

VU Research Portal

Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis

Overbeek, M.J.

2010

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

Overbeek, M. J. (2010). *Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis*.

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

IX

Nederlandse samenvatting

R1
R2
R3
R4
R5
R6
R7
R8
R9
R10
R11
R12
R13
R14
R15
R16
R17
R18
R19
R20
R21
R22
R23
R24
R25
R26
R27
R28
R29
R30
R31
R32
R33
R34
R35
R36
R37
R38
R39

R1
R2
R3
R4
R5
R6
R7
R8
R9
R10
R11
R12
R13
R14
R15
R16
R17
R18
R19
R20
R21
R22
R23
R24
R25
R26
R27
R28
R29
R30
R31
R32
R33
R34
R35
R36
R37
R38
R39

Griekse woorden skleros (hard) en derma (huid). Dit verwijst naar het meest in het oog springende symptoom van systemische sclerose: toename van fibrose (bindweefsel) in de huid. Naast fibrose wordt systemische sclerose ook gekenmerkt door afwijkingen aan de bloedvaten en ontsteking. Systemische sclerose komt niet alleen in de huid voor, maar ook in andere organen zoals de longen, het hart, het maag-darmstelsel en de nieren. De oorzaak van systemische sclerose is niet bekend. Het ziekteverloop van systemische sclerose hangt af van het type en de mate van orgaanbetrokkenheid. Er is een hoge mortaliteit: 30% van de patiënten sterft binnen 5 jaar aan de ziekte. Er bestaat geen behandeling die tot genezing leidt.

In de longen kan systemische sclerose leiden tot longfibrose en/of pulmonale arteriële hypertensie. Deze complicaties zijn verantwoordelijk voor het grootste deel van de sterfte aan systemische sclerose.

Systemische sclerose-geassocieerde pulmonale arteriële hypertensie

Pulmonale arteriële hypertensie komt bij 8-12 % van de patiënten met systemische sclerose voor. Andere vormen van pulmonale hypertensie die bij patiënten met systemische sclerose voorkomen zijn pulmonale hypertensie ten gevolge van longfibrose (door toename van bindweefsel in het longweefsel is de zuurstofuitwisseling gestoord; het zuurstoftekort leidt dan tot vaatschade), pulmonale hypertensie ten gevolge van problemen van het linker hart (waarbij vaatschade ontstaat ten gevolge van stuwning in het pulmonale vaatbed) en door chronische longembolieën (bloedstolsels in het pulmonale vaatbed). Deze vormen van pulmonale hypertensie kunnen ook naast elkaar bestaan.

Het ontstaansproces van PAH is noch wat betreft systemische sclerose noch wat betreft andere vormen van PAH ontrafeld. Er is geen genezende behandeling van SScPAH, noch van andere vormen van PAH. Wel is er symptomatische therapie die vooral gericht is op het verwijderen van de longvaten. SScPAH-patiënten hebben een ongunstiger ziektebeloop dan patiënten met andere vormen van PAH. Zo reageren zij minder goed op therapie wat betreft de hemodynamiek (hemodynamiek beschrijft de wisselwerking tussen bloeddruk en – stroom in de bloedvaten) en inspanningscapaciteit en hebben ze een slechtere levensverwachting dan bijvoorbeeld patiënten met idiopathische PAH (IPAH).

Voor het ontwikkelen van een effectievere, oorzakelijke behandeling van SScPAH is meer kennis van de onderliggende ziektemechanismen van SScPAH nodig. Om het inzicht in de pathogenese en ziekteverloop van SScPAH te vergroten, worden in dit proefschrift verschillende facetten van het longvaatbed en het rechterhart van een goed beschreven groep SScPAH patiënten onderzocht. De bevindingen worden vergeleken met patiënten met IPAH als referentiegroep, omdat IPAH uitgebreider

R1
R2
R3
R4
R5
R6
R7
R8
R9
R10
R11
R12
R13
R14
R15
R16
R17
R18
R19
R20
R21
R22
R23
R24
R25
R26
R27
R28
R29
R30
R31
R32
R33
R34
R35
R36
R37
R38
R39

Hoofdstuk 3 brengt het pulmonale vaatbed van SScPAH-patiënten verder in kaart door de expressie van twee verschillende celmembraanreceptoren te onderzoeken. Celmembraanreceptoren zijn eiwitten die zich op de buitenzijde van de cel (de celmembraan) bevinden en bij activatie signalen naar de celkern sturen. Hierop gaat de cel bijvoorbeeld tot deling over, treedt er verminderde celdood op en worden verschillende stoffen (zoals ontstekingsstoffen, of stoffen die tot toename van fibrose leiden) uitgescheiden. In dit hoofdstuk werden de platelet-derived growth factor-receptor β (PDGFR- β) en de epidermal growth factor receptor (EGFR) onderzocht. Van PDGFR- β is bekend dat activatie van deze receptor tot onder andere vermeerdering, differentiatie en een verminderde celdood leidt. Activatie van EGFR resulteert ook in celvermeerdering en verminderde celdood. Beide groeifactorreceptoren spelen een rol in het onderliggende ziektemechanisme van SSc. Daarnaast is in diermodellen aangetoond dat zij ook een rol spelen in het ziektemechanisme van pulmonale hypertensie. Bovendien is in anekdotische casus van patiënten met IPAH en PVOD de PDGFR- β met medicamenten geblokkeerd, wat effect had op de hemodynamiek en op het inspanningsvermogen van deze patiënten. Bovenstaande kan er dan ook op wijzen dat er ook een rol zou kunnen zijn voor PDGFR- β en EGFR in SScPAH. Dat is echter nog niet onderzocht.

In dit hoofdstuk werd de aanwezigheid en de intensiteit van de aankleuring van PDFGR- β en EGFR in SScPAH vergeleken met die in IPAH en PVOD. Longweefselcouples van SScPAH-, IPAH- en PVOD-patiënten werden gekleurd met antilichamen tegen PDFGR- β en EGFR. De immuno-reactiviteit (de aankleuring) werd gescoord met betrekking tot aanwezigheid, distributie en intensiteit. Alle SScPAH-patiënten toonden PDFGR- β immunoreactiviteit in de kleine vaten. Dit was significant verschillend in vergelijking met IPAH-patiënten. SScPAH-patiënten toonden ook significant vaker veneuze aankleuring dan IPAH-patiënten. De intensiteit van de PDFGR- β -aankleuring was significant sterker in SScPAH in de kleine vaten gezamenlijk dan in IPAH. Er werd geen verschil gevonden in PDFGR- β -aankleuring tussen de SScPAH-groep en de PVOD-groep. In de controle groep toonde slechts 1 patiënt milde PDFGR- β aankleuring. De aankleuring van EGFR gaf een zwak signaal zonder verschillen tussen de groepen. Echter, de controlegroep toonde geen aankleuring van EGFR in de longvaten.

Uit deze resultaten kan worden geconcludeerd dat PDFGR- β - en EGFR-immunoreactiviteit de patiënten met pulmonale hypertensie onderscheid van controlepersonen. Bovendien komt PDFGR- β -aankleuring vaker en meer intens voor in de kleine vaten en venen van SScPAH dan IPAH, terwijl er geen verschil is tussen SScPAH en PVOD. Dit is in overeenstemming met de morfologische bevindingen van het pulmonale vaatbed zoals dat is beschreven in hoofdstuk 2. Dit is wederom

een aanwijzing voor verschillen in ziektemechanismen tussen SScPAH en andere vormen van pulmonale hypertensie. Bovendien suggereren de resultaten dat er in de behandeling van SScPAH een plaats is voor medicamenten die de PDFGR- β en EGFR kunnen blokkeren.

De vernauwingen in het pulmonale vaatbed leiden ertoe dat de rechterkamer van het hart het bloed tegen een hogere weerstand in moet pompen. Het is in SScPAH niet duidelijk hoe de rechterhartkamer zich aan deze hogere weerstand aanpast. Wel zijn er aanwijzingen dat de rechterhartkamer van SScPAH-patiënten zich minder goed aanpast dan die van IPAH-patiënten. De volgende 3 hoofdstukken beschrijven aspecten van de systole (de fase van de hartslag waarin het hart het bloed voertpompt) en de diastole (de fase van de hartslag waarin de rechterhartkamer zich met bloed vult) in SScPAH, waarbij weer een vergelijking met IPAH plaatsvindt. Ook wordt onderzocht of de specifieke ziektemechanismen van SSc hierbij een rol zouden kunnen spelen.

In **hoofdstuk 4** wordt de pompfunctie van de rechterkamer van SScPAH beschreven en vergeleken met die van IPAH. Hiertoe werd van patiënten met SScPAH en van patiënten met IPAH de zogenoemde pompfunctiegrafiek geconstrueerd. Deze pompfunctiegrafiek relateert de gemiddelde druk in de rechterkamer aan het slagvolume (het aantal milliliters bloed dat het hart per slag uitpompt), met het slagvolume op de X-as en de gemiddelde RV druk op de Y-as. De grafiek heeft een parabolische vorm. Verschillen in pompfunctie resulteren in een veranderde ligging van de grafiek: zo zal de parabool om een vast punt, met de klok mee naar buiten roteren, als de contractiliteit, dit is de pompkracht, van de hartkamer wordt vergroot. Met het meten en berekenen van het drukken en slagvolumes op verschillende punten, kon per patiënt een pompfunctiegrafiek getekend worden. Door de pompfunctiegrafieken van de SScPAH-patiënten alsook die van IPAH-patiënten per groep samen te voegen, konden een SScPAH-pompfunctiegrafiek en een IPAH-pompfunctiegrafiek geconstrueerd worden. De pompfunctiegrafiek van de IPAH-groep roteerde ten opzichte van de pompfunctiegrafiek van de SScPAH-groep kloksgewijs naar buiten rond eenzelfde punt op de X-as. Dit suggereert dat de SScPAH-patiënten een slechtere pompfunctie van de hartspier hebben. Dit impliceert ook dat bij iedere gegeven druk, het slagvolume van de rechterhartkamers van SScPAH-patiënten lager is dan dat van IPAH-patiënten. Slagvolume en inspanningscapaciteit zijn aan elkaar gerelateerd: deze bevinding zou derhalve ook de slechtere inspanningscapaciteit van SScPAH-patiënten ten opzichte van IPAH-patiënten kunnen verklaren. Bovendien tonen de resultaten van deze studie dat een gelijke drukverhoging het slagvolume van SScPAH meer ten nadele beïnvloedt dan dat van IPAH.

R1
R2
R3
R4
R5
R6
R7
R8
R9
R1
R1
R1
R1
R1
R1
R1
R1
R1
R1
R1
R1
R2
R2
R2
R2
R2
R2
R2
R2
R2
R2
R2
R3
R3
R3
R3
R3
R3
R3
R3
R3
R3
R3

R1
R2
R3
R4
R5
R6
R7
R8
R9
R10
R11
R12
R13
R14
R15
R16
R17
R18
R19
R20
R21
R22
R23
R24
R25
R26
R27
R28
R29
R30
R31
R32
R33
R34
R35
R36
R37
R38
R39

Hoofdstuk 5 beschrijft kenmerken van de vullingsfase van de rechterhartkamer van SScPAH-patiënten en vergelijkt deze met IPAH-patiënten. De groepen zijn zo samengesteld dat de weerstand van het pulmonale vaatbed tussen de twee groepen niet verschilt. Eventueel gevonden verschillen zouden dan niet terug te voeren zijn op een verschil in drukbelasting van het hart, maar door verschillen in het functioneren van de hartspier zelf. Die verschillen zouden dan te verklaren kunnen zijn door ziekteprocessen ten gevolge van systemische sclerose, daar deze zich ook in de hartspier manifesteren. In deze studie werden SScPAH-patiënten, IPAH-patiënten en gezonde controlepersonen geïnccludeerd. De groep SScPAH-patiënten was wat betreft leeftijd vergelijkbaar met de controle groep. Drie parameters van de diastolische functie van het hart werden bestudeerd: de massa van de rechterhartkamer (want de hartspier wordt verdikt in reactie op verhoogde drukbelasting), de vroege vullingsfase "E" (E = "early") van het hart, die bepaald wordt door het vermogen van het hart om te ontspannen, en de late vullingsfase die bepaald wordt door het samenknijpen van de boezem ("A" van atrium, = boezem). Daarnaast werd de EA ratio, de verhouding tussen de beide fasen, gemeten. De metingen werden gedaan met behulp van MRI-scans.

De E-fase was significant lager (langzamer) in de SScPAH groep dan in de IPAH-groep en de controlegroep. A verschilde niet tussen de PAH-groepen. Echter, A was significant hoger (dus sneller) in de beide PAH-groepen in vergelijking met de controlegroep. De massa van de SScPAH-rechterhartkamer was groter dan die van de controlegroep, maar verschilde niet ten opzichte van IPAH. Deze resultaten impliceren dat het vullingspatroon van de rechterhartkamers van SScPAH verschilt met dat van IPAH onder dezelfde mate van drukbelasting. Dit betekent dat dit verschil verklaard kan worden door intrinsieke aandoeningen van de hartspier zelf, bijvoorbeeld ten gevolge van systemische sclerose.

Om de rol van SSc in de rechterkamer van SScPAH te verkennen werden in **hoofdstuk 6** de drie belangrijke uitingen van systemische sclerose, te weten ontsteking, fibrose en vaatafwijkingen, in de rechterhartkamer van SScPAH-patiënten onderzocht en vergeleken met IPAH-patiënten en controlepersonen. Op microscopisch niveau werden coupes van hartweefsel geanalyseerd. De coupes hadden verschillende behandelingen met kleuringen ondergaan om ontstekingscellen en fibrose in het interstitium (tussencelruimte) van het hartweefsel, dan wel afwijkingen van vaatveranderingen goed te kunnen onderscheiden. Voor het onderzoek werden coupes ingebed in paraffine van de rechter- en van het linker ventrikel gebruikt. Coupes werden gekleurd met eiwitten (antilichamen) tegen celreceptoren op de celmembraan kenmerkend ontstekingscellen. Coupes werden ook gekleurd om fibrose tussen de hartspiercellen aan te tonen. Daarnaast volgde een kleuring om

de verschillende lagen van de vaatwand goed te onderscheiden. Tevens werd de aanwezigheid van fibrose van het epicard (de buitenste laag van de hartspier) en het endocard (de binnenste laag van de hartspier) geëvalueerd. Tot slot werd onderzocht in welke mate er fibrose rond of aan de binnenkant van de vaten (peri-vasculaire, respectievelijk intima fibrose) in de hartspier aanwezig was. Rechterhartkamers van SScPAH-patiënten toonden significant meer ontstekingscellen tussen de hartspiercellen dan rechterhartkamers van IPAH-patiënten en controles. Echter, de linkerhartkamer toonde geen verschillen in de hoeveelheid ontstekingscellen tussen de SScPAH- en de IPAH-groepen. De hoeveelheid fibrose tussen hartspiercellen in de rechterhartkamer verschilde niet significant tussen SScPAH, IPAH en controles. Er werden ook geen verschillen gevonden aangaande epi- en endocardiale ontsteking, of perivesculair- en intima fibrose. Concluderend zijn er verschillen in aantal ontstekingscellen in SScPAH-rechterhartkamers vergeleken met IPAH-rechterhartkamers, maar niet in de hoeveelheid fibrose. Het verhoogde aantal ontstekingscellen zou misschien het resultaat kunnen zijn van verhoogde druk die wordt uitgeoefend op de rechterhartkamer, omdat de aantallen ontstekingscellen niet verschilden in de linker ventrikel. Of deze verhoogde aantallen ontstekingscellen ook invloed hebben op het functioneren van de rechterhartkamer is giswerk en zou een onderwerp kunnen zijn voor verder onderzoek.

Therapeutische interventie in een vroege fase van ziekte zou het ziekteverloop van SScPAH kunnen beïnvloeden. Daarom wordt veel onderzoek gedaan naar methoden om de diagnose PAH in SSc patiënten eerder te kunnen stellen. Een van de metingen die gerelateerd wordt aan het ontwikkelen van PAH in SSc is de “transfer factor of the lung for carbonmonoxide” (diffusiecapaciteit van de long voor koolstofmonoxide), de TLCO. **Hoofdstuk 7** geeft een studie weer naar het nut van de “gesplitste” TLCO in het diagnostisch proces van SScPAH. De TLCO is volgens Roughton en Forster in theorie te splitsen in de diffusie over de alveolocapillaire membraan (de membraan bestaande uit de wand van het longblaasje, de alveolus, en het haarvat, de capillair), “Dm” en het capillaire bloedvolume, “Vc”. Patiënten met SScPAH (SScPAH+), SSc patiënten zonder PAH (SScPAH-) en gezonde controlepersonen werden geïncludeerd. Omdat longfibrose, zoals dat in meer of mindere mate gezien wordt in SSc, de (gesplitste membraan) diffusie beïnvloedt, werden de resultaten gecorrigeerd voor de mate van fibrose. Dit laatste werd gemeten op CT-scans van de longen. TLCO als percentage van voorspeld (op basis van referentiewaarden) was significant lager in SScPAH+ dan in SScPAH-. Dm als percentage van voorspeld (Dm%) was ook significant lager in SScPAH + dan in SScPAH-, ook nadat gecorrigeerd was voor de hoeveelheid fibrose. Er werd geen verschil gevonden in Vc%. Er werden geen correlaties gevonden tussen parameters

R1 van de hemodynamiek, zoals druk en hartmuitvolume, en Dm%. Tot slot bleek
R2 het onderscheidend vermogen van de Dm-bepaling beter te zijn dan de TLCO.
R3 De resultaten van deze studie ondersteunen nader onderzoek naar het nut van de
R4 gesplitste membraanonderzoek in het diagnoseproces van PAH in SSc niet.
R5

R6 **Toekomstig onderzoek**

R7 Dit proefschrift toont dat het pulmonale vaatbed en de rechterhartkamer van
R8 SScPAH unieke kenmerken hebben op zowel histopathologisch alsook functioneel
R9 gebied. Daarom zou SScPAH in klinische trials en wellicht ook behandelprogramma's
R10 apart van de PAH-groep als geheel genomen moeten worden.

R11 Dit proefschrift biedt meerdere aanknopingspunten voor vervolgonderzoek. De
R12 unieke morfologische kenmerken van de vaatafwijkingen in SScPAH ten opzichte van
R13 andere PAH-groepen, alsook de verschillen in aankleuring van groeifactorreceptoren
R14 wijzen erop dat SScPAH een ander ziektemechanisme heeft dan IPAH. SScPAH-
R15 patiënten zouden dan ook baat kunnen hebben bij specifiekere therapie, in plaats
R16 van of toegevoegd aan de nu gangbare algemene PAH- therapie. Meer onderzoek
R17 naar de ziektemechanismen die ten grondslag liggen aan de afwijkingen van het
R18 pulmonale vaatbed, kan ook aangrijpingspunten voor medicamenteuze therapie
R19 opleveren. Onderzoek op longweefsel verkregen bij patiënten middels biopsie
R20 stuit op ethische bezwaren, daarom zal toevlucht gezocht moeten worden tot
R21 makkelijker te verkrijgen materiaal zoals huid, bloed of preklinische modellen zoals
R22 diermodellen.

R23 Er is ook meer kennis nodig ten aanzien van de ontwikkeling van de vaatlaesies
R24 in het verloop van de tijd in systemische sclerose. Er zijn immers indicaties, hetgeen
R25 in hoofdstuk 2 is aangestipt in de discussie, dat deze laesies al aanwezig zijn in de
R26 longen van SSc patiënten zonder dat er klinische symptomen van PAH zijn. Een
R27 belangrijk vraagstuk is óf en wanneer de vaatafwijkingen leiden tot symptomen van
R28 PAH. Als deze vraag beantwoord zou kunnen worden, leidt dit tot beter inzicht
R29 in het nut alsook het moment van start van behandeling. Dit is echter moeilijk
R30 te bestuderen. Ook hier kunnen preklinische modellen of biomarkers van nut
R31 zijn. Andere onderzoekspunten in dit kader zijn de mogelijke aanwezigheid van
R32 oorzakelijke verbanden tussen de specifieke SScPAH-vaatafwijkingen en klinische
R33 kenmerken, zoals de lage TLCO en de slechtere respons op vaatverwijdende therapie
R34 in SScPAH in vergelijking met andere vormen van PAH.

R35 In sommige SScPAH-coupees van longweefsel worden vaatafwijkingen gezien
R36 die ook aanwezig zijn in PVOD. Mogelijk dat er binnen SScPAH verschillende
R37 subgroepen zijn te onderscheiden, bijvoorbeeld groepen met en zonder kenmerken
R38 van PVOD. Zulke subgroepen vertonen mogelijk een ander klinisch gedrag en
R39

