

Inhalasjon av en prostasyklinanalog (iloprost) ved primær og sekundær pulmonal hypertensjon

Behandling med vasodilatorer som kalsiumantagonister og kontinuerlig intravenøs prostasyklin har ført til bedret arbeidskapasitet og redusert dødelighet hos pasienter med primær pulmonal hypertensjon. Den kliniske anvendelsen begrenses imidlertid av henholdsvis få respondere og betydelige bivirkninger. For å unngå disse problemene kan inhalasjon av iloprost, en stabil prostasyklinanalog, være et behandlingsalternativ. Vi undersøkte den akutte hemodynamiske effekten av iloprost hos pasienter med primær og sekundær pulmonal hypertensjon.

Studien omfattet 12 pasienter, seks med primær og seks med sekundær pulmonal hypertensjon, alle med symptomer på hjertesvikt i funksjonsklasse III eller IV. Forstøvet iloprost ble inhalert med 8 l/min av oksygen og gitt i økende doser fra 10 til 40 µg via ansiktsmaske. Den hemodynamiske effekten ble vurdert ved hjelp av høyresidig hjertekateterisering.

Undersøkelsen ble godt tolerert, med gunstige hemodynamiske effekter, med bl.a. median reduksjon i middeltrykk i a. pulmonalis fra 52 (42–63) til 41 (35–56) mm Hg ($p < 0,05$), økning i minuttvolum fra 3,5 (2,8–4,3) til 4,1 (3,1–5,1) l/min ($p < 0,05$) og reduksjon i lungekarmotstand fra 1036 (772–1526) til 753 (446–1107) dyn · sek · cm⁻⁵ ($p < 0,01$). Hjertefrekvens og systemisk blodtrykk forble uendret.

Høyresidig hjertekateterisering med inhalasjon av iloprost er en sikker og ukomplisert undersøkelse for påvisning av hemodynamiske effekter ved pulmonal hypertensjon. Siden graden av akutt vaskulær reaktivitet er relatert til langtidseffekten av vasodilatorer, kan inhalasjon med iloprost tenkes å være et kronisk behandlingstilbud til disse pasientene.

Lungekretsløpet utgjør normalt et lavtrykkssystem. Et middeltrykk i a. pulmonalis som overstiger 25 mm Hg i hvile eller 30 mm Hg under belastning, defineres som pulmonal hypertensjon (1) og er betinget i økt karmotstand.

Arne K. Andreassen
arne.andreassen@rikshospitalet.no

Steinar Madsen

John Kjekshus

Svein Simonsen

Hjertemedisinsk avdeling

Rikshospitalet

0027 Oslo

Andreassen AK, Madsen S, Kjekshus J, Simonsen S.

Acute haemodynamic effects of an inhaled prostacyclin analogue (iloprost) in patients with primary and secondary pulmonary hypertension.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1220–3.

Background. Vasodilative therapy in the form of calcium channel blockers and, recently, continuous intravenous prostacyclin has improved exercise capacity and reduced mortality in primary pulmonary hypertension. Their clinical value is limited by either low rate of response or serious side effects. These shortcomings could be overcome by the use of iloprost, a stable prostacyclin analogue. Administering it by inhalation, we assessed its short-term efficacy in patients with primary and secondary pulmonary hypertension.

Material and methods. We studied six patients with primary and six with secondary pulmonary hypertension, all with New York Heart Association functional class III or IV symptoms of congestive heart failure. Iloprost was nebulised with 8 l/min of oxygen and administered in increasing doses from 10 to 40 µg via a facemask. The haemodynamic effects of iloprost was assessed by right-heart catheterisation.

Results. Inhalation of iloprost was well tolerated, and produced a median reduction in mean pulmonary artery pressure from 52 (42–63) to 41 (35–56) mm Hg ($p < 0,05$). Cardiac output increased from 3.5 (2.8–4.3) to 4.1 (3.1–5.1) l/min ($p < 0,05$) and pulmonary vascular resistance decreased from 1036 (722–1526) to 753 (446–1107) dyn·sek·cm⁻⁵ ($p < 0,01$). No changes occurred in heart rate, systemic blood pressure or pulmonary wedge pressure.

Interpretation. Drug testing with inhalation of iloprost is safe and causes beneficial haemodynamic changes with selective pulmonary vasodilatation. Since the long-term effect of medical intervention is based on the degree of acute pulmonary vascular reactivity, inhalation of iloprost may be a new therapeutic option for severe pulmonary hypertension.

Primær pulmonal hypertensjon er en eksklusjonsdiagnose uten andre påvisbare årsaker til vedvarende høye trykk i a. pulmonalis. Tilstanden er sjelden, idet det opptrer bare 1–2 nye tilfeller per million innbyggere per år (1). Sekundær pulmonal hypertensjon

opptrer hyppigere og er en komplikasjon til andre lidelser som medfødte hjertefeil, vens-tresidig hjertesvikt, kronisk obstruktiv og restriktiv lungesykdom, bindevevssykdommer, søvnapné syndrom, HIV-infeksjon og kronisk tromboembolisk sykdom.

Ubehandlet er prognosen alvorlig, med median overlevelse ved primær pulmonal hypertensjon på 2,8 år etter at diagnosen er stilt (2). Vasokonstriksjon synes å være et hovedelement i patogenesen av pulmonal hypertensjon (3), og behandling med ulike vasodilatorer har vært forsøkt. Høyresidig hjertekateterisering anbefales før iverksettning av slik behandling fordi det muliggjør akutt testing med vasodilatorer, hvor graden av vasoreaktivitet og økning i minuttvolum predikerer effekten ved langtidsbehandling (4).

Store doser av kalsiumantagonister (5), og nylig kontinuerlig intravenøs prostasyklinbehandling (epoprostenol) (6), har vist seg å bedre symptomer og overlevelse hos pasienter med primær pulmonal hypertensjon. Mens kalsiumantagonister er beheftet med betydelige bivirkninger og begrenset effekt, er sistnevnte behandling problematisk av to grunner: Utvikling av toleranse med krav til stadig høyere doser av virkestoffet samt sentralvenøse kateterinfeksjoner og teknisk pumpevikt. Intermitterende behandling med en stabil prostasyklinanalog, iloprost (7), kan muligens hindre slike komplikasjoner. For å teste om langtidsbehandling med prostasyklin i en slik administrasjonsform kunne være et alternativ hos pasienter med pulmonal hypertensjon av både primær og sekundær type, undersøkte vi de akutte hemodynamiske effekter av inhalasjon med iloprost.

Materiale og metode

Pasienter

12 pasienter (åtte kvinner og fire menn) med median alder 51 år (33–67 år) ble henvist til vurdering ved vår avdeling i tidsrommet januar 1999 til august 2000, og ble inkludert i studien. Protokollen ble akseptert av den regionale komité for medisinsk forskningsetikk, og deltakerne samtykket i undersøkelsen. Seks pasienter hadde primær pulmonal hypertensjon uten bakenforliggende årsak, mens de øvrige seks hadde sekundær pulmonal hypertensjon (tre tilfeller av kronisk tromboembolisme, en med dermatomyositt, en med systemisk lupus erythematosus og en med sarkoidose). Kronisk behandling med oksygen var allerede startet eller ble

iverksatt under oppholdet for fire pasienter som hadde dyspné i New York Heart Association (NYHA) funksjonsklasse IV, mens de øvrige tilhørte funksjonsklasse III. Fire pasienter var fra tidligere satt på behandling med lavdose kalsiumantagonister, mens ytterligere to hadde måttet seponere pga. bivirkninger.

Arbeidskapasitet ble testet med maksimalt surstoffopptak ved ergometersykling. Diagnosen primær pulmonal hypertensjon ble stilt etter at blodprøver med HIV-status, ekkokardiografi, lungefunksjonsundersøkelse, lungeventilasjons/-perfusjonsscintigrافي, høyresolusjons CT-thorax eller ev. også pulmonal angiografi ekskluderte andre kjente årsaker til pulmonal hypertensjon. Åtte pasienter ble også koronarangiografert for å utelukke underliggende koronarsykdom. EKG i hvile, røntgen hjerte/lunger og ekeksjonsfraksjonsmålinger for høyre og venstre ventrikkel med nukleærmedisinsk teknikk (MUGA) ble utført hos alle.

Hemodynamisk monitorering

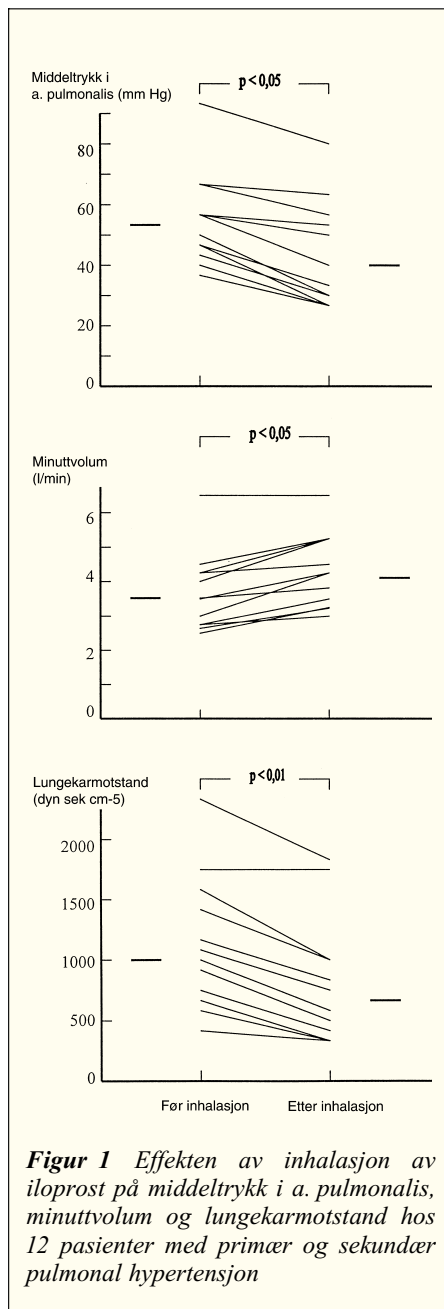
Høyresidig hjertekateterisering ble utført for å karakterisere den hemodynamiske responsen av inhalert iloprost. Undersøkelsen fant sted om morgenen. Pasienten var fastende og i liggende stilling med lett hevet overkropp. Nullpunkt ble referert til midtre aksillarlinje. Et Swan-Ganz-kateter ble ført til a. pulmonalis, med trykkregistrering i høyre atrium og ventrikkel, a. pulmonalis og i innkilt lungearterieposisjon. Minuttvolum ble målt som et gjennomsnitt av tre målinger med termodilusjonsteknikk. Lungekarmotstanden ble kalkulert som differansen mellom gjennomsnittlig trykk i a. pulmonalis og innkilt lungearterietrykk dividert med minuttvolum $\times 80$. For kontinuerlig overvåking av systemisk blodtrykk og blodprøvetaking ble også en arterie kanyleret.

Protokoll for vasodilatasjon

En forstøver med ansiktsmaske ble brukt for å forstøve NaCl- og prostasyklinløsningene med 8 l oksygen over 10 min, med et opphold på 10 min mellom hver dose. Av fire applikasjoner fikk alle pasientene først inhalere 6 ml ren 0,9 % NaCl (placebo). Deretter ble iloprost (Ilomedin, Schering AG, Berlin, Tyskland) fortynt i 0,9 % NaCl, hvor den totale væskemengden hver gang utgjorde 6 ml, og inhalert i økende doser av henholdsvis 10, 20 og 40 μg . Hemodynamiske målinger og blodgassanalyser ble foretatt før og 2 min etter inhalasjon av NaCl og etter hver av de tre inhalasjonene med iloprost. En fullstendig prosedyre varte i 2,5–3 timer.

Statistikk

Verdier er oppgitt i medianer med 25- og 75-percentiler. Forandringer i hemodynamiske parametre før og etter inhalasjon med iloprost er analysert med Wilcoxon's signed rank test. P-verdier $< 0,05$ ble oppfattet som signifikante.



Figur 1 Effekten av inhalasjon av iloprost på middeltrykk i a. pulmonalis, minuttvolum og lungekarmotstand hos 12 pasienter med primær og sekundær pulmonal hypertensjon

Resultater

Pasientenes maksimale oksygenopptak var 9,9 (interkvartilbredde 8,7–12,1) ml/kg/min, tilsvarende 29 % (26–41 %) av forventet kapasitet. Ved nukleærmedisinsk undersøkelse var ekeksjonsfraksjonen for høyre ventrikkel bedømt til 23 % (19–35 %) (nedre referansegrense 37 %), mens samtlige hadde normale verdier for venstre ventrikkel (54 % (50–61 %); nedre referansegrense 50 %).

Ingen signifikant systemisk eller pulmonal trykkendring fant sted etter «placeboinhalasjonen» med NaCl. De hemodynamiske parametrene og oksygeneringsstatus før start og etter siste inhalasjon med iloprost er vist i tabell 1. Systemisk blodtrykk, hjertefrekvens og innkilt lungearterietrykk endret seg ikke. Trykkene i høyre atrium og a. pulmonalis falt etter endt inhalasjon med hen-

holdsvis 3 mm Hg og 11 mm Hg (henholdsvis -27% og -21% ; median endring; begge $p < 0,05$), med et gradvis fall etter hver inhalasjon. Lungekarmotstand ble redusert med $283 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$ (-27% ; $p < 0,01$) og arteriovenøs oksygendifferens med 12 ml/l (-18% ; $p < 0,05$). Det ble også funnet økninger på $0,6 \text{ l/min}$ ($+17\%$; $p < 0,05$) i minuttvolum, 4% ($+4\%$; $p < 0,01$) i oksygenmetning i aorta og 14% ($+25\%$; $p < 0,01$) i blandet-venøst blod i a. pulmonalis. Figur 1 viser hver enkelt pasients respons på inhalasjon av iloprost på middeltrykket i a. pulmonalis, minuttvolum og lungekarmotstand. En pasient hadde helt uendrede verdier før og etter inhalasjon. De andre 11 hadde redusert lungekarmotstand, ni av dem demonstrerte både trykkfall i a. pulmonalis og økning i minuttvolum, mens kun ett av disse karakteristika var påvisbart for to deltagere. Det var ikke signifikante forskjeller i basismålinger eller respons mellom pasienter med primær og pasienter med sekundær pulmonal hypertensjon, selv om førstnevnte gruppe tenderte til å ha høyere basisverdier for trykk i a. pulmonalis.

Forbigående hoste ved innledning av inhalasjonene og lett kvalme ble observert hos tre pasienter, for øvrig var preparatet og prosedyren godt tolerert. Ingen angav umiddelbar subjektiv bedring av dyspné.

Diskusjon

Selv om patogenesen fortsatt er usikker ved primær og sekundær pulmonal hypertensjon, har den histologiske påvisningen av karveggsforandringer i form av proliferasjon av intima og fibrose, hypertrofi av media og in situ-trombose ført til en teori om et skadet endotel som en felles og utløsende faktor (4). At endotel dysfunksjon skulle ha en sentral plass i utviklingen av pulmonal hypertensjon, er videre understøttet i påvisning av manglende balanse i produksjonen av lokale metabolitter som regulerer kardonus og vekstfaktorer. Økt aktivitet av tromboksane i forhold til prostasyklin (8), redusert syntese av nitrogenmonoksid (9) sammen med økt danning av endotelin (10) bidrar sannsynligvis vesentlig til vasokonstriksjonen og den økte lungekarmotstanden, som er typisk for disse pasientene.

Flere vasodilatorer har derfor vært forsøkt i behandlingen (11), men inntil nylig var det bare høye doser av kalsiumantagonister som i kontrollerte undersøkelser har vist bedret femårsoverlevelse (6). Ut fra demografiske og hemodynamiske karakteristika er det imidlertid umulig å forutsi hvem som utgjør de 25–30 % av pasientene som responderer fordelaktig på introduksjonen av en slik behandling. Behovet for vurdering av reaktiviteten i lungekarsengen med potente, korttidsvirkende og titrerbare vasodilatorer før iverksetting av ulike former for langtidsbehandling har derfor vært understreket (4).

Tabell 1 Resultater ved høyresidig hjertekateterisering hos 12 pasienter med pulmonal hypertensjon før og etter inhalasjon av iloprost

	Før iloprost	Etter iloprost
Hjertefrekvens (slag/min)	79 (74–89)	78 (73–85)
Gjennomsnittlig systemisk blodtrykk (mm Hg)	81 (74–91)	80 (72–89)
Middeltrykk i høyre atrium (mm Hg)	11 (6–12)	8 (4–9) ¹
Systolisk trykk i a. pulmonalis (mm Hg)	86 (67–99)	70 (58–95) ¹
Middeltrykk i a. pulmonalis (mm Hg)	52 (42–63)	42 (35–56) ¹
Innkilt lungearterietrykk (mm Hg)	8 (4–10)	8 (4–10)
Minuttvolum (l/min)	3,5 (2,8–4,3)	4,1 (3,1–5,1) ¹
Pumonal vaskulær resistens (dyn · sek · cm ⁻⁵)	1 036 (722–1 526)	753 (446–1 106) ²
Arteriell oksygenmetning (%)	90 (85–95)	94 (92–99) ²
Blandet-venøs oksygenmetning i a. pulmonalis (%)	56 (54–62)	70 (60–75) ²
Arteriovenøs oksygendifferanse (ml/l)	65 (54–70)	53 (43–58) ¹

¹ P < 0,05
² P < 0,01

Iloprost og hemodynamiske effekter

Vår undersøkelse viser at inhalasjon av iloprost har gunstige hemodynamiske korttids-effekter hos pasienter med primær og hos pasienter med sekundær pulmonal hypertensjon, med signifikant reduksjon av trykk i høyre atrium og a. pulmonalis, økt minuttvolum og lavere lungekarmotstand som følge. Endringene er imidlertid moderate i absolute tall, og det foreligger ingen grenseverdier og anerkjente internasjonale kriterier for hva som kjennetegner en «responder». Likevel har disse parametrene vist seg å gi prognostisk informasjon ved diagnosetidspunktet for pulmonal hypertensjon (2), og de som akutt bedrer sin hemodynamikk, kan tenkes å oppnå symptomatisk lindring og økt overlevelse ved kronisk behandling. For prostasyklin (epoprostenol), gitt i form av kontinuerlig infusjon i 1–2 år, sammenholdt med historiske kontrollpersoner er dette nylig vist i to studier (6, 12).

Prostasyklin er en metabolitt av arakidon-syre som hovedsakelig dannes i vaskulært endotel. De mest fremtredende farmakologiske effektene er vasodilatasjon som følge av økning i glatt muskulaturs sykliske AMP og inhibisjon av plateaggregasjon (7). Mens det er velkjent at kalsiumantagonister og intravenøs administrasjon av prostasyklin kan forårsake hypotensjon (5, 6), fant vi ingen innvirkning på systemisk blodtrykk av iloprost. Dette er mest sannsynlig betinget i den lokale administrasjonsformen og må oppfattes som gunstig, fordi overdreven blodtrykksreduksjon kan utløse forverring av latent hjertesvikt og begrense den kliniske anvendelsen ved kronisk behandling av pulmonal hypertensjon (13). Den ene av våre pasienter som responderte med minuttvolumøkning uten fall i trykk i a. pulmonalis, kan ha bedret sin pumpefunksjon pga. mer pe-

rifer (mikrovaskulær) vasodilatasjon i lungene. Alternativt er det foreslått en direkte positiv inotrop effekt, idet en prostasyklinindusert økning i syklisk AMP i kardiomyocytter har vært påvist i eksperimentelle studier (14).

Andre studier

Resultatene fra vår undersøkelse er sammenliknbare med resultater oppnådd i de få studiene der man også har undersøkt akutte effekter av inhalasjon med iloprost (15, 16), og gunstigere hemodynamikk er rapportert i forhold til andre vasodilatorer benyttet ved høyresidig hjertekateterisering, som kalsiumantagonister (17), nitrogenmonoksid (15, 18) og intravenøs prostasyklin (15, 17). Pga. en relativt lang prosedyre målte vi ikke hvor lenge trykkreduksjonen i a. pulmonalis vedvarte, men ved 50 µg iloprost er det beskrevet effekt i inntil 60 min etter endt inhalasjon (18). Med en halveringstid i plasma på 20–30 min og anbefalinger ved langtidsbehandling på 100 µg iloprost daglig fordelt på seks doser, kan det tenkes at andre mekanismer enn vasodilatasjon bidrar vesentlig til en gunstig langtidseffekt. Dette understøttes av en nylig publisert studie hvor 24 pasienter med primær pulmonal hypertensjon behandlet som beskrevet ovenfor, viste vedvarende og ytterligere trykkreduksjon ett år etter første kateterisering (19). Foreslåtte alternative mekanismer er antitrombotiske og/eller antiproliferative egenskaper, slik at remodelering av lungekarene forhindres. I tråd med aksepterte anbefalinger er således «ikke-responderen» blant våre pasienter likevel en kandidat for kronisk behandling med iloprost (4). Pga. dårlig reaktivitet i lungekarene forventes ikke kalsiumantagonister å være et egnet behandlingsalternativ (5).

Konklusjon

Høyresidig hjertekateterisering med inhalasjon av iloprost er en sikker og praktisk undersøkelse for å bedømme reaktiviteten i lungekarer ved primær og sekundær pulmonal hypertensjon. De hemodynamiske effektene synes gunstige og bedre enn ved andre vasodilatorer. Da de samme hemodynamiske variablene har vist seg å være relatert til overlevelse, har virkestoff og administrasjonsform også et potensial ved kronisk behandling. Det gjenstår å vise at inhalasjon av iloprost kan medføre helsegevinster på linje med prostasyklin gitt intravenøst. Et allerede bedret behandlingstilbud til disse pasientene vil da ytterligere forbedres pga. mindre krav til nitid kontroll, færre bivirkninger og lavere kostnader.

Vi takker sykepleiere ved kardiologisk laboratorium og bioingeniører ved avdelingen for utmerket teknisk assistanse.

Litteratur

1. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–23.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Berkofsky DH, Brundage BH. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–9.
3. Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J* 1958; 20: 557–70.
4. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719–25.
5. 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.
6. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273–7.
7. Grant SM, Goa KL. Iloprost: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* 1992; 43: 889–924.
8. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Berton BM et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 70–5.
9. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214–21.
10. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732–9.
11. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1623–30.
12. Shapiro SM, Oudiz RJ, Tiesheng C, Romano MA, Beckmann J, Georgiou D et al. Primary pulmonary primary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous epo-

→

prostenol infusion. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 343-9.

13. Rich S, Brundage BH. Primary pulmonary hypertension. *JAMA* 1984; 251: 2252-4.

14. Rebsamen MC, Church DJ, Morabito D, Valletton MB, Lang U. Role of cAMP and calcium influx in endothelin-1-induced ANP release in rat cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1997; 273: E922-31.

15. Mikhail G, Gibbs J, Richardson M, Wright G, Khagani A, Banner N et al. An evaluation of nebulized prostacyclin in patients with primary and secondary pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 1997; 18: 1499-504.

16. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Höper MM et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2000; 132: 435-43.

17. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 600-7.

18. Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 176-82.

19. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerting S, Adler-Schuermeyer A, Spiekeroetter E, Niedermayer J et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1866-70.

○