

Behandling av avancerad karcinoid hjärtsjukdom

KATETERBURNA INTERVENTIONER MÖJLIGHET FÖR SKÖRA PATIENTER

Neuroendokrina tumörer (NET) är en heterogen grupp av tumörer som vanligen har sitt ursprung i gastro-intestinala kanalen eller nedre luftvägsträdet. Incidensen är 2-7/100 000 [1, 2]. Tumörsjukdomen är i det typiska fallet långsamt progressiv och ger oftast inte symtom förrän efter flera år. Utöver lokala symtom som gastrointestinal problematik eller hosta ger neuroendokrina tumörer, i fall de är hormonellt aktiva, upphov till systemiska symtom. Cirka 20 procent av alla patienter med tunntarms-NET utvecklar så kallat karcinoidsyndrom [3], vilket karakteriseras av en rad typiska symtom såsom diarréer, hudrodnad (flush), bronkkonstriktion och hos en del patienter fibrosutveckling i mesenteriella organ samt i hjärtats klaffar. Syndromet orsakas av en kraftig ökning av tumörderiverade cirkulerande hormoner, framför allt serotonin, och brukar framför allt uppstå i det skede när tumören satt levermetastaser och hormonfrisättningen alltså kringgår det filter som levern annars utgör [4].

Cirka 20 procent av patienterna med karcinoidsyndrom utvecklar karcinoid hjärtsjukdom [5]. Tillståndet karakteriseras i typfallet av en påverkan på de högersidiga hjärtklaffarna med gradvis tilltagande plackbildning och fibrotisering, vilket successivt medför en upphörd funktion. Såväl stenoser som uttalad insufficiens kan uppstå både i trikuspidalis- och pulmonalklaffen, och öppen hjärtkirurgi med byte av klaffarna krävs i utvalda fall. De vänstersidiga klaffarna drabbas mycket mera sällan, eftersom lungan sannolikt fungerar som ett biofilter för hormonerna. Emellertid händer det att även mitralis- och aortaklaffen påverkas och behöver bytas [6]. Detta kan ske vid mycket stor tumör-/hormonbörda eller där det till exempel finns ett persisterande foramen ovale eller annan shunt.

Patofysiologin bakom klaffdegenerationen hos dessa patienter är komplex. Två olika typer av serotoninreceptorer (5-HT₁ och 5-HT₂) finns uttryckta på klaffvävnaden [7, 8], och aktiveringen av 5-HT₂ inducerar uppreglering av TGF- β (transforming growth factor beta), en potent tillväxtfaktor som inducerar tillväxt av fibroblaster och glattmuskulceller. Utöver serotonin utsöndras andra vasoaktiva peptider såsom histamin, bradykinin och prostaglandiner, vilka har hemodynamiska effekter som mer eller mindre direkt påverkar hjärtfunktionen [9-11].

Tidsintervallet från det att patienten drabbas av karcinoidsyndrom till dess att en kliniskt signifikant karcinoid hjärtsjukdom uppstår är i genomsnitt 2 år [5, 12]. När sjukdomen väl tillstött och klaffarna blivit dysfunktionella uppstår en högersidig hjärtsvikt med trötthet, nedsatt fysisk förmåga och perifera ödem.

Rickard Lindblom,
docent, överläkare,
toraxkirurgi, VO hjärt-
och lungsjukdomar
● rickard.lindblom@akademiska.se

Staffan Welin,
överläkare, onkologisk
endokrinologi,
VO blod- och tumör-
sjukdomar

Johan Forsblad,
överläkare, kardiologi,
VO hjärt- och lung-
sjukdomar

Anders Holmström,
toraxanestesiolog, VO
hjärt- och lungsjuk-
domar

Ulrica Alström,
överläkare, toraxanes-
tesiolog, VO hjärt- och
lungsjukdomar

Azad Amin,
interventionell
kardiolog, VO hjärt-
och lungsjukdomar

Johannes Bergsten,
bitr överläkare, klinisk
fysiologi, VO hjärt- och
lungsjukdomar

Anders Albåge,
docent, överläkare,
toraxkirurgi, VO hjärt-
och lungsjukdomar;
samtliga Akademiska
sjukhuset, Uppsala

Obehandlad har progredierande hjärtsvikt en mycket dålig prognos med en 3-årsöverlevnad på 30 procent [13], vilket i många fall är sämre än den onkologiska prognosen för NET-sjukdomen i sig.

Diagnos

En medvetenhet om att patienter med neuroendokrina tumörer kan utveckla karcinoid hjärtsjukdom bör finnas. Diagnosen ställs med ekokardiografi, och årlig ekokardiografisk kontroll rekommenderas hos patientgruppen. Patienter med metastaserad tunntarms-NET bör undersökas med ekokardiografi vid diagnos samt före eventuell operation och därefter om symtom liknande karcinoid hjärtsjukdom uppstår. Patienter med karcinoid hjärtsjukdom bör undersökas minst 1 gång årligen med ekokardiografi, med tidigareläggning vid symtom. Trikuspidalisvitier är i regel relativt lätta att gradera hos patienter med karcinoid hjärtsjukdom. I uttalade fall ses tydligt förtjockade, retraherade klaffsegel, betydande koaptationsdefekt samt stor trikuspidalisinsufficiens (Figur 1). Vid screening för karcinoid hjärtsjukdom finns risk för att pulmonalisvitier initialt undervärderas. Pulmonalklaffen kan vara svår att visualisera med tillräcklig bildkvalitet vid transtorakal ekokardiografi [2]. Detta påverkar kvaliteten på färgdopplersignalen från en pulmonalisinsufficiens, som dessutom kan ha mycket kort diastolisk duration vid stort läckage (Figur 2). Normalt sett föreligger samtidigt en stor trikuspidalisinsufficiens, vilket minskar slagvolymen över pulmonalklaffen och därmed bidrar till att en pulmonalisstenos kan undervärderas [14]. Andra kompletterande undersökningar kan behövas i en preope-

HUVUDBUDSKAP

- Cirka 20 procent av patienterna med spridd neuroendokrin tumörsjukdom och karcinoidsyndrom utvecklar karcinoid hjärtsjukdom. Detta medför degeneration av de högersidiga hjärtklaffarna, vilket orsakar högersidig hjärtsvikt och försämrad överlevnad.
- Hjärtkirurgi med klaffbyte förbättrar hjärtsviktsymtomen och prognosen. Kateterburna interventioner är under utveckling.
- Handläggningen av patienter med karcinoid hjärtsjukdom kräver multidisciplinärt samarbete mellan endokrinonkolog, kardiolog, klinisk fysiolog, toraxanestesiolog och toraxkirurg.
- Operativ behandling av karcinoid hjärtsjukdom bedrivs som nationell högspecialiserad vård.

»En medvetenhet om att patienter med neuroendokrina tumörer kan utveckla karcinoid hjärtsjukdom bör finnas.«

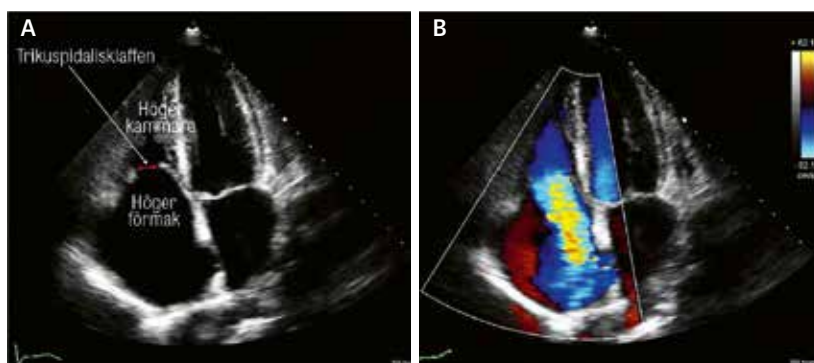
rativ utredning för värdering av hjärtfunktionen, till exempel EKG-triggad datortomografi eller MRT av hjärtat.

Behandling

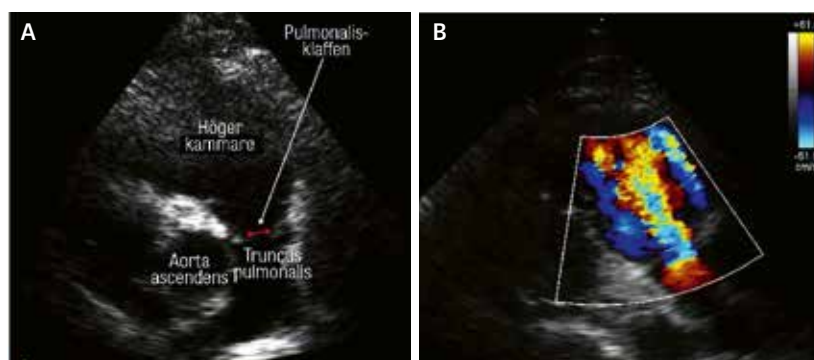
Behandlingen av karcinoid hjärtsjukdom består av flera komponenter. Dels används tumörsuppressiv/antiproliferativ behandling i syfte att minska tumörbördan, dels behövs behandling mot den sekretoriska effekten av de cirkulerande hormonerna. Terapin är polyfarmaceutisk med bland annat långverkande somatostatinanaloger samt peptidreceptor-radionuklidbehandling (PRRT). Även interferoner och mTOR-hämmare kan användas. Den tumörsuppressiva behandlingen kan också rikta in sig på invasiva leverinterventioner, såsom kirurgi, ablation och embolisering. Grundbehandlingen mot höga serotoninivåer utgörs av långverkande somatostatinanaloger och andra läkemedel såsom telotristatetyl, en hämmare av syntesen av serotonin. Hjärtsvikt behandlas i huvudsak med diuretika (loopdiuretika och/eller tiazider), ACE-hämmare och aldosteronantagonister i syfte att reducera ödem och tillåta bättre mobilisering.

I utvalda fall där patienten har uttalat dysfunktionella högersidiga hjärtklaffar samt hjärtsviktssymtom kan öppen hjärtkirurgisk intervention krävas. Denna kirurgi omfattar alltid byte av trikuspidalklaffen (Figur 3 och 4) och i de flesta fall även av pulmonalklaffen. Det är betydligt ovanligare att de vänstersidiga klaffarna behöver åtgärdas, men det kan ibland krävas [6]. En förutsättning för att patienten ska lämpa sig för kirurgisk behandling är att grundsjukdomen är under kontroll och att patienten har en förväntad överlevnad >1 år. I observationsstudier har öppen klaffkirurgi hos patienter med karcinoid hjärtsjukdom visat sig förbättra 2-årsöverlevnaden från 8 procent till 40 procent samt minska hjärtsviktssymtom och förbättra den fysiska kapaciteten [15, 16]. Hjärtkirurgi hos dessa komplexa och sköra patienter är dock förenad med ökad risk, och behandlingen är avhängig av multidisciplinär kompetens och samarbete mellan endokrinologer, kardiologer, kliniska fysiologer, toraxkirurger och toraxanestesiologer [2, 16]. Riktlinjer på området rekommenderar användning av bioprostetiska klaffar oavsett ålder, eftersom överlevnaden hos dessa patienter är generellt reducerad och kronisk warfarinbehandling kan vara svårstyrd och riskfylld [17].

Den kirurgiska behandlingen av karcinoid hjärtsjukdom bedrivs nu som nationell högspecialiserad vård, och uppdraget har tilldelats Akademiska sjukhuset i Uppsala från april 2023. Toraxkliniken på Akademiska sjukhuset har erfarenhet av klaffkirur-



Figur 1. Apikal fyrkammarvy med ekokardiografi hos patient med karcinoid hjärtsjukdom. Bilden visar dilatation av både höger kammare och höger förmak (A). Trikuspidalklaffen uppvisar förtjockade, retraherade klaffsegel, vilket orsakar en stor koaptationsdefekt i systole (röd pil). Färgdoppler demonstrerar en mycket uttalad (massiv-torrential, grad 4-5 av 5) trikuspidalisinsufficiens (B).



Figur 2. Modifierad parasternal kortaxelvvy med ekokardiografi hos patient med karcinoid hjärtsjukdom. Pulmonalklaffens kuspalar är förtjockade och retraherade (A) med stor koaptationsdefekt i diastole (röd pil). Med färgdoppler ses uttalad pulmonalisinsufficiens (B).



Figur 3. Perioperativ bild av trikuspidalklaff som degenererat till följd av karcinoid hjärtsjukdom. Notera retraherade fibrotiska segel.



Figur 4. Perioperativ bild av biologisk klaffprotes i trikuspidalisposition.

gi på patienter med karcinoid hjärtsjukdom sedan över 30 år, och sammanlagt har mer än 75 patienter opererats på kliniken med goda resultat [14]. Särskild vana vid det anestesilogiska omhändertagandet såväl under operationen som i den postoperativa intensivvården har upparbetats på kliniken. En ökad risk i samband med sövning och kirurgi är så kallad karcinoidkris med excessiv hormonutsöndring och hemodynamisk instabilitet. Ett nära samarbete med endokrinologer och kardiologer är av yttersta vikt för att optimera patienten preoperativt samt genomföra ingreppet med ett gott postoperativt förlopp.

Hos några patienter har man dock noterat en relativt snabb degeneration av inopererade kirurgiska biopro-

teser, vilket leder till förnyade symtom av hjärtsvikt. Orsaken är troligen en fortsatt hög tumörinducerad hormonaktivitet, trots farmakologisk behandling, som även påverkar klaffproteserna. Dessa patienter kan då kräva ett andra ingrepp där risken med förnyad öppen hjärtkirurgi kan vara alltför stor för att vara rimlig. Kateterburen klaffintervention (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) är i dag rutinförfarande vid behandling av uttalad aortastenos, men görs även relativt enkelt på patienter med degenererade biologiska aortaklaffproteser (»klaff i klaff«), framför allt kirurgiska, men framgent kan det också förväntas behövas i degenererade TAVI-proteser. Vidare kan kateterburen klaffimplantation göras med gott utfall i degenererade mitralisproteser och i vissa fall även i mitraliseringar, men där med sämre resultat [18]. På högersidan ökar erfarenheten av kateterburen klaffimplantation i trikuspidalisproteser och trikuspidalisringar [19], liksom i pulmonalisposition [20, 21]. Det ligger i metodens utveckling att också börja behandla karcinoidpatienterna med degenererade trikuspidalis- och pulmonalisproteser kateterburet, under förutsättning att grundsjukdomen är tillräckligt välkontrollerad. Akademiska sjukhuset i Uppsala bedriver en omfattande verksamhet vad gäller kateterburna klaffinterventioner framför allt mot aortaklaffen, men har en växande erfarenhet av ingrepp mot vitier i andra klaffpositioner. Vi har behandlat ett par patienter med karcinoid hjärtsjukdom med degenererade högerklaffar med kateterburen »klaff i klaff«-implantation (Figur 5 och 6). Med förbättrad onkologisk behandling kan man förvänta sig att gruppen av patienter med karcinoid hjärtsjukdom och degenererade bioproteser kommer att öka. I framtiden skulle patienter med karcinoid hjärtsjukdom som bedöms vara för sköra för traditionell öppen kirurgi teoretiskt kunna erbjudas en primär kateterburen åtgärd, både i trikuspidalis- och i pulmonalisposition.

Sammanfattning

Karcinoid hjärtsjukdom är ett ovanligt men komplext tillstånd som drabbar en andel av patienterna med spridda neuroendokrina tumörer och leder till svår



Figur 5. Perkutan implantation av ballongexpanderande klaffprotes i degenererad biologisk kirurgisk protes i trikuspidalisposition. Aktuell bild vid själva implantationsmomentet.



Figur 6. Slutresultat med expanderad kateterburen klaff i den kirurgiska trikuspidalisprotesen.

hjärtsvikt, ofta med sämre prognos än den rent onkologiska. Omhändertagandet av patienter med karcinoid hjärtsjukdom kräver multidisciplinär handläggning vid specialiserad enhet. Förutsatt att sjukdomen hålls under kontroll, vilket tack vare framsteg i den endokrinonkologiska behandlingen är fullt möjligt att göra under flera års tid, kan klaffkirurgi vid karcinoid hjärtsjukdom minska symtombördan och förlänga överlevnaden. Akademiska sjukhuset tilldelades uppdraget att bedriva nationell högspecialiserad vård för patientgruppen 2023. Framstegen i kateterburen teknik öppnar nya möjligheter för åtgärd även hos de patienter som annars bedöms vara för sjuka för öppen hjärtkirurgi. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2025;122:24102*

REFERENSER

- Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*. 1997;79(4):813-29.
- Davar J, Connolly HM, Caplin ME, et al. Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: an expert statement. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(10):1288-304.
- Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):525-34.
- Fanciulli G, Ruggeri RM, Grossrubatscher E, et al; NIKE. Serotonin pathway in carcinoid syndrome: clinical, diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):599-612.
- Dobson R, Burgess MI, Valle JW, et al. Serial surveillance of carcinoid heart disease: factors associated with echocardiographic progression and mortality. *Br J Cancer*. 2014;111(9):1703-9.
- Albàge A, Montibello M. Surgical aspects of valve replacement in carcinoid heart disease. *J Card Surg*. 2021;36(1):290-4.
- Hutcheson JD, Setola V, Roth BL, et al. Serotonin receptors and heart valve disease – it was meant 2B. *Pharmacol Ther*. 2011;132(2):146-57.
- Ayme-Dietrich E, Lawson R, Da-Silva S, et al. Serotonin contribution to cardiac valve degeneration: new insights for novel therapies? *Pharmacol Res*. 2019;140:33-42.
- Ayme-Dietrich E, Aubertin-Kirch G, Maroteaux L, et al. Cardiovascular remodeling and the peripheral serotonergic system. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(1):51-9.
- Chen C, Han X, Fan F, et al. Serotonin drives the activation of pulmonary artery adventitial fibroblasts and TGF-beta1/Smad3-mediated fibrotic responses through 5-HT(2A) receptors. *Mol Cell Biochem*. 2014;397(1-2):267-76.
- Goldberg E, Grau JB, Fortier JH, et al. Serotonin and catecholamines in the development and progression of heart valve diseases. *Cardiovasc Res*. 2017;113(8):849-57.
- Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, et al. Risk factors for the development and progression of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1221-6.
- Koffas A, Toumpanakis C. Managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021;82(3-4):187-92.
- Bergsten J, Flachskampf FA, Lundin L, et al. A 33-year follow-up after valvular surgery for carcinoid heart disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(4):524-31.
- Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC, et al. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):410-6.
- Bhattacharyya S, Raja SG, Toumpanakis C, et al. Outcomes, risks and complications of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(1):168-72.
- Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hoftand J, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 guidance paper for carcinoid syndrome and carcinoid heart disease. *J Neuroendocrinol*. 2022;34(7):e13146.
- Sengupta A, Yazdchi F, Alexis SL, et al. Reoperative mitral surgery versus transcatheter mitral valve replacement: a systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(6):e019854.
- McElhinney DB, Aboulhosn JA, Dvir D, et al; VIVID Registry. Mid-term valve-related outcomes after transcatheter tricuspid valve-in-valve or valve-in-ring replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(2):148-57.
- Sanon S, Cabalka AK, Babaliaros V, et al. Transcatheter tricuspid valve-in-valve and valve-in-ring implantation for degenerated surgical prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(15):1403-12.
- Law MA, Chatterjee A. Transcatheter pulmonary valve implantation: techniques, current roles, and future implications. *World J Cardiol*. 2021;13(5):117-29.

SUMMARY

Treatment options in carcinoid heart disease

Neuroendocrine tumours (NET) constitute a heterogeneous population of malignancies most often originating from the gastrointestinal tract. NETs cause substantial morbidity, both from local growth and from their ability to produce hormones that affect systemic physiology. About 20% of patients with metastatic NET disease and carcinoid syndrome develop carcinoid heart disease, a condition dominated by primarily right-sided heart failure caused by structural deterioration of the tricuspid and pulmonary valves. Ultimately, valve replacement may be indicated and has been shown to reduce heart failure symptoms and increase long-term survival. Bioprostheses are the valves of choice but have been shown to degenerate early in some patients due to chronic tumour-associated hormonal activity. New transcatheter treatment options are emerging, both as valve-in-valve procedures but potentially also as primary interventions, both in the tricuspid and pulmonary valve position.