crit Care Med* 2003;167(5):735-40.
105. Voelkel NF, Cool CD. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur.Respir.J.* 2003;22(suppl 46):28S-32S.
106. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur.Respir.J.* 2003;21(5):892-905.
107. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107(5):1193-8.
108. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest* 1998;113(1):65-70.
109. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2003;124(3):922-8.
110. Gluskowski J, Hawrylkiewicz I, Zych D, Zielinski J. Effects of corticosteroid treatment on pulmonary haemodynamics in patients with sarcoidosis. *Eur.Respir.J.* 1990;3(4):403-7.
111. Preston IR, Klinger JR, Landzberg MJ, Houtchens J, Nelson D, Hill NS. Vasoresponsiveness of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120(3):866-72.
112. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am.J.Respir.Crit Care Med* 2002;165(2):277-304.
113. Widimsky J. Acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: is there a relationship?. *Eur.Respir.J.* 1991;4(2):137-40.
114. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990;81(6):1735-43.
115. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl.J.Med* 2004;350(22):2257-64.
116. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann.Thorac.Surg.* 2003;76(5):1457-62.
117. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur.Respir.J.* 2004;23(4):637-48.
118. Kramm T, Mayer E, Dahm M, Guth S, Menzel T, Pitton M et al. Long-term results after thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *Eur.J.Cardio-Thorac.Surg.* 1999;15:579-84.

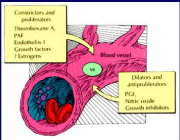
119. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N.Engl.J.Med. 2001;345(20):1465-72.
120. Møllekjær S, Ilkjær L, Klaborg K-E, Christiansen CL, Severinsen IK, Nielsen-Kudsk JE et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ten years experience in Denmark. Scand Cardiovascular J 2005;In press.
121. Ramakrishna G, Sprung J, Ravi BS, Chandrasekaran K, McGoon MD. Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality. J Am.Coll.Cardiol. 2005;45(10):1691-9.
122. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. J.Am.Coll.Cardiol. 1998;31(7):1650-7.
123. Muhm JM. Predicted arterial oxygenation at commercial aircraft cabin altitudes. Aviat.Space Environ.Med 2004;75(10):905-12.

### PAH, patoanomi

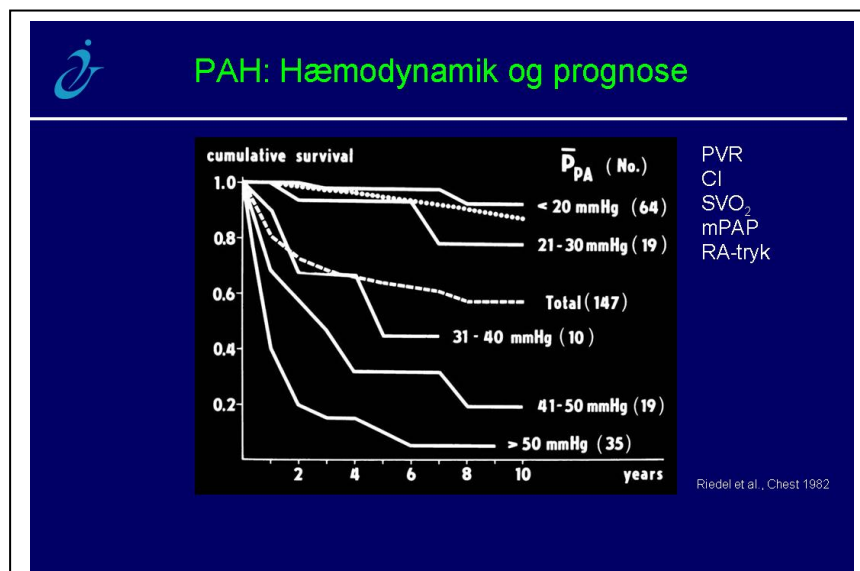


- Små pulmonalarterier
- Proliferative forandringer
  - Intima, media, adventitia
  - VSM proliferation
  - Endothel proliferation
  - Plexiforme læsioner
- Lumen obstruktion
- In-situ thrombose
- Pulmonal vasokonstriktion

### PAH, patofysiologi




- Endothel celler
  - Prostacyclin syntase ↓
  - Overexpression af ET1
  - E-NOS ↓
- VSM celler
  - $K_v$ -kanaler ↓
  - Serotonin ↑
- Imbalance imellem vasokonstriktorer/proliferatorer og vasodilatatorer/anti-proliferatorer



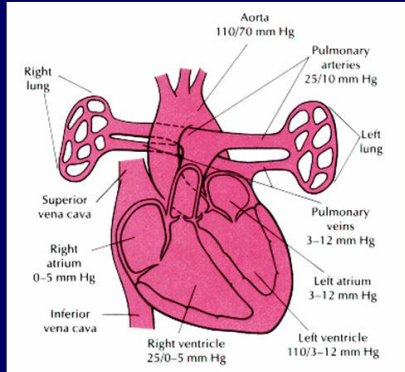
## FORKORTELSER

APAH: Pulmonal arteriel hypertension associeret til andre tilstande/sygdomme  
 ASD: Atrieseptum defekt  
 AT: Accelerationstid  
 CCB: calcium antagonist  
 CO: Cardiac output  
 CI: Cardiac index  
 CTEPH: Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension  
 ERA: Endothelin receptor antagonist  
 ET: Endothelin  
 FPAH: Familiær pulmonal arteriel hypertension  
 HRCT: High resolution CT  
 IPAH: Idiopatisk pulmonal arteriel hypertension  
 IVC: Vena cava inferior  
 KOL: Kronisk obstruktiv lungesygdom  
 LV: Venstre ventrikel  
 NIH: National Institute of Health  
 NO: Nitrogen oxid  
 NYHA: New York Heart Association  
 PA: Pulmonal arterie  
 PAH: Pulmonal arteriel hypertension  
 PADP: Diastolisk pulmonalarterie tryk  
 PAMP: Middel pulmonalarterie tryk  
 PAP: Pulmonalarterie tryk  
 PASP: Systolisk pulmonalarterie tryk  
 PDA: Persisterende ductus arteriosus  
 PH: Pulmonal hypertension  
 PCH: Pulmonal kapillær hæmangiomatose  
 PCWP: Pulmonalarterie indkilingstryk  
 PEA: Pulmonal endarterektomi  
 PVOD: Pulmonal veno-okklusiv sygdom  
 PDE-5: Fosfodiesterase-5  
 PGI<sub>2</sub>: Prostacyclin  
 PVR: Pulmonal vaskulær modstand  
 RAP: Tryk i højre atrium  
 RV: Højre ventrikel  
 SVO<sub>2</sub>: Blandet venøs iltmætning  
 SVR: Systemisk vaskulær modstand  
 VSD: Ventrikelseptum defekt



## Pulmonal hypertension, definition

---



mPAP > 25 mmHg  
(sPAP > 35 mmHg)

TR-gradient ved EKKO  
≥ 40 mmHg (≥ 3.2 m/s)

Progressiv sygdom →  
RV dysfunktion/svigt