
Pulmonale hypertensie bij ILD: een update

Het vaststellen van de aanwezigheid van pulmonale hypertensie (PH) bij interstitiële longaandoeningen (ILD) is van groot belang aangezien het van invloed kan zijn op de prognose. Als er sprake is van een discrepantie tussen klachten en de ernst van de beperking in de longfunctie en/of als er in een niet goed anders te verklaren achteruitgang van de diffusiecapaciteit blijkt te zijn, dient PH te worden overwogen.

DOOR: DRS. ESTHER J. NOSSENT

Een aanzienlijk deel van de patiënten met interstitiële longaandoeningen (ILD) ontwikkelt pulmonale hypertensie (PH).¹ Het bestaan van PH bij ILD-patiënten wordt in verband gebracht met een ongunstige prognose. Het wordt gekenmerkt door een verhoogde pulmonale vaatweerstand welke kan leiden tot rechter hartfalen. Omdat de symptomen, zoals kortademigheid, specifiek zijn en ook voorkomen bij ILD-patiënten zonder PH, wordt de ontwikkeling hiervan vaak pas laat onderkend. Gezien de negatieve invloed op de prognose en het beschikbaar komen van meerdere pulmonale vasoactieve medicamenten is er de laatste jaren veel onderzoek gedaan naar de behandeling van PH bij ILD.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige stand van zaken, waarbij duidelijk zal worden dat er buiten het verband van een wetenschappelijk trial, voorsnog geen plaats is voor vasoactieve medicamenten bij ILD geassocieerde PH.

Pulmonale hypertensie: definitie en indeling

Volgens de ESC/ERS-definitie is PH een pathofysiologische toestand die kan bestaan uit verschillende klinische aandoeningen en die als complicatie kan optreden bij de meeste cardiovasculaire en respiratoire aandoeningen.² De diagnose PH is gebaseerd op een gemiddelde druk in de arteria pulmonalis (mPAP) van ten minste 25 mmHg. Het wordt volgens de huidige richtlijn onderverdeeld in vijf hoofdgroepen (tabel 1 [zie p.42]). De term pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is gereserveerd voor de 1e groep, welke ook het meest zeldzaam is. In het geval van de overige groepen spreken we over PH. Voor groep 1 PAH is er PH-specifieke medicamenteuze therapie geregistreerd welke primair gericht is tegen vasoconstrictie en het remodelleren van bloedvaten in de long. Belangrijk is altijd het onderscheid te maken met groep 2 PH ten gevolge van linkszijdige hartziekte, welke wordt onderscheiden van de overige vormen door een verhoogde wiggedruk van boven de 15 mmHg. PH bij ILD valt onder groep 3; PH ten gevolge door longziekten en/of hypoxie. Echter PH bij sarcoidose, Pulmonale Langerhans Cel Histiocytose (PLHCH) en lymfangioleiomyomatosis (LAM) vallen onder de “rest” groep 5 vanwege hun meer complexe pathofysiologie.



Drs. Esther Nossent is sinds 2014 longarts en werkt in het VU Medisch Centrum te Amsterdam. Haar aandachtsgebieden zijn pulmonale hypertensie (PH) en interstitiële longziekten. Zij is gespecialiseerd in zeldzame vormen van PH, zoals pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) en pulmonale arteriële hypertensie in het kader van auto-immuun ziekten. Zij is opgeleid tot longarts in het VU medisch centrum te Amsterdam. Zij heeft een subspecialisatie gedaan in interstitiële longziekten, PH en longtransplantatie in het Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg in Leuven te België. Vervolgens heeft zij een fellowship PH voltooid in Centre de Référence de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire, Université Paris-Sud, Hôpital Bicêtre in Parijs te Frankrijk. Zij is secretaris van de Sectie PH van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). e-mail: e.nossent@vumc.nl.

Diagnose

De klinische verdenking op het ontstaan van PH kan beginnen bij symptomen of tekenen van rechterhartfalen, maar ontstaat ook vaak nadat min of meer bij toeval rechtsbelasting wordt gezien op het ECG of vergroting van het hart en/of de grote long arteriën bij radiologisch onderzoek. Indien op een CT-scan een vergrote diameter van de truncus pulmonalis van 29 mm bij mannen en 27 mm bij vrouwen (figuur 1), en/of de ratio van de truncus pulmonalis ten opzichte van de aorta groter is dan 1 dan wel de ratio van de segmentele arteriën ten opzichte van de bronchus in minimaal 3 verschillende kwabben groter is dan 1, kan dit duiden op PH.²

Daarnaast moet men altijd bedacht zijn op de ontwikkeling van PH als de anamnese van patiënt een discrepantie vertoont met de ernst van de longfunctionele beperking en als er in de longfunctie een niet goed anders te verklaren achteruitgang van de gemeten diffusiecapaciteit blijkt te zijn. De eerste stap bij verdenking op PH is het verrichten van een echocardiogram waarmee de kans op het hebben van PH ingeschat kan worden. In die gevallen waarin er echocardiografische verdenking op PH bestaat, zal eerst een diagnose van longembolieën overwogen moeten worden. Ook moet er goed gelet worden op tekenen van linkszijdige hartziekte als mogelijke oorzaak van de PH. Een rechter hartkatheterisatie is de gouden standaard voor het aantonen en classificeren van PH. Echter deze zal alleen verricht worden bij ILD-patiënten, die verdacht worden van PH, als dit klinische consequenties heeft voor de patiënt.



Figuur 1. CT-scan van een patiënt met IPF in longsetting (A) en mediastinum setting (B) met fibrotische afwijkingen in het longparenchym en een vergrote diameter van de truncus pulmonalis van 36 mm suggestief voor pulmonale hypertensie.

Tabel 1. Klinische classificatie van pulmonale hypertensie.¹

1 Pulmonale arteriële hypertensie (PAH)	
1.1 Idiopathisch	
1.2 Erfelijk	1.2.1 BMPR2 mutatie
	1.2.2 andere mutaties (ALK1, Endoglin, SMAD9, CAV1, KCNK3)
1.3 Geïnduceerd door geneesmiddelen of toxines	
1.4 Geassocieerd met	1.4.1 Bindweefselziekten (oa SSc, MCTD, SLE)
	1.4.2 HIV infectie
	1.4.3 Portale hypertensie
	1.4.4 Congenitale hart ziekte (oa ASD,VSD)
	1.4.5 Schistosomiasis
1' Pulmonary veno-occlusive disease en/of pulmonary capillary hemangiomatosis	
1.1 Idiopathisch	
1.2 Erfelijk	1.2.1 EIF2AK4 mutatie
	1.2.2 andere mutaties
1.3 Geïnduceerd door geneesmiddelen, toxines of bestraling	
1.4 Geassocieerd met	1.4.1 Bindweefselziekten (oa SSc)
	1.4.2 HIV infectie
1'' Persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat	
2 Pulmonale hypertensie door linkszijdige hartziekte	
2.1 Systolische disfunctie van de linker ventrikel	
2.2 Diastolische disfunctie van de linker ventrikel	
2.3 Kleplijden	
2.4 Congenitale of verworven obstructie van de in- of uitstroombopening van het linker hart en congenitale cardiomyopathieën	
2.5 Congenitale of verworven stenose van longvenen	
3 Pulmonale hypertensie door longziekten en/of hypoxie	
3.1 Chronisch obstructieve longziekte	
3.2 Interstitiële longziekten	
3.3 Andere longziekte met gemengd restrictief-obstructief patroon	
3.4 Slaap gerelateerde ademhalingsstoornissen	
3.5 Alveolair hypoventilatie syndroom	
3.6 Langdurig verblijf op grote hoogte	
3.7 Ontwikkelingsstoornissen van de long	
4 Chronische thrombo-embolische pulmonale hypertensie en andere obstructies van longarteriën	
4.1 Chronische thrombo-embolische pulmonale hypertensie	
4.2 Andere obstructies van longarteriën	4.2.1 angiosaroom
	4.2.2 andere intravasculaire tumoren
	4.2.3. arteriïtis
	4.2.4 congenitale stenosen van longarteriën
	4.2.5 parasieten (hydatidose)
5 Pulmonale hypertensie ten gevolge van onduidelijke en/of multifactoriële oorzaken	
5.1 Hematologische aandoeningen (oa chronische hemolytische anemie, myeloproliferatieve aandoeningen, splenectomie)	
5.2 Systemische aandoeningen (oa sarcoidose, histiocytose, lymfangioleiomyomatosis)	
5.3 Metabole ziekten (oa glycogeenstapelingsziekten, ziekte van Gaucher)	
5.4 Overige (oa maligne trombotische pulmonale microangiopathie, fibroserende mediastinitis)	

BMPR2; Bone Morphogenetic Protein Receptor Type II, EIF2AK4; Eukaryotic Initiation Factor 2 Alpha Kinase 4, SSc; Systemische Scleriosis, MCT; Mixed Connective Tissue Disease, SLE; Systemische Lupus Erythematosus, HIV; Human Immunodeficiency Virus, ASD; Atriumseptumdefect, VSD; Ventrikelseptumdefect.

Pulmonale hypertensie bij ILD

Epidemiologie

Er is een beperkt inzicht in de prevalentie van PH bij ILD. Het lijkt het meest voor te komen bij PLCH, een roken-gerelateerde ILD, welke gekenmerkt wordt door proliferatie en infiltratie van de longen door Langerhans cellen met een incidentie van PH variërend van 62% tot 100%.³ In de beschikbare literatuur (dit betreft vaak schattingen op de aanwezigheid van PH middels echocardiografie) varieert de prevalentie van PH van 36% bij de Non-Specific Interstitial Pneumonia (NSIP) tot 50% bij de chronische Extrinsiche Allergische Alveolitis (EAA).¹ De prevalentie van PH bij Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF) en sarcoïdose wordt verderop beschreven.

Pathogenese

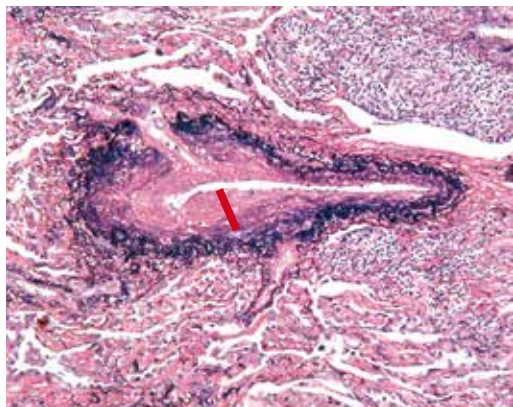
Meestal wordt er gedacht dat PH bij ILD een gevolg is en daarom direct gerelateerd is aan de ernst van de fibrose en geassocieerde destructie van pulmonale vaten. Echter er is geen correlatie tussen de ernst van de restrictie in de longfunctie en de gemeten hemodynamiek, wat impliceert

dat er andere belangrijke bijdragende factoren zijn.⁴ Mogelijke bijdragende factoren aan de remodelering van de pulmonale vaten zijn lokale hypoxische vasoconstrictie, in-situ trombose, een verstoord cytokine milieu en obliteratie van het vasculaire bed door de vaak progressieve inflammatie en fibrose met veranderingen in bloedflow en shear stress. Ten gevolge hiervan ontstaan er aspecifieke vaatafwijkingen die bij alle vormen van PH gezien worden zoals (soms oblitererende) intimafibrose en mediahyperplasie van de distale, maar ook soms proximale pulmonaal arterie takken (figuur 2). Bij sommige ziektebeelden kunnen unieke mechanismen bijdragen aan de ontwikkeling van PH, zoals infiltratie van de vaatwand door granulomen bij sarcoïdose.

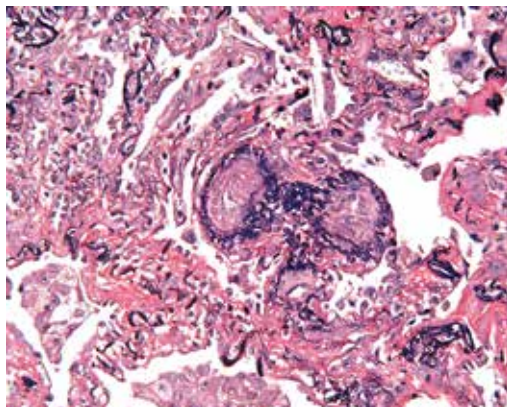
Pulmonale hypertensie bij IPF

Ongeveer 15% van de patiënten met milde tot matige IPF (gedefinieerd als Forced Vital Capacity (FVC) > 50% van voorspeld en <5% honeycombing op de HRCT-scan van de thorax) heeft PH. Dit betreft over het algemeen een milde vorm van PH. Belangrijk is te realiseren dat zo'n 5% van deze groep een verhoogde wiggedruk had, wijzend op groep 2 PH

A



B



Figuur 2. Pulmonaal arterie naast een bronchiolus in het biopt van een patiënt met een NSIP welke intima fibrose toont waardoor vernauwing van het lumen (A) en ook de kleinere pulmonaal arterie takken zijn aangedaan en tonen oblitererende intima fibrose (B). * EvG Elastica-van-Gieson kleuring

ten gevolge van linkszijdige hartziekte. Naarmate de ziekte vordert ontwikkelen meer IPF patiënten PH en ten tijde van longtransplantatie lijkt meer dan 80% van de patiënten PH te hebben.¹ Het merendeel van de patiënten ontwikkelt een milde PH (mPAP < 35 mmHg), echter er is een selecte groep die een veel ernstigere vorm van PH ontwikkelt. De factoren die hieraan ten grondslag liggen zijn nog niet opgehelderd. Niet verwonderlijk is het hebben van PH bij IPF geassocieerd met een verminderde inspanningstolerantie.⁵

Pulmonale hypertensie bij sarcoïdose

De prevalentie van PH bij sarcoïdose is niet goed bekend. In een prospectieve studie had slechts 5,7% van de 212 patiënten op echo tekenen van PH.¹ Echter bij sarcoïdose zijn er meerdere mechanismen welke tot de ontwikkeling van PH kunnen leiden. Dit maakt ook dat de prevalentie niet goed bekend is en dat deze valt binnen de groep 5 van de classificatie van PH. Het kan zowel ontstaan bij patiënten met sarcoïdose gepaard gaande met ernstige fibrose en hypoxemie, als bij sarcoïdose patiënten met relatief weinig afwijkingen in het longparenchym. Bij deze patiënten kan infiltratie van de vaatwanden door granulomen een rol spelen, of compressie van pulmonaal vaten door forse lymfadenopathie (zie ook casus).

Prognose

De ontwikkeling van PH heeft een negatieve invloed op de prognose bij alle ILD. Vooralsnog blijft de vraag onbeantwoord of het ontwikkelen van PH rechtstreeks leidt tot meer mortaliteit bij ILD-patiënten, of eerder gezien moet worden als een biomarker voor een ernstiger aangedaan longparenchym. In een recente analyse van de Europese COMPERA (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension) registratie, was de 3-jaars overleving 34% voor patiënten met PH bij een idiopathische interstitiële pneumonie in vergelijking met 68,8% in patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie (n=798) (p<0.001).⁶ Hetzelfde geldt voor patiënten met LAM die PH ontwikkelen. Bijna een kwart

van de patiënten overleed of onderging longtransplantatie binnen 2 jaar na de diagnose PH.⁷

Behandeling van pulmonale hypertensie bij ILD

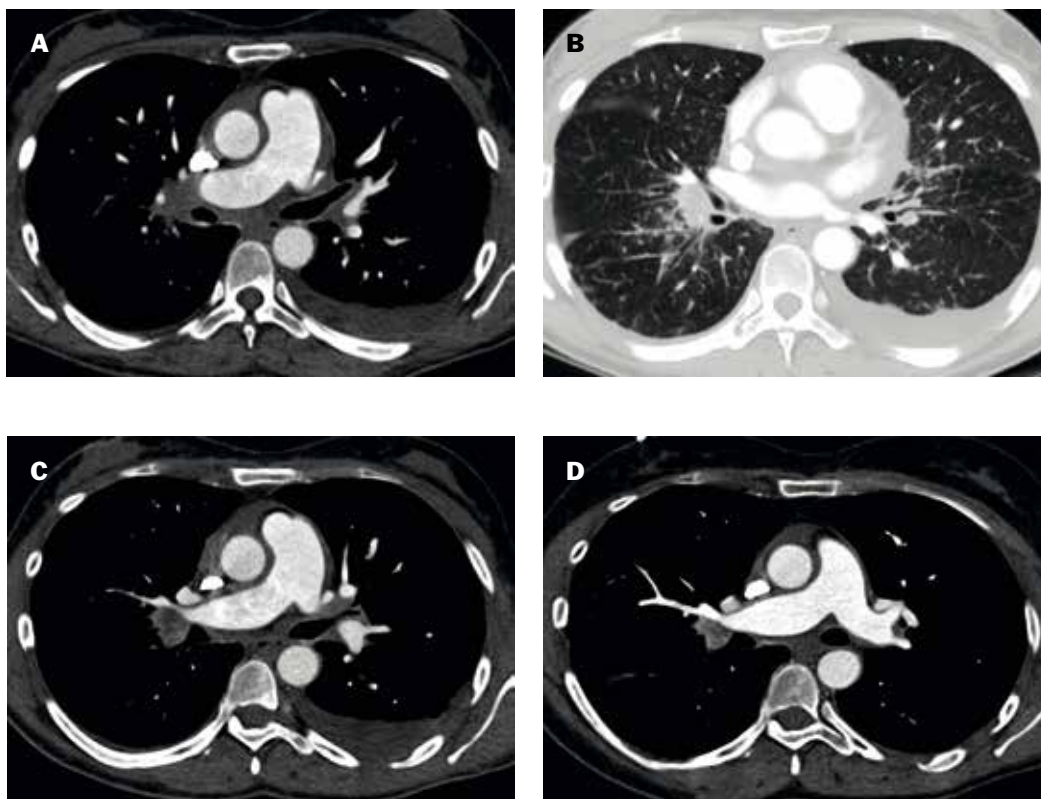
Voor het behandelen van PH bij fibrotische ILDs en sarcoïdose met PH-specifieke medicatie ontbreekt elk wetenschappelijk bewijs. Retrospectieve analyses en open-label studies laten conflicterende data zien. De weinige prospectieve, gerandomiseerde trials zijn tot heden negatief en een enkele is zelfs voortijdig gestaakt in verband met een verhoogde mortaliteit in de therapie groep ten tijde van de interim analyses.^{1,8} Het potentiële kwaad van deze voornamelijk vasoactieve therapie zit mogelijk in het verslechteren van de oxygenatie door een toegenomen ventilatie/perfusie mismatch. Tevens impliceert dit, dat ons de onderliggende pathofysiologische mechanismen nog niet goed genoeg bekend zijn. Omdat in de meeste trials vooral ILD-patiënten met relatief milde PH werden geïncludeerd, bestaat er nog enige twijfel over het nut van vasoactieve therapie bij de zeer selecte subgroep van ILD patiënten met een zeer ernstig hemodynamisch profiel. ILD-patiënten met ernstige PH kunnen verwezen worden naar een expertise centrum voor eventuele PH specifieke therapie in trial verband.

Casus

Een 43 jarige, uit Suriname afkomstige, patiënte werd enkele jaren voor presentatie in ons ziekenhuis gediagnosticeerd met sarcoïdose op basis van uitgebreide lymfadenopathie onder andere hilar en mediastinaal (figuur 3A). De diagnose werd histologisch bevestigd met een biopsie van een halsklier. Daarnaast was er betrokkenheid van het longparenchym met een klassiek nodulair beeld met een perilymfatisch verspreidingspatroon. Tevens was er sprake van een uveïtis anterior en huidlaesies, alle in het kader van de sarcoïdose. Zij werd tijdelijk behandeld met orale corticosteroiden, omdat met lokale therapie de uveïtis niet voldoende te controleren was. Twee jaar na het

afbouwen van de steroïden meldde zij zich vervoegd op de polikliniek longziekten in verband met progressieve dyspneu. Op een HRCT-thorax was nieuw pleuravocht (figuur 3B) en pericardvocht zichtbaar. Het longparenchym toonde geen wezenlijke veranderingen. Nadat infectie als oorzaak van het pleuravocht was uitgesloten werden er opnieuw steroïden gestart. Er werd tevens een echocardiografie verricht welke tekenen van PH liet zien. Nadat longembolieën als mogelijke oorzaak waren uitgesloten, werd zij verwezen naar ons centrum.

De PH werd bevestigd middels een rechter hartkatheterisatie; de gemiddelde druk in de arteria pulmonalis bedroeg 44 mmHg, de wiggedruk 15 mmHg en de cardiac index 3,5 l/min/m². De vaatweerstand was fors verhoogd met 4,8 Woods units. De gemengd veneuze saturatie was verlaagd en betrof 61 %. Er werd uitgebreid gekeken of er echt geen linkszijdige hartziekte, zoals hartfalen met gepreserveerde ejectionfraction (diastolisch hartfalen), een rol speelde gezien de wiggedruk van 15 mmHg. Dit kon niet worden aangetoond. Ook bleek er bij



Figuur 3. CT-scan in de mediastinum setting toont forse lymfadenopathie (A) en de longsetting toont naast het pleuravocht links ook kleine nodules op de fissuur (B). De rechter arteria pulmonalis wordt gecompriëerd door de lymfadenopathie (C) en deze compressie wordt deels opgeheven na BPA (balloon pulmonary angioplasty; D).

FOSTER®

**TWEE INHALATOREN - TWEE STERKTES
ÉÉN EXTRA FIJNE FORMULERING**



PM-Adv 2015-0466 Voor referenties en SmPC zie elders in dit blad

Foster® 100/6 is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van volwassen astmapatiënten en COPD patiënten
Foster® 200/6 is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van volwassen astmapatiënten



**FOSTER®**
Beclometason + Formoterol
Reach. Treat. Benefit.¹⁻⁵

aanvullende beeldvorming middels onder andere MRI, geen aanwijzingen voor cardiale betrokkenheid van de sarcoïdose. Bij aanvullende beeldvorming bleek er forse compressie te zijn op de arteria pulmonalis door de uitgebreide lymfadenopathie (figuur 3C). Er werd gestart met diuretica en omdat tevens een granulomateuze vasculopathie (infiltratie van granulomen in de vaatwand) niet uitgesloten kon worden werd eerst de immunosuppressieve therapie geïntensiveerd. Enkele maanden later bij evaluatie bleek dit klinisch geen effect te hebben en bleek er tevens een lichte verslechtering van de hemodynamiek te zijn. Een nieuwe rechter hartkatheterisatie toonde een gemiddelde druk in de arteria pulmonalis van 48 mmHg met een wiggedruk van 15 mmHg, cardiac index 3,2 l/min/m², een verhoogde vaatweerstand van 6,1 Woods units en een gemengd veneuze saturatie van 57%. Hierop werd besloten om middels BPA (balloon pulmonary angioplasty: een inmiddels veel gebuikte techniek bij de behandeling van chronische thrombo-embolische PH) de vernauwing van de arteria pulmonalis te dotteren (figuur 3D). Dit bleek klinisch en hemodynamisch een goed effect te hebben met duidelijk minder klachten en een verbeterde inspanningstolerantie.

Met dank aan Lilian Meijboom, thoraxradioloog VUmc Amsterdam voor het helpen samenstellen van de radiologie illustraties en Prof. dr. Wolter Mooi, longpatholoog VUmc Amsterdam, voor de histopathologie afbeeldingen.

Referenties

1. Shlobin OA, et al. Pulmonary Hypertension in Diffuse Parenchymal Lung Diseases. *Chest* 2016 Aug 20. pii: S0012-3692(16)56163-7.
2. Galie N et al. 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

Voor de praktijk

Bij patiënten met een interstitiële longaandoening kan in het verloop van de ziekte pulmonale hypertensie (PH)ILD ontstaan. De ontwikkeling van PH is geassocieerd met een slechtere prognose. Behandel mogelijkheden hangen af van het onderliggende oorzakelijke mechanisme. Tot heden zijn er geen PH-specifieke medicamenteuze therapeutische mogelijkheden voor de behandeling van PH bij fibrotische ILDs. Mogelijk is er een subgroep van patiënten, bijvoorbeeld met een zeer ernstige verhoging van de druk in de arteria pulmonalis, die wel baat heeft bij medicamenteuze PH-specifieke therapie. De beoordeling hiervan kan alleen plaats vinden in een PH expertise centrum.⁶

Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).

3. Farktough M, et al. Severe Pulmonary Hypertension in Histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 200; 161(1): 216-223.
4. Corte TJ, et al. Pulmonary vascular resistance predicts early mortality in patients with diffuse fibrotic lung disease and suspected pulmonary hypertension. *Thorax* 2009; 64(10): 883-888.
5. Shorr AF, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007; 30(4): 715-721.
6. Marius M. et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0141911.
7. Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in Lymphangiomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 2012; 40(3): 630-640.
8. Raghu G, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158(9): 641-649.