

# EISENMENGERS SYNDROM - FORTSATT EN UTFORDRING

Gottfried Greve<sup>1,2</sup> / Elisabeth Leirgul<sup>2</sup> / Gunnar Norgård<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Bergen, <sup>2</sup>Hjerteavdelingen, Haukeland universitetssykehus, <sup>3</sup>Barneklubben, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

## Innledning

Tilstanden ble beskrevet allerede i 1897 av Victor Eisenmenger. Han beskrev en pasient med ventrikkelseptumdefekt (VSD), som i tredveårs-alderen utviklet cyanose og etter hvert hjertesvikt (Eisenmenger 1897). Begrepet Eisenmengers syndrom ble første gang brukt i 1936 av M. E. Abbott i Atlas of Congenital Heart Disease (Abbott 1936) og kom i vanlig bruk fra slutten av 1950-tallet (Wood 1958). Syndromet forutsetter to forhold. For det første må pasienten ha en shunt mellom hjertets kamre eller de store arterier, f.eks. en ventrikkelseptumdefekt (VSD). For det annet må pasienten utvikle økt lungekarmotstand i så stor grad at trykket i lungearterien og høyre ventrikkel blir suprasystemisk. Venøst blod vil da shuntas fra høyre (pulmonal) til venstre side og ut i det systemiske kretsløp.

Fra 1970-tallet har en hatt mulighet for kirurgisk behandling av de fleste medfødte hjertefeil, og i dag blir praktisk talt alle med en shunt mellom hjertets kamre eller de store arterier operert i barneårene. Eisenmengers syndrom er derfor i dag sjelden og blir stadig sjeldnere. Fortsatt er det imidlertid noen få som utvikler dette på bakgrunn av en udiagnostisert shunt eller en restshunt etter kirurgi. Dessuten finner en fra tid til annen ubehandlede shunter blant immigranter fra utviklingsland. Selv om det gjelder få pasienter, er dette en tilstand som kardiologer, anestesileger og allmennpraktikere må kjenne til.

## Forekomst

Prevalensen av medfødte hjertefeil ved fødsel er ca. 1 % (Marelli 2007, Reller 2008). Den har vært rimelig konstant de siste 100 årene. Med det helsetilbudet vi har i vår del av verden er det få pasienter som er inoperable ved diagnosetidspunktet. Et lite antall pasienter vil likevel ha en shunt som ikke blir oppdaget i barneårene. Noen få har allerede i spedbarnsalder vært inoperable pga. pulmonal hypertensjon, og noen få har kun gjennomgått palliative

ingrep for komplekse vitier og har residuals-hunt postoperativt. Disse gruppene vil over tid kunne utvikle Eisenmenger syndrom.

I en rapport publisert i 2007 fra det nederlandske registeret over voksne pasienter med medfødte hjertefeil (5970 pasienter) hadde 4,2 % pulmonal hypertensjon. Blant dem som hadde septale defekter, var andelen med pulmonal hypertensjon 6,1 %. 65 pasienter (1,1 %) hadde Eisenmengers syndrom (Duffels 2007). Disse tallene samsvarer godt med forholdene i Norge. I Bergen er det registrert åtte pasienter med Eisenmenger hvorav fire er pasienter med Downs syndrom og uopererte atrioventrikulærseptumdefekt (AVSD). Ved Rikshospitalet er det registrert 75 pasienter med Eisenmengers syndrom. Kun fem av dem har Downs syndrom, og kun 1 av dem har uoperert AVSD.

## Definisjon

Forutsetningen for å kunne utvikle Eisenmengers syndrom er at pasienten har en medfødt shunt mellom forkamre, hjertekamre eller de store arterier (tekstboks 1). Slike shunter øker lungegjennomblødningen, trykket i lungearterien eller begge deler. Dette vil få arteriolene i lungene til å kontrahere. Over tid vil dette føre til gradvis økende hypertrofi av årveggene med forandringer i endotel, muskelcellelaget og adventitia. Konstriksjonen og hypertrofien reduserer arealet av lungekarene og øker lungekarmotstanden, som igjen øker trykket i lungearterien. Middel lungearterietrykk er definert som forhøyet hvis det er over 25 mmHg i hvile og 30 mmHg under belastning. Dette er en selvforsterkende prosess som skjer raskere hos pasienter med lav oksygenmetning, som f.eks. ved hypoventilasjon og søvnapné, slik en oftere ser hos pasienter med Downs syndrom.

Ved økende lungekarmotstand må høyre ventrikkel øke sitt systoliske trykk for å pumpe blod gjennom lungene. Etter hvert som trykkforskjellen mellom høyre og venstre ventrikkel og mellom aorta og arteria pulmonalis

reduseres, vil shuntens avta mens motstanden i lungekarene fortsetter å øke. Når høyre ventrikkels trykk overstiger det systemiske, vil høytrykksshunter reversere og desaturert blod vil shuntes over til systemisk side.

Ved lavtrykksshunter, f.eks. atrieseptumdefekter (ASD), er forholdene annerledes enn ved shunter på ventrikkell- eller arterienivå. Når trykket i høyre atrium overstiger trykket i venstre atrium, vil shuntens reverseres, og pasienten blir cyanotisk.

Et økt atrietrykk forutsetter imidlertid ikke et suprasystemisk pulmonaltrykk, men reflekterer snarere redusert diastolisk funksjon i en hypertrofisk høyre ventrikkell. Mange pasienter med ASD kan bli cyanotiske uten å ha utviklet Eisenmengers fysiologi. Pulmonal arteriell hypertensjon utvikler de eventuelt sent i forløpet. Det er verd å merke seg at shuntens på atriennivå er både systolisk og diastolisk i motsetning til shunter på ventrikkelnivå, som er hovedsaklig systoliske.

### Shuntende hjertefeil som kan føre til Eisenmengers syndrom

- Atrioseptumdefekter (ASD)
  - Sinus venosus-defekter
  - ASD primum
  - SD secundum
- Ventrikkelseptumdefekter (VSD)
  - Store single defekter
  - Multiple defekter
- Atrioventrikulærseptumdefekter (AVSD)
- Åpenstående ductus arteriosus (PDA)
- Aortopulmonalt vindu
- Truncus arteriosus communis
- Transposisjon av de store arterier med VSD
- Spesielle tilfeller er:
  - Pasienter med kirurgisk etablerte aortopulmonale shunter

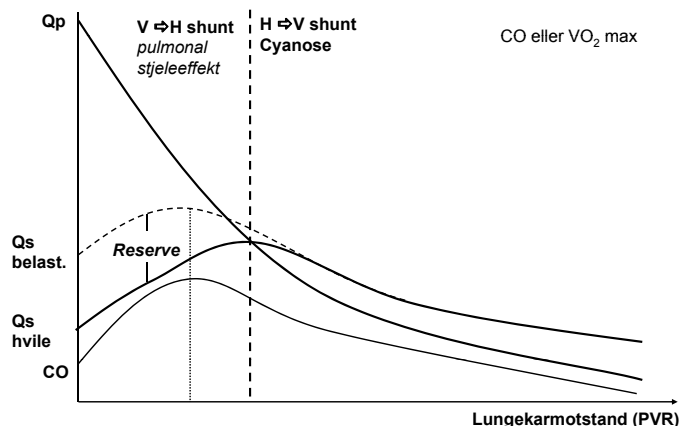
Selv om vi har manglende kunnskap om dette, og en kun rundt 6 % av dem med pulmonal hypertensjon og medfødte hjertefeil finner mutasjoner vanlig ved familiær pulmonal arteriell hypertensjon, mener mange at noen har en genetisk disposisjon og derved lettere utvikler pulmonal hypertensjon når de har en shunt mellom hjertes kamre eller de store arterier (Dillar 2007). Hos noen spedbarn reduseres aldri lungekarmotstanden etter fødsel, og de

kan derfor være inoperable helt fra fødsel.

## Symptomer

De fleste pasienter med en shunt mellom hjertes kamre eller de store arterier vil ha nedsatt fysisk kapasitet. Shuntens kan være så stor at barnet etter hvert som lungekarmotstanden faller de første levemånedene, utvikler høyresidig hjertesvikt ved lavtrykksshunter og venstresidig hjertesvikt ved høytrykksshunter.

Hos de fleste er imidlertid symptomene milde og kan være vanskelig å få frem anamnestic. Dette øker faren for at slike feil overses i barneårene. En økt lungeperfusjon vil i barneårene kunne gi som eneste symptom residiverende bronkitter og pneumonier, eller astmaliknende plager som responderer dårlig på antiastmatisk medisinering. Pasienter som hele livet har hatt nedsatt fysisk kapasitet, vil ha tilpasset seg sitt kardiale funksjonsnivå. Tegn på en shuntende hjertefeil kan derfor være vanskelig å få frem anamnestic. En belastningstest med måling av surstoffopptak vil kunne avdekke dette.



Figur 1. Skisse som antyder de hemodynamiske endringene ved økende lungekarmotstand (PVR). Initialt kan en se bedret systemisk minuttvolum (CO) målt enten i form av systemisk blodstrøm (Qs) eller maksimalt oksygenopptak (VO<sub>2</sub>) når lungekarmotstanden øker og mindre blod shuntes over i lungesirkulasjonen. Initialt vil det også være bibeholdt en reservekapasitet som gjør at Qs øker under belastning. Men gradvis vil denne reserven forsvinne, og Qs vil falle pga. redusert lungegen-nomblødning (Qp). Når stadig mer venøst blod shuntes over på systemisk side, blir pasientene gradvis mer cyanotiske.

Ved økende lungekarmotstand vil blodstrømmen i lungene avta og den pulmonale stjeleeffekten reduseres. Pasienten vil da temporært ha økt systemisk blodvolum og opprettholder evnen til å øke denne under belastning (figur 1). Dette kan bedre den fysiske kapasiteten noe og kan oppfattes som en bedring av tilstanden. Etter hvert som lungekarmotstanden øker ytterligere, vil den pulmonale blodgjennomstrømningen begrenses. Dette gir redusert preload for venstre ventrikkel og redusert systemisk blodstrøm, først under belastning, men etter hvert også i hvile (se figur 1). Høyre ventrikkel får en stadig økende afterload. Dette er en progressiv tilstand, som vil ende med høyresidig hjertesvikt.

Når shuntens snur og blod med lavere oksygenmetning shuntes over i den systemiske sirkulasjonen, blir pasienten cyanotisk. Grad av hypoksi kan være vanskelig å bedømme klinisk. Cyanose blir først synlig når umettet hemoglobin overstiger ca. 5 g/dl. Lav oksygenmetning stimulerer produksjonen av erytropoietin, og pasienten vil utvikle polycytemi og hyperviskositet.

Ved polycytemi vil pasienten virke cyanotisk ved en langt høyere oksygenmetning enn en pasient med normalt eller redusert hemoglobinnivå. Symptomer på hyperviskositet er synsforstyrrelser, tretthet, hodepine, svimmelhet og parestesier. Vi har hos oss også sett en pasient som gjentatte ganger utviklet vena cava superior-syndrom, med ødem i hode og hals ved høye hematocrit-verdier. Clubbing av fingre og tær, samt utvikling av urglassnegler, er andre velkjente funn hos cyanotiske pasienter.

Eisenmenger-pasientene har dysfunksjonelle blodplater og økt risiko for

blødninger. De har også betydelig risiko for tromboemboliske hendelser som lungeemboli, cerebrale insult og affeksjon av perifere kargebeter. I Woods arbeid fra 1958 døde 29 % av hemoptyse, hvorav de fleste sekundært til lungeemboli. (Wood 1958).

Hemoptyse skjer oftest ved lungeinfarkt og ruptur av dilaterte lungearterier, arterioler eller aortopulmonale kollateralarterier. Cerebrale embolier og blødninger er et betydelig problem i denne gruppen, mange har stadige små embolier. Pga. høyre-til-venstre-shunt har de også økt risiko for infeksjose embolier til hjernen med utvikling av cerebrale abscesser.

Synkope forekommer relativt hyppig hos pasientene, vanligvis pga. fall i hjertets minuttvolum og mer sjelden forårsaket av arytmier. Ventrikulære arytmier kan forårsake brå hjertedød. Atrieflimmer og -flutter kan også være opphav til palpitasjonsplager og nedsatt funksjonsevne.

Mange av disse pasientene vil være dårlig sirkulert perifert med kalde hender og føtter, og de er utsatt for bakterielle og mykotiske hudinfeksjoner.

### Multiorganaffeksjon

(etter Dillar 2007)

- Iskemi og emboliske komplikasjoner
  - Cerebrovaskulære insult (slag eller transitoriske iskemiske anfall)
- Blødninger og trombotiske komplikasjoner
  - Hemoptyse
  - Intrapulmonale tromber
  - Pulmonale blødninger
  - Hjerneblødning
  - Menorrhagi
  - Epistaxis
- Hematologiske forandringer
  - Sekundær erythrocytose
  - Trombocytopeni
- Infeksjoner
  - Bakteriell endokarditt
  - Cerebrale abscesser
  - Pneumoni
- Progressiv høyre ventrikkel-svikt
- Arytmier og brå hjertedød
  - Renal dysfunksjon
  - Glomerulære forandringer
- Hyperurikemi og urinsyregikt
- Leverdysfunksjon
  - Gallesten (kalsium bilirubinatt)
  - Galleblærebetennelse
- Akne
- Skjelettsykdom
- Skoliose
- Hypertrofisk ostearthropati

## Diagnostikk:

Det er viktig å skille ulike årsakene til cyanose hos pasienter:

- Redusert lungegjennomblødning
- Redusert hjerte-minuttvolum og økt ekstraksjon av oksygen perifert
- Sentral miksing av blod, f.eks. ved uopererte kompliserte hjertefeil
- Eisenmengers syndrom

En presis diagnose har stor betydning for prognose, ikke minst med tanke på tilgjengelig behandling.

Auskultasjon kan være vanskelig. Etter hvert som blodstrøm i shunten og i lungearterien avtar, før den reverseres, vil en eventuell bilyd forsvinne. De karakteristiske lydene for en VSD, PDA eller ASD blir gradvis borte. Ved økende trykk i høyre ventrikel og økende trikuspidalinsuffisiens vil en kunne høre en holosystolisk bilyd med punctum maximum over nedre del av sternum. Det økte trykket i lungearterien kan gi en konstant spalting av annen hjertetone, og ved pulmonal hypertensjon er aksentuert annen hjertetone et klassisk funn. Lekkasje i pulmonalklaffen kan gi en decrescendo diastolisk dusjlyd med punctum maximum over andre venstre intercostalrom.

I EKG kan en finne tegn til hypertrofi av høyre ventrikel og eventuelt høyre atrium. Det er dessuten viktig å diagnostisere eventuell arytmi.

Ekkokardiografi er den viktigste undersøkelsen for å kunne beskrive shunten; dens lokalisasjon, størrelse og trykkfallet over den. En kan vurdere størrelsen av høyre atrium og ventrikel og få et visuelt inntrykk av ventrikelens kontraktilitet. Det vil vanligvis være en trikuspidalinsuffisiens, som kan være betydelig. Ved den forenklete Bernoullis ligning kan en kalkulere trykkfallet fra høyre ventrikel til høyre atrium i systole og estimere høyre ventrikelens systoliske trykk (Skjærpe 1986):

Trykk i høyre ventrikel = trykket i høyre atrium pluss trykkfallet

$$\text{Trykkfallet} = 4 \times V^2$$

Det er viktig å utelukke pulmonalstenose som opphav til et økt trykk i høyre ventrikel. Lekkasje i pulmonalklaffen må også vurderes. Videre er det viktig å kartlegge resten av hjertet og de store kar for annen patologi.

Pasientene bør følges regelmessig med kontroll av elektrolytter, kreatinin, leverfunksjon, karbamid og jernlagre. Jernlagrene kan ikke ekstrapoleres direkte fra de vanlige hematologiske verdiene. Mange har i utgangspunktet hyperkrom makrocytose (Dillar 2007). Ved uventet utvikling av pulmonal hypertensjon hos pasienter med små defekter bør en også utrede med tanke på annen bakenforliggende årsak, f.eks. bindevevssykdom, søvnapné og lungesykdom, ikke minst lungeembolier.

CT-undersøkelse av lunger er indisert ved mistanke om lungeembolier som ved brå forverring av tilstanden. CT-angiografi er også velegnet for å kartlegge lungearterien med dens forgreninger, ikke minst med tanke på mer perifere forsnævninger som kan være van-

skelige å finne både ved hjertekateterisering og ved MR-angiografi.

Hjertekateterisering er fortsatt gullstandarden for måling av trykk i hjertets kamre og de store arterier, med beregning av minuttvolum basert på måling av oksygenmetning (Ficks prinsipp). Derved kan en også kalkulere lungekarmotstanden. Under hjertekateteriseringen er det vanlig å gjøre en reversibilitetstest. En måler da reduksjon av lungekarmotstanden ved inhalasjon av oksygen, NO og/eller prostacyclin (Ventavis®). Ved en positiv test vil lungegjennomblødningen øke og/eller trykket i lungearterien falle. Dette gir grunnlag for å forvente effekt av medikamentell behandling rettet mot lungekarmotstanden. Men mange anbefaler at en også uten positiv respons ved kateterisering forsøker medikamentell behandling (Dillar 2007, Galié 2006).

MR av hjertet er aktuelt for å kartlegge hjertet generelt og for mer raffinert diagnostikk av de kardiale misdannelsene. Metoden kan brukes til å måle minuttvolumet i lungekretsløpet og det systemiske kretsløp, shuntvolum, omfang av klaffe lekkasjer og grad av stenoser. Kombinert med invasiv måling (ved hjertekateterisering) av trykk i høyre atrium, høyre ventrikel og lungearterien, inklusive kiletrykket, er MR også velegnet for kalkulering av lungekarmotstanden uten eller med reversibilitetstesting. Fordi MR ikke medfører stråling, er metoden velegnet for å følge opp pasientene med hensyn til effekt av behandling eller progresjon av sykdommen. Hjertekateterisering, CT og MR kan alle brukes for å utelukke perifere pulmonalstenoser eller lungevenstenose som årsak til det forhøyede lungearterietrykket. Ved mistanke om cerebrale insulter eller embolier til andre deler av kroppen, kan det være indisert å undersøke dette med MR.

Det er vanlig å bruke 6 minutters gangtest for å vurdere kardiopulmonal funksjon hos pasienter med pulmonal hypertensjon, og for å monitorere effekt av behandling og progresjon av tilstanden. Mer avanserte belastningstester med måling av surstoffopptak er mer pålitelige og kan gi vesentlig tilleggsinformasjon, men brukes lite utover i forskningsprosjekter.

## Prognose

Fordi ulike pasienter vil ha ulik debutalder og progresjon av tilstanden, er prognosen usikker. Risikoen for å utvikle Eisenmengers

syndrom vil være avhengig av shuntens størrelse og lokalisasjon (Vongpatanasin 1998) og sannsynligvis genetisk disposisjon. Pasienter med Downs syndrom og uoperert AVSD vil ofte utvikle Eisenmengers syndrom i løpet av tenårene, mens pasienter med mindre ASD-er eventuelt kan utvikle Eisenmengers syndrom i godt voksne alder. Mange hevder at pasienter med Eisenmengers syndrom har bedre leveutsikter enn pasienter med familiær eller idiopatisk pulmonal arteriell hypertensjon (Granton 2002). I litteraturen angis det at 77 % vil leve til de er 15 år, mens kun 42 % oppnår en alder av 25 år (Saha 1994, Therrien 2001, Vongpatanasin 1998), mens andre angir median forventet levealder på 30-35 år for dem som har en kompleks underliggende hjertefeil og 55-60 år for dem med enkle shunter (Daliendo 1998). De siste tallene passer best med våre egne erfaringer, hvis en ser bort fra dem med Downs syndrom. Hos de fleste vil død skyldes lungeemboli, cerebrale embolier, ventrikulære arytmier/brå hjertedød eller hjertesvikt (Wood 1958).

## Graviditet

Graviditet og fødsel er svært risikabelt i denne gruppen pasienter, selv ved moderat pulmonal hypertensjon. Økt risiko er beskrevet allerede når trykket i høyre ventrikkel er 50 % av det systemiske trykket, det vil si før pasienten er blitt cyanotisk (Oakley 2003). Ved graviditet hos pasienter med etablert Eisenmengers syndrom er det en maternell mortalitet på ca. 40 % (Royal College of Obstetricians and Gynecologists: Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Saving mother's lives 2003-2005: <http://www.cmace.org.uk/getdoc/6f13d3d4-9cf7-4c2d-a61d-56b6a84cdb01/Chapter10.aspx>). På denne bakgrunn har Royal College

of Obstetricians and Gynecologists i England laget anbefalinger som angitt i tekstboks 3. Det har gjennom de siste 40 årene ikke vært vesentlig reduksjon av risikoen (Yentis 1998, Weis 1998). Selv om det allerede ved moderat pulmonal hypertensjon er økt risiko forbundet med svangerskap, er den maternelle mortalitet likevel avhengig av grad av lungekarmotstand og polycyrose. Det er viktig å merke seg at det også er en betydelig økt risiko i den første tiden post partum. Mange av dem som overlever vil også ha en vedvarende økning av lungekarmotstanden (Thorne 2004).

### Anbefalinger ved graviditet

(etter Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)

- Ved Eisenmengers syndrom er det fortsatt 40 % risiko for maternell død under og etter graviditet. Det finnes ingen kjent effektiv behandling unntatt hjerte-/lungetransplantasjon
- I svangerskapsveiledningen av kvinner som har eller er i fare for å utvikle signifikant pulmonal hypertensjon, skal det informeres om risikoen for død og alvorlige komplikasjoner.
- Alle gravide og kvinner post partum med medfødt hjertesykdom som kan forårsake pulmonal hypertensjon, skal ha tilsyn og veiledning under og etter svangerskapet av kardiolog med interesse for og kompetanse i oppfølging av gravide med medfødte hjertefeil. Oppfølgingen må skje i nært samarbeid med behandlende obstetriker; fortrinnsvis i felles klinikker.
- Ekkoundersøkelser av kvinner med risiko for å utvikle pulmonal hypertensjon skal gjentas gjennom hele svangerskapet selv om den initiale undersøkelsen viste et normalt eller neste normalt lungearterietrykk.

I en oversiktsartikkel av Vongpatanasin og medarbeider fra 1998 (Vongpatanasin 1998) refererer de 98 svangerskap hos 70 kvinner. Av disse døde 31 (44 %); 38 % av kvinnene med ASD, 45 % av dem med VSD og 42 % av dem med åpenstående ductus arteriosus (PDA). Mortaliteten var 33 % blant dem som fødte vaginalt og 47 % ved keisersnitt. De fleste dødsfallene var i forbindelse med fødselen eller første uken etter, men dødsfall ble rapportert i opptil en måned etter fødsel. De fleste dødsfallene skyldes tromboembolisme (44 %), hypovolemi (26 %) eller preeklampsi (18 %) (Lieber 1985, Spinato 1981). Også for fosteret er det betydelig risiko. Spontanaborter skjer i 20-40 % og prematur fødsel i ca. 50 % av svangerskapene. Bare rundt 25 % av fødselene skjer til termin. Ca. 1/3 av de nyfødte vil ha signifikant

intrauterin vekstretardasjon og derved økt mortalitet og morbiditet etter fødsel (Avila 1995, Gleicher 1979).

Pasientene bør derfor advares mot graviditet og rådes til å bruke prevensjon. Sterilisering som krever narkose er i seg selv risikabelt. Et godt alternativ er et subdermalt

progesteronimplantat (Implanon®). Det er like effektivt som sterilisering (Thorne 2004). Ved svangerskap bør kvinnene tilbys abort. Hvis de velger å fullføre svangerskapet, er det viktig å behandle høyre hjertesvikt og om nødvendig øke behandlingen for å redusere lungekarmotstanden, med oksygen, prostacyclin og eventuelt NO både før, under og etter fødselen (Thorne 2004). Eventuell antikoagulasjonsbehandling endres fra warfarin til heparin.

## Anestesi

Generell anestesi ved ekstrakardial kirurgi er vanskelig og risikabelt hos disse pasientene, og skal kun utføres på vitale indikasjoner. Det er vanskelig å finne nyere referanser for risikoen, men i eldre arbeid er det referert opp mot 20 % perioperativ mortalitet (Lumely 1977, Vongpatanasin 1998). Hvis mulig, bør en velge lokal anestesi fremfor generell eller epidural-/spinalanestesi. Fordi pasientene er svært preload-avhengige må en unngå medikamenter som senker systemisk karmotstand og derved blodtrykket. Alle vasodilaterende stoffer kan gjøre det. Mange medikamenter brukt til induksjon og vedlikehold av generell anestesi kan i tillegg til å redusere perifer karmotstand også ha en negativ inotrop effekt på myokard. Epidural-/spinalanestesi kan pga. sympaticus-blokkade også føre til systemisk vasodilatasjon og blodtrykksfall. Det er derfor omdiskutert om en bør velge generell eller epidural-/spinalanestesi. Pasientene tåler av samme grunn dårlig volumendringer, spesielt hypovolemi som ved blødninger (Lovell 2004). Fall i surstoffmetning vil øke lungekarmotstanden og må unngås. Disse pasientene må derfor monitoreres nøye under innledning, under selve narkosen og etter operasjonen. Narkose på Eisenmenger pasienter krever trent anestesipersonell.

## Intravenøse infusjoner

På samme måte som disse pasientene har risiko for at tromboembolier og infeksjose embolier kan passere fra venøs til systemisk side, har de også økt risiko for at luftembolier kan gjøre det. En må derfor vise stor aktsomhet når en gir intravenøse infusjoner til disse pasientene og bruke luftfiltre.

## Opphold i store høyder/ flyreiser

Å oppholde seg i store høyder kan være risikabelt for Eisenmenger-pasienter, fordi lav oksygenmetning i innåndingsluft øker lungekarmotstanden ytterligere. Ved opphold i store høyder bør disse pasientene unngå fysiske anstrengelser. En har tidligere frarådet pasientene å fly. Nyere artikler har imidlertid konkludert med at det er trygt å fly med vanlige rutefly for pasienter med stabil kardial situasjon og oksygenmetning over 85 % i romluft (Broberg 2007, Harinck 1996).

## Behandling

Inhalasjon av oksygen kan redusere lungekarmotstanden og bedrer for mange den perifere oksygeneringen. Denne behandlingen må imidlertid gis mer eller mindre kontinuerlig for å ha effekt, og det er tungvint å bære rundt på en oksygenkolbe eller ha en oksygenekstraktor ved siden av seg. Det er også usikkert hvor god effekten av slik behandling er over tid. Men oksygen kan være et godt adjuvans, og inhalasjon av oksygen går for de fleste greit om natten.

Det er viktig for pasientene å være godt hydrert, ettersom venstre ventrikkels funksjon er avhengig av god diastolisk fylling (preload).

Selv om disse pasientene har høyt hemoglobinnivå, vil mange pga. blødninger ha reduserte jernlagre. Dette reduserer blant annet deres fysiske kapasitet. For 15-20 år siden var veneseccio en mye brukt behandling. Gjentatte arbeider har vist at denne behandlingen har lite for seg (Dalliento 1998, Vongpatanasin 1998). Veneseccio bedrer kun plagene når pasienten har uttalte symptomer på hyperviskositet, og den er ikke vist å ha livsforlengende effekt eller å forhindre tromboemboliske komplikasjoner. Veneseccio er derfor ikke lenger en anbefalt behandling annet enn i helt spesielle tilfeller. Pasienter som tappes for blod, vil ofte ha jernmangel som det er viktig å behandle (Dillar 2007).

Pga. blødningsfaren er profylaktisk behandling mot tromboembolier vanskelig i denne pasientgruppen. I dag er de fleste enige om å behandle pasienter som har hatt lungeemboli, men ingen eller kun lette hemoptyser, med warfarin (Dillar 2007). Profylaktisk behandling av andre pasienter, med warfarin eller platehemmer, er det fortsatt uenighet om.



**Tabell 1.** Funksjonell klassifisering av pulmonal arteriell hypertensjon ifølge NYHA og WHO

Klasse		NYHA	WHO
I	Ingen begrensinger	Ordinær fysisk aktivitet gir ingen symptomer Komfortabel i hvile	Ordinær fysisk aktivitet gir ingen symptomer; unormal dyspné eller tretthet, brystmerter eller nærsynkope
II	Lette begrensinger	Ordinær fysisk aktivitet gir symptomer Komfortabel i hvile	Ordinær fysisk aktivitet gir mer enn forventet dyspné eller tretthet, brystmerter eller nærsynkope
III	Betydelige begrensinger	Mindre enn ordinær fysisk aktivitet gir symptomer	Mindre enn ordinær fysisk aktivitet gir mer enn forventet dyspné eller tretthet, brystmerter eller nærsynkope
IV	Ikke i stand til å utføre noen form for fysisk aktivitet	Symptomer i hvile	Dyspné og/ eller tretthet kan også være tilstede i hvile Ubehaget øker ved all form for fysisk aktivitet

Ved måling av INR må en huske å bruke glass tilpasset pasienter med polycytose.

Indikasjonen for behandling som kan redusere lungekarmotstanden har vært omdiskutert, og effekten av behandlingen der en ikke kan gjøre noe med grunntilstanden har vært usikker (Adriaenssens 2006, Beghetti 2009, Trojnariska 2009). Det finnes mange kasuistiske rapporter om pasienter der en ved medikamenter har klart å redusere lungekarmotstanden så mye at det har vært mulig å lukke shunten. Et annet spørsmål er hvor tidlig en skal starte medikamentell behandling. Rent logisk bør en kanskje starte tidligst mulig, men det har vært vanlig først når pasienten er symptomatisk og i funksjonsgruppe II eller III (tabell 1).

Ved pulmonal hypertensjon har en hos pasienter som normaliserer lungekarmotstanden under reversibilitetstesting, ofte startet med kalsiumkanal-blokkere. For mange av disse pasientene er dette en nyttig behandling, i alle fall temporært. Men Eisenmenger pasienter har ikke den samme nytten, og en reduksjon av det systemiske blodtrykket kan være fatalt (Vongpatanasin 1998).

Det er tre hovedgrupper av medikamenter p.t.: prostacyclin, endotelinreseptorblokkere (bosentan) og fosfodiesterase-5-hemmere (sildenafil) som har vist seg å redusere lungekarmotstanden. Prostacyclin var det første spesifikke medikamentet rettet mot den økte lungekarmotstanden og remodeleringen som finner sted i lungekarveggen ved pulmonal hypertensjon. Medikamentet kan enten gis som inhalasjon av ilomedin (Ventavis®) eller som infusjon med eprosteno (Flolan®) eller treprostini (Remodulin®). Prostacyclin finnes også i tablettform som beraprost (Dorner®), men effekten av beraprost er usikker. Det er vanskelig å motivere

pasienter for behandling med Ventavis®.

Hver inhalasjon tar relativt lang tid og må gis 6-9 ganger i døgnet. Mange oppfatter derfor behandlingen som svært krevende over tid. Flolan® er kanskje det mest potente medikamentet, men fordi det gis som kontinuerlig infusjon i en sentral vene, er det oftest tredjevalg og forbeholdt dem med mest avansert sykdom. Det er dessuten et stort problem at medikamentet har meget kort halveringstid, slik at selv korte avbrudd i behandlingen kan være livstruende.

Første valg er derfor i dag enten sildenafil (Revatio®) eller bosentan (Tracleer®). Bosentan har i flere arbeid vist seg som en sikker behandling som bedrer fysisk kapasitet målt ved seks minutters gangtest, oksygenmetningen, lungearterietrykket og/ eller symptomer (det vil si funksjonsgruppe) (Brun 2007, Duffels 2006, Duffels 2009, Galie 2006, Mehta 2008). Det er mer sparsomt med litteratur om bruk av sildenafil på denne pasientgruppen, men ved mange sentre er dette likevel førstevalg ved monoterapi (Chau 2007). De fleste vil så legge på Tracleer® alternativt Revatio®, og etter hvert Flolan® eller Ventavis® ved manglende respons eller progresjon av sykdommen.

Imatinib mesylat (Gleevec®) er et nytt cytostatikum som i noen forsøk har vist god effekt på forandringene i lungekarrene, fortrinnsvis ved alvorlig pulmonal arteriell hypertensjon (Chhina 2010). Medikamentet er nå under utprøving ved utvalgte sentre.

Hva så hvis en får ned lungekarmotstanden? I ytterste konsekvens vil pasienten kunne utvikle hjertesvikt pga. venstre til høyre-shunt. Et mer presserende spørsmål er imidlertid: Når skal eller tør en lukke shunten? Som nevnt finnes det mange kasuistikker der dette er gjort, men konsensus om dette finnes

ikke. Der en har redusert lungekarmotstanden betydelig medikamentelt, men ikke har våget å lukke shunten, har noen lagt banding på lungearterien. Ved å lage en pulmonalstenose som reduserer lungegjennomblødningen og trykket perifert i lungearterien, vil en prøve å forhindre en ytterligere økning av lungekarmotstanden. I en nylig gjennomført studie i Kina som ennå ikke er blitt publisert, har en vist at pasienter med en lungekarmotstand på hele 20 U/m<sup>2</sup> ikke kommer dårligere ut med hensyn til mortalitet hvis shunten korrigeres kirurgisk enn om den forblir uoperert og behandlet medikamentelt.

I siste instans er det eneste behandlingsalternativ lungetransplantasjon med kirurgisk korreksjon av shunten, eller kombinert hjerte- og lungetransplantasjon. Begge har høy mortalitet og begrenset bedring av forventet livslengde. Selv om det har vært en gradvis bedring av resultatene, er det fortsatt i USA i perioden 2003-04 ved lungetransplantasjon kun 94, 85, 67 og 51 % 3 måneder, 1 år, 3 år og 5 års overlevelse (Garrity 2007). Resultatene for kombinert hjerte- og lungetransplantasjon er tilsvarende. Det har vært vanlig å sette som indikasjon for transplantasjon:

- funksjonsgruppe III eller IV
- eller rask forverring til tross for maksimal medikamentell behandling
- forventet levetid på inntil to år
- eller en forventet 1 års overlevelse under 50 %

(<http://www.achd-library.com/consensus/sec15.html>)

## Konklusjon

Selv om det er relativt få pasienter med Eisenmenger syndrom, er det viktig å kjenne til tilstanden når en møter dem. De må utredes for å utelukke andre tilstander enn en shunt mellom hjertekamrene eller de store arterier og økt lungekarmotstand som årsak. Dette er høyrisikopasienter ved svangerskap/fødsel og ved narkose. Pasientene er spesielt avhengig av god væskebalanse, og jernmangel skal behandles. Warfarin er indisert hos pasienter med lungetrombose, men uten kjent hemoptyse. Veneseccio er ikke lenger anbefalt behandling. I dag anbefales spesifikk behandling av den pulmonale hypertensjonen med bosentan og/eller sildenafil, og eventuelt senere et prostanoid. Hjerte- og lunge- eller lungetransplantasjon kan være et alternativ ved langt fremskredet sykdom.

## Referanser:

- Abbott ME. Atlas of congenital heart disease, American Heart Association, New York 1936
- <http://www.achd-library.com/consensus/sec15.html>
- Adriaenssens T, Delcroix M, Van Deyk K, Budts W. Advanced therapy may delay the need for transplantation in patients with the Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J* 2006;27:1472-7.
- Avila WS, Grinberg M, Snitcowsky R et al. Maternal and fetal outcome in pregnant women with Eisenmenger's syndrome. *Eur Heart J* 1995;16:460-4.
- Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S78-84.
- Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *Am Coll Cardiol* 2009;53:733-40.
- Broberg CS, Uebing A, Cuomo L, Thein SL, Papadopoulos MG, Gatzoulis MA. Adult patients with Eisenmenger syndrome report flying safely on commercial airlines. *Heart* 2007;93:1599-603.
- Brun H, Thaulow E, Fredriksen PM, Holmstrom H. Treatment of patients with Eisenmenger's syndrome with Bosentan. *Cardiol Young*. 2007;17:288-94.
- Chau EM, Fan KY, Chow WH. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2007;120:301-5.
- Chhina MK, Nargues W, Grant GM, Nathan SD. Evaluation of imatinib mesylate in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Future Cardiol* 2010;6:19-35.
- <http://www.cmace.org.uk/getdoc/6f13d3d4-9cf7-4c2d-a61d-56b6a84cdb01/Chapter10.aspx>
- Daliento L, Somerville J, Presbitero P et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998;19:1845-55.
- Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:1039-50.
- Eisenmenger V. Die Angeborenen Defecte der Kammer-schildewand des Herzens. *Zeitschrift für klinische Medizin* 1987;32 (suppl):1-28.
- Duffels MGJ, Berger RMF, Bresser P et al. Applicability of bosentan in Dutch patients with Eisenmenger syndrome: preliminary results on safety and exercise capacity. *Neth Heart J* 2006;14:165-70.
- Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. An epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007;120:198-204.
- Duffels MGJ, van der Plas MN, Surie S et al. Bosentan in pulmonary arterial hypertension: a comparison between congenital heart disease and chronic pulmonary embolism. *Neth Heart J* 2009;17:334-8.
- Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA et al. for the Bosentan randomized trial of endothelin antagonist therapy-5 (BREATHE-5) investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome. A multicenter, double-blind randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48-54.
- Garrity ER, J. Moore J, Mulligan MS et al. Heart and lung transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant*. 2007;7(Suppl. 1):1390-403.



- Gleicher N, Midwall J, Hochberger D, Jaffin H. Eisenmenger's syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1979;34:721-41.
- Granton JT, Rabinvitch M. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Cardiol Clin* 2002;20:441-57:vii.
- Harinck E, Hutter PA, Hoorntje TM et al. Air travel and adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation*. 1996;93:272-6.
- Lieber S, Dewilde P, Huyghens L, Traey E, Gepts E. Eisenmenger's syndrome and pregnancy. *Acta Cardiol*. 1985;40:421-4.
- Lovell AT. Anaesthetic implications of grown-up congenital heart disease. *Br J Anaesth* 2004;93:129-39.
- Lumely J, Whitwam JG, Morgan M. General anesthesia in the presence of Eisenmenger's syndrome. *Anesth Analg* 1977;56:543-7.
- Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the General Population. Changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007;115:163-72.
- Metha PK, Simpson L, Lee EK, Lyle TA, McConnell ME, Book WM. Endothelin receptor antagonists improve exercise tolerance and oxygen saturation. *Tex Heart Inst J* 2008;35:256-61.
- Oakley C, Child A, Jung B et al. Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761-81.
- Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T et al. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr* 2008;153:807-13.
- Saha A, Balakrishnan KG, Jaiswal PK et al. Prognosis for patients with Eisenmenger syndrome of various aetiology. *Int J Cardiol* 1994;45:199-207.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S43-54.
- Skjærpe T, Hatle L. Noninvasive estimation of systolic pressure in the right ventricle in patients with tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 1986;7:704-710.
- Spinnato JA, Kraynack BJ, Cooper MW. Eisenmenger's syndrome in pregnancy: epidural anesthesia for elective cesarean section. *N Engl J Med* 1981;304:1215-7.
- Therrien J, Warnes C, Daliento L et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease part III. *Can J Cardiol* 2001;17:1135-58.
- Thorne SA. Prenancy in heart disease. *Heart* 2004;90:450-6.
- Trojnarcka O, Plaskota K. Therapeutic methods used in patients with Eisenmenger syndrome. *Cardiol J* 2009;16:500-6.
- Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1998;128:745-55.
- 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;31:1650-7.
- Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reverse central shunt I and II. *BMJ* 1958;2:701-9 og 755-62.
- Yentis SM, Steer PJ, Plaat F. Eisenmenger's syndrome in pregnancy: maternal and fetal mortality in the 1990s. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:921-2. ■