

# Pulmonell arteriell hypertension

Nya behandlingsprinciper ger förbättrad behandling vid ett ovanligt tillstånd



**BJÖRN EKMEHAG**, dr med vet, verksamhetschef, hjärt- och lungdivisionen, Universitets-sjukhuset i Lund; ordförande i

Svensk förening för pulmonell hypertension  
bjorn.ekmehag@skane.se

Fram till 1990-talet fanns i princip ingen effektiv behandling vid pulmonell arteriell hypertension (PAH). Även systematis- ka riktlinjer för utredning, omhändertagande och behandling saknades. Sedan dess har kunskaperna inom detta speciella område glädjande nog ökat lavinartat, men det innebär också ökande krav på vårdgivares kompetens. Trots betydande tera- peutiska framsteg och belägg för förbättrad prognos för flera patientgrupper finns ett klart behov av ytterligare behand- lingsalternativ om vi på ett definitivt sätt ska kunna stoppa den progressiva försämring som ses hos många patienter.

Gällande klassifikation för pulmonell hypertension antogs vid världssymposiet i Evian 1998, med revision i Venedig 2003, och innehåller 5 kategorier (Fakta 1). PAH-patienterna utgör endast en mindre andel av alla patienter med pulmonell hyper- tension. Den helt dominerande orsaken är vänstersidig hjärt- sjukdom följt av pulmonell hypertension vid lungsjukdom. Dessa grupper behandlas endast kortfattat här, men det är vik- tigt att ha ovanstående som utgångspunkt vid bedömning av de symtom som karakteriserar PAH.

Denna artikel behandlar i första hand grupp 1. Inom grupp 1 finns ett flertal undergrupper (Fakta 2). Idiopatisk PAH re- presenterar tillsammans med familjär PAH (FPAH) det som tidigare kallades primär pulmonell hypertension. Nästa grupp utgörs av PAH associerad (APAH) med reumatologisk system- sjukdom, HIV, narkotika, vissa bantningsmedel, portal hyper- tension och kongenital hjärtsjukdom med shunt.

Den verkliga incidensen av PAH är inte fullständigt kartlagd. Baserat på registerstudier har en total incidens på 2–10 fall/mil- jon individer rapporterats, men dessa siffror är mycket osäkra. Likaså saknas säkra data för att bedöma prevalensen, även om det finns vissa uppgifter för enskilda subgrupper. Från det natio- nella franska PAH-registret rapporteras en lägsta prevalens på cirka 15 fall/miljon individer med betydande regionala variatio- ner [1]. Motsvarande siffra för idiopatisk PAH var knappt 6 fall/ miljon individer. Prevalensen för PAH associerat med systemisk skleros är betydande och brukar anges till 10–15 procent i grup- pen [2], även om såväl lägre som högre siffror rapporterats.

## Definition och patofysiologi

I dag definieras pulmonell hypertension som ett medeltryck i arteria pulmonalis på över 25 mm Hg i vila eller över 30 mm Hg vid arbete. Det är viktigt att notera att det gäller medeltryck, till skillnad från det skattade systoliska pulmonalstryck som oftast redovisas vid ekokardiografi. Detta har stor betydelse för de rekommendationer som ligger till grund för utredning, diagnostik och behandling, där stor vikt läggs vid hemodyna- misk kartläggning via högerkateterisering.

Vår kännedom om patofysiologin vid PAH har successivt förbättrats sedan början av 1990-talet. Tre basala mekanismer tycks bidra till de förändringar som leder till förhöjd vaskulär resistens i lungkärlbädden, vilket i sin tur leder till belastning

## FAKTA 1

### Reviderad klinisk klassifika- tion av pulmonell hyperten- sion

- Pulmonell arteriell hyper- tension
- Pulmonell hypertension associerad med vänster- sidig hjärtsjukdom

- Pulmonell hypertension associerad med lungsjuk- dom och/eller hypoxemi
- Pulmonell hypertension på grund av kronisk trom- boembolisk sjukdom
- Övriga

## FAKTA 2

### Reviderad klinisk klassifika- tion av pulmonell arteriell hypertension (grupp 1)

Pulmonell arteriell hyperten- sion

- Idiopatisk (IPAH)
- Familjär (FPAH)
- Associerad med (APAH):
  - Kongenital hjärtsjukdom med systemisk-till-pulmo- nell shunt
  - Reumatologisk system- sjukdom

- Portal hypertension
- HIV-infektion
- Läkemedel, droger och toxiner
- Övrigt
- Associerad med signifikant venöst eller kapillärt enga- gemang:
  - Pulmonell veno-okklusiv sjukdom (PVOD)
  - Pulmonell kapilläer hem- angiomas (PCH)
- Persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda

och svikt av högerhjärtat: vasokonstriktion, proliferering av kärlväggen i små pulmonalisartärer samt in situ-trombotise- ring [3]. Endotel dysfunktion förefaller ha en central roll i den- na utveckling [4] med markerade förändringar i lokala NO-, prostacyclin- och endotelinsystem. Dessa förändringar utgör basen för de behandlingar vi använder i dag. Mekanismerna tycks emellertid endast delvis förklara de kärlförändringar

## SAMMANFATTAT

### Pulmonell arteriell hyperten- sion

är ett samlingsbegrepp för flera tillstånd med för- ändringar i lungans små kärl som leder till ökad vaskulär resistens, vilket leder till belastning av »högerhjärtat«. **Diagnosen baseras på** hemodynamisk undersökning genom högerkateterisering. **Prognosen** för dessa tillstånd var tidigare mycket allvarlig. **De senaste 10–15 åren** har ett flertal farmakologiska behandlingsalternativ tagits fram, vilket medfört förbättrad prognos.

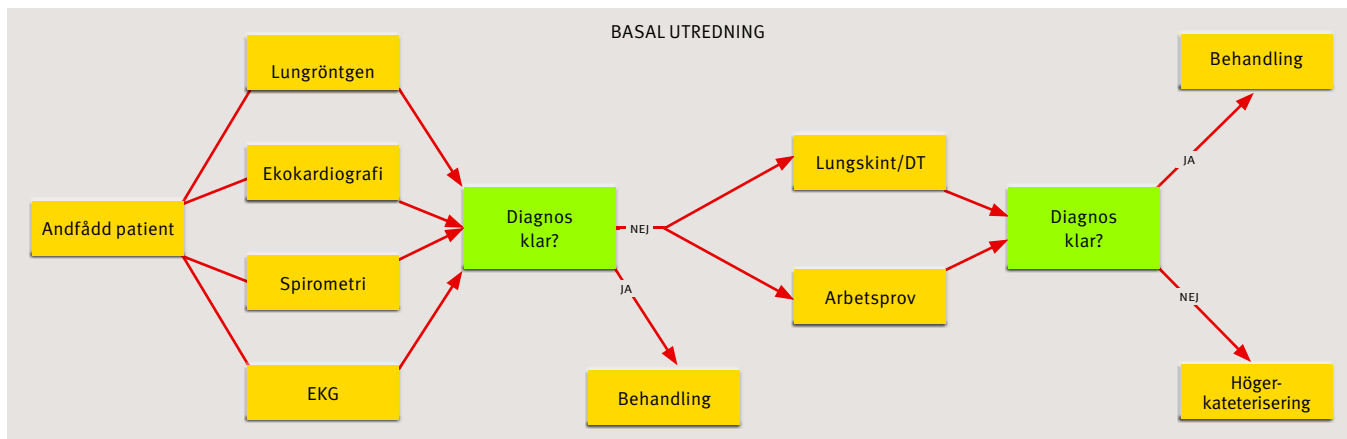
**De aktuella** behandlingsprin-

ciperna påverkar verknings- mekanismer för endotelin, NO eller prostacyclin.

**Lungtransplantation** kan vara aktuell då farmakologisk behandling inte är tillräckligt effektiv.

**Nya farmakologiska** behand- lingsprinciper testas i dag.

**Kronisk** tromboembolisk pulmonell hypertension kan komplicera akut lungemboli och är sannolikt underdia- gnostiserat i betydande ut- sträckning, trots att behand- lingsalternativ finns.



**Figur 1.** Förslag till utredningsgång vid oklar dyspné eller nedsatt fysisk prestationsförmåga vid PAH. Källa: PAH-Akademien.

som uppstår, och ytterligare cellulära dysfunktioner har beskrivits. I dag pågår studier av nya behandlingsprinciper baserade på forskningsrön kring andra cellulära avvikelser.

För den familjära formen av PAH är mutationer i den gen som kodar för BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor II) vanligast [5, 6], men även andra mutationer har beskrivits. Även för andra former av PAH har man postulerat en genetisk bakgrund som leder till ökad sårbarhet vid exponering för olika kända och okända utlösande mekanismer.

## Klinik

Det är vanligt med kraftigt försenad diagnos vid PAH. Tyvärr har situationen inte märkbart förbättrats de senaste 20 åren [1, 7]. Till detta bidrar att den kliniska bilden inte på något sätt är specifik för PAH. Andfåddhet, trötthet och nedsatt fysisk prestationsförmåga är vanligt och kan vid noggrann anamnes ofta beläggas ganska långt tillbaka i tiden. Detsamma kan dock ofta sägas om patienter med exempelvis dilaterad kardiomyopati. Svimming är i regel ett sent fenomen och ett tecken på långt gången sjukdom. Ofta förekommer en betydande subklinisk period och/eller en period med besvär endast vid ansträngning. Patienternas symtom har inte sällan misstolkats, och i många fall har obstruktiva besvär misstänkts och behandling provats. Att sjukdomen ofta drabbar yngre personer har sannolikt också betydelse för svårigheterna att hitta rätt diagnos.

Tidigare har den typiska patienten med idiopatisk PAH varit en kvinna i 20–40-årsåldern, men nyare registerdata talar för att medelåldern vid diagnos i dag ligger närmare 50 år, fortfarande med en klar övervikt för kvinnor (cirka 2:1).

Kunskapen om PAH är, trots relativt omfattande utbildningsinsatser de senaste åren, fortfarande något bristfällig. Samtidigt måste man beakta att detta är en mycket ovanlig diagnos och att utredningsgången vid oklar dyspné i första hand ska inriktas på att utesluta vanligare tillstånd. Det väsentliga är att inte acceptera en oklar symtombild utan att ha PAH med bland differentialdiagnoserna. Självklart blir detta lättare vid tillstånd med relativt hög PAH-prevalens, som systemisk skleros, där årlig screening nu rekommenderas [8].

Ett förslag till utredningsgång vid oklar dyspné eller nedsatt fysisk prestationsförmåga ges i Figur 1. Ekokardiografi har en central roll, men »högerhjärtat« behandlas ofta lite styvmoderligt vid rutinekokardiografi, vilket i vissa fall förmodligen

**»Kunskapen om PAH är, trots relativt omfattande utbildningsinsatser de senaste åren, fortfarande något bristfällig.«**

kan bidra till att försena diagnosen av tillstånd som framför allt påverkar högersidan. Skulle utredningsgången som föreslås i Figur 1 inte leda till någon klar diagnos bör patienten, vid pulmonell hypertension, remitteras till ett centrum med kunskap och erfarenhet av utredning, omhändertagande och behandling vid PAH. Högerkateterisering har en central roll. Utredningen inriktas i övrigt på att utesluta bakomliggande tillstånd inom grupp 1.

Anamnes är avgörande för att utesluta droger och bantningsmedel. En rutinemässig screening för reumatologisk systemsjukdom är ofta tillfyllest i avsaknad av specifika symtom. Ultraljud-/dopplerundersökning av levern görs med tanke på portalhypertension. I många fall kan vanlig transtorakal ekokardiografi utesluta shunt. Vi har dock flera exempel på motsatsen, där blodgasprov vid högerkateterisering visat på shunt, som senare verifierats av transesofageal ekokardiografi eller vid MR. Om inte lungemboli med säkerhet redan uteslutits måste lungskintigrafi eller DT göras, eventuellt även pulmonalisangiografi. Funktionsnivån kartläggs via ett 6-minuters gångtest och/eller arbetsprov. Vid högerkateterisering görs vasodilatationstest med NO, epoprostenol eller adenosin för att bedöma om patienten är akut vasoreaktiv (acute responder). Det senare ses initialt hos drygt 10 procent av patienterna med idiopatisk PAH, ungefär hälften behåller reaktiviteten vid senare testning.

## Behandlingsalternativ och behandlingspolicy

Som redan nämnts har den terapeutiska utvecklingen på PAH-området varit mycket positiv de senaste 10–15 åren. Utvecklingen tycks också accelerera, med ett växande antal tillgängliga läkemedel. Bilden är emellertid inte enhetlig eftersom de studier som gjorts har använt olika inklusionskriterier beträffande såväl diagnos som funktionsnivå, vilket försvårar jämförelser. En fullständig redogörelse för dessa faktorer skulle kräva mer plats, därför ges endast en mycket översiktlig genomgång av befintliga behandlingsalternativ och rådande behandlingspolicy i Sverige i denna artikel.

**Bas:** Vid idiopatisk PAH finns data som stödjer användning av antikoagulation [9]. Det patofysiologiska substratet för behandlingen anses vara den in situ-trombotisering som ses i lungkärlbädden. Diuretika ges vid högersvikt med ödem och ascites. Syrgasbehandling blir aktuell vid hypoxi, som dock inte är regel vid PAH. Gravitetet måste undvikas hos kvinnor som drabbats på grund av att mödrarmortaliteten är mycket hög. Mereles et al [10] visade att träningsprogram kan ha stor betydelse som tillägg till medicinsk behandling.

Vid vasoreaktivitet kan kalciumblockerare provas [9]. Kal-

## »De senaste årens utveckling har medfört att vi nu har verktyg som ofta kan bromsa sjukdomens utveckling hos majoriteten patienter...«

ciumblockerare får dock aldrig ges ex juvantibus på grund av risken för allvarlig cirkulationspåverkan hos patienter som inte är vasoreaktiva (dödsfall finns rapporterade). För den lilla andel som svarar bra på kalciumblockerare kan effekten vara mycket god och för denna grupp är prognosen också mycket gynnsam.

De senaste årens utveckling har medfört att vi nu har verktyg som ofta kan bromsa sjukdomens utveckling, och inte sällan också ge en påtaglig förbättring av funktionsnivån. 2004 publicerades flera olika internationella riktlinjer, bland annat av European Society of Cardiology, ESC [11]. Utvecklingen har fortsatt och reviderade riktlinjer kommer sannolikt att publiceras inom kort.

De behandlingsmodaliteter som i dag är godkända påverkar någon av de tre vägarna med rubbad funktion: NO-, prostacyklin- eller endotelinvägen. Hittills gjorda studier har ofta haft 6-minuters gångtest, funktionsnivå och hemodynamiska parametrar som utfallsmått. I dag läggs allt större vikt vid utfallsmått som tid till klinisk försämring (time to clinical worsening). Ett problem i sammanhanget är att patientgruppen är begränsad i förhållande till antalet föreslagna studier.

**Endotelin.** Endotelin-1 är en starkt vasokonstringerande substans som bland annat också stimulerar proliferation. Effekten utövas via ET<sub>A</sub>- och ET<sub>B</sub>-receptorer på endotelceller och glatta muskelceller. Vid PAH ses ökade plasmanivåer av endotelin. Vi har i dag tre läkemedel, endotelinreceptorblockerare, med stöd för positiv effekt vid PAH. Ett av dessa (bosentan) blockerar såväl ET<sub>A</sub>- som ET<sub>B</sub>-receptorer medan de två övriga (sitaxentan och ambrisentan) är mer selektiva ET<sub>A</sub>-blockerare. Det förs en relativt livlig teoretisk debatt om vilken princip som är att föredra, men än så länge finns knappast några säkra belägg för skillnader i behandlingseffekt [12].

Ett problem med endotelinreceptorblockerare är deras benägenhet att ge leverpåverkan, vilket kräver månatliga kontrollprov. Det finns data som kan tala för att biverkningsprofilen när det gäller leverpåverkan kan skilja mellan de olika preparaten. Längst erfarenhet finns för bosentan, som studerats vid såväl idiopatisk PAH som PAH associerad med bindvävsjukdom och kongenital hjärtsjukdom [13, 14]. Studier har bland annat också genomförts på patienter med kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension [15], och separat på funktionsklass II-patienter [16]. Annars har tyngdpunkten i de studier som hittills genomförts ofta legat i funktionsklass III, delvis beroende på att det fortfarande är svårt att hitta patienter tidigare i sjukdomsförloppet.

Nyare på marknaden är sitaxentan som i STRIDE-programmet [17] visats ha effekt vid PAH, och som godkänts i Europa vid funktionsklass III. Den tredje endotelinreceptorblockeraren är ambrisentan (ARIES-programmet, [18]) som nyligen godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMEA, för PAH-patienter i funktionsklass II och III.

**Fosfodiesteras typ 5-hämmare.** Fosfodiesteras typ 5-hämmare är läkemedel som sannolikt är mer kända för sin användning på annan indikation. Hämmning av fosfodiesteras typ 5 griper in i NO-vägen genom att minska nedbrytningen av cGMP och därigenom förstärka vasodilatation. Sannolikt har behandlingen

också antiproliferativa effekter. I SUPER-studien [19] undersöktes sildenafilens effekter på bland annat 6-minuters gångsträcka, funktionsklass och hemodynamik. Studien visade på signifikanta förbättringar. I dag har endast ett läkemedel (sildenafil) inom denna grupp godkänts i Europa för användning vid PAH. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA) godkände emellertid nyligen även tadalafil.

**Prostacyklinanaloger.** En relativ brist på prostacyklin tros vara involverad i de förändringar som ses i lungkärlbädden vid PAH. Prostacyklin har vasodilaterande och trombocytthämmande egenskaper. Det finns också belägg för antiproliferativa effekter. Det första läkemedlet i denna grupp var epoprostenol, som fortfarande har en viktig terapeutisk roll vid PAH, speciellt för de svårast sjuka (funktionsklass IV). Studier har visat på positiva effekter vid idiopatisk PAH och PAH associerad med systemisk skleros [20-22]. Epoprostenol är ett effektivt läkemedel som dock är förknippat med uppenbara praktiska svårigheter på grund av kort halveringstid, behov av kylning och kort hållbarhet. Läkemedlet måste ges som kontinuerlig infusion via en central venös ingång med de risker för exempelvis infektioner som detta innebär. Risken för allvarliga rekylsymptom vid utsättning måste också uppmärksammas.

De praktiska svårigheterna med epoprostenol har lett till att man nu sökt efter mer stabila prostacyklinanaloger. I Europa är iloprost godkänt som inhalationsbehandling vid idiopatisk PAH i klass III [23]. Även iloprostbehandling innebär praktiska svårigheter då den ska ges 6-9 gånger per dygn. Inhalationsutrustningen har dock successivt förbättrats genom åren. På vissa håll används iloprost också för intravenös infusion.

Beraprost är en oralt aktiv prostacyklinanalog som är godkänd endast i Japan och Syd-Korea. Randomiserade studier har inte varit helt övertygande, och det verkar i nuläget osannolikt att preparatet kommer att godkännas i Europa.

Det senaste tillskottet på prostacyklinfronten är treprostiniil. Tack vare förbättrad stabilitet kan treprostiniil ges subkutant vid rumstemperatur via en mikropump. Treprostiniil har studerats på patienter med idiopatisk PAH samt PAH vid bindvävsjukdom och kongenital hjärtsjukdom [24] med signifikanta effekter på 6-minuters gångsträcka, symtom och hemodynamik. Det största problemet vid treprostiniilbehandling är oftast en lokal smärta vid infusionsstället, som kan vara svårhanterlig och ibland innebär att man tvingas avbryta behandlingen. Intravenös behandling har studerats och kan vara ett alternativ, bland annat till epoprostenol på grund av enklare handläggning. En spännande utveckling är de försök med inhalerat och peroralt treprostiniil som pågår.

### Långtidseffekter av behandling

Mycket av kunskapen kring naturalförloppet vid PAH baseras på data från NIH:s register, där patienter följdes upp mellan 1981 och 1988 [25]. Registret bekräftade bilden av en snabbt progredierande sjukdom med medianöverlevnad på 2,8 år, fullt jämförbart med maligna sjukdomar. För patienter i funktionsklass IV var medianöverlevnaden endast 6 månader. För vissa patientgrupper, exempelvis patienter med PAH associerad till systemisk skleros, tycks den genomsnittliga prognosen vara ännu dystrare än vid idiopatisk sjukdom. Den mycket allvarliga prognosen gör att placebokontrollerade långtidsstudier inte är etiskt försvarbara. Mycket av våra kunskaper om långtidseffekter av behandling baseras därför på jämförelser med historiska data eller överlevnad beräknad via en ekvation som tagits fram genom NIH-registret. Trots denna uppenbara begränsning tycks det ändå som om modern behandling har inneburit en avgörande prognostisk förbättring. Den förbättrade prognosen

tycks gälla för samtliga behandlingsgrupper även om data än så länge är mest pålitliga för epoprostenol [26, 27] och bosentan [28]. Långtidsdata för övriga preparat talar dock i samma riktning [29-31].

Vår kunskap om behandling baseras till stor del på relativt korta studier av olika preparat i singelterapi. Samtidigt är det uppenbart för alla som är engagerade i dessa patienter att singelbehandling ofta inte är tillräcklig. Redan finns data från mindre studier som visar på positiva effekter av olika kombinationsbehandlingar [32-36], och flera studier pågår. I klinisk praxis är kombinationsbehandling, trots bristande evidens, ofta redan en realitet. Vanligast är kombination av de två peroral preparatgrupperna: sildenafil och en endotelinreceptorblockerare.

Även det lämpligaste behandlingsupplägget diskuteras. Bör man genast gå in kraftfullt med flera preparatgrupper eller är en gradvis uppträppning lämpligare. I dag finns inga säkra svar. En mer målstyrd behandlingsstrategi har föreslagits av bland andra Hoepfer et al [37]. Ofta används 6-minuters gångtest, olika ekokardiografiska parametrar, BNP/proBNP och upprepade högerkateteriseringar för att värdera behandlingseffekten.

Kirurgiska behandlingsmetoder kan bli aktuella när medikamentell behandling är otillräcklig. PAH är en etablerad indikation för lungtransplantation (ibland hjärt-lungtransplantation). Internationellt finns också viss erfarenhet av förmaksseptostomi [38-41] för noggrant selekterade patienter vid sviktande högerhjärta, för symtomlindring och ibland för att överbygga till transplantation.

## Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension

Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension, CTEPH, bör ägnas några rader. Beräkningar av incidensen av akut lungemboli ger varierande resultat, men ofta anges siffror mellan 0,3-1/1 000 individer [42-45]. Sannolikt är dock andelen icke-diagnostiserade embolier betydande. Den tidiga mortaliteten brukar anges till 10-12 procent [43, 45, 46], men högre siffror har också redovisats. Hos dem som överlever återgår cirkulationen successivt mot det normala. Det tycks emellertid som om en betydande andel patienter har ofullständig rekanalisering av trombotiserade kärlavsnitt [47, 48]. Tillsammans med reembolisering medför det en risk för utveckling av kronisk tromboembolisk sjukdom. Tidigare bedömdes detta vara ett mycket ovanligt tillstånd, men tillgängliga data talar för att mellan 1 och 3,8 procent av dem som överlever den akuta emboliepisode senare kan utveckla CTEPH [49, 50].

Förändringar som påminner om idiopatisk PAH kan ses i små artärer inom öppna delar av kärlträdet. Utan behandling är prognosen för den här patientgruppen dyster. Ovanstående siffror skulle peka på en incidens i Sverige på åtminstone 50 patienter per år. Sannolikt missas diagnosen ofta i dag. Det är mycket väsentligt att upptäcka tillståndet i tid eftersom effektiv terapi, trombektomi, kan vara aktuell för en signifikant andel av patienterna. Ingreppet kan leda till en markant förbättring av hemodynamik och funktionsnivå [51] med i princip normaliserade värden. Operationsriskerna är dock inte försumbara, och ingreppet kräver ingående preoperativ utredning och selektion. För de patienter som inte är aktuella för kirurgi eller som har kvarvarande pulmonell hypertension efter operation kan medicinsk behandling i vissa fall vara ett alternativ. Flera mindre studier talar för positiva effekter på funktionsnivå och hemodynamiska parametrar (epoprostenol [52, 53], sildenafil [54], bosentan [55]). En randomiserad studie med bosentan (BENEFiT) visade positiva effekter på hemodynamik men inte signifikant förbättring vid 6-minuters gångtest [15].

Med tanke på de behandlingsmöjligheter som finns är det

**»Även det lämpligaste behandlingsupplägget diskuteras. Bör man genast gå in kraftfullt med flera preparatgrupper eller är en gradvis uppträppning lämpligare.«**

rimligt att överväga ett strukturerat kontrollprogram efter akut lungemboli för att tidigt fånga upp CTEPH-patienterna. För närvarande finns dock inget evidensbaserat program att tillgå. De svenska vårdprogram vi tittat på är mycket detaljerade vad gäller akut omhändertagande men ger mindre vägledning om uppföljning. Detsamma tycks gälla ESC:s nya riktlinjer [56]. Förhöjd nivå av P-D-dimer tycks ha viss korrelation med inkomplett rekanalisering [48] men är knappast något säkert instrument för CTEPH-diagnos. I avsaknad av etablerade riktlinjer verkar det rimligt att alltid aktivt kontrollera patienter efter 6 månader. Om patienten inte är helt återställd kliniskt bör vidare utredning med ekokardiografi eller lungskintigrafi/DT göras för ställningstagande till fortsatt handläggning.

## Framtidsutsikter

Det finns inga tecken på att den snabba utvecklingen inom detta område stannar av. Ett flertal nya behandlingsprinciper undersöks. En svårighet blir att hitta patienter till adekvata studier, inte minst med tanke på att kombinationsbehandlingar över längre tid sannolikt kommer att vara nödvändiga för att korrekt kunna bedöma effekten av nya preparat. Register kan möjligen bidra.

Grupp 2, 3 och 5 i klassifikationen har inte berörts här, men även för dessa tillstånd har ovanstående behandlingsprinciper övervägts. Studier pågår inom bland annat hjärtsvikts- och lungfibrosområdet. Ännu har vi för lite data för att kunna uttala oss om effekt och säkerhet. Därmed bör eventuell användning ske inom kliniska studier eller med motsvarande kontroll och uppföljning.

Inom Svensk förening för pulmonell hypertension samlas läkare och andra yrkesgrupper med intresse för pulmonell hypertension. Föreningen har tillsammans med Uppsala kliniska forskningscentrum, UCR, utvecklat ett nationellt register, som vi hoppas ska kunna bidra till forskning och utveckling, bättre omhändertagande och en långsiktigt bättre utveckling för patienter med pulmonell hypertension. Registret startade vid årsskiftet 2007-2008.

Utredning, behandling och uppföljning av dessa patienter är komplex och kräver specialkunskaper. Det är ytterst angeläget att patienterna omhändertas vid ett center med gedigen erfarenhet, ett PAH-center. Vi har tyvärr sett exempel på att läkemedel börjat sättas in utan adekvat utredning och diagnostik. Denna trend är inte till gagn för patienterna och riskerar också att inverka menligt på utvecklingen inom området.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har av Actelion arvoderats för deltagande i utveckling, uppdatering och genomförande av utbildningsinstrumentet »PAH-Akademien« (IPULS-godkänt). Han har också arvoderats för föreläsningar av NordicInfu Care AB. Författaren medverkar i kliniska prövningar inom PAH-området i samarbete med Actelion Pharmaceuticals Ltd, Pfizer AB, Bayer Schering Pharma och GlaxoSmithKline.*

## REFERENSER

- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France. Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-30.
- Farber HW, Loscalzo J. Mechanism of disease: Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1655-65.
- Lane KB, Machado RD, Pauciuolo

- MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, Loyd JE, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- $\beta$  receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet.* 2000; 26:81-4.
9. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327:76-81.
  11. ESC Guidelines. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2004;25:2243-78.
  12. Opitz CF, Ewert R, Kirch W, Pittrow D. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? *Eur Heart J.* 2008;29:1936-48.
  13. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903.
  17. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2049-56.
  18. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117:3010-9.
  19. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353: 2148-57.
  21. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, Mc-
  23. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347: 322-9.
  24. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800-4.
  25. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-9.
  37. Hoepfer MM, Markevych I, Spierkerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2005;26:858-63.
  40. Allcock RJ, O'Sullivan JJ, Corris PA. Atrial septostomy for pulmonary arterial hypertension. *Heart.* 2003;89:1344-7.
  49. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004; 350:2257-64.
  51. Kolsrud O, Larsen F, Rådegran K. Operation för kronisk lungemboli ger patienten bättre livskvalitet. *Läkartidningen.* 2004;101:1096-8.

## Söker du läkare?

Annonsera i Läkartidningen

Vi har 72 procent räckvidd  
i läkarkåren

Orvesto Näringsliv 2008

Utmanande  
saklig

Läkartidningen