

Olika tillstånd av pulmonell hypertension ska inte förväxlas

PAH-LÄKEMEDEL BÖR INTE ANVÄNDAS VID PULMONELL HYPERTENSION PÅ BASEN AV VÄNSTERSIDIG HJÄRTSJUKDOM

Högt tryck i lungkretsloppet - pulmonell hypertension - indelas i fem grupper beroende på genes [1]. Av dessa är vänstersidig hjärtsjukdom den vanligaste bakomliggande orsaken. Pulmonell hypertension drabbar en majoritet av patienter med vänstersidig hjärtsjukdom någon gång under sjukdomsförloppet och utgör en negativ prognostisk faktor med inverkan på såväl livskvalitet som överlevnad [2].

Pulmonell arteriell hypertension (PAH) är en allvarlig men mindre vanlig orsak till pulmonell hypertension. PAH utmärker sig genom kraftig remodelering och trombotisering av små lungartärer och medför, om obehandlad, en mycket dålig prognos. De senaste decennierna har ökat vetenskapligt intresse resulterat i framtagandet av ett antal nya läkemedel för behandling av PAH. Behandling och riskstratifiering av detta tillstånd diskuterades nyligen i en medicinsk kommentar i Läkartidningen [3]. De läkemedel som används vid PAH utövar sina



Jakob Lundgren, med dr, ST-läkare, hjärtsvikt- och klaffsektionen, VO hjärt- och lungmedicin, Skånes universitetssjukhus; institutionen för kliniska vetenskaper, Kardiologi, Lunds universitet
● Jakob.Lundgren@med.lu.se



Göran Rådegran, docent, överläkare, ordförande i Svensk förening för pulmonell hypertension, ansvarig för Lund Hemodynamic Lab, hjärtsvikt- och klaffsektionen, VO hjärt- och lungmedicin, Skånes universitetssjukhus; institutionen för kliniska vetenskaper, Kardiologi, Lunds universitet

effekter på kväveoxid-, endotelin- eller prostacyklinsystemen och syftar till att dilatera lungkärnen, reducera lungkärnsresistansen och avlasta höger kammare. I dag är dessa läkemedel godkända för behandling av PAH samt vissa fall av kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension.

Patofysiologin bara delvis känd

Patofysiologin vid pulmonell hypertension på basen av vänstersidig hjärtsjukdom är endast delvis förstådd. Sjukdomsprogressen delas in i tre stadi-er innefattande 1) passiv stas i lungkretsloppet, 2) ökad vaso-konstriktion och 3) remodelle-ring av lungkärnen [2].

Initialt orsakas således den pulmonella hypertensionen vid vänstersidig hjärtsjukdom av passiv stas av blod bakåt i lungkretsloppet, en direkt följd av hjärtsjukdomen. Stasen resulterar primärt i förhöjda tryck i lungkretsloppet, men om den kvarstår kan med tiden endotelskada uppstå. Endotelskadan

resulterar i sin tur i en rubbning i syntesen av de vasoaktiva substanser som upprätthåller normal kärntonus. Substanser som anses centrala för denna process är bland annat vasodilatatorn kväveoxid och vasokonstriktorn endotelin. Endotelskadan och rubbningarna i balansen mellan dessa substanser resulterar sammantaget i en excessiv vasokonstriktion av lungartärerna, vilken kännetecknas av en stigande lungkärnsresistans. Detta stadium kan i vissa fall ytterligare kompliceras av en remodelering av lungkärnen. Sådan remodelering medför en särskilt dålig prognos. Oförmåga att akut dilatera lungkärnen har också stor klinisk betydelse vid ställningstagande till eventuell hjärttransplantation, då fixerat förhöjd lungkärnsresistans kan medföra en ökad risk för akut höger-

kammarsvikt och tidig död efter transplantationen.

En mindre grupp patienter med pulmonell hypertension på basen av vänstersidig hjärtsjukdom utvecklar alltså lungkärnsförändringar. Dessa förändringar liknar till viss del dem man ser vid PAH. Subgruppen med vänstersidig hjärtsjukdom och samtidig remodelering av lungkärnen har som tidigare nämnts en särskilt dålig prognos. Det har därför diskuterats om de pulmonella vasodilatatorer som i dag används vid PAH skulle kunna användas även i vissa fall av pulmonell hypertension på basen av vänstersidig hjärtsjukdom. Denna frågeställning har undersökts i ett antal studier, av vilka den stora majoriteten varit neutrala eller negativa (Tabell 1). En genomgående trend har varit att patienterna som erhållit PAH-läkemedel tenderat att samla på sig vätska, vilket resulterat i ökat antal sjukhusinläggningar på grund av inkomensation och i värsta fall även i ökad dödlighet [4]. Vätskretentionen som observerats i dessa studier kan med största sannolikhet tillskrivas det faktum att en vidgning av lungkärnen medför ett ökat återflöde av blod från lungcirkulationen till hjärtat. Det ökade återflödet medför då en ytterligare belastning på vänster kammare och därmed en ökad risk för ytterligare stas och förvärrad inkomensation.

Avrådan vid vänstersidig hjärtsjukdom

Trots avsaknad av evidens för behandling med PAH-specifika läkemedel vid pulmonell hypertension på basen av vänstersidig hjärtsjukdom och trots negativa resultat från tidigare randomiserade studier vid vänstersidig hjärtsjukdom har, i takt med ökad kunskap kring behandling av PAH, användning av de i dag PAH-specifika läkemedlen noterats vid pulmonell hypertension på basen av vänstersidig hjärtsjukdom. Vi vill med denna kommentar och i ljuset av aktuell evidens avråda från sådan underhållsbehandling. Att PAH-läkemedel ska undvikas vid vänstersidig hjärtsjukdom poängteras också

HUVUDBUDSKAP

- Pulmonell hypertension är en vanlig komplicerande faktor vid vänstersidig hjärtsjukdom och medför såväl försämrad livskvalitet som överlevnad.
- Pulmonell hypertension på basen av vänstersidig hjärtsjukdom är vitt skild från pulmonell arteriell hypertension (PAH), och tillstånden ska inte förväxlas.
- Studier med pulmonella vasodilatatorer, vilka används vid pulmonell arteriell hypertension, har visat skadliga effekter vid vänstersidig hjärtsjukdom. Sådan underhållsbehandling ska därför undvikas.

tydligt i Europeiska kardiologföreningens senaste riktlinjer kring pulmonell hypertension [1]. Vården av patienter med vänstersidig hjärtsjukdom, med eller utan pulmonell hypertension, ska i stället syfta till att optimera behandlingen av grundsjukdomen utifrån gängse rutiner och riktlinjer. Sådan optimering innefattar förutom sedvanlig medicinsk hjärtsviktsbehandling även ställningstagande till operation av klaffvitier samt implantation av medicintekniska produkter för optimering av hjärtfunktionen, såsom biventrikulär pacemaker och mekaniskt vänsterkammerstöd. Långtidsbehandling med mekaniskt vänsterkammerstöd har i flera studier visat sig kunna normalisera endotelfunktionen i lungkärnen och reversera den eventuella remodeleringen [5]. Denna typ av behandling kan alltså, utöver att avlasta vänster kammare, även optimera lungcirkulationen och därigenom möjliggöra hjärttransplantation.

Slutligen bör det dock påpekas att vissa PAH-specifika läkemedel noggrant kan övervägas i en begränsad patientpopula-

tion med vänstersidig hjärtsjukdom. Detta gäller framför allt vid en akut högerkammerstöd efter hjärtkirurgi, exempelvis efter implantation av mekaniskt vänsterkammerstöd eller hjärttransplantation. Denna behandling bör då ske på högspecialiserade avdelningar med möjlighet till noggrann invasiv monitorering och i kombination med kraftig diuretisk behandling. I dessa situationer har mindre studier visat potentiellt gynnsamma effekter, varför utförligare undersökningar nu pågår (se fullständig Tabell 1 på Läkartidningen.se). ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Jakob Lundgren har erhållit föreläsararvode från Actelion; Göran Rådegran är/har varit prövare i PAH-studier för Actelion, Bayer, Glaxo Smith Kline, Pfizer och United Therapeutics och i hjärttransplantationsstudier för Novartis samt varit engagerad i rådgivande kommittéer för Actelion, Bayer, Glaxo Smith Kline, Eli Lilly, MSD och Sanofi och erhållit föreläsararvoden från Actelion, Bayer, Glaxo Smith Kline och Nordic Infucare.

Citera som: *Läkartidningen. 2019;116:F161*

REFERENSER

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119.
- Lundgren J, Rådegran G. Pulmonell hypertension vanligt vid vänstersidig hjärtsjukdom. Kunskapsläget är dåligt - fler kliniska studier behövs. *Läkartidningen.* 2017;114:ER3E.
- Rådegran G. Riskstratifiering vid pulmonell arteriell hypertension. Ger bättre behandling och prognos - högspecialiserat omhändertagande vid universitetssjukhusen behövs. *Läkartidningen.* 2018;115:FCPE.
- Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1997;134(1):44-54.
- Moayedifar R, Zuckermann A, Aliabadi-Zuckermann A, et al. Long-term heart transplant outcomes after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54(6):1116-21.
- Packer M, McMurray J, Massie BM, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail.* 2005;11(1):12-20.
- Packer M, McMurray JJV, Krum H, et al; ENABLE Investigators and Committees. Long term effect of endothelin receptor antagonism with bosentan on the morbidity and mortality of patients with severe chronic heart failure: primary results of the ENABLE Trials. *JACC Heart Fail.* 2017;5(5):317-26.
- Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2018;51(2).
- Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(12):1268-77.
- Bermejo J, Yotti R, García-Orta R, et al; Sildenafil for Improving Outcomes after Valvular Correction (SIOVAC) investigators. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2018;39(15):1255-64.
- Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension Riociguat Trial (LEPHT) Study Group. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation.* 2013;128(5):502-11.
- Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Chest.* 2014;146(5):1274-85.
- Gheorghiadu M, Greene S, Butler J, et al. SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA.* 2015;314(21):2251-62.
- Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the Soluble guanylate cyclase stimulator in heart failure patients with preserved EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J.* 2017;38(15):1119-27.

SUMMARY

Pulmonary hypertension due to left heart disease – not to be confused with pulmonary arterial hypertension

Pulmonary hypertension is a common consequence of left heart disease, associated with poor prognosis. The pulmonary hypertension in left heart disease is initially caused by a passive congestion of the pulmonary circuit but may, if longstanding, result in endothelial dysfunction and excessive vasoconstriction. In some cases pulmonary vascular remodeling occur, further complicating the condition and worsening the prognosis. It has been debated whether these patients may benefit from pulmonary vasodilators presently used in pulmonary arterial hypertension. Several randomized controlled trials have been performed on this subject, the vast majority being negative. As maintenance therapy may be harmful, they should be avoided outside clinical trials.

TABELL 1. Avslutade/pågående studier med pulmonella vasodilatatorer vid pulmonell hypertension på basen av vänstersidig hjärtsjukdom.

Läkemedelsgrupp	Studienamn och substans	Studiepopulation	PH inklusionskriterium	Primärt effektmått	Resultat
Genomförda studier					
ERA	● REACH-1: Bosentan [6]	LVEF < 35 %; NYHA IIIb-IV (n = 370)	Nej	Förändring i kliniskt status	Avbruten i förtid på grund av stegring i levertransaminaser; färre negativa utfall efter 3 månader hos patienter som fullföljde studien
	● ENABLE-1 och 2: Bosentan [7]	LVEF < 35 %; NYHA IIIb-IV (n = 1613)	Nej	Mortalitet eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt	Ingen förbättring i primärt effektmått; ökad risk för försämrad hjärtsvikt, sannolikt på grund av vätskeretention
	● MELODY-1: Macitentan [8]	LVEF ≥ 30 %; NYHA II-III (n = 63)	Ja	Vätskeretention eller försämrad NYHA-klass	Trend mot högre incidens av signifikant vätskeretention
PDE5i	● RELAX: Sildenafil [9]	LVEF ≥ 50 %; NYHA II-IV (n = 216)	Nej	Förändring i maximalt syreupptag	Ingen förbättring i primärt effektmått
	● SIOVAC: Sildenafil [10]	Framgångsrik klaffintervention > 1 år före inklusion	Ja	Komposit av död, sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, WHO-klass och livskvalitet	Ökad risk för primärt effektmått
sGC-stimulerare	● LEPHT: Riociguat [11]	LVEF ≤ 40 % (n = 201)	Ja	Förändring i medelpulmonalstryck	Ingen förbättring i primärt effektmått; förbättring i vissa hemodynamiska markörer; väl tolererat
	● DILATE: Riociguat [12]	HFpEF (n = 39)	Ja	Förändring i medelpulmonalstryck	Ingen förbättring av primärt effektmått; väl tolererat
	● SOCRATES-REDUCED: Vericiguat [13]	LVEF < 45 %; försämring i hjärtsvikt (n = 456)	Nej	Förändring i NT-proBNP	Ingen förbättring i primärt effektmått i samlad analys; förbättring i primärt effektmått med höga doser vericiguat
	● SOCRATES-PRESERVED: Vericiguat [14]	LVEF ≥ 45 %; NYHA II-IV (n=477)	Nej	Förändring i NT-proBNP och vänster förmaksvolym	Ingen förbättring i primärt effektmått; förbättring i livskvalitet
PGI2	● FIRST: Epoprostenol [4]	HFpEF; NYHA IIIb-IV (n = 471)	Nej	Mortalitet	Avbruten i förtid på grund av stark trend mot ökad mortalitet
Pågående studier					
ERA	● SOPRANO: Macitentan	LVAD inom 45 dagar; klinisk stabilitet (n = 64)	Ja	Förändring i pulmonell vaskulär resistans	
	● SERENADE: Macitentan	LVEF ≥ 40 %; NYHA II-III; optimal diuretika (n = 300)	Ja	Förändring i NT-proBNP	
PDE5i	● SiHF: Sildenafil	LVEF ≤ 40 %; NYHA II-III; 6 minuters gångsträcka < 400 m; optimal medicinsk behandling (n = 210)	Ja	Självskattning samt 6 minuters gångsträcka	
sGC-stimulerare	● VICTORIA: Vericiguat	LVEF ≤ 45 %; NYHA II-IV; nyligen inlagd på sjukhus/intravenös diuretika (n = 4872)	Nej	Kardiovaskulär död/sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt	

PH: Pulmonell hypertension. ERA: Endotelinreceptorantagonist. PDE5i: Fosfodiesteras typ 5-hämmare. sGC: Lösligt guanylatcyklas. PGI2: Prostacyclin. LVEF: Vänster kammarens ejektionsfraktion. NYHA: New York Heart Association. HFpEF: Hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion. HFREF: Hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion. LVAD: Mekanisk hjärt-pump för att understödja vänster kammare. NT-proBNP: N-terminalen av prohormonet till BNP.