

Prognostisk riskstratifiering vid pulmonell arteriell hypertension

IMPLEMENTERING AV KALKYLATOR FÖR VÄGLEDNING VID BEHANDLING

Abdulla Ahmed,
doktorand, AT-läkare
● abdulla.ahmed@med.lu.se

Salaheldin Ahmed,
doktorand, AT-läkare;
båda Enhet för forskning
och utbildning,
Helsingborgs lasarett

Göran Rådegran,
docent, överläkare,
civilingenjör, ansvarig
för Hemodynamic
lab och PAH-mottag-
ningen, VO hjärt- och
lungmedicin, Skånes
universitetssjukhus
Lund; samtliga avdel-
ningen för kardiologi,
institutionen för
kliniska vetenskaper
Lund, Lunds univer-
sitet

Pulmonell arteriell hypertension (PAH) är en progressiv proliferativ lungkärslsjukdom som drabbar små artärer [1, 2]. PAH karakteriseras av såväl hemodynamiska förändringar, såsom ökat tryck i lungkretsloppet och förhöjt lungkärslmotstånd, som strukturella kärlförändringar inklusive mediahypertrofi, oblitererande intimaförtjockning och fibros. Sammantaget kan dessa förändringar orsaka högersidig hjärtsvikt och tidig död [2].

PAH är ett sällsynt tillstånd: enligt epidemiologiska data från Svenska PAH-registret (SPAHR) är incidensen ca 8 fall/miljon invånare och år och prevalensen ca 49 fall/miljon invånare [3]. Detta innebär att ca 500 individer lever med sjukdomen i Sverige i dag [4]. Patofysiologin vid PAH är multifaktoriell och ofullständigt klarlagd, men en betydande del tillskrivs en obalans i endotelin-, prostacyclin- och kväveoxidsystemet, vilket resulterar i en kärlsammansammandragning. Detta utnyttjas vid behandling, som syftar till att vidga lungkärnen och avlasta högerhjärtat [2, 5]. Innan PAH-specifika läkemedel fanns tillgängliga var medianöverlevnaden 2,8 år från diagnos, och vid PAH associerad med reumatisk sjukdom endast ca 1 år [6]. I dag finns ett stort urval av godkända PAH-specifika läkemedel, som är aktiva via fyra administreringsvägar (intravenöst, subkutant, oralt och i inhalationsform) [5]. Dessa läkemedel förskrivs och underhålls via landets sju specialiserade centrum för pulmonell hypertension. I Sverige ligger medelöverlevnaden för PAH med PAH-specifik behandling mellan 4,3 och 5,8 år, beroende på underliggande sjukdom [3], och 5-årsöverlevnaden är ca 60 procent [3, 4].

Prognostisk riskstratifiering

När PAH-diagnosen är fastställd och behandlingen inledd fortgår uppföljningen holistiskt med utgångspunkt från ett multidisciplinärt förhållningssätt inom universitetssjukhusens team för pulmonell hypertension, bestående av olika kompletterande yrkeskategorier. I de senaste riktlinjerna (2022) från de europeiska hjärt- och lungmedicinska sällskapen (European Society of Cardiology/European Respiratory Society, ESC/ERS) specificeras i behandlingsalgoritmen prognostisk riskstratifiering vid diagnos utifrån indelning av patientens riskprofil i tre kategorier (låg, intermediär eller hög risk), samt vid uppföljningar utifrån indelning i fyra kategorier (låg, låg intermediär, hög intermediär eller hög risk), för att vägleda behandling [7-9] (Figur 1). Syftet med behandlingen är att upprätthålla eller uppnå en lågriskprofil, motsvarande en 1-årsmortalitet <5 procent.

År 1991 publicerades den första studien som utar-

betade en prognostisk ekvation för att estimerar överlevnad hos patienter med PAH [6]. Därefter har ett antal validerade beräkningsinstrument för riskstratifiering utarbetats, inklusive SPAHR/Compera [10, 11], det franska registrets beräkningsmodell [12], Uppdaterad SPAHR [9, 13], Compera 2.0 [14], Reveal 2.0 [15] och Re-

»Syftet med behandlingen är att upprätthålla eller uppnå en lågriskprofil, motsvarande en 1-årsmortalitet <5 procent.«

veal 2.0 Lite [16]. Riskstratifieringsinstrumenten skiljer sig från varandra avseende antal parametrar, typ av parametrar (modifierbara eller icke modifierbara), mätta på ett invasivt eller icke-invasivt sätt och förekomst av viktning.

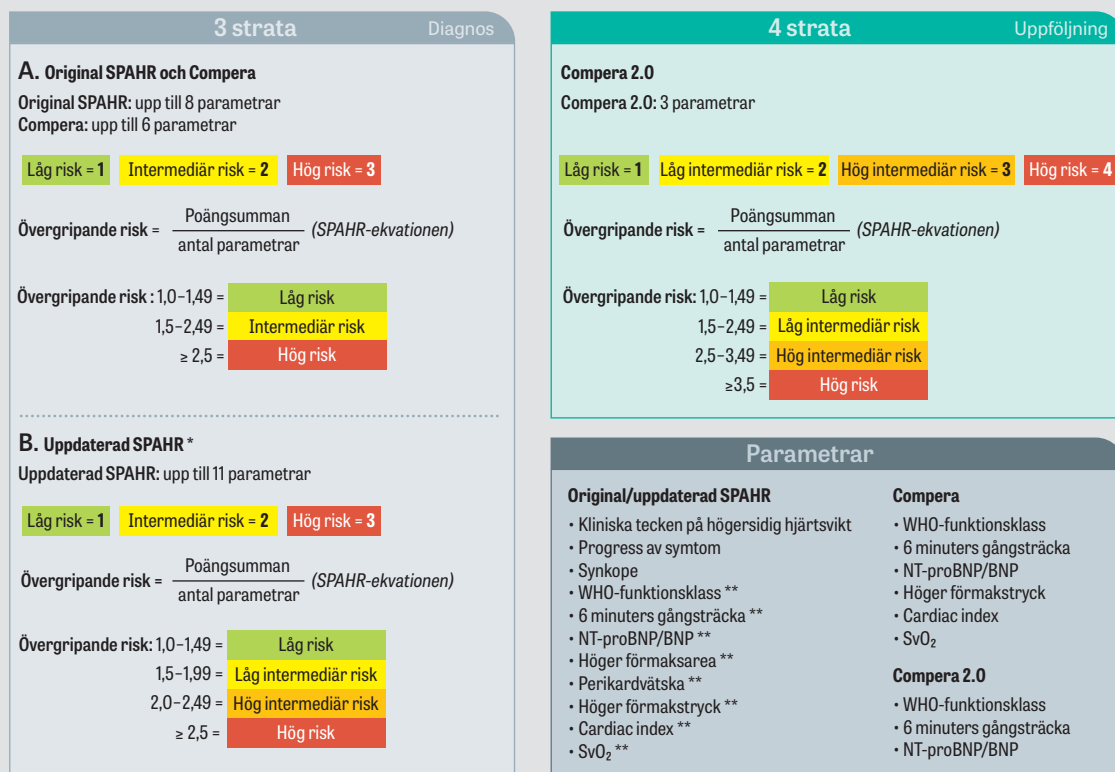
Riskstratifiering är kliniskt underutnyttjad

Trots flertalet validerade riskberäkningsinstrument är prognostisk riskstratifiering idag underutnyttjad kliniskt [17-19]. En studie demonstrerade att klinisk riskskattning överrensstämmer endast i 45 procent av fallen med riskvärdering via validerade beräkningsinstrument [18]. Vidare visades att 8 av 10

HUVUDBUDSKAP

- Europeiska PAH-riktlinjer rekommenderar prognostisk riskstratifiering vid PAH-diagnos och uppföljning för att vägleda behandling. Målet är att uppnå eller upprätthålla riskkategorin »låg risk«, som motsvarar en 1-årsmortalitet <5 procent.
- En viktig orsak till låg användning av riskstratifieringsinstrument bland kliniker är tidsbrist. Implementering av tidsbesparande lösningar har rekommenderats för att öka användningen.
- Via ett nyutvecklat internetbaserat riskstratifieringsverktyg (<https://www.svefph.se/risk-stratification>) kan individuell riskgrupp bestämmas och behandling styras, med förhoppningen att uppnå bättre följsamhet till ESC/ERS-riktlinjernas evidensbaserade rekommendationer.

FIGUR 1. Prognostisk riskstratifiering vid pulmonell arteriell hypertension



► Vid diagnos rekommenderas riskstratifiering enligt en 3-stratummodell (A, B), och vid uppföljningar enligt en 4-stratummodell, med tillägg av kompletterande variabler utifrån kliniskt behov. Illustration efter [9]. * Uppdaterad SPAHR kan användas vid uppföljningar om ytterligare parametrar än de tre i Compera 2.0 behövs för värdering. ** Parametrar som ingår i original SPAHR [9].

patienter som uppskattats vara i lågrisk kategorin enbart utifrån klinisk bedömning hade en högre beräknad risk för 1-års mortalitet [18]. I två enkätstudier fann man att endast 6 av 10 kliniker använder valide-

överlevnaden 100 procent, 98 procent respektive 89 procent för patienter som förblir i lågrisk kategorin samt 98 procent, 96 procent respektive 96 procent för dem som uppnår lågrisk kategorin. Vidare är överlevnaden signifikant bättre om ≥75 procent av riskstratifieringsparametrarna klassificeras inom lågrisk kategorin vid tidig uppföljning [10].

»I två enkätstudier fann man att endast 6 av 10 kliniker använder validerade riskstratifieringsinstrument ...«

rade riskstratifieringsinstrument [17, 19]. Vidare fann man i denna kartläggning att den främsta orsaken som drev underutnyttjande av riskstratifiering var tidsbrist bland vårdpersonal [17, 20]. Därför föreslogs implementering av teknikbaserade och tidsbesparande lösningar, inklusive datorbaserade program samt integrering av riskstratifieringsinstrument i elektroniska journalsystem. Dessutom rekommenderades utbildningsprogram för att öka medvetenheten om den kliniska effekten av rutinmässig riskstratifiering vid PAH [17, 20].

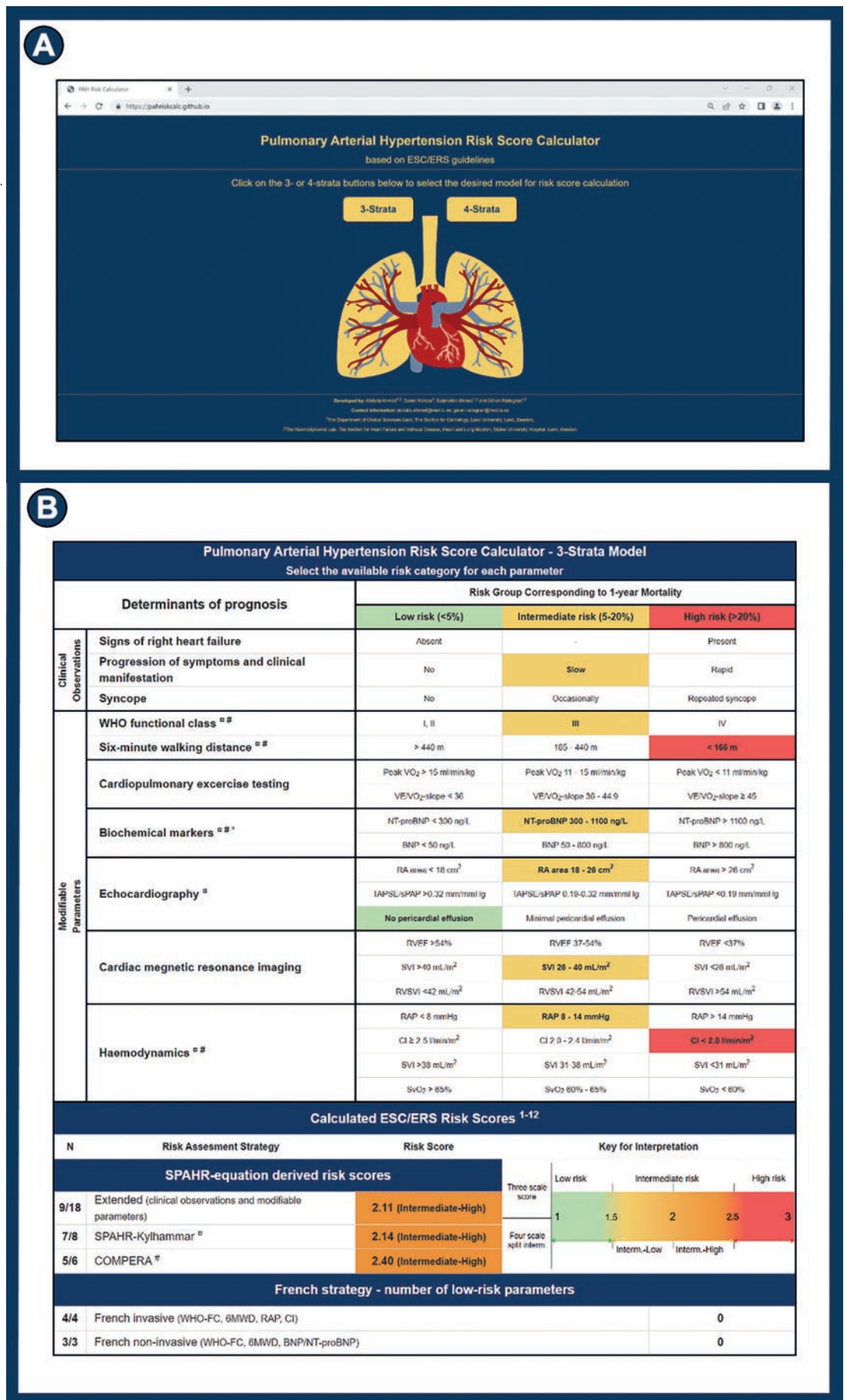
I en studie från SPAHR har värdet av riskstratifiering belysts. Vid tidig uppföljning är 1-, 3-, och 5-års-

Implementering av datorbaserad uppföljningsmodell

I vår studie, som nyligen publicerades i European Heart Journal Open, evaluerades ESC/ERS-riktlinjernas strategi för riskstratifiering. För att underlätta riskbedömning och därmed vägledning av behandling vid PAH utvecklades ett internetbaserat riskstratifieringsverktyg (<https://www.svefph.se/risk-stratification>) [9] (Figur 2). Webbplatsen innehåller beräkningsinstrumenten SPAHR/Compera, det franska registrets beräkningsmodell, uppdaterad SPAHR samt Compera 2.0. Ett arbete med att även inkludera de amerikanska beräkningsinstrumenten Reveal 2.0 och Reveal 2.0 Lite pågår. Riskstratifieringsverktyget har utvecklats från ett VBA-programmerat Excel-ark som varit i bruk sedan 2019 på Hemodynamic lab på Skånes universitetssjukhus Lund [10].

Ambitionen med verktyget är att underlätta riskbedömning, såväl nationellt vid universitetssjukhusens centrum för pulmonell hypertension som internationellt, för optimal och likvärdig vård baserad på senaste forskningsrön.

Figur 2. Det internetbaserade riskstratifieringsverktyget (A), som möjliggör val av riskstratifiering enligt 3-stratamodellen (B), och 4-stratamodellen (C). Figuren visar ifyllda parametrar på en »möjlig« patient, där den beräknade riskprofilen visas längst ned (B, C). Riskstratifieringsverktyget kan nås via länken <https://www.svefph.se/risk-stratification>.



C

Pulmonary Arterial Hypertension Risk Score Calculator - 4-Strata Model					
Select the available risk category for each parameter					
Determinants of prognosis		Risk Group Corresponding to 1-year Mortality			
		Low risk (<5%)	Intermediate risk (5-20%)		High risk (>20%)
Modifiable Parameters	WHO functional class	I, II	Intermediate-Low	III	IV
	Six-minute walking distance	> 440 m	440 - 320 m	319 - 165 m	< 165 m
	Biochemical markers*	NT-proBNP < 300 ng/l BNP < 50 ng/l	NT-proBNP 300 - 649 ng/l BNP 50 - 199 ng/l	NT-proBNP 650 - 1100 ng/l BNP 200 - 800 ng/l	NT-proBNP > 1100 ng/l BNP > 800 ng/l
Calculated ESC/ERS Risk Score ¹⁻⁷					
N	Risk Assessment Strategy			Risk Score	
3/3	COMPERA 2.0 (each variable is graded from 1-4 corresponding to low-, intermediate-low, intermediate high, and high risk, respectively. The mean is rounded off to the nearest integer)			3.33 (Intermediate-High)	

»Ambitionen med verktyget är att underlätta riskbedömning nationellt vid universitetssjukhusens centrum för pulmonell hypertension ...«

Ur ett långsiktigt perspektiv är vår förhoppning att kontinuerligt kunna vidareutveckla vårt internetbaserade riskstratifieringsverktyg i takt med förfining och validering av de olika beräkningsinstrumenten för riskstratifiering. Detta planeras för att ytterligare stimulera riskstratifiering och optimera behandlingen vid PAH i ett europeiskt och internationellt perspektiv, eftersom PAH är en kronisk sjukdom som lätt kan destabiliseras och som ännu inte har någon kurativ behandling. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Abdulla Ahmed och Salaheldin Ahmed har erhållit föreläsararvoden från Janssen Cilag AB samt Nordic Infucare. Göran Rådegran är eller har varit klinisk prövare i PAH-studier för Acceleron, Actelion Pharmaceu-

ticals, Bayer Health Care, Glaxo Smith Kline, Janssen, MSD, Pfizer och United Therapeutics, samt i hjärttransplantationsstudier för Novartis, är eller har varit engagerad i rådgivande kommittéer för Acceleron, Actelion Pharmaceuticals, Bayer Health Care, Eli Lilly, Glaxo Smith Kline, Janssen Cilag AB, MSD, Orpha Care och Sanofi samt har erhållit föreläsararvoden från Actelion Pharmaceuticals, Bayer Health Care, Glaxo Smith Kline, Janssen Cilag AB, MSD, Orpha Care och Nordic Infucare.

● Göran Rådegran är ordförande i Svensk förening för pulmonell hypertension (SveFPH), FESC (Fellow of the European Society of Cardiology), och taskforce medlem i gruppen för utarbetande av 2022 års ESC/ERS riktlinjer för pulmonell hypertension.

Citera som: *Läkartidningen. 2023;120:23075*



REFERENSER

- Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):306-22.
- Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801887.
- Rådegran G, Kjellström B, Ekmechag B, et al; SveFPH, SPAHR. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014. *Scand Cardiovasc J.* 2016;50(4):243-50.
- Svenska PAH- och CTEPH-registret (SPAHR). Årsrapport 2022. Göteborg: Svensk förening för pulmonell hypertension/SPAHR; 2023.
- Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801889.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-9.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-731. Erratum: 2023;44(15):1312.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4175-81.
- Marius MH, Tilmann K, Zixuan P, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1700740.
- Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1700889.
- Kylhammar D, Hjalmarsson C, Hesselstrand R, et al. Predicting mortality during long-term follow-up in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00837-2020.
- Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2022;60(1):2102311.
- Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest.* 2019;156(2):323-37.
- Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2021;159(1):337-46.
- Sahay S, Balasubramanian V, Memon H, et al. Utilization of risk assessment tools in management of PAH: a PAH provider survey. *Pulm Circ.* 2022;12(2):e12057.
- Simons JE, Mann EB, Pierozynski A. Assessment of risk of disease progression in pulmonary arterial hypertension: insights from an international survey of clinical practice. *Adv Ther.* 2019;36(9):2351-63.
- Wilson M, Keeley J, Kingman M, et al. Current clinical utilization of risk assessment tools in pulmonary arterial hypertension: a descriptive survey of facilitation strategies, patterns, and barriers to use in the United States. *Pulm Circ.* 2020;10(3):2045894020950186.
- Wilson M, Keeley J, Kingman M, et al. Clinical application of risk assessment in PAH: Expert center APRN recommendations. *Pulm Circ.* 2022;12(3):e12106.

SUMMARY

Risk stratification in pulmonary arterial hypertension - implementation of an internet-based risk calculator to guide treatment

The 2022 ESC/ERS pulmonary hypertension guidelines recommend multiparametric risk stratification at diagnosis and follow-up to guide treatment in pulmonary arterial hypertension (PAH). The goal is to maintain or achieve a low-risk status, corresponding to a 1-year mortality < 5%. Risk assessment is, however, underutilized in clinical practice, and applied only by 60% of clinicians. To overcome the barrier of underutilization and facilitate risk assessment, we have established a comprehensive internet-based risk stratification calculator (<https://www.svefph.se/risk-stratification>).