

# VU Research Portal

## Clinical relevance of exercise testing in pulmonary hypertension

Groepenhoff, H.

2013

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Groepenhoff, H. (2013). *Clinical relevance of exercise testing in pulmonary hypertension*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

Samenvatting,  
conclusies en  
toekomst perspectief



## SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Dit proefschrift heeft als belangrijke doelstelling inzicht verkrijgen in de klinische relevantie van de verschillende inspanningstest parameters bij patiënten met een verhoogde bloeddruk in de longcirculatie (= pulmonale hypertensie). Pulmonale hypertensie kent meerdere oorzaken waaronder vernauwing van de longvaten, longziekten en linker hartfalen. De onderzoeken in dit proefschrift zijn voornamelijk uitgevoerd bij patiënten met pulmonale hypertensie als gevolg van een vernauwing van de longvaten, gedefinieerd als pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Bij PAH gaat de pulmonale hypertensie gepaard met een progressief toenemende weerstand tegen de bloeddoorstroming door de longvaten resulterend in een verlaagde inspanningstolerantie en rechter hartfalen met als gevolg een vroegtijdig overlijden (1). In rust hebben PAH patiënten, tot in een vergevorderd stadium van de ziekte, weinig of geen klachten. Daarentegen tijdens inspanning, als gevolg van de toenemende vaatweerstand schiet de toename van het hart minuut volume tekort waardoor de klachten toenemen. Een geleidelijke afname van de inspanningstolerantie met klachten van kortademigheid en vermoeidheid is dan ook een veel voorkomend symptoom bij patiënten met PAH. De voorspellende waarde van de (maximale) inspanningscapaciteit voor overleving bij PAH patiënten is door middel van verschillende klinische onderzoeken herhaaldelijk aangetoond (2,7). De zes minuten looptest en de (meer uitgebreide) maximale fietstest met ventilatie metingen (CPET) zijn de meest gebruikte testen ter bepaling van het inspanningsvermogen in klinische studies bij PAH (3). Het patho-fysiologisch inspanningsprofiel van PAH patiënten zoals gemeten door middel van CPET wordt gekenmerkt door een afgenomen zuurstofopname capaciteit in combinatie met een verlaagde adem efficiëntie (5). Naast onderzoeksresultaten bij patiënten met PAH bevat dit proefschrift twee hoofdstukken met resultaten verkregen door middel van onderzoek bij andere wereldwijd relevante patiënten groepen waarbij mogelijk pulmonale hypertensie een belangrijke rol speelt: pulmonale hypertensie geassocieerd met chronisch obstructieve longziekte (COPD) en met chronisch hoogte ziekte (CMS).

**Hoofdstuk 1** begint met een overzicht van de pathofysiologie tijdens inspanning in PAH en CMS waarna de beweegredenen worden gegeven voor het gebruik van inspanningsonderzoek in de klinische setting. Dit hoofdstuk sluit af met een korte introductie van de twee meest gebruikte inspanningstesten bij klinisch PAH onderzoek: De simpele zes minuten looptest en de veel uitgebreidere CPET.

Het non-invasief meten van het slagvolume van het hart tijdens CPET zou een belangrijke bijdrage kunnen leveren bij het vaststellen van hartfalen. Echter, geen van de gemeten CPET parameters is een directe meting van dit slagvolume. In **hoofdstuk 2** hebben we het slagvolume gemeten door middel van "magnetic resonance imaging" (MRI) in combinatie met slagvolume metingen door middel van een "intra-breath" ademtechniek gebruik makende van acetyleen opname. Deze "intra-breath" techniek maakt het mogelijk om de bloedstroom per hartslag door de longen te meten. Beide methoden zijn vergeleken in rust en tijdens een sub-maximale inspanning in een groep gezonde vrijwilligers (n=10) en bij PAH patiënten (n=10). De "intra-breath" techniek liet in de groep PAH patiënten een significant vermin-

derde toename van het slagvolume tijdens inspanning zien in vergelijking met de gezonde controle groep. Identiek aan de slagvolume veranderingen gemeten met de MRI. De conclusie van dit onderzoek was dan ook, dat de "intra-breath" techniek gebruik makende van acetyleen opname van waarde kan zijn voor het bepalen van de slagvolume response tijdens inspanning en bovendien is staat is het verschil in slagvolume response tijdens inspanning tussen PAH patiënten en gezonde proefpersonen vast te stellen.

Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat patiënten lijdend aan chronisch linker hartfalen als gevolg van een verminderde slagvolume respons, net als PAH patiënten (= rechter hartfalen), ook een beperkte inspanningstolerantie hebben (6). Een verschil in slag volume - en hartfrequentie respons tijdens inspanning tussen linker hartfalen en PAH patiënten zou belangrijke therapeutische consequenties met zich mee kunnen brengen, zoals het voorspellen van de gevolgen van een bètablokker therapie. Het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 3** vergelijkt de zuurstofopname per hartslag (= indirecte maat voor het slagvolume) en hartfrequentie tussen een groep linker hartfalen - (n=18) en PAH patiënten (n=28) voor een zelfde maximale zuurstof opname. In dit hoofdstuk toon ik aan dat de maximale slagvolume respons in de PAH groep kleiner is met als compensatie een toegenomen hartfrequentie respons in vergelijking tot de groep met linker hartfalen patiënten.

Mortaliteit bij PAH patiënten is sterk geassocieerd met een slecht functionerende rechter hartkamer (4), echter voor het nauwkeurig meten van de rechter kamer functie op basis van hemodynamische parameters is invasief onderzoek nodig, namelijk een rechterhartkatheterisatie. Parameters gemeten tijdens een inspanningstest zouden mogelijk als een goed niet invasief alternatief kunnen dienen. Ondanks dat de correlaties met de hemodynamische parameters zwak zijn, voorspellen zowel de zes minuten loopafstand (6MWD) als de tijdens CPET gemeten maximale zuurstofopname ( $VO_{2max}$ ) overleving in PAH. Het voordeel van CPET boven de 6MWD is de mogelijkheid tot de beschrijving van de kenmerkende pathofysiologische afwijkingen van de inspanningslimitatie (5). Het is echter niet duidelijk of gaswisselingsparameters gemeten tijdens CPET van toegevoegde prognostische waarde zijn wanneer de, veel makkelijker te meten, 6MWD al bekend is. Deze onderzoeksvraag wordt in **hoofdstuk 4** beantwoord. In deze retrospectieve studie naar overleving werd de toegevoegde prognostische waarde van de verschillende CPET parameters op de 6MWD getoetst in een cohort van PAH patiënten (n=115). De conclusie van deze studie was dat CPET parameters gerelateerd aan een verlaagde zuurstofopname of verlaagde ademefficiëntie voorspellend zijn voor overleving in PAH. Echter, van al deze CPET parameters bleek alleen de inspanning geïnduceerde verandering in zuurstof opname per hartslag van toegevoegde waarde wanneer de 6MWD al bekend was.

Hoewel eerder onderzoek laat zien dat verschillende CPET parameters gemeten op baseline (= eerste test bij diagnose van de ziekte) voorspellend zijn, is niet duidelijk of een gelijke voorspellende waarde kan worden toegeschreven aan deze zelfde parameters wanneer gemeten als verandering in de tijd na een interventie en/of voortschrijding van het ziekteproces. Het doel van de studie zoals beschreven in **hoofdstuk 5** was het vaststellen van de



veranderingen van de verschillende CPET parameters in de tijd bij specifiek behandelde PAH patiënten om vervolgens deze veranderingen te relateren aan overleving. Baseline CPET parameters waren beschikbaar van 65 PAH patiënten. In 39 van deze patiënten was een jaar later een follow-up CPET gedaan. Overleving analyse in deze studie toonde aan dat van alle CPET parameters gemeten op baseline, alleen maximale hartfrequentie en de ventilatie in relatie tot de carbon dioxide productie significante voorspellers waren voor overleving. Na 1 jaar follow-up, bleken alleen de verandering  $VO_{2max}$  en de zuurstofopname per hartslag een voorspellende waarde te bezitten. De conclusie was dan ook dat CPET parameters met een voorspellende waarde voor overleving op baseline niet automatisch voorspellend zijn wanneer gemeten als verandering in de tijd.

Vanwege het risico van een plotselinge dood was PAH lange tijd een contra indicatie voor fysieke training. Echter met de wetenschap dat een verbeterde inspanningstolerantie de prognose van deze patiënten verbeterd werd fysieke training als therapie heroverwogen. In **hoofdstuk 6** worden de effecten van 12 weken intensieve training (3x/week) bij 19 stabiele PAH patiënten gepresenteerd. Voor en na het trainingsprogramma werd het algehele maximale uithoudings- en inspanningsvermogen en de lokale absolute spierkracht en uithoudingsvermogen van het bovenbeen gemeten. Om het effect van training op de morfologie van de skeletspier vast te stellen werd in een subgroep van 12 patiënten voor en na het trainingsprogramma een spierbiopt uit de 4 hoofdige bovenbeenspier afgenomen. Onze studie liet zien dat training een gunstig effect heeft op zowel het algehele uithoudingsvermogen als op de spierfunctie bij PAH patiënten. De verbeterde spierfunctie na training werd voornamelijk verklaard door een toegenomen zuurstof capaciteit van de spiervezels.

COPD patiënten kunnen tijdens hun ziekteprogressie ook pulmonale hypertensie ontwikkelen. Bij deze patiënten groep zou de uitgebreide CPET een belangrijke rol kunnen spelen in het vroegtijdig vaststellen van pulmonale hypertensie. Het doel van de studie zoals beschreven in **hoofdstuk 7** was vaststellen of de aanwezigheid van pulmonale hypertensie bij COPD patiënten een herkenbaar CPET profiel oplevert. Meer specifiek, we wilden onderzoeken wat de toegevoegde waarde was van de gaswisselingsparameters op de arteriële saturatie gemeten door middel van puls-oximetrie tijdens CPET voor het diagnosticeren van pulmonale hypertensie bij patiënten met COPD. Hiervoor hebben we retrospectief de waarden van 25 COPD patiënten geanalyseerd. In dit onderzoek ging het dus om de verschillen in gaswisseling- en puls-oximetrie parameters tussen COPD patiënten met (n=10) en zonder (n=15) pulmonale hypertensie. Bij de COPD patiënten met pulmonale hypertensie was het maximale inspanningsvermogen en de ademefficiëntie significant lager net als de arteriële saturatie zowel in rust als tijdens inspanning. De gemiddelde druk in de longslagader was omgekeerd evenredig gerelateerd met zowel de saturatie (rust en inspanning) als de ademefficiëntie. Op basis van deze resultaten kan geconcludeerd worden dat COPD patiënten met pulmonale hypertensie een lagere ademefficiëntie laten zien. Echter ook een verlaagde arteriële saturatie in rust, met een verdere afname tijdens inspanning, is een sterke aanwijzing voor het bestaan van pulmonale hypertensie bij patiënten met COPD. Daarentegen, er is veel overlap

tussen de gaswisselingsparameters gemeten tijdens CPET tussen COPD patiënten met - en zonder pulmonale hypertensie. Waardoor op basis van dit onderzoek geconcludeerd kon worden dat bij opsporing van pulmonale hypertensie bij COPD, CPET gaswisselingsparameters geen toegevoegde diagnostische waarde bezitten wanneer de arteriële saturatie al wordt gemeten.

Vergelijkbaar met COPD patiënten kunnen ook patiënten leidende aan chronisch hoogte ziekte (CMS) pulmonale hypertensie ontwikkelen. Pulmonale hypertensie bij CMS wordt veroorzaakt door een excessieve toename van de rode bloedcellen als gevolg van een verminderde ademrespons (normaal het belangrijkste adaptatie mechanisme) op de heersende lage zuurstofspanning op hoogte. Het voornaamste doel van het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 8** was inzicht verkrijgen in de inspanningsfysiologie van CMS patiënten. Hiervoor werd onderzoek gedaan bij 13 CMS patiënten, 15 gezonde hooglanders en 15 (recent op hoogte gearriveerde) laaglanders op een hoogte van 4350 meter in Peru. Bij al deze deelnemers werd eerst in rust een diffusie capaciteit gemeten gecorrigeerd voor hemoglobine concentratie. De druk in de longslagader en het hartminuutvolume in rust en tijdens inspanning werden vervolgens gemeten door middel van echocardiografie. CPET werd gebruikt om gaswisselingsparameters en de arteriële saturatie te meten. Alle drie de studie groepen behaalden een vergelijkbare maximale zuurstofopname. De diffusie capaciteit van beide hooglander groepen was verhoogd. In vergelijking tot beide andere studie groepen, verklaard door de sterke toename in rode bloedlichaampjes, ondanks een afname in arteriële saturatie, hadden de CMS patiënten een significant hogere arteriële zuurstof opname capaciteit (zowel in rust als tijdens inspanning). Zoals vooraf verondersteld was de gemiddelde druk in de longslagader zowel in rust als tijdens maximale inspanning hoger en de "adem-drive" gemeten als ademequivalent voor carbon dioxide op de anaerobe drempel lager in de CMS studie groep. Op basis van deze resultaten kwamen we tot de conclusie dat CMS patiënten, ondanks de ernstige pulmonale hypertensie en relatieve hypoventilatie, een normale maximale zuurstof opname bezitten waarschijnlijk verklaard door de combinatie van een toegenomen diffusie - en zuurstof transport capaciteit van het bloed.

## TOEKOMSTIG ONDERZOEK EN PERSPECTIEF

Dit proefschrift maakt duidelijk dat patiënten met pulmonale hypertensie zowel gemeten met 6MWD als CPET een verlaagde maximale inspanningstolerantie hebben. Het kenmerkende CPET profiel bestaande uit een afgenomen maximale zuurstofopname capaciteit en verlaagde ademefficiëntie is van significant klinische waarde. Niet invasieve hartminuutvolume metingen zoals de "intra-breath" acetyleen opname techniek zouden van een toegevoegde waarde kunnen zijn, de betrouwbaarheid van deze metingen blijft echter nu nog een probleem. Zolang het betrouwbaar niet invasief meten van zowel het hartminuutvolume - en dus ook het slagvolume tijdens inspanning niet mogelijk is, blijven de maximale zuurstofopname, zuurstofpuls en het meten van de ademefficiëntie een goed alternatief. Een belangrijke onderzoeksvraag om in de nabije toekomst te beantwoorden is dan ook of

er een significant toegevoegde klinische waarde is van een direct gemeten slagvolume respons op de zuurstofpuls respons zoals standaard gemeten met CPET tijdens inspanning. In overeenstemming met eerdere wetenschappelijke artikelen laat ook dit proefschrift zien dat een verlaagde ademefficiëntie een belangrijk klinisch kenmerk is van PAH. Al hoewel het voor de hand ligt om deze verlaagde ademefficiëntie te verklaren door een verhoogde dode ruimte ventilatie en/of ademdrive moet een toekomstig onderzoek worden bedacht waardoor antwoord kan worden gegeven welk mechanisme primair verantwoordelijk is voor de toegenomen ademdrive in PAH. Bovendien moet nog worden uitgezocht in welke mate deze verlaagde ademefficiëntie (=toegenomen ventilatie) bijdraagt aan de symptomen en inspanningsintolerantie van PAH patiënten. Net als met de 6MWD en CPET kan het inspanningsvermogen ook worden vastgesteld door middel van een uithoudingstest op een fiets ergometer. In de training studie, liet deze uithoudingstest de hoogste sensitiviteit voor het vaststellen van de veranderingen van het inspanningsvermogen in de tijd zien. Wanneer in de toekomst deze uithoudingstest in combinatie met gaswisselingsparameters gaat worden gebruikt dan zouden er nieuwe surrogaat eindpunten voor klinische studies ontwikkeld kunnen worden. Onze retrospectieve studie toonde aan dat veranderingen in maximaal inspanningsvermogen een toegevoegde waarde zouden kunnen hebben op de gemeten waarden op baseline. Een prospectieve studie gebruikmakende van een groter cohort zou de data kunnen leveren welke nodig is om dit concept te valideren. Alhoewel het inspanningsvermogen bij PAH patiënten kan worden verbeterd door middel van inspanningstraining is het onduidelijk of deze verbetering blijft bestaan na beëindiging van het revalidatie programma. Toekomstig onderzoek zou deze vraag moeten beantwoorden en zou bovendien gericht moeten zijn op het ontwikkelen van geïntrigeerde trainingsprogramma's en optimaliseren van de trainingsschema's voor het behoud van een optimale fysieke fitheid. Hoewel de ademrespons tijdens inspanning van COPD patiënten met pulmonale hypertensie afwijkt van de COPD patiënten zonder pulmonale hypertensie voegt het meten van de gaswisseling niets toe op het meten van de arteriële zuurstofspanning door middel van puls-oximetrie ter detectie van pulmonale hypertensie in COPD. Echter, onderzoek in de toekomst zou ook gericht moeten zijn op het beantwoorden van de vraag of COPD patiënten überhaupt voordeel hebben bij het vaststellen van pulmonale hypertensie, daar behandelopties gering zijn.

In de laatste studie van dit proefschrift lieten we zien dat CMS patiënten een CPET profiel gekenmerkt door een verlaagde zuurstof saturatie en ademdrive hebben. Het is echter onduidelijk of deze CPET parameters overleving voorspellen in CMS. Een epidemiologische studie naar de voorspellende waarde van deze parameters in CMS zou van grote waarde kunnen zijn. Echter, daar CPET een hoog opleidingsniveau vergt waardoor financieel moeilijk haalbaar in de hooggebergte regio's in de wereld zou onderzoek naar de voorspellende waarde van de makkelijker te meten 6MWD test met eventueel toevoeging van hartfrequentie en puls-oximetrie metingen wel eens van een veel grotere relevantie kunnen zijn.



## REFERENTIES

- 1 Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G, Piro S, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, McGregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Barbera JA, Gibbs S, Hoeper M, Humbert M, Naeije R, and Pepke-Zaba J. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 25: 2243-2278, 2004.
- 2 Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, and Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 487-492, 2000.
- 3 Peacock AJ, Naeije R, Galie N, and Rubin L. End-points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension: have we made progress? *Eur Respir J* 34: 231-242, 2009.
- 4 Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gomez A, Martinez-Guerra ML, Beltran M, and Guerrero ML. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 89: 1733-1744, 1994.
- 5 Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, and Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 104: 429-435, 2001.
- 6 Weber KT, and Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol* 55: 22A-31A, 1985.
- 7 Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, and Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 106: 319-324, 2002.