

Riskstratifiering vid pulmonell arteriell hypertension

GER BÄTTRE BEHANDLING OCH PROG NOS – HÖGSPECIALISERAT OMHÄNDERTAGANDE VID UNIVERSITETSSJUKHUSEN KRÄVS

Pulmonell arteriell hypertension (PAH) är en allvarlig progressiv sjukdom, som beror på kärlsammansdragning av små lungartärer följt av kärlförändringar i form av mediahypertrofi, glatt muskelcellshyperplasi, oblitererande intimaförtjockning, endotelcellsproliferation, fibros och in situ-trombotisering [1].

Prognosen är relaterad till underliggande grundsjukdom [2]. För obehandlade patienter med idiopatisk pulmonell arteriell hypertension har medianöverlevnaden från diagnos historiskt påvisats vara ca 2,8 år, och endast ca 1 år vid underliggande reumatisk bindvävssjukdom [3]. Överlevnaden har dock förbättrats de senaste 25 åren efter införandet av specifik läkemedelsbehandling [4] initialt fokuserad på stimulering av prostacyklinsystemet och sedermera på endotelinreceptorblockad och stimulering av NO-systemet.

Tidigare behandlingsstrategier bestod av behandling först med ett PAH-läkemedel följt av sekventiellt tillägg av ett kompletterande PAH-läkemedel om behand-



Göran Rådegran, docent, överläkare, ordförande, Svensk förening för pulmonell hypertension; ansvarig hemodynamiskt labb och PAH-mottagningen, VO hjärt- och lungmedicin, Skånes universitetssjukhus, Lund
 ● goran.radegran@med.lu.se

lingsmålen inte uppnåddes vid den kliniska uppföljningen.

Med införandet av nya strategier i form av kombinationsbehandling redan vid diagnostillfället och ytterligare behandlingsintensifiering om kliniska mål inte uppnås har sjukligheten minskats och överlevnaden ytterligare förbättrats.

Sjukdomen har på så vis för många patienter utvecklats till en »kronisk« sjukdom som kräver noggrann kontinuerlig och regelbunden uppföljning inom

högspecialiserade multidisciplinära team, centraliserade till universitetssjukhusen, för att ge god livskvalitet och tidigt kunna identifiera tecken på klinisk försämring.

Vid inadekvat uppföljning och om tillfredsställande behandlingseffekt inte uppnås är prognosen dock fortfarande dystert.

Markörer för prognos

Ett flertal olika kliniska variabler har länge använts för att klargöra sjukdomens svårighetsgrad och dess kliniska stabilitet, liksom för att utvärdera behandlingseffekten vid uppföljning jämfört med patientens status vid diagnos. Variabler för att uppskatta sjukdomens svårighetsgrad har varierat över tid, liksom deras gränsvärden. Variablerna inkluderar tecken på högersidig hjärtsvikt, progressionstakt av symtom, svimning, WHO-funktionsklass, 6 minuters gångsträcka, ergospirometri, plasmanivåer av NT-proBNP/BNP (N-terminalen av pro-hormonet till natriuretisk peptid av B-typ) liksom hemodynamisk evaluering, ekokardiografi och magnetresonansavbildning [2]. Kombination av flera sådana variabler, i stället för fokusering på en variabel, har erbjudit bättre prognostisk evaluering vid kategorisering av huruvida patienten vid uppföljning jämfört med diagnostillfället är »kliniskt stabil och behandlad med tillfredsställande effekt«, »kliniskt stabil men med otillfredsställande behandlingseffekt« eller »kliniskt instabil och försämrad«.

Markörer för riskstratifiering

Stratifiering av risk introducerades som ett

nytt koncept i och med 2015 års riktlinjer från ESC (European Society of Cardiology) och ERS (European Respiratory Society) [2]. Målet var att blicka framåt för att predicera risk för tidig mortalitet snarare än att som tidigare jämföra bakåt i tiden [2]. Regelbundna och noggranna uppföljningskontroller rekommenderades därför att utföras vid högspecialiserade expertcentrum lokaliserade till universitetssjukhusen.

Dessa kontroller inkluderar klargörande av 1) tecken på klinisk försämring, 2) huruvida en försämring beror på progression av den pulmonella hypertensionen eller annan samsjuklighet, 3) om högerkammarmarkfunktionen är tillfredsställande god och stabil och 4) om tillståndet är kompatibelt med god långtidsprognos genom att patienten uppfyller s k lågriskskriterier.

Andra faktorer som inte är relaterade till eller påverkade av behandlingen, t ex ålder, kön, underliggande sjukdom och samsjuklighet, kan dock också påverka prognosen.

Baserat på noggranna kliniska utvärderingar utifrån mätbara variabler kan patienterna klassas ha »låg«, »medel« eller »hög« risk för klinisk försämring och tidig död, motsvarande <5 procent, 5-10 procent respektive >10 procent 1-årsdödlighet [2]. Denna typ av riskstratifiering är således en vägledning i hur kraftfull och bred behandling som ska ges och om behandlingsjusteringar behöver genomföras vid uppföljningen.

Riskstratifiera för bättre prognos

Riskstratifiering vid tidpunkten för diagnos och vid uppföljningskontroller, vilket rekommenderas i 2015 års riktlinjer, var intill nyligen enbart baserat på expertbedömning. Tre oberoende registerstudier [5-7] (varav den första är publicerad från svenska PAH-registret [SPAHR]) kunde dock 2017 för incidenta fall av utvalda subgrupper av pulmonell arteriell hypertension retrospektivt validera ESC/ERS:s riskstratifieringsinstrument vid diagnos jämfört med tidig uppföljning. Detta är en varedare utveckling av och ett komplement till Reveal-riskpoäng [8], tidigare använd och validerad vid tidpunkt för diagnos.

De olika variablernas inbördes tyngd i

HUVUDBUDSKAP

- Pulmonell arteriell hypertension (PAH) beror på sammansdragning, remodelering och in situ-trombotisering i små lungartärer.
- Riskstratifiering från den europeiska kardiologföreningen (ESC) och European Respiratory Society (ERS) är ett nytt sätt att utvärdera kliniskt status vid sjukdomen.
- Nya publikationer, bl a från svenska PAH-registret (SPAHR), stöder en reviderad strategi och betonar att vi bör riskstratifiera vid diagnos och tidig behandlingskontroll och anpassa behandlingen individuellt utifrån riskstratifieringen.
- Målet är att sträva efter att patienten identifieras tidigt och förblir i (eller med behandling förbättras till) lågrisknivå, varmed prognosen markant förbättras.



Foto: Shutterstock/IBL

Pulmonell arteriell hypertension har ett progressivt förlopp. Ett nytt sätt att med riskstratifiering utvärdera patientens kliniska status och individualisera behandlingen förbättrar prognosen markant.

ESC/ERS:s riskstratifiering och deras enskilda betydelse för prognosen återstår att klargöra, liksom exakt hur många variablers förflyttning från lågrisk till medelrisk eller högrisk som krävs för att behandlingen bör intensifieras. Studien från SPAHR använde sig av en beräkningsmodell där respektive variabel tilldelades ett värde från 1 till 3 beroende på om variabelvärdet angav lågrisk, medelrisk eller högrisk [5].

Patientens sammantagna risknivå uttryckt som »1«, »2« eller »3« beräknades sedan utifrån ett medelvärde av alla uppmätta variablers enskilda värde, avrundat till närmaste heltal. Överlevnaden visade sig då vara markant bättre såväl vid tidpunkten för diagnos som vid den tidiga behandlingsuppföljningen efter 3-5 månader om patientens sammantagna risknivå var i lågrisknivån jämfört med i medel- eller högrisknivån [5].

Vidare visade sig överlevnaden vara likvärdig om patienten vid den tidiga uppföljningen förblev i, eller på insatt behandling förbättrades till, lågrisknivån. Där emot var överlevnaden markant sämre, och lika dålig, om patienten vid den tidiga uppföljningen efter 3-5 månader förblev i eller försämrades till medel- eller högrisknivån [5].

Specifikt visade SPAHR-studien att 1-, 3- respektive 5-årsöverlevnaden var 100, 98 respektive 89 procent för de patienter som förblev i lågriskgruppen och 98, 96 respektive 96 procent för dem som vid den tidiga uppföljningen förbättrades till lågriskgruppen. För dem som förblev i medel- eller högriskgruppen var överlevnaden 90, 68 respektive 50 procent och 81, 60 respektive 43 procent för dem som försämrades till medel- eller högriskgruppen; överlevnaden skilde sig här signifikant mellan grupperna [5].

För hela kohorten i SPAHR-studien var överlevnaden signifikant bättre om >75 procent av variablerna vid den tidiga uppföljningen var i lågrisknivån jämfört med om endast 50-74 procent, 25-49 procent respektive <24 procent av variablerna var i lågrisknivån. En signifikant bättre överlevnad och därmed tillfredsställande behandlingsrespons ansågs därför uppnådd om >75 procent av variablerna placerade sig i lågrisknivån vid den tidiga uppföljningen.

Bättre behandlingsvar hos yngre

ESC/ERS:s riskstratifieringsinstrument har sedermera också använts för att validera utfallet hos äldre jämfört med yngre incidenta patienter med idiopatisk pulmonell arteriell hypertension [9]. Yngre patienter visade sig då svara bättre än äldre på behandling, reflekterande fenotyp och samsjuklighetsbörda, vilken ökar med högre ålder. Äldre patienter ska dock fortsatt ges möjligheten till lika kraftfull och bred behandling, men behandlingssvaret och eventuella biverkningar ska noggrant övervakas individuellt utifrån risknivå-monitoreringen.

ESC/ERS:s riskstratifieringsinstrument diskriminerade väl för ålder där 5-årsöverlevnaden var högst vid 18-45 års ålder och motsvarade 88 procent. Vid 46-64, 65-74 respektive ≥ 75 år var 5-årsöverlevnaden 63 procent, 56 procent respektive 36 procent.

Nytt sätt utvärdera kliniskt status

ESC/ERS:s riskstratifieringsinstrument är ett nytt sätt att vid högspecialiserade expertcentrum utvärdera kliniskt status hos patienter med pulmonell arteriell hypertension och stöder en reviderad behandlingsstrategi i syfte att minska sjuklighet och dödlighet i sjukdomen.

Tre nya oberoende publikationer, varav den första från SPAHR, betonar att vi bör riskstratifiera såväl vid diagnos som vid tidig behandlingskontroll och anpassa behandlingen individuellt utifrån riskstratifieringen. Målet är att sträva efter att patientens sammantagna risknivå förblir i, eller förbättras till, lågriskvariabelnivån, varmed överlevnaden markant förbättras. De olika variablernas inbördes tyngd i riskstratifieringen och deras enskilda betydelse för prognosen återstår att klarlägga. Ett eftersträvt behandlingsvar, reflekterat av bättre överlevnad, anses som riktvärde uppnått då >75 procent av de uppmätta variablerna är i lågrisknivån vid den tidiga uppföljningen.

Sammanfattningsvis har det under 2018 föreslagits, baserat på bl a SPAHR-studien, såväl vid världssymposiet om pulmonell hypertension (WSPH) i Nice i februari som vid den europeiska kardiologikongressen

ESC i München i augusti att riskstratifieringen ska inkorporeras i den framtida behandlingsalgoritmen. Om modellen är användbar även i andra subkategorier av pulmonell arteriell hypertension och hos prevalenta patienter med olika lång sjukdomsduration återstår dock att klargöra.

En studie av detta planeras nu inom ramen för ett nationellt samarbete inom en arbetsgrupp i Svensk förening för pulmonell hypertension. Basen är data från SPAHR insamlade från sex av landets högspecialiserade expertcentrum för pulmonell arteriell hypertension vid universitetssjukhusen i Lund, Göteborg, Linköping, Stockholm, Uppsala och Umeå. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Göran Rådegran är och har varit prövare i PAH-studier för Actelion Pharmaceuticals, Bayer Health Care, GlaxoSmithKline, Pfizer och United Therapeutics samt i hjärtransplantationsstudier för Novartis. Göran Rådegran har varit engagerad i rådgivande kommittéer för Actelion Pharmaceuticals, Bayer Health Care, GlaxoSmithKline, Eli Lilly och Sanofi samt erhållit föreläsararvoden från Actelion Pharmaceuticals, Bayer Health Care, GlaxoSmithKline och Nordic Infucare.

Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:FCPF

REFERENSER

- Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1655-65.
- Galiè 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.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9.
- Jansson K, Kjellström B, Söderberg S, et al. Pulmonell arteriell hypertension - allvarlig prognos trots stora framsteg. *Läkartidningen*. 2015;112:DLPA.
- Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. Epub 1 jun 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx257.
- Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
- Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
- Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141(2):254-62.
- Hjalmarsson C, Rådegran G, Kylhammar D, et al; SveFPH and SPAHR. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018;51(5).

SUMMARY

Riskstratification in pulmonary arterial hypertension – renders better treatment and prognosis at highly specialised centers

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive vascular disease, due to vasoconstriction and remodelling of pulmonary arteries. Survival has from diagnosis, if untreated, been found to be 1 to 2.8 years, depending on whether related to rheumatic disease or not. The ESC/ERS risk stratification tool provides a new approach to evaluate the clinical status of PAH patients. It supports a refined treatment strategy, based on risk assessment at diagnosis and early follow-up, with the aim to identify patients early and initiate, as well as adjust treatment individually, striving for the patients to remain in, or improve to low risk status, whereby survival is markedly improved.