

genmäle om begäran om lungskintigrafi:

# En akademisk studie som vi tror kan förändra vården av kronisk lungemboli

Vi tror att vi i Sverige har en unik möjlighet att rita om kartan för omhändertagande av patienter med akut lungemboli och att vår studie är en möjlighet att skapa ny, viktig klinisk kunskap.

Eric Bertholds har i ett debattinlägg i Läkartidningen [1] ifrågasatt vår studie av personer med misstänkt kronisk lungemboli (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) identifierade ur en årskohort av patienter med akut lungemboli i Sverige. Innan vi svarar på Bertholds invändningar vill vi teckna en bakgrund eftersom tillståndet är okänt för många kollegor.

Kronisk lungemboli (CTEPH) kan orsaka svår pulmonell hypertention (PH) och är ett allvarligt tillstånd med hög mortalitet [2].

CTEPH är i många avseenden ett oklart tillstånd beträffande etiologi, patofysiologi, förekomst och behand-

ling. CTEPH föregås ofta av akut tromboembolisk sjukdom såsom djup ventrombos och/eller akut lungemboli (LE).

På grund av diffusa symtom och varierande sjukdomsprogress missas tillståndet ofta, och incidensen är sannolikt underskattad [3]. Obduktionsdata anger en frekvens på 1–3 procent hos överlevande efter LE [4]. Ekokardiografiundersökning av 78 överlevande LE-patienter visade tecken på högerkammardysfunktion hos 44 procent efter 1 år, varav fyra personer (5,1 procent) utvecklade klar CTEPH [5].

Hos personer med akut LE men utan djup ventrombos rapporterade Pengo et al följande frekvenser av CTEPH: 1,0 procent efter 6 månader, 3,1 procent efter 1 år och 3,8 procent efter 2 år [6]. Pengo et al ansåg att CTEPH utvecklas inom 2 år efter en akut LE, men sannolikt är latensen längre [professor Lang, pers medd].

CTEPH kännetecknas dels



I LT 21/2011 (sidan 1169) ifrågasatte Eric Bertholds en begäran om lungskintigrafi av patienter som misstänks ha kronisk lungemboli.

av makrovaskulär obstruktion på grund av väggförändringar med hypertrofi, membran och strikturer, dels av smärkärslförändringar karakteriserade av intimahypertrofi och proliferation, mikrotromboser och plexiforma lesioner, dvs bild som vid pulmonell arteriell hypertention (PAH) [7]. Denna kombination leder till högre pulmonellt tryck än det som de centrala stenoserna beräknas orsaka. CTEPH kännetecknas också av högre pulmonella tryck än det som den akuta LE medför [7].

Misstanken har framförts att splenektomi, hydrocefalusshuntar och kroniskt inflammatoriska tillstånd ökar risken för CTEPH [8]. Antifosfolipidsyndrom och koagulationsrubbningsrubbnings förekommer oftare hos dem med upprepad LE [9].

Eftersom symtomatologin vid den initiala LE kan ha varit ringa eller okarakteristisk upptäcks CTEPH ofta sent i förloppet och ofta under utredning av oklar pulmonell hypertention [7]. Dominerande symtom är dyspné, bröstsmärta och svimning. Vid undersökning ses i avancerade fall tecken på högerkammarpåverkan med svikt. Efter en grundläggande utredning med EKG, lungröntgen, lungfunktionsundersökning och ekokardiografi kan förekomst

av pulmonell hypertention konstateras, men för fastställande av diagnos krävs högersidig hjärtkateterisering för värdering av pulmonella tryck och resistens [2].

Perfusions- och ventilationsskintigrafi ska utföras i alla fall av oklar pulmonell hypertention (evidens 1C). Fynd av hög lungkärslresistens i kombination med perfusionsdefekter gör diagnosen CTEPH sannolik. För närmare karakteristik används olika bildtekniker som konventionell pulmonalisangiografi och pulmonalis-DT-angiografi, främst för att fastställa förekomst av centrala förändringar i kärlträdet som är åtkomliga för kirurgi (pulmonell trombendarterektomi, PEA) [10]. Det är av största vikt att upptäcka dessa patienter eftersom kirurgi i form av PEA kan vara livräddande och i utvalda fall helt eliminera den pulmonella hypertentionen [11]. Denna kirurgi, liksom diagnostiken, bör utföras vid centra med adekvat erfarenhet [2, 10].

För patienter med kirurgiskt ej åtkomlig sjukdom provas ibland PAH-specifika läkemedel. Endotelinhämmare (bosentan), 5-fosfodiesteras-hämmare (sildenafil) och prostacyclin (treprostinil) har testats med gynnsamma hemodynamiska effekter [12–14]. Orsaken till denna positiva respons tros vara förekomst av mikrovaskulär sjukdom (se ovan) och vaskulär reaktivitet i utvalda fall [15], egenskaper som för tanken till idiopatisk och associerad PAH. Alla får också livslång behandling med antikoagulantia, även om evidens saknas för att detta skulle förhindra uppkomst av CTEPH. Vid etablerad diagnos sätts

**STEFAN SÖDERBERG**  
överläkare, Hjärtcentrum, kardiologi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå  
stefan.soderberg@medicin.umu.se

**BO CARLBERG**  
universitetslektor, överläkare, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

**BJÖRN EKMEHAG**  
överläkare, kliniken för hjärtsvikt och klaffsjukdomar, Skånes universitetssjukhus, Lund

**KJELL JANSSON**  
överläkare, kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping; ordförande i Svensk förening för pulmonell hypertention

**FLEMMING LARSEN**  
överläkare, fysiologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

**ULF LOCKOWANDT**  
verksamhetschef, överläkare, thoraxkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

**MAGNUS NISELL**  
överläkare, lung-allergikliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

**NEDIM SELIMOVIC**  
överläkare, kardiologkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

**BENGT ULLMAN**  
överläkare, medicinska intensivvårdsavdelningen, kardiologkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

**KENT WALL**  
överläkare, fysiologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

**GERHARD WIKSTRÖM**  
överläkare, kardiologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

vena cava-filter in vid vissa centra.

Dessa patienter skiljer sig således åt från andra PAH-patienter då många (med centrala förändringar) kan behandlas med kurativ kirurgi [16]. Problemet i Sverige och internationellt är att dessa patienter inte kommer till behandling. Under 2005 fick drygt 5 800 unika personer diagnosen akut LE i Sverige. Efter två år var drygt 3 500 i livet. Detta skulle betyda att 120 patienter per år utvecklar CTEPH i Sverige. Dessa siffror ser vi varken i svensk operationsstatistik (långt färre) eller i svenska PAH-registret (SPAHR), där det finns 136 patienter registrerade med CTEPH (kumulativt under de senaste 10 åren).

Det föreligger följaktligen en stor diskrepans mellan data i litteraturen och svensk sjukvårdsproduktion, men erfarenheten är att CTEPH finns om man letar efter diagnosen. Tyvärr finns det stora regionala skillnader med mycket ojämn spridning av opererade patienter. Det är således av största vikt att fastställa hur vanligt CTEPH är, vilka uppkomstfaktorerna är samt hur väl lämpade våra diagnostiska metoder är för att upptäcka tillståndet. Vi tror att resultaten från vår studie kommer att förändra vården och uppföljningen av patienter med akut LE, nationellt och internationellt.

Drygt 5 800 unika personer fick alltså, som nämnts, diagnosen akut LE under 2005, och i slutet av 2007 var 3 510 i livet. Dessa fick sig tillsänt en enkät, drygt 65 procent har svarat. 1 435 uppger symtom och/eller risktillstånd för CTEPH och har fått brev med information samt rör för blodprov och uppmaningen att ta ett vilo-EKG. 980 har återsänt prov och EKG, och NT-proBNP och kreatinin har analyserats. EKG är tolkat enligt Minnesotakod. Efter noggrann eftertanke och konsultation med internatio-

**»Eric Bertholds antyder att studien skulle vara ett beställningsarbete från läkemedelsindustrin. Så är inte fallet ...«**

nella experter (professor Lang, Wien, och professor Rubin, San Diego) har vi beslutat att alla som angett kvarvarande symtom bör erbjudas skintigrafi.

Efter diverse bortfall återstår nu cirka 850 personer för skintigrafi. Informationsbrev har skickats ut till patienterna, och de är återremitterade till »sina« kliniker för remiss till närmaste nuklearmedicinska klinik. Det rör sig ju om patienter med symtom som enligt alla riktlinjer bör utredas med avseende på förekomst av CTEPH.

Ett mycket intressant fynd är att dessa personer fördelar sig över landet med en likartad prevalens från södra till norra sjukvårdsregionen. Många kliniker har gett studien sitt fulla stöd och har remitterat »sina« patienter för undersökning. Enligt inkomna svar har cirka en femtedel (!) perfusionsdefekter förenliga med CTEPH.

Vi håller med Eric Bertholds om att det hade varit optimalt om vi hade kunnat kontakta respektive vårdcentral eller annan patientansvarig läkare och bett om en klinisk bedömning i stället för att direkt vända oss till medicin- och kardiologklinikernas chefer. Vi gjorde emellertid så eftersom dessa tidigare skrivit på ett dokument som tydligt anger att man kommer att ta ansvar för de individer som anger symtom tydande på tryckstegring i lilla kretsloppet.

De allra flesta patienterna med akut LE 2005 fick sin diagnos just på en invärtesmedicinsk eller kardiologisk klinik. Uppföljningen bedöms därmed rimligen höra hemma inom dessa specialiteter. Givetvis ska ansvarig läkare göra en bedömning

och i samråd med patienten avgöra när den av oss föreslagna utredningsgången inte är lämplig. Det bör emellertid betonas att dessa patienter givetvis måste följas upp på ett adekvat sätt med avseende på eventuell tryckstegring i lilla kretsloppet.

Stärkta av utlåtandena av etiknämnderna i Umeå och Göteborg, samt yttrande av Socialstyrelsens etiska råd, frågar vi oss om det är etiskt att *inte* utreda dessa patienter vidare när det finns effektiv behandling i form av kirurgi och/eller specifika läkemedel i vissa fall. Vi som ser dessa patienter kan alla vittna om att tillståndet finns, är gravt underdiagnostiserat och att latenstiderna mellan symptomdebut och diagnos är oförsvarligt långa. Vi kan också berätta om ett flertal fall där CTEPH pålagrat tillstånd som exempelvis grav KOL och lungfibros och där specifik behandling kan ge patienten en avsevärt förbättrad situation.

Eric Bertholds ifrågasätter också om lungskintigrafi är rätt väg att gå. Som ovan beskrivits är detta förstahandsmetod vid oklar dyspné efter akut LE (evidens IC) eftersom pulmonalis-DT-angiografi kan missa de väggförändringar som kännetecknar detta tillstånd. Givetvis innefattar utredningen också ekokardiografi och lungfunktionsundersökning för att värdera pulmonella tryck och eventuella andra orsaker till patientens dyspné.

Eric Bertholds antyder att studien skulle vara ett beställningsarbete från läkemedelsindustrin. Så är inte fallet, detta är en akademisk studie utformad av kliniker med praktisk erfarenhet av PAH och CTEPH. Ett företag med engagemang inom PAH-området betalar en halvtids forskningskötersketjänst, vilket varit absolut avgörande för kunna driva studien så långt som vi har kommit i dag. Företaget har inte tillgång till några som helst data, och vi

forskare handlar helt självständigt gentemot företaget.

Vi som startat denna process kommer givetvis att ta ansvar för patienterna. Vi kommer att följa varje enskilt fall tills patienten är adekvat bedömd, ibland utan åtgärd om man är 95 år och multistjuk, men i de allra flesta fall förutsätter vi att man åtminstone tänker tanken att detta kan vara en behandlingsbar åkomma, om inte CTEPH så kanske hjärtsvikt eller KOL. Alla ansvariga verksamhetschefer har genom ett signerat samtycke förklarat att man tar detta ansvar. Det bör också sägas att majoriteten av patienter uttrycker stor tacksamhet gentemot vår forskningsköterska – äntligen är någon intresserad av deras besvär och tar deras andfäddhet på allvar.

Vi tror att vi i Sverige har en unik möjlighet att rita om kartan för omhändertagande av patienter med LE och att denna studie är en möjlighet att skapa ny viktig klinisk kunskap. Först som sist handlar det nu emellertid om att hjälpa patienter med symtom.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

#### REFERENSER

- Bertholds E. Klinisk uppföljning eller hårdhänt marknadsföring? *Läkartidningen*. 2011;108:1169.
- Galie N, Hooper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 34:1219-63.
- Pengo V, Lensing AW, 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.
- Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2011; 364:351-60.
- Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;76: 1457-62; discussion 62-4.

**Läs mer** Fullständig referenslista [Lakartidningen.se](http://Lakartidningen.se)  
 ■ Eric Bertholds svarar på nästa sida.