
Pulmonale hypertensie

IN HET KADER VAN INTERSTITIËLE LONGAANDOENINGEN

Het vaststellen van de aanwezigheid pulmonale hypertensie is bij interstitiële longaandoeningen van groot belang voor het bepalen van de prognose.

DOOR DR. PAUL BRESSER

Bij een aanzienlijk deel van de patiënten met een interstitiële longaandoeningen (ild) blijkt zich in het beloop van hun ziekte pulmonale hypertensie (PH) te ontwikkelen.¹⁻³ Er is lang gedacht dat het optreden van PH bij deze patiëntengroep een secundair fenomeen was, namelijk het gevolg van een door alveolaire hypoxie optredende vasoconstrictie in combinatie met destructie van capillairen door de fibrose. Voor PH klassieke vaatafwijkingen werden al jaren geleden beschreven in longbiopten van IPF-patiënten. Algemeen was men van mening dat deze afwijkingen klinisch van ondergeschikt belang waren en dat de vaatafwijkingen dan ook alleen optraden in de door fibrose veranderde longdelen. Op grond van meer recent onderzoek (b)lijken de vaatafwijkingen echter een meer specifieke entiteit en tevens lijkt de PH een belangrijke eigen bijdrage te hebben aan de morbiditeit en mortaliteit in deze groep patiënten.^{4,5}

Definitie pulmonale hypertensie

Pulmonale hypertensie wordt gedefinieerd op basis van invasieve drukmeting. Als de gemiddelde druk in de arteria pulmonalis (mPAP: mean pulmonary artery pressure) meer dan

25 mmHg in rust bedraagt, of meer dan 30 mmHg bij inspanning is er per definitie sprake van PH. Om goed te kunnen vaststellen dat er sprake is van PH is een rechter hartkatheterisatie dus absoluut noodzakelijk. Klinisch wordt PH ingedeeld volgens de WHO classificatie van Venetie (2004). Pulmonale hypertensie geassocieerd met ild valt, samen met onder andere PH in het kader van COPD, in groep 3; PH geassocieerd met longziekten en/of hypoxaemie.

Diagnostiek van pulmonale hypertensie

De symptomen van de aanwezigheid van PH bij ild-patiënten zijn aspecifiek, de meeste symptomen kunnen ook bij ild-patiënten zonder PH worden waargenomen. Als gevolg daarvan zal de PH zich doorgaans pas laat klinisch manifesteren in de vorm van rechter hartfalen. Radiologisch onderzoek en electrocardiografie zijn bij een individuele patiënt van zeer beperkte waarde. Longfunctie onderzoek waarmee inzicht wordt verkregen in de ernst van de functiestoornis lijkt wel van klinisch belang. Patiënten met IPF met een TLCO < 40% van de voorspelde waarde en zuurstofsuppletie bleken een ongeveer 10 keer grotere kans op PH te hebben dan patiënten die niet voldeden aan deze beide criteria.⁶ De positief voorspellende waarde van de aanwezigheid van beide criteria voor het hebben van PH bedroeg in deze



Paul Bresser is als longarts werkzaam in het AMC te Amsterdam. Hij is coördinator van de zorgprogramma's voor interstitiële longaandoeningen (ild) en pulmonale hypertensie (PH).

*Hij is voorzitter van de landelijke (NVALT) ild-werkgroep en lid van de adviesraad van de Belangenvereniging Longfibrosepatiënten Nederland. Hij is initiator en medeoprichter van ILD-Holland, een regionaal samenwerkingsverband ter verbetering van de zorg voor patiënten met ild (www.ild-holland.nl). Daarnaast is hij (mede)organisator van nationale en internationale (na)scholingsactiviteiten op het gebied van ild. Zijn wetenschappelijke interesse richt zich onder meer op de rol van pulmonale hypertensie bij interstitiële longaandoeningen.
e-mail: p.bresser@amc.uva.nl.*

groep 87% en de specificiteit 94%. Ook in een groep sarcoïdose patiënten bleek de ernst van de diffusiestoornis (TLCO < 60%) en afhankelijkheid van zuurstofsuppletie geassocieerd met de aanwezigheid van PH.⁷ Hoewel op zich van voorspellende waarde, zijn deze criteria alleen van toepassing op patiënten met meer voortgeschreden ziekte; de criteria zijn voor de algemene praktijk te weinig sensitief. Het meeste onderzoek richt zich daarbij op het vaststellen van PH in rust, terwijl de PH met name vroeg in het beloop van de aandoening alleen tijdens inspanning manifest wordt. Met als gevolg dat het dan het inspanningsvermogen van de patiënten belangrijk kan beperken. Idealiter zou PH in een vroeg stadium van de ziekte worden vastgesteld, ruim voordat het zich uiteindelijk ook in rust manifesteert.

De rol van echocardiografie in de diagnostiek van pulmonale hypertensie

Echocardiografie is de meest gebruikte non-invasieve techniek om PH op te sporen. Bij patiënten met PH is bijna altijd sprake van een insufficiëntie van de tricuspidalklep, de hartklep tussen rechter boezem en kamer. Met behulp van de formule van Bernoulli ($4v^2$) kan vanuit de stroomsnelheid (v) van het door de klep naar de boezem terugstromende bloed gedurende de systole de drukgradiënt over de klep worden berekend. Door hier de geschatte druk in de rechter boezem bij op te tellen, kan

de systolische PAP (sPAP: systolic pulmonary artery pressure) worden berekend; een sPAP > 40 mmHg geldt hierbij als pathologisch verhoogd.

Hoewel het een relatief eenvoudige, non-invasieve en reproduceerbare techniek betreft, kleven er belangrijke bezwaren aan. Het grootste nadeel van echocardiografie bij de bepaling van de sPAP is het feit dat het wel een sensitieve, maar absoluut geen specifieke techniek is gebleken. Met andere woorden het is een gevoelig instrument om de afwezigheid PH aan te tonen. Voor de algemene praktijk is de techniek echter niet geschikt om de aanwezigheid van PH met een zekerheid grenzende waarschijnlijkheid te diagnosticeren. Uit onderzoek is gebleken dat, indien een echocardiografische afkapwaarde van > 40 mmHg voor de sPAP wordt aangehouden, bij 50-60% van de patiënten geen sprake is van PH, gemeten met de 'gouden standaard', de rechter hartkatheterisatie.^{8,9} Bij een afkapwaarde van de sPAP > 45 mmHg bedroeg de sensitiviteit 85% en de negatief voorspellende waarde (NPV) voor de aanwezigheid van PH 87%. De specificiteit en de positief voorspellende waarde (PPV) bleken echter slechts 55% en 52%, respectievelijk.⁷ Door gebruik te maken van alleen een echocardiografisch geschatte sPAP > 45 mmHg wordt bij de helft van de patiënten dus ten onrechte de aanwezigheid van PH verondersteld. Logischerwijs stijgen de specificiteit en PPV, indien een hogere afkapwaarde voor de

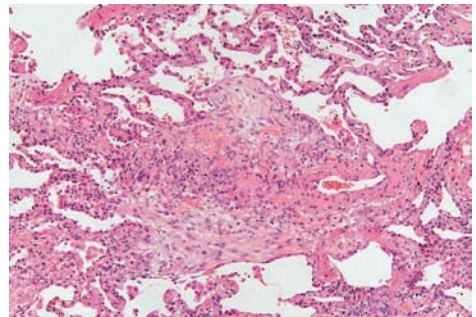
Casus

Een 70-jarige vrouw met een volstrekt blanco (pulmonale) voorgeschiedenis wordt verwezen naar onze polikliniek voor interstitiële longziekten in verband met verdenking op een idiopathische pulmonale fibrose (IPF). Een jaar voor de verwijzing had zij bij het tegen een heuvel oplopen voor het eerst last gehad van kortademigheid. Sindsdien namen de klachten geleidelijk toe en patiënte kreeg ook last van een niet-productieve (prikkel)hoest. De (tractus) anamnese was verder niet bijdragend en leverde geen aanknopingspunten voor een systeemziekte of specifieke exposities. Patiënte heeft naast incidenteel een paracetamol, nooit medicijnen gebruikt. Zij heeft nooit gerookt. Bij lichamelijk onderzoek werden behoudens klittenbandachtige crepitaties over de basale longvelden, geen afwijkingen gevonden. Laboratorium onderzoek was zonder afwijkingen. Bij aanvullend radiologisch onderzoek (hoge resolutie CT scan: HRCT) bleek sprake van een radiologisch niet direct classificeerbaar fibroserend interstitieel longlijden (zie figuur 1). Longfunctie onderzoek toonde een matig ernstige restrictie (totale longcapaciteit en vitale capaciteit (VC) bleken 70% van de voorspelde waarden te zijn), de diffusie capaciteit (TLCO) was 30% van de voorspelde waarde. Vervolgens werd een open longbiopsie verricht, waarbij een patroon werd gezien passend bij een

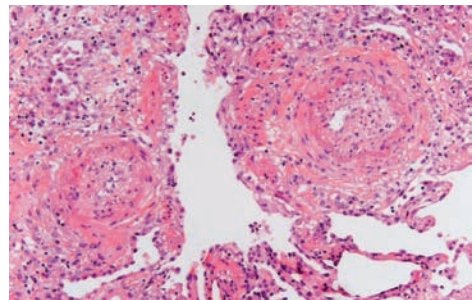


Figuur 1. Hoge resolutie CT scan. Grof reticulair patroon met verdikte alveolaire septa en tractiebronchiectasieën, waarbij de architectuur van de longen in hoge mate behouden lijkt.

usual interstitial pneumonie (UIP; zie figuur 2). Naast de voor UIP klassieke afwijkingen, werden ook aan de arteriën opvallende afwijkingen vastgesteld (zie figuur 3). De doorgankelijkheid van de arteriën was sterk verminderd door een duidelijke celtoename in de tunica intima. De afwijkingen beperkten zich niet tot de door fibrose veranderde longdelen. Aanvullend echocardiografisch onderzoek toonde aanwijzingen voor pulmonale hypertensie. De rechter hartkamer was verwijd (gedilateerd) en verdikt (hypertrofisch). De geschatte systolische druk in de arteria pulmonalis bedroeg 65 mmHg. De klinische diagnose idiopathische pulmonale fibrose (IPF) werd bij deze patiënte gecompliceerd door de aanwezigheid van pulmonale hypertensie.



Figuur 2. Longbiopsie met een beeld passend bij een usual interstitial pneumonie: gebieden met een behouden architectuur naast gebieden met een sterk verstoorde architectuur; gekenmerkt door fibrose in verschillende stadia van ontwikkeling.



Figuur 3. Sterk vernauwd lumen van meerdere kleine arteriën door intima proliferatie.

sPAP wordt gebruikt. Dit gaat echter ten koste van de sensitiviteit en de NPV.

Nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek van pulmonale hypertensie

Er is dan ook dringend behoefte aan alternatieve en/of aanvullende parameters om PH in een vroeg stadium van de ziekte op het spoor te kunnen komen. Het plasma eiwit brain natriuretic peptide (BNP) lijkt daarbij van beperkte waarde. Weliswaar bleek het gehalte BNP verhoogd in een groep IPF-patiënten met PH. Echter de verhoging van BNP lijkt pas laat in het beloop van PH op te treden, als de ziekte PH zich volledig heeft ontwikkeld. IPF-patiënten met PH bleken tijdens een submaximale inspanning in de 6-minuten looptest (6-MWT) een significant grotere daling van de saturatie te hebben dan patiënten zonder PH. Ook bleken patiënten met sarcoïdose die tijdens de 6-MWT een daling hadden van de saturatie tot onder de 90% een grotere kans te hebben op het hebben van PH. Op grond van deze voorlopige gegevens is gesugereerd dat deze simpele test mogelijk van waarde kan zijn om patiënten met (inspanningsgebonden?) PH vroeg in het verloop van hun ziekte te kunnen opsporen. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen welke combinatie van technieken geschikt is om de diagnose PH met voldoende zekerheid te stellen.

Voorkomen pulmonale hypertensie bij interstitiële longaandoeningen

De incidentie van PH in IPF en andere vormen van ild is niet bekend. Onderzoek bij ild-patiënten heeft zich tot nu toe geconcentreerd op het voorkomen van PH bij patiënten verwezen voor longtransplantatie. Meerdere factoren bemoeilijken het onderzoek naar PH in ild patiënten. Ten eerste, de 'gouden standaard', de rechter hartkatheterisatie is een invasief, tijdrovend en duur onderzoek. Dit onderzoek is bovendien niet geschikt is voor follow-up onderzoek. Ten tweede, non-invasieve technieken (en criteria) om de aan- of

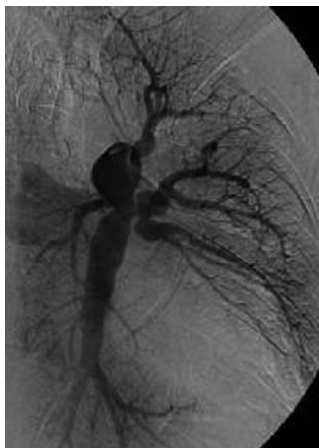
afwezigheid van PH betrouwbaar te bepalen ontbreken (zie eerder). Extrapolatie van de gegevens uit de longtransplantatiepopulatie kan echter niet zondermeer worden uitgevoerd. De groep verwezen voor longtransplantatie betreft een sterk geselecteerde populatie bestaande uit relatief jonge patiënten in een eindstadium van hun ziekte, maar met weinig co-morbiditeit.

In het kader van het onderzoek voorafgaande aan transplantatie onderzochten Lettieri en medewerkers 79 patiënten met IPF.⁶ Relatief milde PH (mPAP > 25 mmHg) was aanwezig in ruim 30% van de onderzochte patiënten. De mortaliteit op de wachtlijst in de groep met PH was met 60% twee keer zo hoog als in de groep zonder PH. Er bestond daarbij een duidelijke relatie tussen de hoogte van de mPAP en de geobserveerde mortaliteit. Ook na correctie voor de ernst van de restrictie (VC) en de diffusiestoornis, was de hoogte van de mPAP een voorspeller voor mortaliteit. De groep met PH had wel een gemiddeld lagere diffusie capaciteit en de patiënten bleken vaker afhankelijk van zuurstofsuppletie. De mate van restrictie (VC) verschilde niet tussen de twee groepen. De observatie van Lettieri is in grote lijnen bevestigd door andere studies in kleinere IPF en/of ild-populaties; uit alle studies komt naar voren dat de aanwezigheid van PH bij IPF sterk geassocieerd is met de ernst van de stoornis in de diffusiecapaciteit, maar niet met de mate van restrictie. Voorts lijkt gebaseerd op alle gerapporteerde series van IPF-patiënten aangemeld en gescreend voor transplantatie, de prevalentie in IPF-patiënten, met een meer ernstige longfunctiestoornis, 20-40% te zijn.

Pulmonale hypertensie en sarcoïdose

Ook bij vele andere vormen van ild kan PH in het verloop van de ziekte optreden. Sarcoïdose neemt hierbij een speciale plaats in.³ Pulmonale hypertensie bij sarcoïdose kan namelijk het gevolg zijn van een breed scala aan uitingen van de ziekte. De PH kan het gevolg zijn van obstructie van de pulmonale circulatie op ieder niveau, van compressie van pulmonaal arteriën door vergrote (mediastinale)

lymfeklieren, fibrose (zie figuur 4) tot een granulomateuze ontsteking van de kleinste pulmonaalvenen. De prognose van patiënten met PH in het kader van sarcoïdose is zondermeer slecht. Hoewel voorzichtige schattingen uitgaan van een prevalentie van PH in sarcoïdose van 5%, lijkt de prevalentie in patiënten verwezen voor transplantatie, met een “eindstadium” van hun ziekte, veel hoger. In deze groep bedraagt de gerapporteerde prevalentie meer dan 50%. Ook bij sarcoïdosepatiënten blijken de mate van diffusie stoornis (DLCO < 60% van de voorspelde waarde) en afhankelijkheid van zuurstofsuppletie van belang voor de prognose en van voorspellende waarde.⁷ In tegenstelling tot IPF lijkt echter ook de ernst van de restrictie (VC < 60% van de voorspelde waarde) bij sarcoïdosepatiënten een factor van belang.⁷



Figuur 4. Pulmonalis angiografie van sarcoïdosepatiënt met pulmonale hypertensie als gevolg van stenosen in de centrale pulmonaal arteriën door (mediastinale) fibrose.

Behandeling idiopatische longfibrose

In het licht van de pathogenese van de PH bij IPF, zou de ideale therapie zich moeten richten op de drie voornaamste etiologische factoren, te weten de alveolaire hypoxie, de vasculaire remodeling en de destructie van het

long-parenchym (fibrose). Eventueel aanwezige alveolaire hypoxie kan bestreden worden met zuurstofsuppletie. Van zuurstofsuppletie bij patiënten met hypoxie in het kader van COPD, is aangetoond dat het de overleving verbetert. Dat zuurstofsuppletie bij patiënten met IPF ook tot een betere overleving aanleiding geeft, is evenwel nog niet aangetoond. Echter mogelijk verbetert het wel de kwaliteit van leven. De laatste jaren is een scala aan nieuwe geneesmiddelen beschikbaar gekomen voor de behandeling van PH. Of er voor deze middelen een plaats is bij de behandeling van PH in het kader van IPF en/of andere ilds zal de komende jaren moeten blijken. Gegeven het feit dat deze middelen aanleiding kunnen geven tot vasodilatatie, bestaat theoretisch het gevaar dat door toename van de doorbloeding van gebieden met een lage ventilatie-perfusie verhouding shunt-achtige fenomenen zullen optreden, waardoor de hypoxaemie zal kunnen toenemen. Van het intraveneus toegediend epoprostenol is een dergelijk effect inderdaad aangetoond. Theoretisch zou toediening van dergelijke middelen via inhalatie dan ook grote voordelen hebben. Hoe groot het effect van de andere klassen van geneesmiddelen in de praktijk zal zijn, moet nog blijken. In een recente studie naar het effect van de duale endotheline-1 antagonist bosentan in patiënten met IPF zonder PH, was van een klinisch relevant negatief effect op de zuurstofsaturatie geen sprake. Inmiddels zijn enkele publicaties verschenen, waarin het effect van de fosfodiesterase-5 remmer sildenafil is bestudeerd in patiënten met PH in het kader van IPF. In een kleine studie bij IPF patiënten bleek behandeling met sildenafil gedurende drie maanden te leiden tot een verbetering van de loopafstand in de 6-MWT.

Behandeling sarcoïdose

De behandeling van PH in het kader van sarcoïdose is mede afhankelijk van het onderliggend pathologisch substraat.^{3,7} Afhankelijk van de oorzaak van de PH dient specifieke therapie te worden overwogen. Op grond van

voorsnog niet veel meer dan casuïstische mededelingen lijkt er een mogelijke rol voor de PH specifieke geneesmiddelen in een subgroep van de sarcoïdosepatiënten. Zowel van bosentan als sildenafil is in enkele kleine, ongecontroleerde en deels retrospectieve studies een gunstig klinisch effect gerapporteerd.¹⁰ Grote voorzichtigheid met het voorschrijven van deze geneesmiddelen in deze populatie is echter aangewezen. Ruime ervaring met de diagnostiek en behandeling van zowel sarcoïdose als pulmonale hypertensie is een absolute voorwaarde.

De toekomst zal moeten uitwijzen of PH specifieke behandeling bij ild-patiënten van werkelijk waarde zal zijn en of door behandeling van de PH het inspanningsvermogen, de kwaliteit van leven en de levensverwachting van de patiënten zal toenemen.

Voor de praktijk

Bij patiënten met een interstitiële longaandoening kan in het verloop van de ziekte pulmonale hypertensie optreden.^{1,7} Indien aanwezig, bepaalt de PH in hoge mate de prognose van de patiënt. Op grond van de beschikbare literatuur kan in algemene zin worden gesteld dat met name bij patiënten met een ernstig verlaagde diffusie capaciteit, hypoxaemie en/of desaturatie tijdens de 6-MWT aan de aanwezigheid van PH moet worden gedacht. Voorts dient bij iedere patiënt met een onverklaarde inspanningsbeperking, niet in relatie tot de ernst van de longfunctiestoornis, de mogelijkheid van PH te worden overwogen. Met behulp van echocardiografie kan het vermoeden op PH verder worden onderbouwd. Gezien de geringe specificiteit van de techniek, dient echter bij alle patiënten met echocardiografische verdenking op PH nader (invasief) onderzoek plaats te vinden. Gezien het complexe karakter van PH, ook in het kader van een ild, is centrumzorg voor deze patiënten geïndiceerd.

Referenties

1. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008; 31: 1357-67.
2. Polomis D, et al. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 462-69.
3. Diaz-Guzman E, et al. Pulmonary hypertension caused by sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 549-63.
4. Nathan et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 875-80.
5. Patel et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 132: 998-1006.
6. Lettieri et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746-52.
7. Bourbonnais et al. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2008; 32: 296-302.
8. Arcasoy et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735-40.
9. Nathan et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008; 102:1305-10.
10. Milman N, et al. Pulmonary hypertension in end-stage pulmonary sarcoidosis: therapeutic effect of sildenafil? *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 329-34.