

# 2015 ESC GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION

<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosis-and-Treatment-of>

Eur. Heart J. 2016; 37:67-119 doi:10.1093/eurheartj/ehv317

## Kvalitetsutvalget har innhentet uttalelse fra:

Overlege dr.med. Arne K. Andreassen,  
Kardiologisk avdeling, Oslo universitets-  
sjukehus, Rikshospitalet

Overlege ph.d. Johnny Vegsvang, Medi-  
sinsk avdeling, Ålesund sjukehus

### *De har levert en felles uttalelse som er gjengitt nedenfor (lett tilpasset av KU):*

De nye retningslinjene for pulmonal hypertensjon (PH) fra ESC/European Respiratory Society (ERS) avløser dem som ble publisert i 2009. De hemodynamiske kriteriene for PH-diagnosen er uendret, med unntak av at en pulmonal vaskulær motstand  $> 3$  Wood-enheter (WU,  $> 240$  dyn- $\text{sek}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) nå er påkrevet (i tillegg til et gjennomsnittlig trykk i arteria pulmonalis  $\geq 25$  mm Hg) for å diagnostisere pulmonal arteriell hypertensjon (PAH). De generelle prinsippene ved den diagnostiske algoritmen ved PH er stort sett uendret. Det er lagt noe større vekt på genetisk testing, særlig ved pulmonal arteriell hypertensjon og pulmonal veno-okklusiv sykdom (PVOD), som har sterke genetiske predisposisjoner. Det oppfordres til genetisk testing og veiledning ved både sporadisk og arvet sykdom.

Den kliniske klassifiseringen av PH er fortsatt en inndeling i 5 hovedgrupper, basert på likheter i klinisk presentasjon, patologiske funn, hemodynamikk og behandlingsstrategi:

1. Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)
2. PH pga. venstresidig hjertesvikt
3. PH pga. lungesykdommer og/eller hypoksi
4. Kronisk tromboembolisk PH og andre pulmonalarterie obstruksjoner
5. PH med uklare eller multifaktorielle mekanismer

## Gruppe 1 (PAH)

Algoritmen for behandling har blitt mer kompleks. Flere preparater er nå tilgjengelige, og nyere studier oppfordrer til kombinasjonsbehandling. Fosfodiesterase 5-hemmere, endotelinblokkere og prostanoider foreslås «upfront» (samtidig oppstart av to eller tre preparater) eller sekvensielt hvis behandlingsmål ikke er oppnådd. Hos tidligere ubehandlede pasienter, eller ved vurdering av tilleggsbehandling, oppfordres det til risikostratifisering og inndeling i lav-, middel- eller høyrisikogrupper. Denne inndelingen svarer stort sett til henholdsvis NYHA-klasse II, III og IV. Men klasse III-pasienter vil kunne bli klassifisert som høyrisiko når resultater av andre prognostiske parametre som arbeids-EKG med oksygenopptak, 6-minutter gangtest, natriuretiske peptider, høyre ventrikelfunksjon og hemodynamikk vurderes. For høyrisikopasienter anbefales samtidig oppstart av to til tre preparater, hvor prostanoider bør inngå som ett av elementene. Fordi denne medikamentgruppen må administreres kontinuerlig parenteralt, og er spesielt kostbar, blir det en utfordring for både pasient og behandler. Ikke desto mindre er prostanoider de eneste preparatene som har dokumentert økt overlevelse. For lav- og middelrisikopasienter er det nytt at også disse skal vurderes for "upfront" kombinasjonsbehandling. Den nylig publiserte AMBITION-studien (Galie N, et al.

N Engl J Med 2015;373:834-44) har vært avgjørende for denne anbefalingen. Studien viste at samtidig oppstart av kombinasjonen ambrisentan og tadalafil var assosiert med 50 % reduksjon av et kombinert morbiditet/mortalitet-ende punkt sammenliknet med ambrisentan eller tadalafil alene. Retningslinjene sidestiller imidlertid oppstart med monoterapi for lav-/middelrisiko-pasienter, all den tid klinisk erfaring tilsier at mange kan oppnå behandlingsmål over lengre tid på bare ett preparat.

### Gruppe 2 (venstresidig hjertesvikt)

PH sekundært til venstresidig hjertesvikt er klart hyppigst forekommende blant de fem gruppene. Det finnes imidlertid ingen spesifikk behandling for denne formen for PH, slik at innsatsen må rettes mot underliggende årsaker. Dette inkluderer vurdering av klaffekirurgi ved aorta- og mitralklaffefeil og aggressiv medikamentell behandling ved systolisk hjertesvikt. Tidligere skilte man mellom «passiv» PH og «reaktiv» PH, ettersom den transpulmonale gradienten (TPG, dvs. differansen mellom middeltrykket i arteria pulmonalis og innkilt lungearterietrykk) var henholdsvis  $< 12$  mm Hg eller  $\geq 12$  mm Hg. Både definisjon og terminologi har vært utilfredsstillende. De nye retningslinjene har derfor innført begrepet diastolisk trykkgradient (DPG), definert som differansen mellom diastolisk pulmonaltrykk og innkilt lungearterietrykk. Normalt vil denne være 1 - 3 mm Hg. Basert på retrospektive og prospektive studier har kombinasjonen av  $DPG > 7$  mm Hg og  $PVR > 3$  WU vist redusert overlevelse. Det foreslås ved venstresidig PH å avstå fra bruk av TPG som en videre inndeling av denne gruppen, og heller benytte nomenklatur som «isolert postkapillær PH» ( $DPG < 7$  mm Hg og  $PVR < 3$  WU) og «kombinert post- og prekapillær PH» ( $DPG > 7$  mm Hg og  $PVR > 3$  WU).

### Gruppe 3 (lungesykdom)

KOLS, interstitiell lungesykdom og kombinert pulmonal fibrose og emfysem er de vanligste lungesykdommene assosiert med PH. Det eksisterer ingen spesifikk behandling for denne form for PH, men det er noen holdepunkter for at kronisk  $O_2$ -behandling kan redusere progresjonen av PH. Ingen av de tre medikamentgruppene som benyttes i

gruppe 1, har samme anvendelse i gruppe 3, og placebokontrollerte randomiserte studier har vært negative.

### Gruppe 4 (kronisk lungeembolisme)

Ved kronisk lungeembolisme har behandlingstilbudet forandret seg mest siden de forrige anbefalingene. Fortsatt er pulmonal endarterektomi indisert for dem som har operabel sykdom - dvs. dem med proksimale lesjoner og liten grad av komorbiditet. For pasienter med inoperabel sykdom eller vedvarende PH etter kirurgianbefales medisinsk behandling med riociguat. Dette medikamentet er en stimulator av løselig guanylat syklase, og viste i CHEST-1 bedret hemodynamikk og funksjonsevne hos slike pasienter. Riociguat (Adempas®) er det første preparatet på markedet med denne indikasjonen. Ballongdilatasjon av pulmonalkar er et nytt tilbud til inoperable pasienter. I hovedsak vil pasientene da ha perifere lesjoner i form av stenoser og okklusjoner på segmentalt og subsegmentalt nivå, som er vanskelige å nå kirurgisk. Med utstyr og teknikker som kan sammenliknes med PCI, forsøker man ved gjentatte sesjoner med ballongdilatasjon å oppnå så total revascularisering som mulig (uten bruk av stenter). Oppheving av mekaniske obstruksjoner i lungekretsløpet vil redusere høyre ventrikels arbeid. Ved redusert afterload vil en gunstig remodelering av høyre ventrikel finne sted. De to behandlingsalternativene for inoperable pasienter kan kombineres. Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, har medvirket til at ballongdilatasjon av pulmonalkar har fått status som nytt behandlingsalternativ ved kronisk lungeembolisme. Inntil randomiserte studier foreligger og erfaringene blir mer utbredte utenfor Japan vil klasse av anbefaling og nivå av evidens forbli lavt.

### Gruppe 5 (uklare eller multifaktorielle)

Dette utgjør som tidligere en "samlesekk" av sjeldenheter, og både pre- og postkapillære former for PH finnes her. Publiserte erfaringer med behandling er sjeldne utover det kasuistiske.

## Kvalitetsutvalgets vurdering (møte 22.1.16):

2015-retningslinjene fra ESC og ESR (European Respiratory Society) om pulmonal hypertensjon gir en god oversikt over utredning og behandling, oppdatert i henhold til resultater fra nyere studier av de ulike gruppene av pasienter med pulmonal hypertensjon. Gode utrednings- og behandlingsalgoritmer blir presentert. De nye forskjellige medikamentgruppene beskrives på en oversiktlig måte. Siden mange av undergruppene av pasienter hver for seg er sjeldne, fremheves betydningen av å ha et referansesenter med eksperter både innenfor hemodynamisk evaluering, intervensjonell behandling og klinisk håndtering av disse problemstillingene. Dette gjelder særlig pasienter i gruppene 1, 4 og 5 ovenfor, mens for eksempel gruppe 3-pasienter etter diagnostisering stort sett kan følges videre

av lungeleger. Fagekspertene gir ovenfor en god kortversjon av retningslinjene, men vi oppfordrer kollegene til også å studere originaldokumentet.

I tråd med fagekspertenes tilråding anbefaler kvalitetsutvalget at NCS gir sin tilslutning («endorsement») til retningslinjene.

## Kvalitetsutvalget presiserer:

### Retningslinjer er råd, ikke regler

Disse retningslinjer er ment som en støtte for legers kliniske beslutninger angående utredning og behandling. De beskriver flere mulige fremgangsmåter, som vil være passende for de fleste pasienter under de fleste omstendigheter. Bedømmelse og behandling av den enkelte pasient må gjøres av legen og pasienten i lys av den aktuelle pasients spesielle situasjon. Det vil dermed finnes situasjoner der det er akseptabelt å fravike retningslinjene.

Oslo den 22.1.16

Ole-Gunnar Anfinssen  
leder  
(sign.)

Tonje Amb Aksnes  
(sign.)

Vernon Bonarjee  
(sign.)

**NCS har i styremøte 1.3.16 gitt tilslutning til disse retningslinjer, med ovennevnte reservasjon.**