

Academiejaar 2011 - 2012

PORTOPULMONALE HYPERTENSIE BIJ LEVERTRANSPLANTATIE KANDIDATEN

Sarah RAEVENS

Promotor: Prof. Dr. Isabelle Colle
Co-promotor: Dr. Michel De Pauw

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding
MASTER IN DE GENEESKUNDE

Academiejaar 2011 - 2012

PORTOPULMONALE HYPERTENSIE BIJ LEVERTRANSPLANTATIE KANDIDATEN

Sarah RAEVENS

Promotor: Prof. Dr. Isabelle Colle
Co-promotor: Dr. Michel De Pauw

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding
MASTER IN DE GENEESKUNDE

VOORWOORD

Gezien mijn interesse voor de interne geneeskunde was het een logische keuze onderzoek te verrichten rond een gastro-intestinaal thema. Specifiek werd het een onderzoeksonderwerp met een samenwerkingsverband tussen de gastro-enterologie, meer bepaald hepatologie, en de cardiologie. Aangezien ik het als een meerwaarde beschouw op een wetenschappelijke manier data te verzamelen en steunend op de zelf bekomen resultaten een scriptie te maken, koos ik bewust voor experimenteel onderzoek. Dat het resultaat van dit onderzoek implicaties heeft voor de praktijk stemt me tevreden.

Alvorens U deze scriptie leest, wil ik van de gelegenheid gebruik maken om enkele personen te bedanken.

Vooreerst gaat mijn oprechte dank uit naar mijn promotor Prof. Dr. Colle die mij de mogelijkheid gaf deel te nemen aan dit wetenschappelijk onderzoek. Deze scriptie zou niet tot stand gekomen zijn zonder haar prima begeleiding en blijvend motiveren. Haar enthousiasme en gedrevenheid werkten stimulerend. Graag wil ik haar ook bedanken voor het vertrouwen en de geboden kansen, waarvan de presentatie tijdens de Belgian Week of Gastroenterology er een is. Daarnaast wil ik mijn co-promotor Dr. De Pauw bedanken voor de deskundige kennis en hulp op cardiologisch vlak.

Verder dank ik iedereen die bijgedragen heeft tot het verkrijgen van de nodige data, de dienst gastro-enterologie alsook anesthesie. Ook dank aan Prof. Van Maele voor het nakijken van de statistische verwerking.

Ten slotte wil ik een speciaal dankwoordje richten tot zowel mijn ouders en broer als mijn vrienden en vriendinnen. Zonder hun steun was de realisatie van deze scriptie niet mogelijk geweest. Bedankt!

Sarah

INHOUDSTAFEL

Abstract	1
Inleiding	3
<i>Definitie</i>	3
<i>Prevalentie en prognose</i>	3
<i>Klinische tekenen, technische onderzoeken, screening en diagnose</i>	4
<i>Pathogenese en pathologie</i>	5
<i>Behandeling</i>	9
Prostacycline-analogen	10
Endotheline-1 receptor antagonisten	11
Fosfodiësterase-5 inhibitoren.....	12
Stikstofmonoxide	13
Combinatietherapie	13
Levertransplantatie	13
<i>Peroperatieve aanpak</i>	14
<i>Follow-up</i>	14
Methodologie	16
<i>Literatuurstudie</i>	16
<i>Patiënten</i>	16
<i>Hemodynamische metingen</i>	18
Rechter hart catheterisatie (RHC) tijdens preoperatieve evaluatie	18
Hemodynamische metingen op tijdstip van levertransplantatie	19
Doppler echocardiografie tijdens preoperatieve evaluatie.....	19
<i>Statistische analyse</i>	19
<i>Ethisch Comité</i>	19
Resultaten	20
<i>Analyse van de actuele cutoff-waarde</i>	20
<i>Bepalen van de ‘ideale’ cutoff-waarde</i>	21

<i>Analyse van de ‘ideale’ cutoff-waarde</i>	22
<i>Analyse van hogere cutoff-waarden</i>	23
<i>Analyse van hemodynamiek</i>	23
<i>Correlatie tussen mPAP en PCWP</i>	24
Discussie	26
Conclusie	29
Extra: uitwerking van 7 patiënten met portopulmonale hypertensie	31
<i>Inleiding</i>	31
<i>Patiëntencasussen</i>	32
Casus 1.....	32
Casus 2.....	32
Casus 3.....	33
Casus 4.....	33
Casus 5.....	34
Casus 6.....	34
Casus 7.....	34
<i>Discussie</i>	37
<i>Conclusie</i>	37
Referentielijst	39

AFKORTINGEN

CI	cardiac index
CO	cardiac output, hartdebit
dPAP	diastolic pulmonary artery pressure, diastolische arteria pulmonalis druk
ET-1	endotheline-1
FN	false negatives, vals negatieven
FP	false positives, vals positieven
LTx	levertransplantatie
mPAP	mean pulmonary artery pressure, gemiddelde arteria pulmonalis druk
mRAP	mean right atrial pressure, gemiddelde rechter atrium druk
NO	nitric oxide, stikstofmonoxide
PAH	pulmonale arteriële hypertensie
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure, pulmonale capillaire wiggedruk
PPHT	portopulmonale hypertensie
PVR	pulmonary vascular resistance, pulmonale vaatweerstand
RHC	rechter hart catheterisatie
ROC	receiver operating characteristic (curve)
SMC	smooth muscle cell, gladde spiercel
sPAP	systolic pulmonary artery pressure, systolische arteria pulmonalis druk
SVR	systemic vascular resistance, systemische vaatweerstand
TI	tricuspidalis insufficiëntie
TN	true negatives, terecht negatieven
TP	true positives, terecht positieven
6-MWT	Six Minute Walk Test

ABSTRACT

Achtergrond. Portopulmonale hypertensie (PPHT), een zeldzame complicatie bij chronische leverlijden, beschrijft het bestaan van pulmonale hypertensie in associatie met portale hypertensie, zonder dat de pulmonale hypertensie door een andere oorzaak verklaard kan worden. De aanwezigheid van ernstige PPHT kan een contra-indicatie voor levertransplantatie (LTx) betekenen, gezien het sterk verhoogde risico op pre- en postoperatieve morbiditeit en mortaliteit. Omdat PPHT vaak asymptomatisch optreedt, wordt algemene screening met behulp van Doppler echocardiografie tijdens preoperatieve evaluatie aanbevolen. Aangezien dit onderzoek een hoog aantal vals positieven kent, werd in deze scriptie (1) de ‘ideale’ cutoff-waarde systolische arteria pulmonalis druk (systolic pulmonary artery pressure, sPAP) met maximale sensitiviteit en specificiteit bepaald, waarbij nadien verwezen wordt voor rechter hart catheterisatie (RHC), en (2) het gebruik van Doppler echocardiografie geanalyseerd.

Doelstellingen. De actuele cutoff sPAP van 30 mmHg wordt geëvalueerd en de ‘ideale’ cutoff wordt berekend waarbij nadien verwezen wordt voor RHC. Algemeen wordt het gebruik van Doppler echocardiografie als screeningsmethode voor de detectie van PPHT, bij patiënten geëvalueerd voor LTx, geanalyseerd, dit voor meerdere cutoff-waarden sPAP: 30, 35, 38, 40, 45 en 50 mmHg. Daarnaast wordt de prevalentie van PPHT bepaald in deze patiëntenpopulatie.

Methodologie. Honderdtweënvijftig patiënten, geëvalueerd voor LTx tussen 1 januari 2005 en 31 december 2010, werden retrospectief geanalyseerd. Allen kregen ze een Doppler echocardiografie als deel van de preoperatieve evaluatie. Deze resultaten, meer specifiek de sPAP, werden aan de hand van het statistisch programma SPSS vergeleken met pre- en peroperatieve hemodynamische catheterisatie data (gemiddelde arteria pulmonalis druk, mPAP, en pulmonale capillaire wiggedruk, PCWP). Met behulp van de Receiver Operating Characteristic-curve analyse werd de ‘ideale’ cutoff bepaald. Het aantal terecht positieven/negatieven en vals positieven/negatieven werd berekend en de sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief predictieve waarde, positieve likelihood ratio en accuraatheid werden bepaald bij verschillende cutoff-waarden.

Resultaten. De prevalentie van PPHT in deze patiëntenpopulatie is 4,6%. De sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief predictieve waarde, positieve likelihood ratio en accuraatheid van Doppler echocardiografie voor de detectie van PPHT bij verschillende cutoffs wordt weergegeven in volgende tabel.

Analyse van Doppler echocardiografie naargelang cutoff-waarde.

sPAP	30 mmHg	35 mmHg	38 mmHg	40 mmHg	45 mmHg	50 mmHg
<i>Sensitiviteit</i>	100%	100%	100%	86%	86%	86%
<i>Specificiteit</i>	54%	70%	82%	84%	92%	95%
<i>Positief predictieve waarde</i>	10%	14%	22%	21%	33%	46%
<i>Negatief predictieve waarde</i>	100%	100%	100%	99%	99%	99%
<i>Positieve likelihood ratio</i>	2,2	3,3	5,6	5,4	10,8	17,2
<i>Accuraatheid</i>	56%	71%	84%	84%	91%	95%
<i>Prevalentie</i>	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%

OPMERKING. Sensitiviteit = TP/TP+FN; Specificiteit = TN/TN+FP; Positief predictieve waarde = TP/TP+FP; Negatief predictieve waarde = TN/TN+FN; Positieve likelihood ratio = sensitiviteit/1-specificiteit; Accuraatheid = TP+TN/TP+TN+FN+FP. Afkortingen: TP = terecht positieven; FN: vals negatieven; TN: terecht negatieven; FP: vals positieven.

Receiver Operating Characteristic-curve analyse bepaalt 38 mmHg als 'ideale' cutoff-waarde, welke geassocieerd is met maximale sensitiviteit en specificiteit en een 100% negatief predictieve waarde die garandeert dat alle patiënten met PPHT tijdens de preoperatieve evaluatie gedetecteerd zullen worden.

Conclusie. Portopulmonale hypertensie komt voor bij 4,6% van de patiënten geëvalueerd voor LTx. Doppler echocardiografie is een zeer gevoelige screeningstest voor de detectie van PPHT tijdens preoperatieve evaluatie. Door de actuele cutoff sPAP van 30 mmHg te verhogen kan het aantal patiënten dat verwezen wordt voor RHC op een veilige manier verlaagd worden. Gebaseerd op de resultaten van deze studie wordt aanbevolen dat patiënten met een sPAP van 35 of zelfs 38 mmHg, zoals gemeten tijdens echocardiografie, verwezen moeten worden voor RHC om de diagnose van PPHT uit te sluiten of te bevestigen.

INLEIDING

DEFINITIE

Portopulmonale hypertensie (PPHT) ontstaat als complicatie bij patiënten met chronisch leverlijden. Het wordt gedefinieerd als het bestaan van pulmonale hypertensie in combinatie met portale hypertensie, zonder dat een andere oorzaak van pulmonale hypertensie achterhaald kan worden. Hemodynamische criteria, vastgelegd door de European Cardiology Society en de European Respiratory Society Task Force en gemeten tijdens een rechter hart catheterisatie (RHC), omvatten een gemiddelde arteria pulmonalis druk (mean pulmonary artery pressure, mPAP) meer dan 25 mmHg in rust of meer dan 30 mmHg tijdens inspanning, geassocieerd met een pulmonale capillaire wiggedruk (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) minder dan 15 mmHg en een pulmonale vaatweerstand (pulmonary vascular resistance, PVR) meer dan 240 dynes.s.cm⁻⁵ of 3 Woods units (WU). Dit laatste criterium is noodzakelijk om PPHT te onderscheiden van pulmonale hypertensie te wijten aan de hyperdynamische circulatie bij cirrosepatiënten (1-8). Men spreekt van milde en matige PPHT wanneer de mPAP respectievelijk 25 tot 35 en 35 tot 45 mmHg bedraagt. Ernstige PPHT wordt gedefinieerd als een mPAP meer dan 45 mmHg (4;6).

PREVALENTIE EN PROGNOSE

Prospectieve studies en case-control studies toonden aan dat PPHT bij ongeveer 5-6% van de patiënten met gevorderde gedecompenseerde leverziekte voorkomt (4). Er wordt geschat dat bij ongeveer 3,5-16,1% van de patiënten met end-stage liver disease (ESLD) verwezen voor levertransplantatie (LTx) PPHT wordt vastgesteld (9). Belangrijk is op te merken dat de ernst van het leverlijden, uitgedrukt als de Child- of MELD-score, niet gecorreleerd is met het optreden van PPHT. Wel is aangetoond dat de prognose van een eenmaal gediagnosticeerde PPHT afhangt van zowel de ernst van de cirrose als de hartfunctie (10). Zonder medische interventie is de gemiddelde overleving van een patiënt met PPHT 15 maanden (4;5;11;12). Wanneer men geen LTx ondergaat is er 50% 6-maandoverleving (5;7;13). Het gevaar van PPHT schuilt voornamelijk in de hoge per- en postoperatieve morbiditeit en mortaliteit, te wijten aan rechter hartfalen. Een LTx kan in deze setting de status stabiliseren of zelfs verbeteren, maar evenzeer verslechteren. Studies toonden aan dat een mPAP hoger dan 50 mmHg en een mPAP tussen 35 en 50 mmHg respectievelijk gepaard gaan met een mortaliteit van 60-100% en 40%, terwijl een mPAP lager dan 35 mmHg niet gepaard gaat met een verhoogde mortaliteit (0-17%) (1;7;11). De prevalentie van pulmonale arteriële hypertensie (PAH), ongeacht de oorzaak, wordt geschat op 1-2 per 1.000.000 (7;8). Na de idiopathische vorm en PAH geassocieerd aan bindweefselziekten is PPHT de meest frequente vorm van PAH (6). Voor de WHO classificatie van pulmonale hypertensie wordt verwezen naar figuur 1.

TABLE I. 2003 World Health Organization Revised Nomenclature and Classification of Pulmonary Hypertension^a and Diagnostic Evaluation for PH

WHO classification			Recommended evaluation for PH
Group I	Pulmonary arterial hypertension (PAH)	Idiopathic PAH (IPAH) Familial PAH (FPAH) PAH associated with: Collagen vascular diseases Congenital systemic to pulmonary shunt Portal hypertension HIV infection Drugs and toxins Pulmonary veno-occlusive disease and capillary hemangiomatosis	Echocardiogram/TEE Connective tissue disease serology; liver function tests; hepatitis screen; HIV test
Group II	Pulmonary venous hypertension	Left-sided atrial or ventricular heart disease Left-sided valvular heart disease	Echocardiogram/TEE
Group III	PH associated with hypoxemia/COPD	Interstitial lung disease Sleep-disordered breathing Alveolar hypoventilation disorders Chronic exposure to high altitudes	PFTs with diffusion capacity; CT scan of chest; sleep study; exercise test (6MWT)
Group IV	PH due to chronic thrombotic and/or embolic disease	Thromboembolic obstruction of proximal or distal pulmonary arteries	CT scan of chest with contrast/VQ scan
Group V	Miscellaneous	Pulmonary embolism Sarcoidosis Histiocytosis X, etc.	CT scan

^aAdapted from: Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004;126:7S–10S.

Figuur 1. WHO classificatie van pulmonale hypertensie. Naar Park MH. *Advances in diagnosis and treatment in patients with pulmonary arterial hypertension. Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71(2):205-213.

KLINISCHE TEKENEN, TECHNISCHE ONDERZOEKEN, SCREENING EN DIAGNOSE

Hoewel 60% van de PPHT-patiënten asymptomatisch is op het ogenblik van de diagnose, kunnen enkele klinische tekenen de aanwezigheid van PPHT doen vermoeden (7;13). Jammer genoeg zijn de klinische symptomen van PPHT – inspanningsdyspnoe en vermoeidheid – identiek aan deze van leverfalen. In geval van vergevorderde PPHT kan men zich presenteren met pijn op de borst, vermoeidheid of syncope tot zelfs hemoptoe en orthopnoe (1;2;4;6;7;13). Tijdens het klinisch onderzoek kan een gestegen druk in de vena jugularis, een pulsatiele lever, een toegenomen split in de tweede harttoon of de aanwezigheid van oedeem eveneens aan PPHT doen denken (1;2;4;7;13). Tricuspidalisinsufficiëntie als manifestatie van PPHT uit zich als systolisch geruis links laag op het sternum, voornamelijk tijdens inspiratie (1). Cardiomegalie of vergrote arteriae pulmonales op RX thorax of rechter bundeltak blok, een rechteras, rechteratrium- of rechterventrikel hypertrofie op ECG worden beschouwd als additionele tekenen die de diagnose PPHT waarschijnlijker maken (1;2;6;7;13). Dit zijn echter late bevindingen.

Aangezien PPHT in de meerderheid van de gevallen asymptomatisch is, wordt een Doppler echocardiografie als screeningsonderzoek uitgevoerd. Wanneer hierbij argumenten zijn om de aanwezigheid van PPHT te vermoeden, met name een toegenomen sPAP, wordt de patiënt verwezen voor RHC. Dit onderzoek kan de diagnose PPHT met zekerheid uitsluiten of bevestigen. Voor de diagnostische criteria wordt verwezen naar de alinea ‘Definitie’. Momenteel bestaat er geen

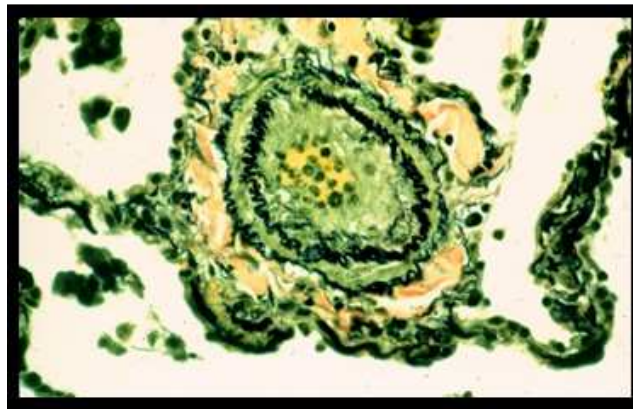
wereldwijd aanvaarde consensus omtrent de cutoff-waarde sPAP op echocardiografie waarbij nadien verwezen wordt voor RHC. Colle et al. analyseerden in 2003 het gebruik van echocardiografie met als cutoff-waarde een sPAP van 30 mmHg. Gezien de aangetoonde 100% negatief predictieve waarde werd dit onderzoek beschouwd als de gouden standaard voor screening. De lagere positief predictieve waarde (59%) pleit voor het verrichten van een RHC bij een positief resultaat op echo (1;3;7). Daarnaast worden in andere ziekenhuizen hogere cutoffs zoals 50 mmHg gebruikt (14;15). Hierbij loopt men echter het risico patiënten met PPHT te missen tijdens de preoperatieve fase. Cotton et al. bepaalden een positief en negatief predictieve waarde van respectievelijk 37,5% en 91,9% bij het gebruik van 50 mmHg als cutoff (15). Algemeen wordt bij een positief resultaat op RHC gestart met vaatverwijdende therapie (zie 'Behandeling'). In geval van een negatief resultaat, zowel op echo als tijdens catheterisatie, wordt elke 3 maanden een nieuwe echo verricht, gezien PPHT zich kan ontwikkelen in 2 tot 5 maanden. Naast echocardiografie en catheterisatie wordt vaak een Six Minute Walk Test uitgevoerd (6-MWT). Deze test evalueert de klinische ernst en de functionele weerslag van PPHT (4).

PATHOGENESE EN PATHOLOGIE

Tot op heden is het ontstaansmechanisme van PPHT nog niet volledig bekend, al is men het over de multifactoriële oorsprong eens. Het vasculaire remodeleringsproces bij PPHT verloopt gelijkaardig met het proces bij idiopathische PAH. Net zoals idiopathische vormen van PAH wordt PPHT gekenmerkt door een obstructie van de pulmonale arteriële doorbloeding. Deze obstructie wordt naast vasoconstrictie van de pulmonale vasculatuur ook veroorzaakt door intima proliferatie, media hypertrofie, fibrose, in situ trombose en plexiforme lesies (16) (zie figuur 2). Samen geeft dit aanleiding tot verdikte arteriële wanden en occlusie van de vaten. Fysiologisch leidt dit tot een toegenomen pulmonale vaatweerstand (PVR) (1;2;4;5;7;8). Dit wijst op het bestaan van een gemeenschappelijke pathogenese.

Patiënten met gevorderde leverdisfunctie en portale hypertensie presenteren zich frequent met een hyperdynamische circulatie. Hierbij bestaat er een evenredig verband tussen de ernst van beiden. De circulatie bij deze patiënten wordt gekenmerkt door een afgenomen centraal bloedvolume – zijnde het bloedvolume in hart, longen en centrale arteriën –, terwijl het niet-centraal bloedvolume toegenomen is. Deze hyperdynamische circulatoire toestand wordt veroorzaakt door vasodilatatie ter hoogte van de splanchnische circulatie. Arteriolaire vasodilatatie ontstaat voornamelijk ten gevolge van overproductie van stikstofmonoxide (nitric oxide, NO). Hoewel men vroeger cirrose als uitlokkende factor beschouwde, wordt nu de aanwezigheid van portale hypertensie verantwoordelijk geacht voor het ontstaan van een hyperdynamische circulatie. Een toegenomen doorbloeding, zoals gezien bij portale hypertensie, leidt tot vascular endothelium growth factor- (VEGF) en endotheelactivatie en toegenomen shear stress. Deze triade geeft aanleiding tot een toegenomen endotheliale nitric oxide

synthase (eNOS) activatie, resulterend in NO-overproductie (17). Via bovenstaande mechanismen leidt arteriolaire vasodilatatie ter hoogte van het splanchnisch gebied tot centrale arteriële ondervulling. Deze toestand gaat gepaard met een afgenomen systeem vasculaire weerstand (SVR). Om het debiet op peil te houden geeft deze toestand van hypovolemie compensatoir aanleiding tot vasoconstrictie via activatie van het sympathisch zenuwstelsel, het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS), vasopressine en endothelines (ET's). Deze cascade van gebeurtenissen leidt tot renale vasoconstrictie en zout- en waterretentie, en resulteert in een toegenomen hartfrequentie en – debiet (cardiac output, CO) (1;4-6;18-20). De systemische en splanchnische hyperdynamische status houden op hun beurt dan weer de portale hypertensie in stand. Bovendien blijkt een toegenomen VEGF-productie bij te dragen tot het ontwikkelen van een hyperdynamische circulatie via stimulatie van angiogenese en het ontwikkelen van portosystemische shunts.



Figuur 2. Foto van een pulmonale arterie met media hypertrofie en intima proliferatie. Naar Bailey CL., Rubin LJ., opgehaald op 18 februari 2012, van <http://www.uptodate.com>

Toegenomen shear stress door de hyperdynamische circulatie, neurohumorale activatie als respons op de perifere arteriolaire vasodilatatie en verstoorde klaring of productie van mediators ter hoogte van de cirrotische lever vormen hypothesen die het ontstaan van PPHT trachten te verklaren. Voor een samenvattend overzicht wordt hiervoor verwezen naar figuur 3 (12).

De transitie van een normale naar een hyperdynamische circulatie gaat gepaard met een toegenomen doorbloeding van het pulmonale vaatbed, wat resulteert in een toegenomen mPAP, echter met normale PVR. Dergelijke toegenomen doorbloeding met toename van shear stress op de vaatwand kan endotheliale schade en disfunctie veroorzaken, leidend tot loslating van pathogene mediators ter hoogte van de pulmonale circulatie wat aanleiding geeft tot PAH, een verhoogde PVR, via de mechanismen beschreven zoals hierboven (1;2;5;18-22).

Daarnaast kan perifere arteriële vasodilatatie aanleiding geven tot secundaire neurohumorale activatie, voornamelijk een toegenomen endotheline-1 (ET-1) productie. Endotheline-1 speelt ook een belangrijke rol in de pathogenese van portale hypertensie, waarbij een verhoogde ET-1 productie ter

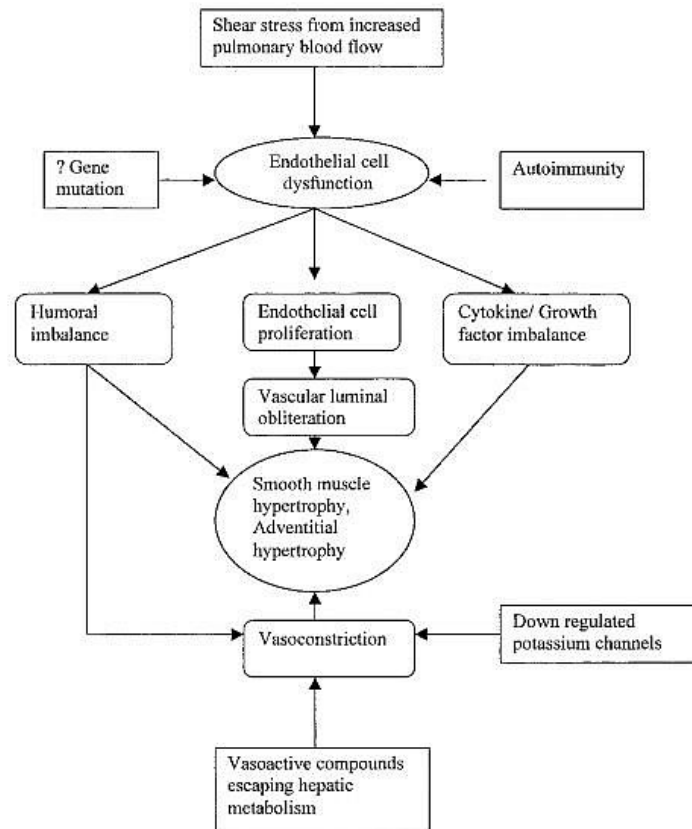
hoogte van de lever zelf aanleiding geeft tot stellate cel (perisinusoïdale cel of Ito cel) contractie en toegenomen hepatische sinusoidale tonus (5;23;24).

Een laatste hypothese die het ontstaan van PPHT tracht te verklaren, beschouwt het gecombineerd bestaan van humorale ontregeling en de aanwezigheid van portosystemische shunts. Meer specifiek bereikt een vaatvernauwende stof, die normaliter gemetaboliseerd wordt ter hoogte van de lever, met behulp van portosystemische collateralen de pulmonale circulatie. Aldaar verstoort dit het evenwicht tussen vaatvernauwende en –verwijdende mediators, in het voordeel van de vaatvernauwing. Anderzijds is het plausibel dat de cirrotische lever zelf deze mediators produceert. Volgende vasoconstrictorische substanties kunnen verhoogd zijn: serotonine, interleukine-1 (IL-1), interleukine-6 (IL-6), ET-1, angiotensine-1 (AT-1), glucagon, secretine, tromboxane B2 of vasoactief intestinaal peptide (VIP) (2;5;7). Meest bestudeerd is de disregulatie van het ET-1-systeem met toegenomen ET-1 expressie in het vasculair endotheel ter hoogte van de longen bij patiënten met PAH: deze molecule medieert vasoconstrictie, proliferatie en hypertrofie ter hoogte van de pulmonale circulatie via inwerking op de receptor ET-A. Terwijl activatie van de ET-B receptor onder fysiologische omstandigheden leidt tot vasodilatatie via NO vrijlating en klaring van ET-1, medieert ET-B receptor activatie in pathologische omstandigheden fibrose, gladde spiercel proliferatie en zelfs vasoconstrictie (5;8). Dit onevenwicht wordt verder versterkt door een verminderde synthese van vaatverwijdende stoffen zoals NO en prostacycline ter hoogte van de arteriae pulmonales (2;5;7;8). Prostacycline werkt sterk vaatverwijdend en remt zowel plaatjesadhesie als celgroei. Daarnaast toonden diermodellen een verminderde fysiologische ET-B expressie aan in de longcirculatie van ratten met leverdisfunctie. Interleukine-6 bleek in recente studie ook verhoogd. Het is een sterke groeifactor voor gladde spiercellen, fibroblasten en endotheelcellen. Het kan dus mede verantwoordelijk gesteld worden voor de anatomische schade predisponerend voor PPHT (25). Algemeen wordt dus aangenomen dat PPHT gekenmerkt wordt door een onevenwicht metafname van vaatverwijdende en toename van vaatvernauwende factoren.

Een andere hypothese suggereert het bestaan van embolen die erin slagen de portale circulatie te omzeilen en via portosystemische collateralen de longcirculatie bereiken, en zo aldaar PAH veroorzaken. Deze hypothese werd echter weerlegd in een grote autopsiestudie (1;8;9). Het ontstaan van trombose in situ daarentegen kan verklaard worden door een verstoring van de fysiologische antitrombotische functie van het pulmonale endotheel (12).

Eveneens wordt belang toegeschreven aan genetische predispositie. Aangezien niet elke patiënt met portale hypertensie ook PAH ontwikkelt, moet er een andere factor bestaan die in staat is dergelijke patiënten voor te beschikken. Hoewel op chromosoom 2 (locus 2q33) een gen (een defect in het bone morphogenetic protein receptor type II (BMPRII) gen) werd bestudeerd verantwoordelijk voor enkele gevallen van familiale en idiopathische PAH, wordt dit niet geassocieerd met PPHT (2;4;9;26). Hoewel

eerst vermoed, wordt de hypothetische link tussen PPHT en serotonine transporter (SERT) polymorfismen in studies weerlegd (26). Verdere studies zijn nodig om eventuele enkelvoudige basenpaarveranderingen (single nucleotide polymorphisms, SNP) te linken met een predispositie voor het ontstaan van PPHT.



Figuur 3. Mogelijke mechanismen die bijdragen tot het ontstaan van portopulmonale hypertensie.

Naar Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations. *Chest* 2003 Feb;123(2):562-76.

Algemeen wordt aangenomen dat het bestaan van een hyperdynamische circulatie mee aan de basis ligt van het ontstaan van PPHT. Men tracht het ontstaan van een overwicht aan vaatvernauwende stoffen, voornamelijk de endothelines, ter hoogte van de pulmonale circulatie op twee manieren te verklaren. Enerzijds kan de verhoogde pulmonale doorbloeding via shear stress geïnduceerde lokale loslating van mediators verantwoordelijk zijn voor een verhoogde pulmonale druk. Anderzijds kan de perifere arteriële vasodilatatie aanleiding geven tot neurohumorale activatie, die, in aanwezigheid van portosystemische shunts, het evenwicht ter hoogte van de pulmonale circulatie verstoort en zo leidt tot PPHT.

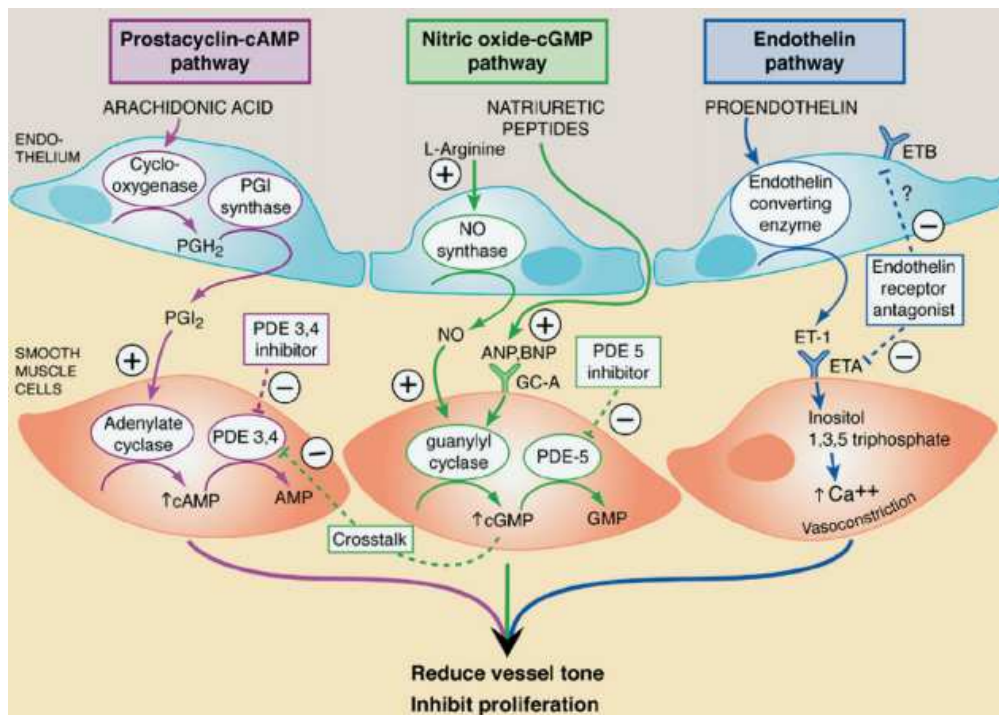
Zoals eerder vermeld, geven bovenstaande hypothetische ontstaansmechanismen aanleiding tot een toegenomen PVR. Aangezien het rechter ventrikel met zijn dunne wand niet in staat is deze acute toename in afterload op te vangen met een toegenomen contractiliteit, kan deze situatie leiden tot

rechter ventrikelhypertrofie en –dilatatatie, en uiteindelijk rechter hartfalen (2). Dit markeert nogmaals het belang van regelmatige preoperatieve screening en het adequaat behandelen en opvolgen van PPHT om het risico op morbiditeit en mortaliteit per- en postoperatief in het kader van LTx te verlagen.

BEHANDELING

Hoewel niet specifiek bestudeerd bij patiënten met PPHT, kan orale anticoagulatietherapie gestart worden. Bij ernstig leverlijden is het echter belangrijk de INR strikt te controleren (idealiter INR = 1,5), gezien de reeds aanwezige trombocytopenie en verstoorde stolling (4;6;8). Diuretica kunnen aangewend worden bij volume overload en klinische tekenen van dit rechter hartfalen zoals ascites en oedeem (2;8). Diuretica moeten echter met de nodige voorzichtigheid voorgeschreven worden om hypovolemie te voorkomen (6;8). Bij patiënten met PPHT verkiest men ligatuur van oesofageale varices boven het gebruik van β -blokkers ter preventie van een varixbloeding (6). Gezien de verergerende inspanningstolerantie, te wijten aan een verminderd slagvolume en hartdebiet, zijn β -blokkers zoals propranolol gecontraïndiceerd bij patiënten met PPHT (4;6). Daarnaast zouden β -blokkers een theoretisch vasoconstrictorisch effect uitoefenen op de pulmonale vasculatuur (27). Bij zware hypoxie wordt zuurstoftherapie gegeven teneinde de pulmonale vasoconstrictie, door de hypoxie uitgelokt, tegen te gaan (2;6;8). Het aanbrengen van een transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPSS) is logischerwijs tegenaangewezen bij patiënten met PPHT (4;6).

Momenteel ontbreken grote lange termijn studies (randomized clinical trials, RCT) die het effect van farmacotherapie bij PPHT analyseren. De meeste kennis is afkomstig van kleine studies en case reports en studies bij algemeen PAH (4;6). Toch is het van primordiaal belang snel efficiënte medicatie op te starten teneinde ziekteprogressie te voorkomen en –regressie te bekomen. Algemeen worden volgende types medicatie aangewend bij PAH: prostacycline-analogen, endotheline receptor antagonisten en fosfodiësterase-5 inhibitoren (PDE-5 inhibitoren). Het werkingsmechanisme van deze medicatie is schematisch weergegeven in figuur 4. Pure vaatverwijdende middelen hebben geen voordeel bij patiënten met PPHT en kunnen zelfs belangrijke hypotensie veroorzaken door de combinatie van verdere toename van systemische vasodilatatie samengaand met een afname van rechter ventrikelvulling en het bestaan van een lage SVR. Bovendien leidt vasodilatatie ter hoogte van het splanchnische gebied tot een toename van de portale druk.



Figuur 4. Werkingsmechanisme van prostacycline-analogen, fosfodiësterase-5 inhibitoren en endotheline-1 receptor antagonisten. Naar Benza RL, Park MH, Keogh A et al. Management of pulmonary arterial hypertension with a focus on combination therapies. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(5):437-446.

PROSTACYCLINE-ANALOGEN

Prostacycline-analogen zoals epoprostenol (Flolan®) activeren de prostacyclinereceptor pathway (IP-receptor) wat leidt tot gladde spiercel (SMC) relaxatie, inhibitie van SMC proliferatie en plaatjesactiviteit via cyclisch adenosine monofosfaat (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) (28) (zie figuur 4). Epoprostenol werkt sterk dilaterend op zowel de pulmonale als systemische circulatie en geeft bijgevolg een daling van de mPAP en PVR (1;2;4;8;29;30). Studies beschrijven een toename in 6-MWT wandelafstand en overleving (8). Het gebruik van prostacycline-analogen wordt echter beperkt door enkele nadelen qua gebruiksgemak en bijwerkingen. Gezien het korte halfleven (< 6 minuten) wordt epoprostenol via een continu intraveneus infuus toegediend. Hierbij heeft men tevens risico op infecties en sepsis (1;2;4;5;8). Belangrijke nevenwerkingen betreffen een verminderde hepatische functie en hiermee gepaard een klinische deterioratie, alsook splenomegalie, hypersplenisme, een toename van de portale hypertensie en trombocytopenie (1;5). Epoprostenol wordt voornamelijk gebruikt bij patiënten met ernstige primaire PAH en rechter hartfalen. Meest frequent wordt het aangewend als ‘rescue’ therapie bij ernstige PPHT.

Iloprost (Ventavis®) vertegenwoordigt een alternatief voor epoprostenol. De iets langere halfwaardetijd (20 minuten) maakt het mogelijk deze therapie via inhalatie toe te dienen (2;8). Dit heeft eveneens als voordeel dat de medicatie direct inwerkt ter hoogte van de longen en minder

aanleiding geeft tot bijwerkingen. Een toename in inspanningstolerantie en een verbeterde hemodynamica werden bestudeerd (5;8). In combinatie met een endotheline-1 receptor antagonist leidt deze inhalatietherapie tot een verlengde overleving (1). Het 6 tot 9 maal toedienen per dag maakt deze therapie oncomfortabel wat kan leiden tot verminderde compliance. Hoofdpijn, hoesten en flushing werden erkend als bijwerking (8).

ENDOTHELIN-1 RECEPTOR ANTAGONISTEN

Bij de endotheline-1 receptor antagonist onderscheidt men de niet-selectieve endotheline-1_{A+B} receptor antagonist (bosentan) en de selectieve endotheline-1_A receptor antagonist (ambrisentan).

Endotheline-1_{A+B} receptor antagonist, bosentan (Tracleer®), blokkeren de ET-1 pathway, die normaliter leidt tot vasoconstrictie, SMC proliferatie en fibrose (28) (zie figuur 4). Deze middelen hebben een bewezen gunstig effect op de hemodynamica, inspanningstolerantie, functionele status en overleving en verlagen het risico op progressie (31). Een sterk voordeel van deze medicatie is de orale toedieningswijze (4;5;8). Dit maakt bosentan de meest comfortabele therapie. Voorlopig werden nog geen grote nevenwerkingen geobserveerd tijdens experimenten. Als deze observaties ook in RCT's worden bevonden, dan toont bosentan grote voordelen ten opzichte van de reeds beschikbare prostacycline-analogen, die belangrijke nadelen tonen wat betreft invasiviteit. Men start bosentan met een dosis van 62,5 mg en drijft deze in 4 weken op tot 125 mg wanneer deze medicatie goed verdragen wordt (8). Bij 10-12% van de patiënten met bosentan therapie toont het bloedonderzoek een sterke stijging van de transaminasen (4;5;8). Bosentan kan een nadelig effect op de lever hebben gezien het gemetaboliseerd wordt door het P450-enzymstelsel. Tegelijk wordt de werking van orale contraceptiva verminderd, waardoor aanvullende maatregelen noodzakelijk zijn. Daarenboven blijkt bosentan teratogeen in dierstudies. Glyburide en cyclosporine vormen contra-indicaties (8). Zoals eerder vermeld, ontbreken lange termijn studies die het effect van bosentan bij specifiek patiënten met PPHT analyseren. De informatie verzameld uit case reports wordt weergegeven in figuur 5.

Table 1 Bosentan therapy in patients with portopulmonary hypertension

Reference	n	Child-Pugh	NYHA f.c.	Age	Outcome
Hoepfer <i>et al.</i> [71]	11	A	III-IV	41-66	6-min walking distance ↑ (from 310 ± 102 m at baseline to 388 ± 81 after 1 year) Peak oxygen uptake ↑ Pulmonary vascular resistance ↓ Cardiac index ↑ 6 patients improved by one functional class
Kuntzen <i>et al.</i> [73]	1	B	IV	42	Good tolerability; no evidence of drug-related liver injury 6-min walking distance ↑ (from 0 m to 590 m after 6 month) Pulmonary arterial pressure ↓ Pulmonary vascular resistance ↓ Plasma B-type natriuretic peptide ↓ Good tolerability; no evidence of drug-related liver injury, decrease in hepatic aminotransferase levels Patient resumed full-time working capacity
Hinterhuber <i>et al.</i> [72]	1	A	n.a.	47	Pulmonary arterial pressure ↓ Pulmonary vascular resistance ↓ Hepatic venous portal pressure gradient ↓ Good tolerability, no remarkable side-effects; slight increase in hepatic aminotransferase levels
Halank <i>et al.</i> [74]	1	A	III	66	6-min walking distance ↑ (from 360 m to 450 m after 5 month) Pulmonary arterial pressure ↓ Pulmonary vascular resistance ↓ Cardiac index ↑ Peak oxygen uptake ↑
Grander <i>et al.</i> [76]	1	B	IIIb-IVa	76	No change in liver function or aminotransferase levels 6-min walking distance ↑ (from 300 m to 480 m after 2 weeks and to 540 m after 14 weeks) Plasma B-type natriuretic peptide ↓ Hepatic aminotransferase levels ↓ Pulmonary arterial pressure ↓ No adverse events
Clift <i>et al.</i> [77]	1	post-OLT	IV	47	Rapid improvement of pulmonary haemodynamics

NA, not available; NYHA f.c., New York Heart Association functional class; OLT, orthotopic liver transplantation.

Figuur 5. *Effecten van bosentan therapie bij patiënten met PPHT. Naar Neuhofer W, Gulberg V, Gerbes AL. Endothelin and endothelin receptor antagonism in portopulmonary hypertension. Eur J Clin Invest 2006 Sep;36 Suppl 3:54-61.*

Recent werd het effect van therapie met de selectieve endotheline-1_A receptor antagonist ambrisentan (Volibris®) bij patiënten met PPHT geëvalueerd. In deze observationele studie werd aangetoond dat patiënten met matige tot ernstige PPHT succesvol behandeld kunnen worden met ambrisentan monotherapie (5 tot 10 mg per dag). Ambrisentan therapie heeft een gunstig effect op de hemodynamica. Een geval van succesvolle LTx na behandeling met ambrisentan werd beschreven. In tegenstelling tot bosentan werden geen nadelige effecten op de leverfunctie gedocumenteerd. Daarnaast moet ambrisentan slechts 1 maal daags ingenomen worden, wat de therapietrouw ten goede komt (32).

FOSFODIËSTERASE-5 INHIBITOREN

Fosfodiësterase-5 inhibitoren zoals sildenafil (Viagra®, Revatio®) inhiberen de PDE-5-gemedieerde afbraak van cyclisch guanosine monofosfaat (cyclic guanosine monophosphate, cGMP). Dit leidt tot

NO-gemedieerde vasodilatatie, met daarnaast ook antiproliferatieve effecten (1;28) (zie figuur 4). Uit case reports (specifiek PPHT) blijkt dat therapie met sildenafil resulteert in een afname van PVR en pulmonale druk, alsook een toename in 6-MWT wandelafstand (2;8). Hoofdpijn en epistaxis worden soms gerapporteerd als bijwerking (8).

STIKSTOFMONOXIDE

Inhalatie van NO, met als gevolg sterke vasodilatatie, is zeer effectief als behandeling van acute opstoten van PPHT. Het is echter zeer duur, waardoor het gebruik beperkt wordt. Stikstofmonoxide wordt voornamelijk aangewend tijdens chirurgische ingrepen (33).

COMBINATIETHERAPIE

Deze vasodilaterende therapieën kunnen ook onderling gecombineerd worden. Hierbij moet men echter oplettend zijn voor interacties (8). Bosentan induceert bijvoorbeeld CYP3A4 waardoor andere medicatie, bijvoorbeeld sildenafil, sneller gemetaboliseerd wordt. Anderzijds werkt sildenafil CYP3A4-inhiberend waardoor het effect van bosentan versterkt wordt. Zo kunnen ook additieve of zelfs synergistische effecten optreden. Verder inhibeert ET-1 NO-productie, zodat ET-1-receptor antagonisteneveneens leiden tot een toegenomen relaxerend effect van NO (28). Meer studies wat betreft effectiviteit en veiligheid zijn nodig.

Voor een samenvattend overzicht van de eigenschappen van de behandelingsmogelijkheden wordt verwezen naar figuur 6.

LEVERTRANSPLANTATIE

Levertransplantatie is mogelijks een behandeling voor PPHT. Een succesvolle transplantatie bij patiënten met PPHT kan de PAH verbeteren of zelfs normaliseren (4). De aanwezigheid van PPHT verhoogt daarentegen sterk het risico op perioperatieve morbiditeit en mortaliteit. Deze kans op mortaliteit wordt bepaald door de mPAP en PVR (1) (zie 'Prevalentie en prognose' voor mortaliteitscijfers). Matige tot ernstige PPHT (mPAP > 35 mmHg) moet eerst onder controle gebracht worden met vaatverwijdende therapie om een eventuele LTx mogelijk te maken. Studies tot nu beschouwen enkel patiënten met milde tot matige PPHT als kandidaten voor orale vaatverwijdende therapie, terwijl patiënten met ernstige PPHT meer agressief behandeld worden met parenterale prostacycline-analogen. Deze therapie kent echter belangrijke bijwerkingen en is invasief, wat deze therapie oncomfortabel maakt voor de patiënt. In dit kader wil men in het UZ Gent aantonen, aan de hand van een case studie met 7 PPHT-patiënten, dat ook patiënten met ernstige PPHT doeltreffend en op een meer comfortabele manier kunnen behandeld worden met orale PDE-5 inhibitoren en/of endotheline-1_{A+B} receptor antagonisteneveneens als brug naar LTx. Voor de uitwerking van het ziekteverloop

en –evolutie na instellen van deze orale therapie wordt verwezen naar ‘Extra: uitwerking van 7 patiënten met PPHT’.

PEROPERATIEVE AANPAK

Momenteel tracht men via het peroperatief voorzien van prostacycline-analogen en NO-therapie een LTx bij patiënten met PPHT mogelijk te maken (12;33). Tijdens de LTx wordt transoesofageale echocardiografie verricht teneinde de volume status te evalueren.

Het is belangrijk te weten dat elke complicatie per- en postoperatief kan leiden tot ongecontroleerde PPHT. Hypothermie, hypoxie, acidose, hypercapnie, elektrolytstoornissen en hypo- en hypervolemie tijdens LTx moeten vermeden worden, aangezien deze kunnen bijdragen tot een acute toename van de pulmonale druk en hemodynamische instabiliteit te wijten aan rechter hartfalen (12).

FOLLOW-UP

De vaatverwijdende therapie wordt verdergezet tot de pulmonale hypertensie verdwenen is tijdens de follow-up. Indien mogelijk kan de dosis verminderd worden. Een verergering van de PPHT en hartfalen is in deze fase echter niet volkomen onmogelijk. Elke 3 maanden ondergaat men een echocardiografie, met of zonder RHC. Daarnaast wordt een 6-MWT gepland. Dit onderzoek levert belangrijke prognostische informatie en weerspiegelt de functionele status van de patiënt (12).

Eigenschappen van behandelingsmogelijkheden voor portopulmonale hypertensie.

<i>Naam medicatie</i>	<i>Klasse</i>	<i>Toedieningsweg</i>	<i>Dosis</i>	<i>Frequentie</i>	<i>Nevenwerkingen</i>
Epoprostenol (Flolan®)	Prostacycline-analoog	Intraveneus (IV)	Start 1-2 ng/kg/min IV en titreer tot effect of nevenwerkingen	Continu IV	Infecties, sepsis, verminderde hepatische functie, splenomegalie, hypersplenisme, trombocytopenie, diarree, flushing, hoofdpijn, nausea
Iloprost (Ventavis®)	Prostacycline-analoog	Inhalatie	2,5 en 5 mcg	6-9 inhalaties overdag	Hoofdpijn, hoesten, flushing
Bosentan (Tracleer®)	Endotheline-1 _{A+B} receptor antagonist	Per os (PO)	Start 62,5 mg, opdrijven tot 125 mg	2x/dag	Hoofdpijn, perifeer oedeem, nasale congestie, stijging transaminasen
Ambrisentan (Volibris®)	Endotheline-1 _A receptor-antagonist	PO	Start 5 mg, opdrijven tot 10 mg	1x/dag	Hoofdpijn, vochtretentie, oedeem
Sildenafil (Revatio®)	Fosfodiësterase-5 inhibitor	PO	20 mg	3x/dag	Hoofdpijn, epistaxis, flushing, diarree

Figuur 6. Eigenschappen van behandelingsmogelijkheden voor portopulmonale hypertensie. Aangepast uit Park MH. *Advances in diagnosis and treatment in patients with pulmonary arterial hypertension. Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71(2):205-213.

METHODOLOGIE

LITERATUURSTUDIE

Voor het schrijven van een thesis is een uitgebreide literatuurstudie essentieel. De databanken PubMed en Web of Science werden meermaals geraadpleegd tussen augustus 2010 en februari 2012. Op deze manier werden eveneens de meest recente artikels gelezen. Volgende MESH-termen werden onderling gecombineerd: ‘*Hypertension, Pulmonary*’, ‘*Hypertension, Portal*’, ‘*Liver Cirrhosis*’, ‘*Liver Diseases*’, ‘*Liver Transplantation*’, ‘*Heart Failure*’, ‘*Catheterization, Swan-Ganz*’, ‘*Echocardiography*’, ‘*Vasodilator Agents*’, ‘*Epoprostenol*’, ‘*Iloprost*’. Aangevuld met volgende zoektermen werd de uiteindelijke referentielijst bekomen: ‘*portopulmonary hypertension*’, ‘*six minute walk test*’, ‘*treatment*’, ‘*sildenafil*’, ‘*bosentan*’, ‘*outcome*’, ‘*liver transplant recipients*’. Verwante en geciteerde artikels werden nagekeken. In deze scriptie wordt verwezen naar originele studies, reviews, case reports, editorials en symposia. Bij het opzoeken van de literatuur werd steeds eerst het abstract gelezen om de niet-relevante artikels weg te filteren. Bovendien werd de Impact Factor van elk tijdschrift opgezocht. Daarnaast werd de site ‘Up To Date’ geraadpleegd. Voor de uiteindelijke lijst van artikels wordt verwezen naar ‘Referenties’.

PATIËNTEN

Voor deze scriptie werden 152 levertransplantatie kandidaten retrospectief geanalyseerd aan de hand van gegevens uit hun medisch dossier (elektronisch patiëntendossier, EPD). In de periode van 1 januari 2005 tot en met 31 december 2010 werden 371 patiënten geëvalueerd voor LTx. Zesenzeventig patiënten werden van de wachtlijst geschrapt of overleden in deze tijdsspanne. Van de resterende 295 levertransplantatie kandidaten waren er 26 min-18-jarigen. Deze werden geëxcludeerd uit de studie. Meerdere redo-LTx's, revisies en de afwezigheid van een adequate preoperatieve evaluatie, meer specifiek een preoperatieve transthoracale echocardiografie, werden eveneens beschouwd als exclusiecriteria. Patiënten met PPHT werden, gezien de focus van deze scriptie, geïnccludeerd in deze studie, ook al ondergingen ze geen LTx.

Van deze patiënten waren er 100 mannen en 52 vrouwen. De gemiddelde leeftijd was 58 jaar (standaarddeviatie: 11 jaar, range: 22 tot 73 jaar). De voornaamste etiologie van het leverlijden was alcoholische cirrose (43%). Voor een meer gedetailleerde beschrijving van de karakteristieken van de patiëntenpopulatie wordt verwezen naar tabellen 1 en 2.

Tabel 1. Beschrijvende statistiek: karakteristieken van de patiëntenpopulatie.

	Totaal (n=152)	Groep 1 Echte PPHT (n=7)	Groep 2 Valse PPHT (n=25)	Groep 3 Geen PPHT (n=120)
Geslacht				
<i>man</i>	100 (66%)	6 (86%)	13 (52%)	81 (67%)
<i>vrouw</i>	52 (34%)	1 (14%)	12 (48%)	39 (33%)
Leeftijd heden (j)	58 (22-73)	49 (31-58)	59 (27-69)	58 (22-73)
Leeftijd LTx (j)	56 (22-72)	44 (29-57)	58 (26-69)	56 (22-73)
Bilirubine (mg/dL)	4,3 (0,3-37,1)	1,9 (1,0-4,2)	4,6 (0,3-21,3)	4,4 (0,3-37,1)
Creatinine (mg/dL)	1,1 (0,5-6,7)	0,9 (0,8-1,1)	1,2 (0,5-3,8)	1 (0,5-6,6)
Albumine (g/dL)	3,4 (1,5-5,2)	3,6 (2,9-4,5)	3,3 (2,1-4,6)	3,4 (1,5-5,2)
Protrombinetijd (%)	61 (13-111)	74 (65-88)	58 (37-91)	62 (13-111)
INR	1,6 (1,0-6,3)	1,2 (1,1-1,4)	1,5 (1,1-2,2)	1,6 (1,0-6,3)
Ascites				
<i>ja</i>	88 (58%)	1 (14%)	14 (56%)	73 (61%)
<i>nee</i>	64 (42%)	6 (86%)	11 (44%)	47 (39%)
Encephalopathie				
<i>ja</i>	40 (26%)	1 (14%)	8 (32%)	31 (26%)
<i>nee</i>	112(74%)	6 (86%)	17 (68%)	89 (74%)
Varices				
<i>ja</i>	74 (49%)	2 (29%)	14 (56%)	58 (48%)
<i>nee</i>	78 (51%)	5 (71%)	11 (44%)	62 (52%)
MELD	17 (6-38)	10 (8-12)	18 (8-28)	17 (6-38)
Child-Pugh	9 (4-13)	7 (5-8)	9 (5-13)	9 (4-12)
sPAP echo (mmHg)	33 (12-78)	62 (39-78)	45 (39-31)	28 (12-39)
OPMERKING. Gemiddelden (range) of aantal (percentage). Groep 1 omvat patiënten met sPAP > 38 mmHg op echocardiografie met PPHT tijdens rechter hart catheterisatie. Groep 2 omvat patiënten met sPAP > 38 mmHg op echocardiografie zonder PPHT tijdens rechter hart catheterisatie. Groep 3 omvat patiënten met sPAP < 38 mmHg op echocardiografie zonder PPHT tijdens rechter hart catheterisatie.				

Alle studiepatiënten kregen een of meerdere transthoracale echocardiografieën, preoperatief en eventueel postoperatief en tijdens de follow-up fase. Conform het beleid in het UZ Gent werd eveneens een RHC verricht wanneer de sPAP op echocardiografie hoger dan 30 mmHg bleek te zijn, dit om de diagnose van PPHT te bevestigen of uit te sluiten.

Voor de analyse van transthoracale echocardiografie als screeningsonderzoek naar de aanwezigheid van PPHT worden idealiter de pulmonale drukmetingen, zoals bekomen tijdens dit onderzoek, vergeleken met de hemodynamische gegevens zoals gemeten tijdens RHC. Aangezien patiënten met een sPAP lager dan 30 mmHg geen catheterisatie ondergaan, waren er een aantal missings. Hiervoor werd gecorrigeerd aan de hand van hemodynamische gegevens gemeten tijdens de LTx zelf, meer specifiek na inductie van algemene anesthesie en vóór abdominale incisie. Aangezien men dit verzamelen van data in verschillende settings zou kunnen aanzien als een negatief punt van de studie, werd hieraan tegemoet gekomen door een tijdsspanne tussen het moment van echocardiografie en LTx

van maximaal 3 maanden te verzekeren. Bijgevolg is de analyse van detectie van PPHT aan de hand van transthoracale echocardiografie gebaseerd op de gegevens van 152 patiënten, waarvan in 98 gevallen de echocardiografische metingen vergeleken werden met gegevens gemeten tijdens LTx, in 39 gevallen tijdens preoperatieve catheterisatie en tijdens LTx en in 15 gevallen enkel tijdens preoperatieve catheterisatie.

Tabel 2. Beschrijvende statistiek: etiologie van leverlijden en hepatocellulair carcinoom (HCC).

	Totaal (n=152)	Groep 1 Echte PPHT (n=7)	Groep 2 Valse PPHT (n=25)	Groep 3 Geen PPHT (n=120)
Etiologie				
<i>ethyl</i>	65 (43%)	5 (72%)	12 (48%)	48 (40%)
<i>hepatitis C</i>	20 (13%)		5 (20%)	15 (13%)
<i>NASH</i>	11 (7%)	1 (14%)	2 (8%)	8 (7%)
<i>polycystose</i>	8 (5%)		1 (4%)	7 (6%)
<i>PSC</i>	10 (7%)			10 (8%)
<i>hepatitis B</i>	9 (6%)		2 (8%)	7 (6%)
<i>PBC</i>	5 (3%)			5 (4%)
<i>farmaca</i>	3 (2%)			3 (3%)
<i>auto-immuun</i>	1 (1%)		1 (4%)	
<i>hepatitis</i>				
<i>hemochromatose</i>	1 (1%)			1 (1%)
<i>andere</i>	19 (12%)	1 (14%)	2 (8%)	16 (13%)
HCC				
<i>ja</i>	44 (29%)	2 (29%)	7 (28%)	35 (29%)
<i>nee</i>	108 (71%)	5 (71%)	18 (72%)	85 (71%)

OPMERKING. Aantal (percentage). Groep 1 omvat patiënten met sPAP > 38 mmHg op echocardiografie met PPHT tijdens rechter hart catheterisatie. Groep 2 omvat patiënten met sPAP > 38 mmHg op echocardiografie zonder PPHT tijdens rechter hart catheterisatie. Groep 3 omvat patiënten met sPAP < 38 mmHg op echocardiografie zonder PPHT tijdens rechter hart catheterisatie. Afkortingen: NASH, niet-alcoholische steatohepatitis; PSC, primaire scleroserende cholangitis; PBC, primaire biliaire cirrose.

HEMODYNAMISCHE METINGEN

RECHTER HART CATHETERISATIE (RHC) TIJDENS PREOPERATIEVE EVALUATIE

Tijdens een RHC werd een catheter in de vena jugularis geplaatst onder lokale anesthesie. Met behulp van een Swan-Ganz catheter werden volgende hemodynamische metingen verricht: sPAP, diastolische arteria pulmonalis druk (diastolic pulmonary artery pressure, dPAP), mPAP, gemiddelde rechter atrium druk (mean right atrial pressure, mRAP) en PCWP. Daarnaast werd het hartdebiet bepaald en de pulmonale vaatweerstand berekend ($PVR = (mPAP - PCWP) \times 80 / CO$). De diagnose PPHT werd gesteld bij een mPAP hoger dan 25 mmHg, geassocieerd met een PCWP lager dan 15 mmHg en een PVR hoger dan 240 dynes.s.cm⁻⁵.

HEMODYNAMISCHE METINGEN OP TIJDSTIP VAN LEVERTRANSPLANTATIE

Tijdens de levertransplantaties werden de hemodynamische metingen verricht op een manier analoog zoals beschreven bij de rechter hart catheterisaties. De metingen na algemene anesthesie en vóór abdominale incisie werden hierbij in de analyse opgenomen.

DOPPLER ECHOCARDIOGRAFIE TIJDENS PREOPERATIEVE EVALUATIE

Alle patiënten werden geëvalueerd met behulp van transthoracale Doppler echocardiografie (GE Vivid 7, General Electric Company, GE Healthcare, Wauwatosa, Wisconsin). De systolische arteria pulmonalis druk werd ingeschat met behulp van de formule: systolische arteria pulmonalis druk = tricuspidalis insufficiëntie gradiënt + gemiddelde rechter atrium druk (sPAP = TI + mRAP).

STATISTISCHE ANALYSE

Nadat alle nodige gegevens uit het EPD manueel in een database werden geplaatst, werden deze geanalyseerd met behulp van het statistisch programma SPSS versie 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Alvorens de passende statistische test uit te voeren werd steeds nagegaan of de variabele een normale of niet-normale verdeling kent met behulp van de Shapiro-Wilk normaliteitstest. Volgende statistische testen werden uitgevoerd: one-way ANOVA, Kruskal-Wallis, Chi Kwadraattest en Pearson correlatietest. Indien nodig werd een post-hoc test (Bonferroni) uitgevoerd. Testresultaten werden als significant beschouwd wanneer de P-waarde $\leq 0,05$.

De ‘ideale’ cutoff-waarde sPAP op echocardiografie waarbij verwezen wordt voor RHC werd bepaald aan de hand van een Receiver Operating Characteristic-curve (ROC-curve). Ook deze ROC-analyse werd uitgevoerd met behulp van het statistisch programma SPSS 19.0.

De accuraatheid van echocardiografie als screeningsonderzoek werd bepaald na het berekenen van het aantal terecht positieven, terecht negatieven, vals positieven en vals negatieven en het berekenen van de sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief predictieve waarden, positieve likelihood ratio en accuraatheid. Deze analyse werd uitgevoerd bij verschillende cutoff-waarden: 30, 35, 38, 40, 45 en 50 mmHg.

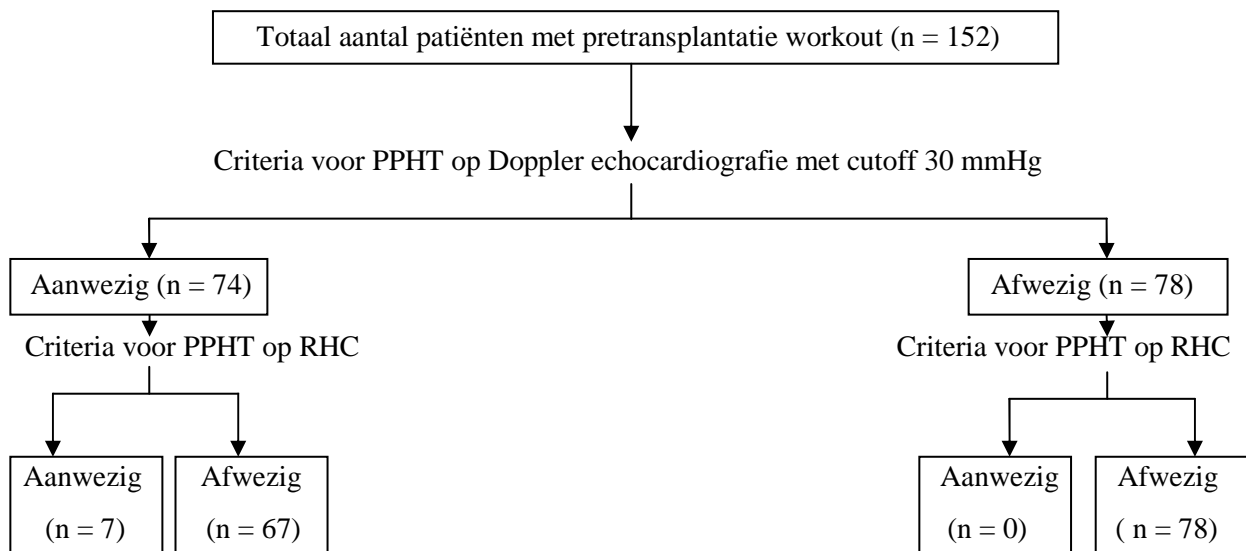
ETHISCH COMITÉ

Alvorens het retrospectief onderzoek op te starten werd dit voorgelegd aan het Ethisch Comité. Dit project werd goedgekeurd, mits het vragen van ‘informed consent’ aan de overlevende patiënten. Een brief met beschrijving van de studie, wijze van gegevensverzameling en –verwerking en ‘informed consent’ bij elke consultatie aan de desbetreffende patiënt meegegeven (zie bijlage 1).

RESULTATEN

ANALYSE VAN DE ACTUELE CUTOFF-WAARDE

Momenteel wordt een cutoff sPAP van 30 mmHg gehanteerd, waarbij nadien verwezen wordt voor RHC. Concreet werd voor deze analyse het aantal terecht positieven en negatieven (TP en TN) en vals positieven en negatieven (FP en FN) bepaald. Patiënten met een sPAP hoger dan 30 mmHg gemeten tijdens echocardiografie en een mPAP hoger dan 25 mmHg en een PCWP lager dan 15 mmHg gemeten tijdens RHC werden beschouwd als TP. Patiënten met een sPAP hoger dan 30 mmHg gemeten tijdens echocardiografie die niet voldeden aan de criteria voor PPHT tijdens RHC werden beschouwd als FP. Patiënten wie zowel niet voldeden aan de criteria tijdens echocardiografie als tijdens RHC werden geclassificeerd als TN. Patiënten met een sPAP lager dan 30 mmHg, die echter wel voldeden aan de criteria voor PPHT tijdens RHC, werden aanzien als FN. Het aantal TP, TN, FP en FN bedroeg respectievelijk 7, 78, 67 en 0. Gebruikmakend van de cutoff sPAP 30 mmHg ziet de distributie van de patiënten eruit zoals weergegeven in figuur 7. Aan de hand van het aantal TP kan men een prevalentie van PPHT in deze patiëntenpopulatie afleiden van 4,6% (7/152). Een overzicht van de individuele karakteristieken van de 7 patiënten met PPHT is weergegeven in tabel 3. Voor een overzicht van de sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief predictieve waarde, positieve likelihood ratio en accuraatheid van de cutoff sPAP 30 mmHg wordt verwezen naar tabel 4. Aangezien de cutoff van 30 mmHg een hoog aantal vals positieven kent, wordt hierna een betere cutoff bepaald.



Figuur 7. Distributie van de patiënten naargelang Doppler echocardiografie en rechter hart catheterisatie resultaten, gebruikmakend van de cutoff sPAP 30 mmHg. *OPMERKING.* Afkortingen: PPHT, portopulmonale hypertensie; RHC, rechter hart catheterisatie.

Tabel 3. Individuele karakteristieken van de 7 patiënten met echte portopulmonale hypertensie.

Patiënt	Leeftijd Tx (j)	Geslacht	sPAP (mmHg)	mPAP (mmHg)	PCWP (mmHg)	PVR (dynes.s.cm ⁻⁵)	CO (L/min)	CI (L/min/m ²)	Tx	Tijd op wachtlijst (d)	Outcome (< 90 d)	Outcome (> 90 d)
1	28	man	57	34	15	391	6,9	4,4	ja	315	levend	levend
2	47	man	73	58	13	678	7,4	3,4	ja	missing	levend	levend
3	56	man	54	37	12	300	6,5	3,2	ja	422	dood	dood
4	NVT	man	65	34	9	313	6,4	9,2	nee	NVT	NVT	NVT
5	NVT	vrouw	39	47	7	582	5,5	3,3	nee	NVT	NVT	NVT
6	NVT	man	66	61	15	823	4,5	2,3	nee	NVT	NVT	NVT
7	NVT	man	78	57	7	752	5,2	2,6	nee	NVT	NVT	NVT

Afkortingen: sPAP, systolic pulmonary artery pressure; mPAP, mean pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; CO, cardiac output; CI, cardiac index; Tx, transplantation; NVT, niet van toepassing.

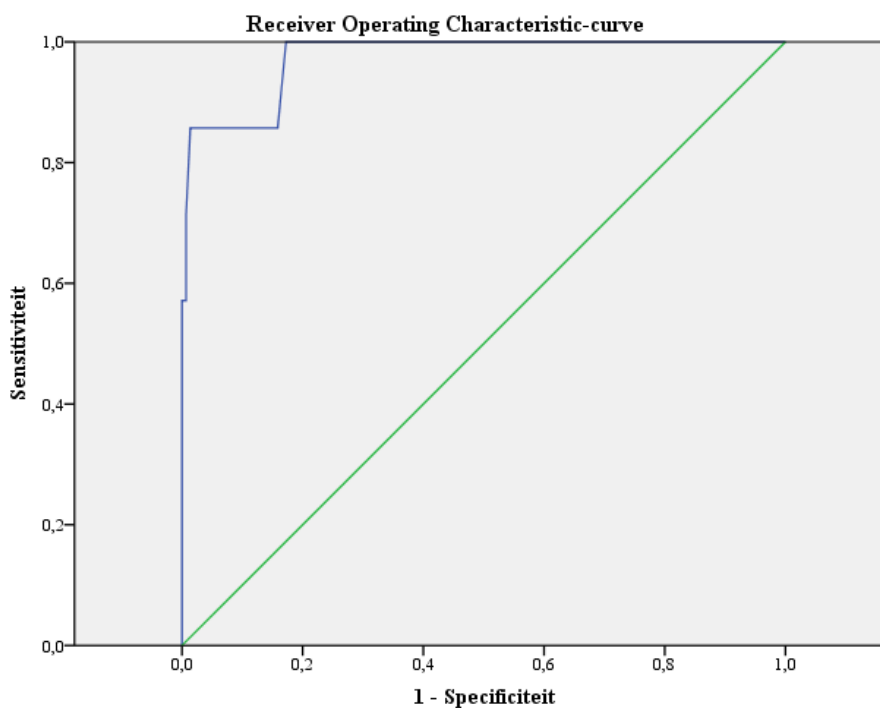
Tabel 4. Analyse van Doppler echocardiografie naargelang cutoff-waarde.

sPAP	30 mmHg	35 mmHg	38 mmHg	40 mmHg	45 mmHg	50 mmHg
<i>Sensitiviteit</i>	100%	100%	100%	86%	86%	86%
<i>Specificiteit</i>	54%	70%	82%	84%	92%	95%
<i>Positief predictieve waarde</i>	10%	14%	22%	21%	33%	46%
<i>Negatief predictieve waarde</i>	100%	100%	100%	99%	99%	99%
<i>Positieve likelihood ratio</i>	2,2	3,3	5,6	5,4	10,8	17,2
<i>Accuraatheid</i>	56%	71%	84%	84%	91%	95%
<i>Prevalentie</i>	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%	4,6%

OPMERKING. Sensitiviteit = TP/TP+FN; Specificiteit = TN/TN+FP; Positief predictieve waarde = TP/TP+FP; Negatief predictieve waarde = TN/TN+FN; Positieve likelihood ratio = sensitiviteit/1-specificiteit; Accuraatheid = TP+TN/TP+TN+FN+FP. Afkortingen: TP = terecht positieven; FN: vals negatieven; TN: terecht negatieven; FP: vals positieven.

BEPALEN VAN DE 'IDEALE' CUTOFF-WAARDE

De 'ideale' cutoff met maximale sensitiviteit, specificiteit en een 100% negatief predictieve waarde werd bepaald met behulp van een ROC-curve. In deze curve wordt de sensitiviteit uitgezet tegenover 1-specificiteit. De oppervlakte onder de curve is een maat voor de accuraatheid van een bepaalde cutoff bij een test, waarbij een waarde 1 overeenstemt met de perfecte cutoff. Analyse van de ROC-curve toonde 38 mmHg aan als 'ideale' cutoff (zie figuur 8). Deze cutoff gaat gepaard met een oppervlakte onder de curve van 0,974, een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 82%.



Figuur 8. Receiver Operating Curve.

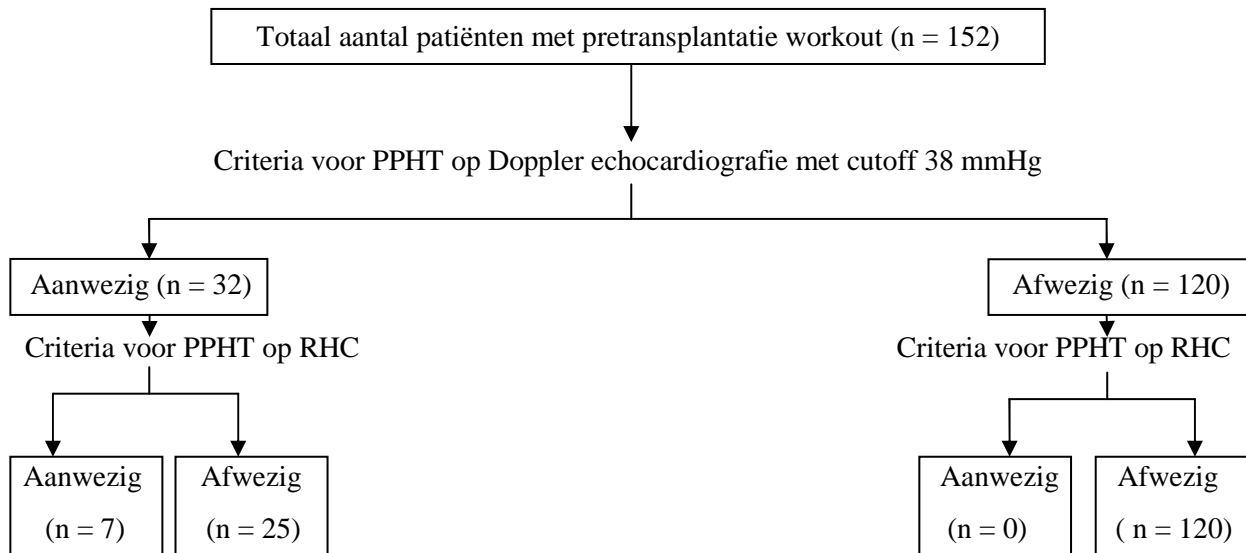
ANALYSE VAN DE 'IDEALE' CUTOFF-WAARDE

Net zoals bij de analyse van de actuele cutoff werd ook voor de 'ideale' cutoff van 38 mmHg het aantal TP, TN, FP en FN bepaald (zie tabel 5). Zeer belangrijk is de afwezigheid van FN: er zouden met andere woorden geen patiënten met PPHT gemist worden tijdens preoperatieve evaluatie. Gebruikmakend van de berekende 'ideale' cutoff sPAP 38 mmHg zou de distributie van de patiënten eruitzien zoals weergegeven in figuur 9. Voor een overzicht van de geassocieerde sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief predictieve waarde, positieve likelihood ratio en accuraatheid wordt verwezen naar tabel 4.

Tabel 5. Aantal terecht en vals positieven/negatieven bij cutoff 38 mmHg.

	PPHT RHC	Geen PPHT RHC
PPHT echo (> 38 mmHg)	7	25
Geen PPHT echo (\leq 38 mmHg)	0	120

OPMERKING. Afkortingen: PPHT, portopulmonale hypertensie; RHC, rechter hart catheterisatie.



Figuur 9. Distributie van de patiënten naargelang Doppler echocardiografie en rechter hart catheterisatie resultaten, gebruikmakend van de cutoff sPAP 38 mmHg. *OPMERKING:* Afkortingen: PPHT, portopulmonale hypertensie; RHC, rechter hart catheterisatie.

ANALYSE VAN HOGERE CUTOFF-WAARDEN

Ook voor hogere cutoff-waarden zoals 40, 45 en 50 mmHg werd het aantal TP, TN, FP en FN bepaald. Sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief predictieve waarde, positieve likelihood ratio en accuraatheid voor de verschillende cutoff-waarden worden weergegeven in tabel 4. Belangrijk hier is het verlies van de 100% negatief predictieve waarde, die echter wel verzekerd was bij cutoff-waarden tot en met (\leq) 38 mmHg.

ANALYSE VAN HEMODYNAMIEK

Verschillen in hemodynamische parameters tussen de 3 groepen (echte PPHT, valse PPHT en geen PPHT) werden bestudeerd aan de hand van de ANOVA-test voor de mean arterial pressure, cardiac index en cardiac output (normaal verdeeld) en de Kruskal-Wallistest voor de andere variabelen (niet-normaal verdeeld) (zie tabel 6). De gemiddelde waarden voor mPAP en PVR bleken zeer sterk significant verschillend tussen de 3 groepen. Dit reflecteert de belangrijkste hemodynamische verschillen waarop de differentiatie tussen echte en valse PPHT tijdens RHC gebaseerd is (zie 'Literatuuronderzoek - Definitie'). De PCWP is lager in de eerste groep, hoewel dit verschil niet statistisch significant bleek.

Tabel 6. Hemodynamische verschillen bij cutoff 38 mmHg.

	Groep 1 Echte PPHT (n = 7)	Groep 2 Valse PPHT (n = 25)	Groep 3 Geen PPHT (n = 120)	P-waarde
<i>Mean arterial pressure (mmHg)</i>	99 ± 11	89 ± 16	89 ± 13	NS
<i>Cardiac index (L/min/m²)</i>	3,4 ± 0,9	3,5 ± 0,9	4,0 ± 1,0	NS
<i>Cardiac output (L/min)</i>	6,5 ± 1,6	7,0 ± 1,7	7,4 ± 2,1	NS
<i>Mean pulmonary artery pressure (mmHg)</i>	47 ± 16	21 ± 7	18 ± 7	P < 0,0001
<i>Pulmonary capillary wedge pressure (mmHg)</i>	11 ± 4	15 ± 7	13 ± 6	NS
<i>Pulmonary vascular resistance (dynes.s.cm⁻³)</i>	532 ± 242	82 ± 54	84 ± 38	P < 0,0001

OPMERKING. Gemiddelde (standaarddeviatie). Groep 1 omvat patiënten met sPAP > 38 mmHg op echocardiografie met PPHT tijdens rechter hart catheterisatie. Groep 2 omvat patiënten met sPAP > 38 mmHg op echocardiografie zonder PPHT tijdens rechter hart catheterisatie. Groep 3 omvat patiënten met sPAP < 38 mmHg op echocardiografie zonder PPHT tijdens rechter hart catheterisatie. Afkortingen: NS, niet significant.

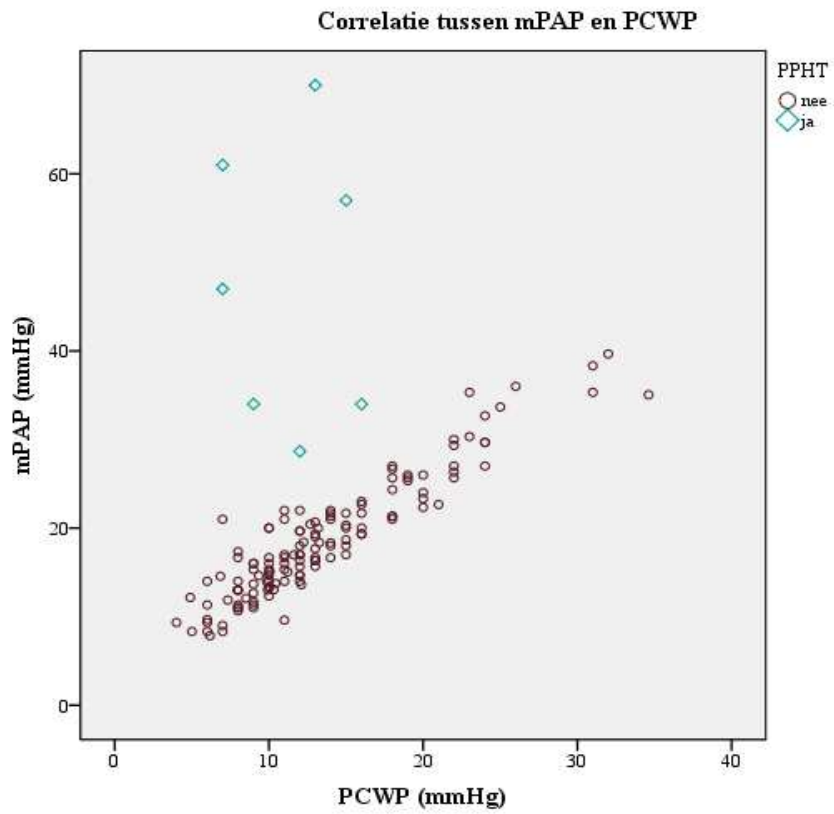
CORRELATIE TUSSEN MPAP EN PCWP

In de groepen valse PPHT en geen PPHT werd een zeer sterk significante correlatie aangetoond tussen de mPAP en PCWP ($r^2 = 0,93$, $P < 0,0001$). In de groep echte PPHT werd geen correlatie tussen de mPAP en PCWP aangetoond ($r^2 = 0,08$, $P = 0,864$) (zie tabel 7). Dit verschil in correlatie tussen de groep 1 versus 2 en 3 representeert een van de belangrijke differentiatiecriteria tussen echte en geen PPHT (zie 'Literatuuronderzoek - Definitie'). In figuur 10 wordt het al dan niet bestaan van een correlatie tussen mPAP en PCWP naargelang de groep grafisch voorgesteld.

Tabel 7. Correlatie tussen mPAP en PCWP.

PPHT			mPAP	PCWP
nee	mPAP	Pearson Correlatie r^2	1	0,930
		P-waarde		<0,0001
	PCWP	Pearson Correlatie r^2	0,930	1
		P-waarde	<0,0001	
ja	mPAP	Pearson Correlatie r^2	1	0,080
		P-waarde		0,864
	PCWP	Pearson Correlatie r^2	0,080	1
		P-waarde	0,864	

OPMERKING. Afkortingen: mPAP, mean pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure.



***Figuur 10.** Scatterdiagram, correlatie tussen mPAP en PCWP afhankelijk van wel/geen portopulmonale hypertensie.*

DISCUSSIE

Zoals eerder vermeld, gaat de aanwezigheid van portopulmonale hypertensie (PPHT) gepaard met een verhoogd risico op per- en postoperatieve morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van rechter hartfalen. Gebaseerd op de resultaten van deze studie komt PPHT bij 4,6% van de patiënten geëvalueerd voor levertransplantatie (LTx) voor. Aangezien de aanwezigheid van PPHT frequent asymptomatisch is, wordt systematische screening aanbevolen. Eerdere studies beschreven het gebruik van transthoracale Doppler echocardiografie als niet-invasieve voorkeurstechiek voor de detectie van PPHT tijdens preoperatieve evaluatie (3).

Momenteel wordt in het UZ Gent een cutoff systolische arteria pulmonalis druk (systolic pulmonary artery pressure, sPAP) - gemeten tijdens echocardiografie - van 30 mmHg gehanteerd, waarbij nadien verwezen wordt voor rechter hart catheterisatie (RHC). Zoals in eerdere studies al aangetoond, kent echocardiografie voor de detectie van PPHT een hoog aantal vals positieven, wat zich vertaalt in een lage positief predictieve waarde. In deze studie werd een positief predictieve waarde van 10% berekend, gebruikmakend van een cutoff van 30 mmHg. Bij patiënten met een sPAP hoger dan 30 mmHg onderscheidt men 2 uitingsvormen van een vals positieve testuitslag. Ten eerste kan bij deze patiënten tijdens RHC een gemiddelde arteria pulmonalis druk (mean pulmonary artery pressure, mPAP) lager dan 25 mmHg geregistreerd worden. Hierbij kan men zich de vraag stellen of de actueel gebruikte cutoff van 30 mmHg accuraat genoeg is. Of het mogelijk is de actuele cutoff te verhogen om het aantal vals positieven te drukken wordt hieronder uitgewerkt. Ten tweede bleek bij een groot aandeel van de vals positieven de mPAP op RHC hoger dan 25 mmHg. In tegenstelling tot echte PPHT was deze verhoogde mPAP geassocieerd met een pulmonale wiggedruk (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) hoger dan 15 mmHg. Met behulp van correlatietesten werd in de groepen valse PPHT en geen PPHT een zeer sterk significante correlatie aangetoond tussen de mPAP en PCWP. In de groep echte PPHT werd geen correlatie tussen de mPAP en PCWP aangetoond. Dit verschil in correlatie tussen de groep 1 versus 2 en 3 representeert een van de belangrijkste differentiatiecriteria tussen echte en geen PPHT. Met behulp van Doppler echocardiografie, waarbij men zich baseert op de geschatte sPAP-waarde voor de detectie van PPHT, kan men met andere woorden niet differentiëren tussen patiënten met een verhoogde pulmonale vasculaire weerstand (pulmonary vascular resistance, PVR) ('echte' PPHT) en patiënten met een normale PVR ('valse' PPHT), waarbij de verhoogde mPAP een gevolg is van het bestaan van een hyperdynamische circulatie. Deze differentiatie tussen echte en valse PPHT is belangrijk aangezien patiënten met een verhoogde mPAP te wijten aan een hyperdynamische circulatie geen verhoogd risico hebben op per- en postoperatieve morbiditeit en mortaliteit, in tegenstelling tot patiënten met echte PPHT. Bijgevolg kan men stellen dat RHC de enige methode is om patiënten met echte PPHT te identificeren (3). In tegenstelling tot zijn lage specificiteit, wat een negatief punt vormt van het gebruik van de cutoff 30

mmHg, kent deze cutoff een maximale sensitiviteit en negatief predictieve waarde. Gebruikmakend van deze cutoff zullen er dus geen patiënten met PPHT gemist worden tijdens de preoperatieve evaluatie. Samengevat kan men het gebruik van echocardiografie met een cutoff van 30 mmHg beschouwen als een uiterst gevoelige en veilige screeningsmethode voor de detectie van PPHT, echter met belangrijke beperkingen qua specificiteit en positief predictieve waarde. In dit kader werd onderzoek verricht naar het bepalen van een nieuwe cutoff-waarde, geassocieerd met een hogere specificiteit, doch een 100% negatief predictieve waarde verzekerend.

Met behulp van een Receiver Operating Characteristic-curve (ROC-curve) analyse werd een 'ideale' cutoff van 38 mmHg bepaald. Een sensitiviteit van 100% garanderend, kan hierbij een specificiteit van 82% verwacht worden. Door de actuele cutoff van 30 mmHg tot 38 mmHg te verhogen kan op een veilige manier het aantal vals positieven teruggedrongen worden. Bij een cutoff-waarde van 30 mmHg ondergingen 74 patiënten een RHC, terwijl indien men een cutoff van 38 mmHg gehanteerd zou hebben slechts 32 patiënten verwezen zouden zijn voor RHC. In tegenstelling tot het gebruik van de cutoff 30 mmHg, waarbij 44% (67/152) van de patiënten ten onrechte verwezen wordt voor RHC, wordt bij het gebruik van de cutoff 38 mmHg slechts 16% (25/152) van de patiënten ten onrechte verwezen voor RHC. Samenvattend kan men stellen dat door het verhogen van de cutoff van 30 naar 38 mmHg het aantal patiënten dat verwezen moet worden voor RHC op een veilige manier gereduceerd kan worden.

In sommige ziekenhuizen worden hogere cutoffs zoals 50 mmHg gebruikt (14;15). Hierbij loopt men echter het risico patiënten met PPHT te missen tijdens de preoperatieve fase. Cotton et al. bepaalden een positief en negatief predictieve waarde van respectievelijk 37,5% en 91,9% bij het gebruik van 50 mmHg als cutoff (15). In deze studie blijkt, in tegenstelling tot de verzekerde 100% negatief predictieve waarde bij cutoff-waarden tot en met 38 mmHg, het verder verhogen van de cutoff-waarde tot 40, 45 of 50 mmHg gepaard te gaan met een bestaand risico op het missen van patiënten met PPHT tijdens preoperatieve evaluatie. Het verhoogde risico op morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van PPHT indachtig, kan men stellen dat het hanteren van cutoff-waarden hoger dan 38 mmHg onverantwoord is. Daarentegen nemen de specificiteit, positief predictieve waarde en accuraatheid toe naarmate men de cutoff verhoogt. Dit voordeel weegt echter niet op tegen het toegenomen risico patiënten met PPHT te missen. Globaal genomen wordt het gebruik van cutoff-waarden hoger dan 38 mmHg dan ook ontraden.

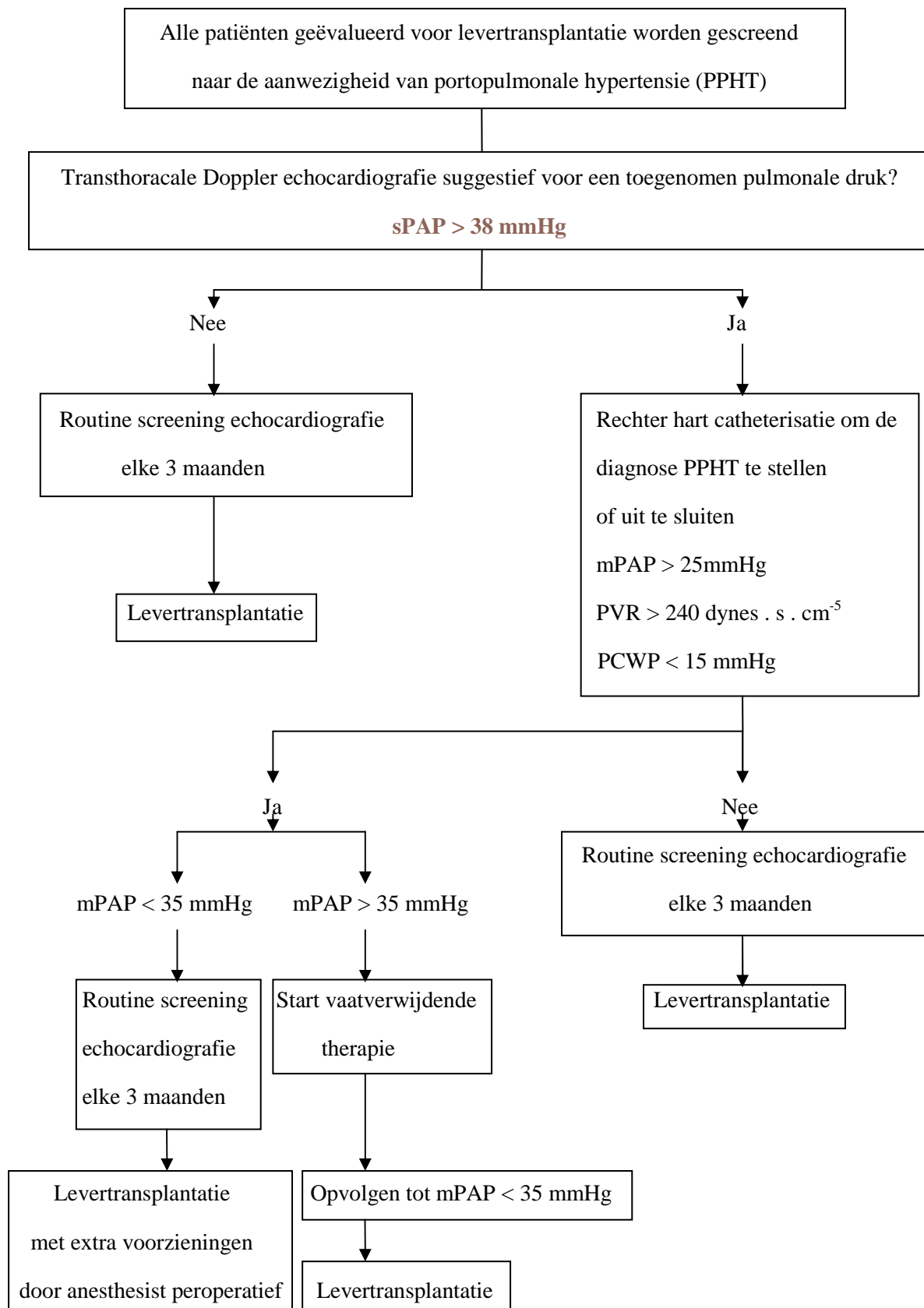
Een ernstig probleem vormt het 'de novo' ontwikkelen van PPHT. Bij deze patiënten wordt tijdens preoperatieve echocardiografie geen PPHT vermoed, hoewel deze peroperatief hoge pulmonale drukken vertonen. Dit wijst op het snel ontwikkelen van PPHT in de tijdsspanne tussen preoperatieve evaluatie en LTx. Eerder werd aangetoond dat PPHT zich kan ontwikkelen in slechts 2 tot 3 maanden

(3). In deze studie werden, door het anticiperend driemaandelijks screenen met echocardiografie, geen patiënten (0%) met 'de novo' PPHT geïdentificeerd.

Naast de analyse van het gebruik van echocardiografie en het bepalen van de 'ideale' cutoff-waarde, werden verschillen in hemodynamische parameters tussen de 3 groepen echte PPHT, valse PPHT en geen PPHT bestudeerd. De gemiddelde waarden voor mPAP en PVR bleken zeer sterk significant verschillend tussen deze 3 groepen. Deze verschillen qua hemodynamische parameters weerspiegelen de diagnostische criteria voor PPHT. De gemiddelde PCWP-waarde is lager in de eerste groep, hoewel dit verschil niet statistisch significant bleek.

CONCLUSIE

Uit dit onderzoek blijkt dat portopulmonale hypertensie (PPHT) voorkomt bij 4,6% van de patiënten geëvalueerd voor levertransplantatie (LTx). Algemeen kan men stellen dat Doppler echocardiografie een zeer gevoelige screening test is voor de detectie van PPHT tijdens preoperatieve evaluatie. De huidig gebruikte cutoff-waarde systolische arteria pulmonalis druk (systolic pulmonary artery pressure, sPAP) van 30 mmHg waarbij verwezen wordt voor rechter hart catheterisatie (RHC) gaat gepaard met een hoog aantal vals positieven, wat zich uit in belangrijke beperkingen wat betreft specificiteit en positief predictieve waarde. In dit kader werd onderzoek verricht naar mogelijkheden om de actuele cutoff aan te passen naar hogere waarden, geassocieerd met een lager aantal vals positieven en een hogere specificiteit, doch een 100% negatief predictieve waarde verzekend. Door de actuele cutoff sPAP van 30 mmHg te verhogen kan het aantal patiënten dat verwezen wordt voor RHC op een veilige manier verlaagd worden. Gebaseerd op de resultaten van deze studie wordt aanbevolen dat patiënten met een sPAP van 35 of zelfs 38 mmHg, zoals gemeten tijdens echocardiografie, verwezen moeten worden voor RHC om de diagnose PPHT uit te sluiten of te bevestigen. Tot slot wordt een voorstel tot aanpassing van het actuele beleid omtrent de detectie van PPHT weergegeven in figuur 11.



Figuur 11. Voorstel tot aanpassing beleid omtrent detectie van portopulmonale hypertensie.

EXTRA: UITWERKING VAN 7 PATIËNTEN MET PORTOPULMONALE HYPERTENSIE

INLEIDING

Momenteel wordt het ondergaan van een levertransplantatie (LTx) voorbehouden voor patiënten met milde tot matige portopulmonale hypertensie (PPHT). Ernstige PPHT wordt aanzien als contra-indicatie voor LTx gezien het verhoogde risico op postoperatieve complicaties en mortaliteit door rechter hartfalen. De PPHT moet daarom eerst onder controle gebracht worden met vaatverwijdende therapie. Studies tot nu beschouwen enkel patiënten met milde tot matige PPHT als kandidaten voor orale vaatverwijdende therapie, terwijl patiënten met ernstige PPHT agressiever behandeld worden met parenterale prostacycline-analogen. Deze therapie kent echter belangrijke bijwerkingen en is invasief, wat deze therapie oncomfortabel maakt voor de patiënt. In dit kader wil men in het UZ Gent aantonen, aan de hand van het beschrijven van ziekteverloop en –evolutie van 7 patiënten, dat ook patiënten met ernstige PPHT doeltreffend en op een meer comfortabele manier kunnen behandeld worden met orale fosfodiësterase-5 (PDE-5) inhibitoren en/of endotheline-1_{A+B} receptor antagonisten als brug naar LTx. Algemeen wordt het gunstige effect van deze orale therapie geïllustreerd aan de hand van een afname in gemiddelde arteria pulmonalis druk (mean pulmonary artery pressure, mPAP), een toename in Six Minute Walk Test (6-MWT) wandelafstand en een verbeterde functionele status, gemeten met behulp van echocardiografie, rechter hart catheterisatie (RHC) en 6-MWT. Voor een grafische voorstelling van de evolutie van de parameters systolische arteria pulmonalis druk (systolic pulmonary artery pressure, sPAP), mPAP, pulmonale vaatweerstand (pulmonary vascular resistance, PVR) en 6-MWT wandelafstand van de 7 PPHT-patiënten wordt respectievelijk verwezen naar de figuren 12, 13, 14 en 15. Uiteraard moet de impact van deze orale vaatverwijdende therapie op de hemodynamica, inspanningscapaciteit, morbiditeit en mortaliteit verder geëvalueerd worden in prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde studies.

Samengevat worden 5 patiënten met ernstige en 2 patiënten met matige PPHT beschreven, behandeld met PDE-5 inhibitoren en/of endotheline-1_{A+B} receptor antagonisten. De gemiddelde pulmonale druk (mPAP), met andere woorden de ernst van PPHT, bleek onder deze therapie af te nemen, waardoor 2 patiënten succesvol getransplanteerd konden worden. Vier andere patiënten worden tot heden nog steeds behandeld met PDE-5 inhibitoren en/of endotheline-1_{A+B} receptor antagonisten. Een andere patiënt stierf aan het ‘de novo’ ontwikkelen van PPHT na LTx ondanks maximale vaatverwijdende therapie.

PATIËNTENCASUSSEN

CASUS 1

Deze 32-jarige man werd gediagnosticeerd met niet-cirrotische portale hypertensie en onderging een portocavale shunt wegens bloedende cardia- en colonvarices. Hij onderging in 2003 een LTx omwille van de aanwezigheid van een hepatocellulair carcinoom. Op dat moment werden tijdens echocardiografie geen verhoogde pulmonale drukken gedetecteerd. Gezien het optreden van complicaties (persisterende galleken en –stricturen ondanks verscheidene dilataties en drainages) werd besloten een tweede LTx te plannen. Verhoogde sPAP-metingen tijdens echocardiografisch onderzoek in november 2006 lieten echter het bestaan van PPHT vermoeden. Rechter hart catheterisatie bevestigde de aanwezigheid van ernstige PPHT (mPAP = 49 mmHg). Sildenafil (Revatio®) werd gestart in een dosis van 2 x 50 mg per dag waarbij de situatie in gunstige zin evolueerde. Aangezien echter de mPAP te hoog bleef (40 mmHg) om een LTx uit te voeren, werd bosentan (Tracleer®) 2 x 125 mg per dag toegevoegd aan het behandelingsschema in april 2007. Met deze combinatietherapie daalde de mPAP tot 34 mmHg in mei 2007. In september 2007 onderging de patiënt een succesvolle LTx zonder cardiopulmonale complicaties. Catheterisatie toonde een gunstige evolutie met deze therapie: de mPAP bedroeg 27 mmHg in augustus 2009. De patiënt is momenteel stabiel met bosentan 2 x 125 mg per dag monotherapie (NYHA II).

CASUS 2

Deze 56-jarige vrouw werd gediagnosticeerd met alcoholische cirrose gecompliceerd door bloedende varices, waarvoor ze een Sugiura-operatie onderging. Bovendien werd de aanwezigheid van een hepatocellulair carcinoom vastgesteld. In 2005 werd tijdens echocardiografie PPHT vermoed. De aanwezigheid van ernstige PPHT (mPAP = 47 mmHg) betekende een contra-indicatie voor LTx. De patiënte vermeldde klachten van atypische pijn op de borst, hoewel myocardischemie werd uitgesloten. In 2006 namen te symptomen toe met het optreden van duizeligheid tijdens inspanning evenals het zien van zwarte vlekken, als tekenen van een toenemende pulmonale hypertensie. Rechter hart catheterisatie in november 2007 wees op progressie van de PPHT (mPAP = 62 mmHg). In dit kader werd bosentan 2 x 125 mg per dag opgestart in april 2008. De PPHT kende een positieve evolutie van ernstig naar matig met deze therapie (mPAP = 38 mmHg, juli 2008). In december 2008 trad echter een nieuwe episode van verhoogde pulmonale druk op. Daarom werd in februari 2009 sildenafil 3 x 20 mg per dag toegevoegd aan het behandelingsschema. De mPAP bleef echter te hoog (44 mmHg) om een LTx te plannen. De klinische status is op heden echter gestabiliseerd. Gezien het hoog-risico karakter van een eventuele LTx (PPHT, HCC en Sugiura in de voorgeschiedenis), werd de patiënte niet op de wachtlijst geplaatst.

CASUS 3

Deze 50-jarige ex-roker met arteriële hypertensie en overgewicht werd gediagnosticeerd met alcoholische cirrose gecompliceerd door bloedende slokdarmvarices. Ernstige PPHT werd vermoed op echocardiografie en bevestigd tijdens RHC in mei 2006 (mPAP = 58 mmHg). Sildenafil 3x25 mg per dag werd opgestart. In december 2006 werd bosentan in een dosis van 2 x 62,5 mg per dag toegevoegd aan het schema, wat later opgedreven werd tot een dosis van 2 x 125 mg dagelijks. Controle catheterisatie in augustus 2007 toonde een mPAP van 29 mmHg. Hoewel de pulmonale druk niet normaliseerde, onderging de patiënt toch een LTx en bleef gespaard van complicaties. Controle RHC 1 jaar na LTx toonde een normale gemiddelde pulmonale druk (mPAP = 19 mmHg). De dosis sildenafil werd eerst afgebouwd tot 3 x 10 mg dagelijks en uiteindelijk beëindigd in augustus 2009. Drie maanden later vermeldde de patiënt een toegenomen dyspnoe (NYHA klasse II-III). Een strikt dieet en frequente fysieke activiteit werden ten strengste aangeraden. Bosentan monotherapie 2 x 125 mg dagelijks werd verdergezet. De gestabiliseerde functionele en hemodynamische status lieten toe de dosis bosentan af te bouwen tot 2 x 62,5 mg vanaf november 2010, om deze uiteindelijk te stoppen in 2011. Echografische controles tonen tot heden normale pulmonale drukken.

CASUS 4

Deze 58-jarige man werd gediagnosticeerd met alcoholische cirrose gepaard met steeds terugkerende episodes van encefalopathie en diabetes mellitus. In juli 2008 werd matige PPHT vastgesteld tijdens catheterisatie (mPAP = 30 mmHg), hoewel de patiënt geen klachten had. In juni 2009 werd tijdens RHC een toename van de mPAP (37 mmHg) geregistreerd. Aangezien de pulmonale circulatie gunstig reageerde op het toedienen van zuurstof ($FiO_2 = 100\%$), bestond er geen absolute contra-indicatie voor het uitvoeren van een LTx. De patiënt onderging een LTx in september 2009. Tijdens de LTx werden mPAP-waarden tussen 37 en 53 mmHg geregistreerd, waarvoor behandeling met iloprost aërosols werd opgestart. De postoperatieve situatie werd echter gecompliceerd door een ernstige abdominale bloeding, die een revisie noodzakelijk maakte. Stikstofmonoxide (NO) ventilatie werd gestart, gezien de verhoogde pulmonale drukken. Tijdens een tweede revisie werd abdominale decompressie uitgevoerd, gezien het optreden van een abdominaal compartiment syndroom. Daar de leverfunctie niet herstelde, onderging de patiënt vier dagen later een nieuwe LTx. Stikstofmonoxide ventilatie werd verdergezet aangezien de mPAP hoog bleef (55 mmHg). Intraveneus epoprostenol (Flolan®) werd opgestart met als doel de pulmonale druk te verlagen. Deze situatie van ongecontroleerde PPHT, te wijten aan ernstige bloeding, hypovolemische shock en lactatacidose, resulteerde in rechter hartfalen. Ondanks maximale therapie met NO, milrinone (Corotrope®) en epoprostenol, oversteeg de pulmonale druk 6 dagen later de systemische druk. De patiënt overleed aan een verdere verslechtering van de hemodynamische en respiratoire toestand, 8 dagen na de tweede LTx.

CASUS 5

Deze 47-jarige obese man met arteriële hypertensie werd gediagnosticeerd met levercirrose te wijten aan de combinatie van niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) met intoxicatie na methotrexaat als behandeling voor psoriasis. In 2005 werd hij frequent opgenomen omwille van ascites decompensatie en anasarca. Steeds terugkerende episodes van septische shock te wijten aan bacteriële peritonitis en pneumonie eisten frequente opnames op Intensieve Zorgen (IZ), ondanks secundaire profylaxe. Tijdens echocardiografie werd de aanwezigheid van matige PPHT vermoed. In januari 2007 toonde echocardiografie een verbeterde cardiale status met een afname van de pulmonale druk na behandeling met diuretica. In juni 2008 werd echter een nieuwe verslechtering gedocumenteerd, wat bevestigd werd tijdens RHC (mPAP = 37 mmHg). Sildenafil in een dosis van 3 x 25 mg werd opgestart in november 2010. Gezien de ongewijzigde dynamische toestand werd bosentan aan het behandelingschema toegevoegd. Later werd echter naar ambrisentan overgeschakeld, gezien het optreden van gastro-intestinale bijwerkingen van bosentan. De patiënt is momenteel in goede algemene toestand.

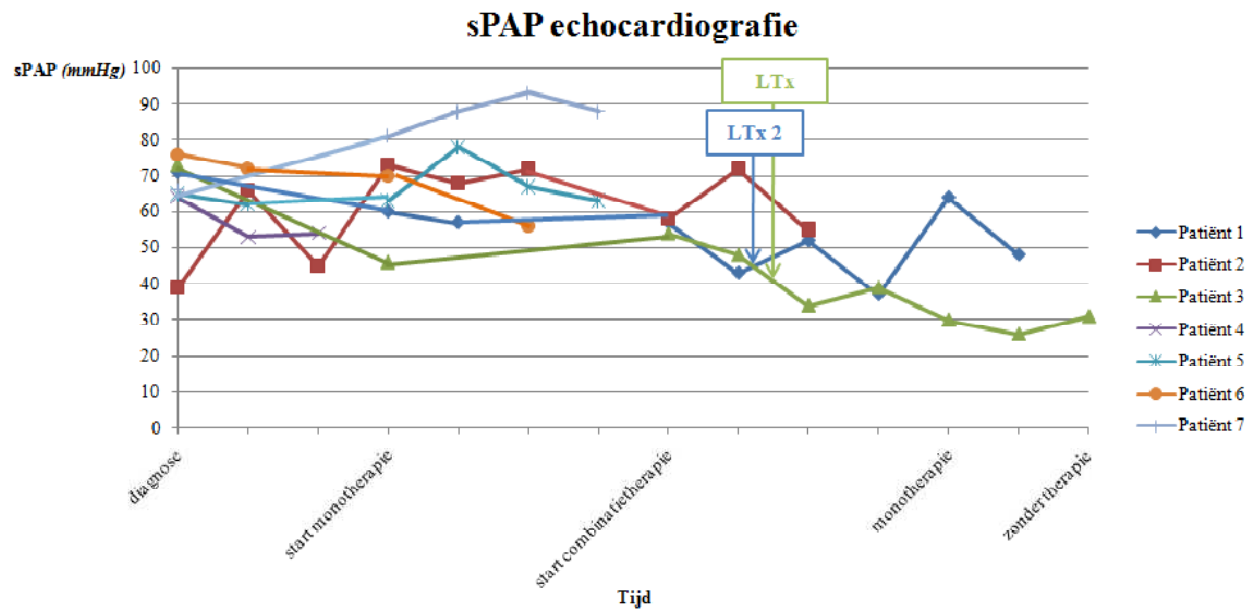
CASUS 6

Deze 64-jarige man, een ex-roker met overgewicht, borderline arteriële hypertensie en COPD, werd gediagnosticeerd met alcoholische cirrose. In 1999 werd een TIPSS geplaatst omwille van refractair ascites. In november 2004 werd ernstige PPHT vastgesteld. Aangezien er geen argumenten waren voor rechter hartfalen, noch klinisch noch electrocardiografisch, werd op dat moment geen medicatie opgestart. Naar aanleiding van een progressieve dyspnoe NYHA klasse III werd een RHC gepland in maart 2009. Deze wees op het bestaan van ernstige, irreversibele PPHT, waarvoor bosentan 2 x 125 mg dagelijks werd opgestart. Slechts 1 week na het starten van deze medicatie trad oedeem op, welke onder controle werd gebracht met diuretica. In juli 2009 werd het behandelingschema gewijzigd naar sildenafil 3 x 20 mg dagelijks omwille van bosentan-geïnduceerde hepatitis. De dosis werd opgedreven tot 3 x 40 mg dagelijks in oktober 2009. De cardiopulmonale status bleef stabiel: de pulmonale druk nam af en de functionele status verbeterde (NYHA II).

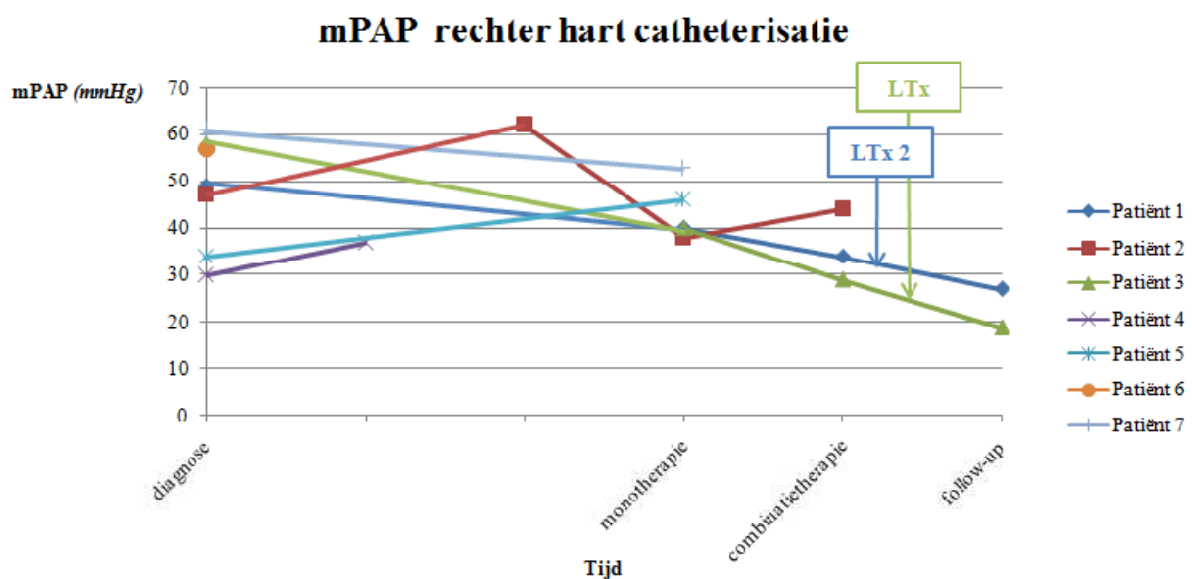
CASUS 7

Deze 61-jarige man met arteriële hypertensie werd gediagnosticeerd met levercirrose te wijten aan alcoholabusus, gecompliceerd door slokdarmvarices. In februari 2008 werd ernstige, irreversibele PPHT gediagnosticeerd. Gezien klachten van toegenomen dyspnoe, gewichtstoename, oedeem en ascites, werd furosemide 40 mg dagelijks en bosentan 2 x 62,5 mg dagelijks gestart. Dit leidde tot klinische stabilisatie, verbeterde functionele status en gewichtsafname, hoewel de pulmonale druk verhoogd bleef. De dosis bosentan werd opgedreven tot 2 x 125 mg dagelijks. De patiënt bleef stabiel tot juni 2010, wanneer een nieuwe episode van rechter hartdecompensatie optrad. Dytenzide 25 mg

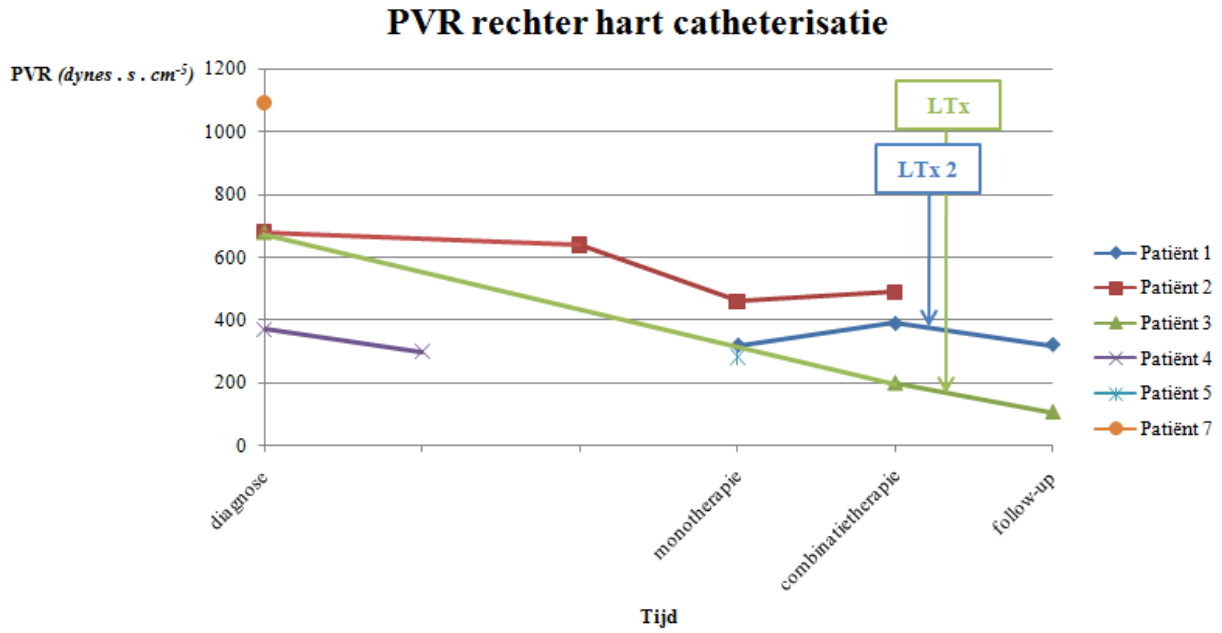
per dag werd aan het schema toegevoegd en de dosis furosemide werd gehalveerd. De klinische toestand varieerde frequent (voornamelijk het intermitterend optreden van oedeem). Strevend naar een betere controle van de rechter ventrikeldisfunctie en een betere inspanningscapaciteit werd sildenafil in een dosis van 3 x 20 mg dagelijks geassocieerd. Momenteel is de patiënt klinisch stabiel (NYHA II), met controle van het oedeem.



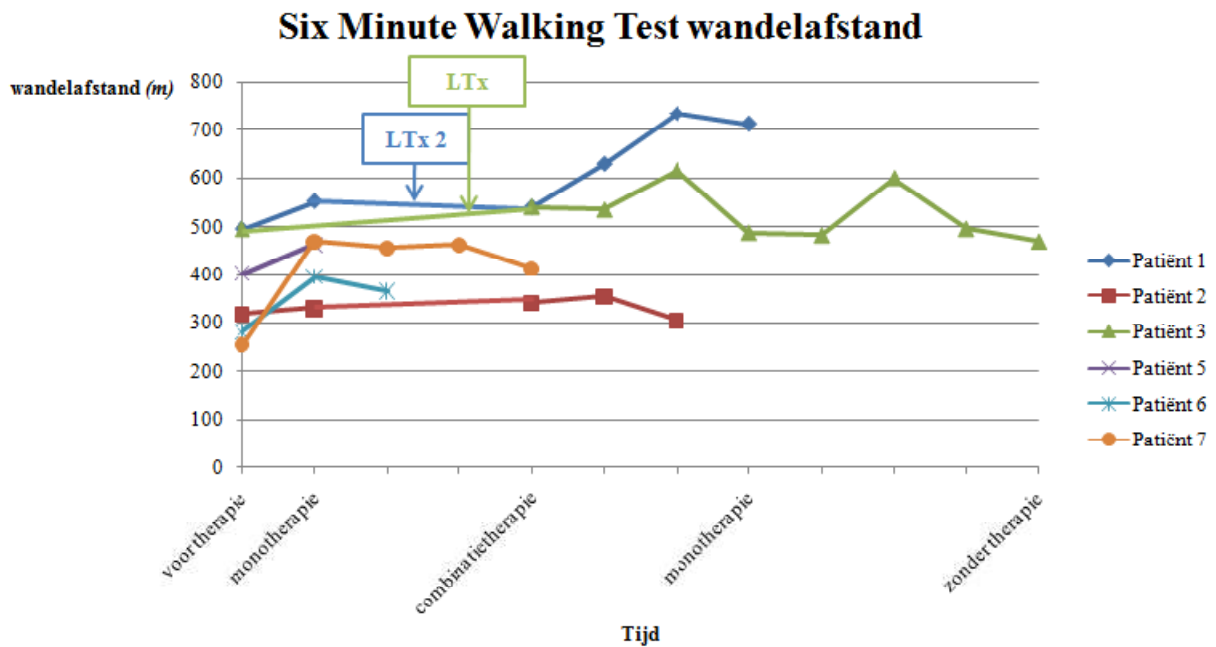
Figuur 12. Voorstelling van het verloop van de systolic pulmonary artery pressure (sPAP), gemeten tijdens echocardiografie, voor de 7 PPHT-patiënten.



Figuur 13. Voorstelling van het verloop van de mean pulmonary artery pressure (mPAP), gemeten tijdens rechter hart catheterisatie, voor de 7 PPHT-patiënten.



Figuur 14. Voorstelling van het verloop van de pulmonary vascular resistance (PVR), gemeten tijdens rechter hart catheterisatie, voor de 7 PPHT-patiënten.



Figuur 15. Voorstelling van het verloop van de maximale wandelafstand in 6 minuten, gemeten tijdens de Six Minute Walking Test, voor de 7 PPHT-patiënten.

DISCUSSIE

Zoals eerder vermeld, kan een sterk verhoogde pulmonale druk een contra-indicatie betekenen voor het ondergaan van een LTx, gezien het verhoogde risico op per- en postoperatieve complicaties en mortaliteit. In de setting van PPHT moet de mPAP eerst tot een waarde lager dan 35 mmHg gebracht worden vooraleer over te gaan tot LTx om een succesvolle outcome te verzekeren.

De meeste informatie omtrent de behandeling met specifiek pulmonaal werkende vaatverwijdende middelen is momenteel afkomstig van studies bij patiënten idiopathische pulmonale hypertensie. Jammer genoeg ontbreken tot heden lange termijn studies die het effect van farmacotherapie bij specifiek PPHT analyseren (2;28). Hoewel prostacycline-analogen beschouwd worden als voorkeurstherapie bij patiënten met ernstige PPHT, kent deze behandeling belangrijke nevenwerkingen wat betreft veiligheid, verdraagbaarheid en wijze van toediening (1;2;4;7;8;28;34). In dit rapport wordt het succesvol gebruik van orale vaatverwijdende therapie met sildenafil en/of bosentan bij patiënten met ernstige PPHT beschreven, welke de voorkeurstherapie blijkt te worden, gezien het zowel doeltreffend is als comfortabel voor de patiënt.

Samenvattend werden 2 patiënten beschreven die met succes een LTx ondergingen met blijvend verlaagde pulmonale drukken na behandeling met orale vaatverwijdende middelen. Eén patiënt overleed tijdens LTx ten gevolge van perioperatieve complicaties, leidende tot ongecontroleerde PPHT. Momenteel wordt 1 patiënt behandeld met sildenafil en 3 patiënten met sildenafil in combinatie met bosentan om de verhoogde pulmonale druk te verlagen. Van deze patiënten staat momenteel 1 persoon op de wachtlijst. De 3 anderen werden geweigerd omwille van geassocieerde pathologie (COPD, HCC, verhoogd bloedingsrisico) of het bestaan van ernstige, irreversibele PPHT. Belangrijk is op te merken dat geen van deze patiënten met een varixbloeding geconfronteerd werd tijdens therapie.

CONCLUSIE

Het voornaamste doel van vaatverwijdende therapie bij patiënten met matige tot ernstige PPHT is het verminderen van perioperatieve risico's tijdens LTx en de geassocieerde morbiditeit en mortaliteit te wijten aan rechter hartfalen. Een multidisciplinaire aanpak met zorgvuldige uitwerking, preoperatieve screening met echocardiografie elke 3 maanden, adequate keuze van vaatverwijdende therapie, voorzichtige chirurgie en voortzetten van de behandeling tijdens de postoperatieve follow-up zijn voorwaarden voor een succesvolle outcome.

Via het beschrijven van het ziekteverloop en –evolutie na instellen van behandeling met PDE-5 inhibitoren en/of endotheline-1_{A+B} receptor antagonisten bij 7 PPHT-patiënten, wordt deze orale therapie als alternatieve behandelingsmogelijkheid bij PPHT voorgesteld aangezien het zowel

doeltreffend is als comfortabel voor de patiënt, dit laatste in tegenstelling tot het actuele gebruik van prostacycline-analogen. De impact van deze orale vaatverwijdende therapie op hemodynamica, inspanningstolerantie, morbiditeit en mortaliteit wordt idealiter in de toekomst verder geëvalueerd via grote observationele studies en prospectief gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.

REFERENTIELIJST

- (1) Singh C, Sager JS. Pulmonary complications of cirrhosis. *Med Clin North Am* 2009 Jul;93(4):871-83, viii.
- (2) Ramsay M. Portopulmonary hypertension and right heart failure in patients with cirrhosis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010 Apr;23(2):145-50.
- (3) Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003 Feb;37(2):401-9.
- (4) Stauber RE, Olschewski H. Portopulmonary hypertension: short review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 Apr;22(4):385-90.
- (5) Neuhofer W, Gulberg V, Gerbes AL. Endothelin and endothelin receptor antagonism in portopulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest* 2006 Sep;36 Suppl 3:54-61.
- (6) Herve P, Le PJ, Sztrymf B, Decante B, Savale L, Sitbon O. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(1):141-59.
- (7) Colle I, Van SC, Geerts A, Van VH. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: what's new? *Acta Gastroenterol Belg* 2007 Apr;70(2):203-9.
- (8) Park MH. Advances in diagnosis and treatment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008 Feb 1;71(2):205-13.
- (9) Rubin LJ. Portopulmonary hypertension. 2011. Opgehaald op 1 februari 2011, van http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PULM/26070&topicKey=PULM%2F8266&source=outline_link&search=Portopulmonary+hypertension&utdPopup=true
- (10) Le PJ, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Sep 15;178(6):637-43.
- (11) Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000 Jul;6(4):443-50.

- (12) Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations. *Chest* 2003 Feb;123(2):562-76.
- (13) Pilatis ND, Jacobs LE, Rerkpattanapipat P, Kotler MN, Owen A, Manzarbeitia C, et al. Clinical predictors of pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplant evaluation. *Liver Transpl* 2000 Jan;6(1):85-91.
- (14) Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, Lee J, Rettke SR, Frantz RP, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000 Jul;6(4):453-8.
- (15) Cotton CL, Gandhi S, Vaitkus PT, Massad MG, Benedetti E, Mrtek RG, et al. Role of echocardiography in detecting portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2002 Nov;8(11):1051-4.
- (16) Krowka MJ, Edwards WD. A spectrum of pulmonary vascular pathology in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2000 Mar;6(2):241-2.
- (17) Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S121-S131.
- (18) Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008 Feb;57(2):268-78.
- (19) Moller S, Henriksen JH. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006 Jan 28;12(4):526-38.
- (20) Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010 Jul;53(1):179-90.
- (21) Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004 Nov;24(5):861-80.
- (22) Krowka MJ. Evolving dilemmas and management of portopulmonary hypertension. *Semin Liver Dis* 2006 Aug;26(3):265-72.
- (23) Angus PW. Role of endothelin in systemic and portal resistance in cirrhosis. *Gut* 2006 Sep;55(9):1230-2.
- (24) Moller S, Gulberg V, Henriksen JH, Gerbes AL. Endothelin-1 and endothelin-3 in cirrhosis: relations to systemic and splanchnic haemodynamics. *J Hepatol* 1995 Aug;23(2):135-44.

- (25) Pellicelli AM, Barbaro G, Puoti C, Guarascio P, Lusi EA, Bellis L, et al. Plasma cytokines and portopulmonary hypertension in patients with cirrhosis waiting for orthotopic liver transplantation. *Angiology* 2010 Nov;61(8):802-6.
- (26) Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 May 1;179(9):835-42.
- (27) Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006 Jan;130(1):120-6.
- (28) Benza RL, Park MH, Keogh A, Girgis RE. Management of pulmonary arterial hypertension with a focus on combination therapies. *J Heart Lung Transplant* 2007 May;26(5):437-46.
- (29) Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999 Sep;30(3):641-8.
- (30) McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Hess DM, Rich S. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med* 1999 May 4;130(9):740-3.
- (31) Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001 Oct 6;358(9288):1119-23.
- (32) Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, Wiesner RH, Krowka MJ. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. *Chest* 2011 Jan;139(1):109-14.
- (33) Sussman NL, Kochar R, Fallon MB. Pulmonary complications in cirrhosis. *Curr Opin Organ Transplant* 2011 Jun;16(3):281-8.
- (34) Swanson KL, Krowka MJ. Screen for portopulmonary hypertension, especially in liver transplant candidates. *Cleve Clin J Med* 2008 Feb;75(2):121-30, 133.

BIJLAGEN

BIJLAGE 1: INFORMATIE EN TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR DE
PATIËNT

Informatie en Toestemmingsformulier voor de patiënt

Onderzoeksproject: Portopulmonale hypertensie (PPHT) bij levertransplantatiekandidaten

INFORMATIE VOOR DE PATIËNT

Geachte heer, mevrouw

Een tijdje geleden onderging u een levertransplantatie of in de toekomst zal u een levertransplantatie ondergaan op de dienst maag-, darm-, en leverziekten van het UZ Gent. Op de dienst wil men een studie opstarten met als titel 'Portopulmonale hypertensie (PPHT) bij levertransplantatiekandidaten'. Hieronder wordt het onderzoeksthema en het doel en uitvoering van de studie beschreven.

Portopulmonale hypertensie (PPHT) is de combinatie van portale en pulmonale hypertensie, m.a.w. de aanwezigheid van verhoogde bloeddruk in de lever en de longen. Gegevens uit de literatuur tonen aan dat patiënten met ernstige PPHT een verhoogd risico hebben op complicaties en het optreden van hartfalen na een levertransplantatie. Dit betekent dat patiënten met een ernstige PPHT geen levertransplantatie kunnen ondergaan. Het is dus van groot belang dat patiënten met PPHT vóór de operatie geïdentificeerd worden met behulp van technische onderzoeken. Om een levertransplantatie mogelijk te maken worden deze patiënten eerst met medicatie behandeld waarbij de bloeddruk in de longen genormaliseerd wordt.

Bij deze studie zal men nagaan hoe vaak PPHT voorgekomen is bij de levertransplantatiepatiënten van het UZ Gent in de periode 2005-2010. Patiënten met PPHT zullen vergeleken worden met patiënten zonder PPHT aan de hand van technische en klinische gegevens te vinden in het patiëntendossier. Belangrijk is hierbij dat alle gegevens anoniem verwerkt zullen worden. Daarnaast zal het effect van medische behandeling op verhoogde bloeddruk in de longen en de mogelijkheid tot transplanteren geëvalueerd worden. De gegevens worden via een statistisch programma (SPSS) verwerkt. De vertrouwelijkheid van statistische gegevens, dossiers en medische verslagen blijft hierbij ten allen tijde gewaarborgd.

Het is de bedoeling dat deze studie een idee geeft van het voorkomen van PPHT en dat patiënten met PPHT zo snel mogelijk geïdentificeerd worden om zo levertransplantatie op een veilige manier mogelijk te maken, al dan niet na behandeling met medicatie.

Voor deze studie baseren we ons dus op technische en anatomische gegevens, welke gemakkelijk terug te vinden zijn in het patiëntendossier.

Hierbij willen we uw medewerking vragen om deel te nemen aan deze studie, waarbij we u de toestemming vragen om uw patiëntengegevens te verzamelen en te bekijken.

Uw deelname vindt plaats op vrijwillige basis. Dit wil eveneens zeggen dat u zich op elk moment uit de studie kunt terugtrekken zonder dat dit gevolgen heeft voor uw verdere behandeling en relatie met uw arts.

Deelname aan deze studie zal voor u geen onverwachte ongemakken of therapeutisch voordeel met zich meebrengen.

Alle gegevens zullen vertrouwelijk behandeld worden en anoniem verwerkt, dit in overeenstemming met de wet op de persoonlijke levenssfeer.

Door het ondertekenen van een formulier voor geïnformeerde toestemming geeft u uw toestemming betreffende inzage van uw gegevens. Indien u nog bijkomende vragen heeft over dit onderzoek kunt u contact opnemen met onderstaande onderzoekers of uw behandelende arts.

Wij danken u voor uw eventuele deelname

Prof. Dr. I. Colle, Prof. Dr. H. Van Vlierberghe, Dr. A. Geerts en Dr. M. De Pauw

TOESTEMMINGSFORMULIER

Naam patiënt:

1. Ik bevestig dat Dr.....(naam informerende arts in blokletters) mij uitgebreid geïnformeerd heeft over de aard en het doel van deze studie.
2. Ik bevestig dat ik de informatie over de studie heb begrepen en schriftelijk gekregen heb.
3. Ik begrijp dat mijn deelname geheel vrijwillig is en dat ik me op elk moment kan terugtrekken uit dit onderzoek, zonder nadelige gevolgen.
4. Ik begrijp dat mijn persoonlijke en klinische gegevens tijdens deze studie worden verzameld en geanonimiseerd (hierbij is er totaal geen terugkoppeling meer mogelijk naar het persoonlijke dossier) of gecodeerd (terugkoppeling naar uw persoonlijke dossier door uw behandelende arts is nog mogelijk). In overeenstemming met het koninklijk besluit van 8 december 1992 en het koninklijk besluit van 22 augustus 2002, zal mijn persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en bij codering zal ik toegang krijgen tot mijn verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op mijn verzoek worden verbeterd.
5. Deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan dit ziekenhuis en wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen van ICH/GCP opgesteld in de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van individuen deelnemend aan klinische studies. In geen geval dient u de goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek te beschouwen als een aanzet tot deelname aan deze studie.
6. Ik verleen bevoegde vertegenwoordigers van UZ Gent en regelgevende instanties toestemming voor directe inzage in mijn persoonlijke medische gegevens om na te gaan of het onderzoek uitgevoerd is volgens de wetten en voorschriften.
7. Ik verklaar hierbij dat ik instem met deelname aan dit onderzoek.

Door de patiënt te ondertekenen en persoonlijk te dateren.

Datum..... Handtekening.....

Verklaring van de onderzoeker betreffende de geïnformeerde toestemming van de patiënt
Ondergetekende heeft de bijzonderheden van dit klinisch onderzoek, zoals dit beschreven staat in het informatieformulier voor de patiënt, volledig uitgelegd aan bovengenoemde patiënt.

Datum..... Handtekening.....

BIJLAGE 2: ABSTRACT BELGIAN WEEK OF GASTROENTEROLOGY

(ORALE PRESENTATIE)

ECHOCARDIOGRAPHY FOR DETECTION OF PORTOPULMONARY HYPERTENSION IN LIVER TRANSPLANT CANDIDATES. S. Raevens, K. Reyntjens, M. Depauw, A. Geerts, R. Troisi, F. Berrevoet, X. Rogiers, H. Van Vlierberghe, I. Colle. Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

Introduction : Portopulmonary hypertension (PPHT), a rare complication of liver cirrhosis, may be a contraindication to transplantation because of the elevated risk of peri- and post-transplantation morbidity and mortality. Because PPHT is frequently asymptomatic, systematic screening is strongly recommended. Doppler echocardiography, performed during pre-transplantation evaluation, is a useful noninvasive tool to document or exclude PPHT. Pulmonary hypertension on right heart catheterization is defined as a mean pulmonary artery pressure above 25 mmHg and a wedge pressure below 15 mmHg.

Aim : To evaluate the current cut-off of 30 mmHg estimated systolic pulmonary artery pressure (sPAP) and to determine the 'ideal' cut-off at which patients should be referred for right-heart catheterization. To assess the accuracy of Doppler echocardiography for the diagnosis of PPHT in patients with cirrhosis, candidates for liver transplantation, at the time of pre-transplantation evaluation, as compared with preoperative and/or peroperative catheterization data, using different cut-offs : 30, 35 and 38 mmHg.

Methods : One hundred fifty-two patients who were evaluated for liver transplantation between January 2005 and December 2010 had Doppler echocardiography at evaluation. These results, specifically the estimated sPAP, were compared with pulmonary artery pressures measured during pre-transplantation work out or at the beginning of the transplantation procedure. Receiver Operating Curve analysis was used to determine the 'ideal' cut-off with maximal sensitivity and maximal specificity. The proportion true positives, true negatives, false positives and false negatives were calculated and sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood and accuracy of Doppler echocardiography as screening tool were determined at different cut-offs.

Results : The prevalence of PPHT in our cohort of 152 patients listed for liver transplantation is 4,6%. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood and accuracy of echocardiography to predict PPHT for different cut off values of sPAP is given in the following table.

sPAP	30 mmHg	35 mmHg	38 mmHg
Sensitivity	100%	100%	100%
Specificity	54%	70%	82%
Positive predictive value	10%	14%	22%
Negative predictive value	100%	100%	100%
Positive likelihood	2,164	3,295	5,8
Accuracy	56%	71%	84%
Prevalence	4,6%	4,6%	4,6%

Receiver Operating Curve analysis demonstrated an 'ideal' cut-off of 38 mmHg which carries maximal negative predictive value, sensitivity and specificity. The area under the curve is 0,974, representing the high accuracy of Doppler echocardiography.

Conclusions : Portopulmonary hypertension (PPHT) occurs in 4,6% of patients worked out for liver transplantation. Doppler echocardiography is a highly sensitive screening test for detecting PPHT at pre-liver transplantation evaluation. Based on the results of our study, we can advise that liver transplantation candidates with an sPAP > 35 mmHg or even 38 mmHg should be referred for right-heart catheterization to confirm or rule out the diagnosis of PPHT. By increasing the cut-off estimated sPAP measured during echocardiography from 30 mmHg to 35 or even 38 mmHg, the amount of patients who should undergo an invasive right-heart catheterization at evaluation could be safely reduced.

S. Raevens, K. Reyntjens, M. Depauw, A. Geerts, R. Troisi, F. Berrevoet, X. Rogiers, H. Van Vlierberghe, I. Colle. Echocardiography for detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. 24th Belgian week of Gastroenterology, Oostende 9-11 February 2012. *Acta Gastroenterologica Belgica* 2012; 75: number 1: abstract A06 (oral presentation).

BIJLAGE 3: ABSTRACT BELGIAN TRANSPLANTATION SOCIETY

D. Name and address of corresponding author:

Name:.....Isabelle Colle

.....

Corresponding address: or UZ Gent Dept Hepatology and gastroenterology 1K12IE DePintelaan 185, 9000

Gent.....

Telephone:09 332 23 71.....

Fax.:

Email: Isabelle.colle@ugent.be

BELGIAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION

BIJLAGE 4: COPYRIGHT TOELATINGEN

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Apr 12, 2012

This is a License Agreement between Sarah Raevens ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	2886111348646
License date	Apr 11, 2012
Licensed content publisher	John Wiley and Sons
Licensed content publication	Catheterization and Cardiovascular Interventions
Licensed content title	Advances in diagnosis and treatment in patients with pulmonary arterial hypertension
Licensed content author	Myung H. Park
Licensed content date	Feb 1, 2008
Start page	205
End page	213
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Number of extracts	
Original Wiley figure/table number(s)	Table I.
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Languages	Nederlands
Order reference number	
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

**AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Apr 12, 2012

This is a License Agreement between Sarah Raevens ("You") and American College of Chest Physicians ("American College of Chest Physicians") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by American College of Chest Physicians, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	2886531034794
License date	Apr 12, 2012
Licensed content publisher	American College of Chest Physicians
Licensed content publication	CHEST
Licensed content title	Portopulmonary Hypertension*:A Tale of Two Circulations
Licensed content author	Rohit Budhiraja, Paul M. Hassoun
Licensed content date	Feb 1, 2003
Volume number	123
Issue number	2
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	individual
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/images
Number of figures/tables/images	1
Will you be translating?	yes
Number of languages	1
Languages	Nederlands
Order reference number	
Title of your thesis / dissertation	Portopulmonale hypertensie bij levertransplantatie kandidaten
Expected completion date	May 2012
Estimated size (number of 50 pages)	
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Apr 12, 2012

This is a License Agreement between Sarah Raevens ("You") and Elsevier ("Elsevier") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

Supplier	Elsevier Limited The Boulevard, Langford Lane Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK
Registered Company Number	1982084
Customer name	Sarah Raevens
Customer address	Acaciastraat 64 Gavere, Oost-Vlaanderen 9890
License number	2886360005602
License date	Apr 12, 2012
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	The Journal of Heart and Lung Transplantation
Licensed content title	Management of Pulmonary Arterial Hypertension With a Focus on Combination Therapies
Licensed content author	Raymond L. Benza, Myung H. Park, Anne Keogh, Reda E. Girgis
Licensed content date	May 2007
Licensed content volume number	26
Licensed content issue number	5
Number of pages	10
Start Page	437
End Page	446
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Intended publisher of new work	other
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Languages	Nederlands
Order reference number	
Title of your thesis/dissertation	Portopulmonale hypertensie bij levertransplantatie kandidaten
Expected completion date	May 2012
Estimated size (number of pages)	50
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 EUR
VAT/Local Sales Tax	0.0 USD / 0.0 GBP
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Apr 12, 2012

This is a License Agreement between Sarah Raevens ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	2886361035580
License date	Apr 12, 2012
Licensed content publisher	John Wiley and Sons
Licensed content publication	European Journal of Clinical Investigation
Licensed content title	Endothelin and endothelin receptor antagonism in portopulmonary hypertension
Licensed content author	W. Neuhofer, V. Gülberg, A. L. Gerbes
Licensed content date	Sep 1, 2006
Start page	54
End page	61
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Number of extracts	
Original Wiley figure/table number(s)	Table 1
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Languages	Nederlands
Order reference number	
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Apr 12, 2012

This is a License Agreement between Sarah Raevens ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	2886361271391
License date	Apr 12, 2012
Licensed content publisher	John Wiley and Sons
Licensed content publication	Catheterization and Cardiovascular Interventions
Licensed content title	Advances in diagnosis and treatment in patients with pulmonary arterial hypertension
Licensed content author	Myung H. Park
Licensed content date	Feb 1, 2008
Start page	205
End page	213
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Number of extracts	
Original Wiley figure/table number(s)	Table II
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Languages	Nederlands
Order reference number	
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

