

# Pulmonale arteriële hypertensie bij hiv: een makkelijk te missen diagnose

Pulmonary arterial hypertension in association with HIV: an easy to miss diagnosis

**Auteurs** M.R. Groenendijk, K. Grünberg, A. Boonstra, M.A. van Agtmael en A. Vonk Noordegraaf

**Trefwoorden** behandeling, hiv, pulmonale arteriële hypertensie

**Key words** HIV, pulmonary arterial hypertension, treatment

## Samenvatting

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij hiv is een zeldzame complicatie die, indien onbehandeld, tot de dood leidt. Snelle en vroege diagnostiek is van groot belang, omdat deze complicatie behandelbaar is. De behandeling van PAH bij hiv is niet anders dan van andere vormen van PAH. De meeste ervaring is opgedaan met bosentan. De behandeling van PAH bij hiv dient te gebeuren in een gespecialiseerd behandelcentrum.

(*Tijdschr Infect 2010;5:47-53*)

## Summary

Pulmonary arterial hypertension (PAH) in association with HIV is a rare and potential lethal complication if untreated. Because this complication is treatable, quick and early diagnosis is of utmost importance. Treatment of PAH in association with HIV is not different than in other forms of PAH. Most experience is gained with bosentan. Treatment of PAH in association with HIV should be done in experienced centres.

## Inleiding

Hiv kan gecompliceerd worden door pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Hoewel deze complicatie slechts bij 0,5% van de hiv-patiënten optreedt, is deze complicatie, indien onbehandeld, dodelijk.<sup>1,2</sup> Het op tijd stellen van de diagnose is dan ook van belang. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de diagnostiek en behandeling van deze vorm van pulmonale hypertensie.

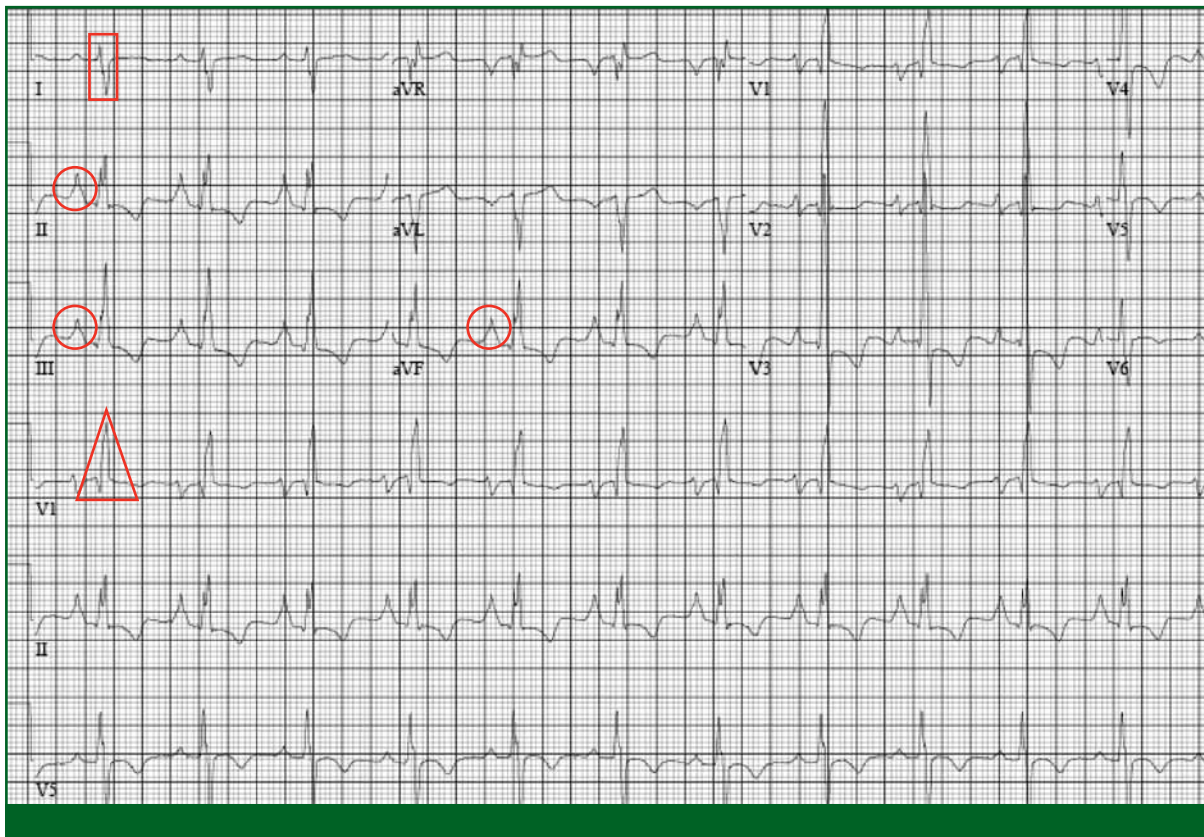
## Casuïstiek

Patiënt S, een 39-jarige man, presenteerde zich met sinds 2 jaar geleidelijk aan ontstane klachten van moeheid en kortademigheid bij inspanning. Daarbij was sprake van een toename van het gewicht door vochtophoping in beide benen en de buik. Traplopen ging nauwelijks meer en er was sprake van New York Heart Association (NYHA)-klasse III. De voorgeschiedenis vermeldt een hiv-infectie en een latente hepatitis B-infectie.

Bij het lichamelijk onderzoek werd een heldere, alerte man met normale vitale parameters gezien. De cen-

traal veneuze druk (CVD) was verhoogd. De bloeddruk en de pols zijn in dit verband zeer relevant. Het longonderzoek liet geen afwijkingen zien. Aan het hart werd zowel diastolisch als systolisch een soufflé gehoord. De ictus cordis lag buiten de midclaviculairlijn. Het abdomen was bol gespannen met een 'shifting dullness' bij percussie. De buik was verder soepel met een normaal peristaltisch darmgeluid. De lever was vergroot. Aan de extremiteiten was geen oedeem te palperen; wel was er een blauw-paarse verkleuring van de toppen van de extremiteiten.

Het laboratoriumonderzoek liet een Hb-gehalte van 8,0 mmol/l, een leukocytengetal van  $7,0 \times 10^9/l$  en een trombocytengetal van  $335 \times 10^9/l$  zien. Het ASAT was 35 U/l en het ALAT 45 U/l. De nierfunctie was ongestoord. Het N-terminaal pro-'Brain Natriuretic Peptide' (NT-proBNP) was 790 ng/l. Een bepaling van het arteriële bloedgas liet een respiratoire alkalose en een hypoxemie zien. Een CT-scan van de thorax met opnamen volgens longembolieprotocol en aanvullend hoge resolutie (HR)-CT-coupees lieten geen longembolieën zien. Er waren geen parenchymateuze afwijkingen. Wel



**Figuur 1.** Afwijkingen op een electrocardiogram die passen bij ernstige rechterhartbelasting: P-pulmonale (in cirkel) in afleiding II, III, aVF en V1 passend bij rechtsbelasting; R>S in V1 passend bij rechter asdraai (in rechthoek); RR' in onder andere afleiding V1 ten teken van een rechterbundeltakblok (in driehoek).

was de truncus pulmonalis verbreed. Voorts was er sprake van een dilatatie van het rechteratrium met een terugstroom van contrastrijk bloed in de vena cava inferior. De ventilatieperfusiescan liet geen perfusieventilatiemismatches zien. Het electrocardiogram (ecg) liet een incompleet rechterbundeltakblok zien en een P-pulmonale (zie *Figuur 1*). Een MRI van het hart liet een flink vergrote rechteratrium en -ventrikel zien (zie *Figuur 2*). Er was sprake van een ernstige tricuspidaalklepinsufficiëntie met terugstroom in de vena cava inferior en superior.

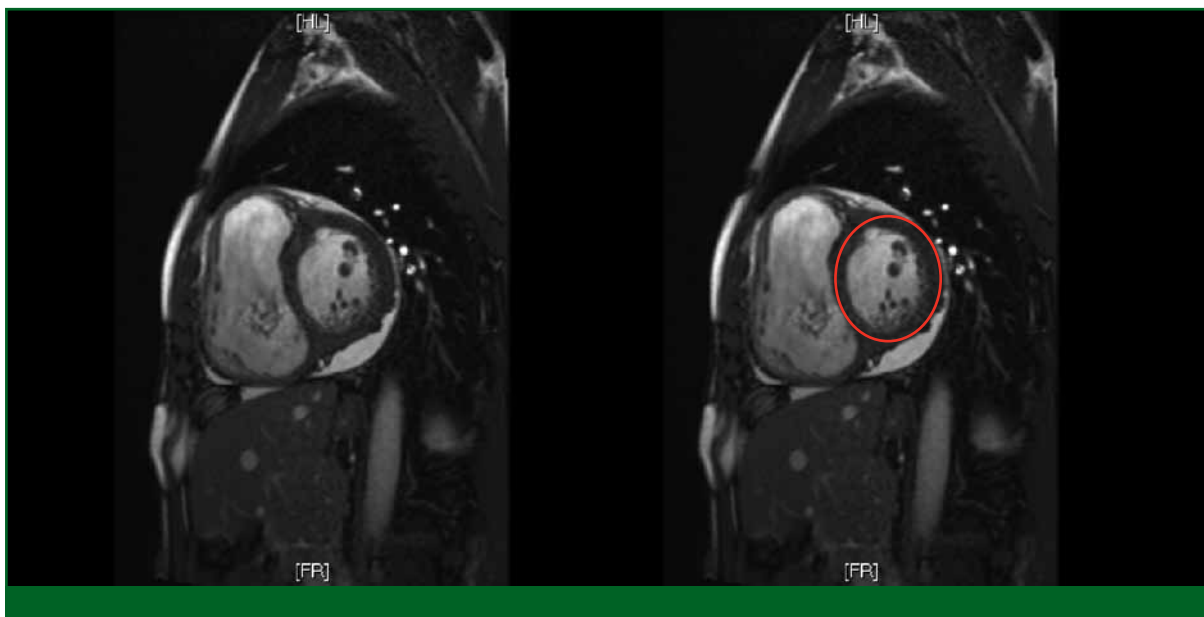
Rechterhartkatheterisatie liet een 'mean pulmonary artery pressure' (MPAP) zien van 35 mmHg, een cardiale output van 2,2 l/min, een gemengd veneuze saturatie van 36%, en een wiggedruk van 7 mmHg. Bij klinisch en aanvullend onderzoek werd een ernstig rechterhartfalen gezien. Rechterhartkatheterisatie bevestigde de diagnose 'pulmonale arteriële hypertensie'. Omdat er op de HRCT geen aanwijzingen waren voor parenchymateuze afwijkingen, is er zeer waarschijnlijk sprake van hiv-PAH. De patiënt werd behandeld met bosentan. Omdat het aantal CD4<sup>+</sup> cellen van de patiënt hoog was en er geen sprake was van aids, was er tot op dat moment

nog niet gestart met HAART. Gezien het vermeende positieve effect van HAART in combinatie met een endothelineantagonist, werd in overleg met het verwijzend ziekenhuis gestart met HAART in combinatie met bosentan. Met deze behandeling verbeterde de 6-minutenlooptest van 460 m, voorspelt 680 m, naar 510 m in 2 maanden tijd. Het inspanningsvermogen verbeterde naar NYHA-klasse I.

Patiënt P is een 44-jarige vrouw met een voorgeschiedenis met hiv en hepatitis C die zij opliep in een periode waarin zij intraveneus drugs gebruikte. De patiënte ontwikkelde inspanningsgebonden dyspneu, NYHA-klasse III, waarvoor ze in eerste instantie elders werd geëvalueerd en later in het VU medisch centrum.

Het lichamelijk onderzoek liet geen afwijkingen zien. Het laboratoriumonderzoek liet een ALAT van 55 U/l en een ASAT van 60 U/l zien, passend bij haar hepatitis C-infectie.

Op een CT-scan van de thorax werden noch longembolieën, noch parenchymateuze afwijkingen gezien. Ook een ventilatieperfusiescan was normaal. Een transthoracale echografie van het hart liet een



**Figuur 2.** MRI van het hart in sagittale doorsnede. De rechterventrikel is vergroot en het septum bolt uit in de linkerkamer. De rode markering is de omtrek van de rechterkamer in sagittale doorsnede.

gedilateerde hypertrofische rechterventrikel zien met een normaal linkerventrikel. Tevens werd een matig ernstige tricuspidaalinsufficiëntie gezien. De geschatte PAP bedroeg echografisch 105 mmHg. Een leverbiopt sloot een levercirrose ten gevolge van een actieve hepatitis C-infectie uit als oorzaak voor de pulmonale hypertensie.

Een rechterhartkatheterisatie liet een MPAP zien van 55 mmHg, een cardiale output van 6,6 l/min, een gemengd veneuze saturatie van 36%, en een wiggedruk van 10 mmHg. In verband met de actieve hepatitis C werd in eerste instantie gekozen voor een behandeling met epoprostenol intraveneus. Haar klinische conditie verbeterde en het inspanningsvermogen herstelde zich naar NYHA-klasse I. Een rechtskatheterisatie bij follow-up liet een genormaliseerde MPAP van 35 mmHg zien. Om deze reden werd de therapie met epoprostenol met succes overgezet naar bosentan. De patiënte is inmiddels anderhalf jaar na het stellen van de diagnose nog steeds in NYHA-klasse I.

### Pulmonale hypertensie

Pulmonale hypertensie (PH) is een symptoom dat kan voorkomen bij een groot aantal aandoeningen. PH wordt gedefinieerd als een gemiddelde druk in de arteria pulmonalis van meer dan 25 mmHg gemeten middels rechtskatheterisatie.<sup>2</sup>

Volgens de bestaande WHO-classificatie wordt PH in 5 groepen onderverdeeld (zie *Tabel 1* op pagina 50).<sup>3</sup> Groep 1 is de PH die PAH wordt genoemd. Bij

deze vorm van PH is er geen cardiale of pulmonale oorzaak voor de aandoening aan te wijzen. De oorzaak is dan ook gelegen in een ontregelde groei van de endotheelcellen en gladde spiercellen in de arteriolen. Een typisch pathologisch kenmerk van deze vorm van PH is de zogenoemde plexiforme laesie (zie *Figuur 3* op pagina 51).

Aandoeningen die aanleiding kunnen geven tot PAH zijn idiopatische PAH (IPAH) (vroeger primaire pulmonale hypertensie genoemd), collageen vasculaire ziekten, congenitale hartaandoeningen met een links-rechtsshunt, leveraandoeningen, hiv, en gebruik van afslankmiddelen. Groep 2 is een groep met aandoeningen waarbij de PH veroorzaakt wordt door linkerhartfalen. Deze groep van PH wordt gekenmerkt door een hoge wiggedruk bij katheterisatie. Groep 3 is een groep waarbij de PH veroorzaakt wordt door hypoxemie secundair aan longaandoeningen. Groep 4 is een groep waarbij de PH het gevolg is van een doorgemaakte trombo-embolische episode. Groep 5 ten slotte is een restgroep waarbij de PH veroorzaakt wordt door ontstekingen van de vaatwand, mechanische obstructie, of extrinsieke compressie van het pulmonale vaatbed. Dit kan onder andere optreden bij sarcoïdose, histiocytose-X of fibroserende mediastinitis.

### PH bij hiv

PH die voorkomt bij hiv moet in afwezigheid van cardiale, pulmonale of trombo-embolische oorzaken

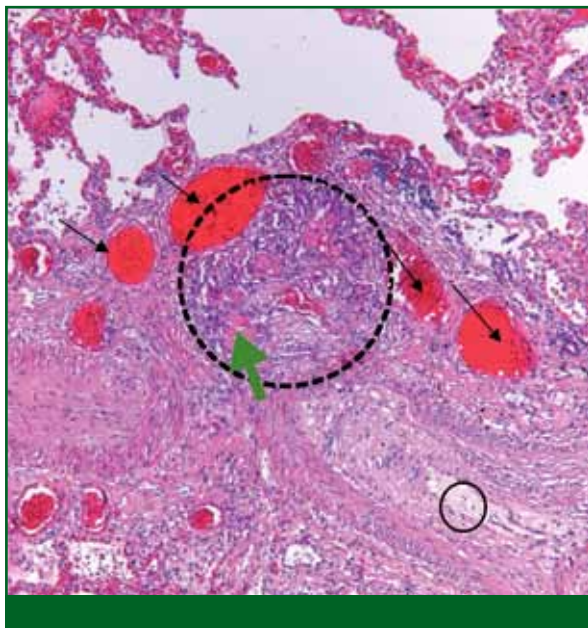
**Tabel 1. WHO-classificatie voor pulmonale hypertensie.<sup>3</sup>**

<b>1 Pulmonale arteriële hypertensie (PAH)</b>
1.1 Idiopathische PAH
1.2 Erfelijk
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK1, endoglin (met of zonder 'hereditary hemorrhagic telangiectasia')
1.2.3 Onbekend
1.3 Medicatie- en intoxicatiegeïnduceerd
1.4 Geassocieerd met
1.4.1 Bindweefselziekten
1.4.2 Hiv-infectie
1.4.3 Portale hypertensie
1.4.4 Congenitale hartziekten
1.4.5 Schistosomiasis
1.4.6 Chronische hemolytische anemie
1.5 Persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene
<b>1' 'Pulmonary veno-occlusive disease' (PVOD) en/of 'pulmonary capillary hemangiomatosis' (PCH)</b>
<b>2 Pulmonale hypertensie ten gevolge van linkerhartziekte</b>
2.1 Systolische disfunctie
2.2 Diastolische disfunctie
2.3 Klepafwijkingen
<b>3 Pulmonale hypertensie ten gevolge van longziekten en/of hypoxie</b>
3.1 Chronisch obstructieve longziekte
3.2 Interstitiële longziekte
3.3 Andere longziekten met een gemengd obstructief-restrictief patroon
3.4 Obstructief slaapapneusyndroom
3.5 Alveolaire hypoventilatie
3.6 Chronische blootstelling aan hoogte
3.7 Ontwikkelingsstoornissen
<b>4 Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH)</b>
<b>5 Pulmonale hypertensie met onduidelijke multifactoriële mechanismen</b>
5.1 Hematologische afwijkingen: myeloproliferatieve afwijkingen, splenectomie
5.2 Systemische afwijkingen: sarcoïdose, pulmonale Langerhanscelhistiocytose: lymfangioleiomyomatose, neurofibromatose, vasculitis
5.3 Metabole afwijkingen: glycogeenstapelingsziekten, ziekte van Gaucher, schildklierafwijkingen
5.4 Andere: tumorobstructie, fibroserende mediastinitis, chronisch nierfalen en/of dialyse

ingedeeld worden in groep 1. Er is geen relatie met opportunistische infecties. Er is in dat geval sprake van een ontregelde vaatwandgroei. De typische afwijkingen zoals weergegeven in *Figuur 3* kunnen dan ook bij hiv worden gevonden. Hiv kan echter ook leiden tot linkszijdig hartfalen als gevolg van een hiv-geïnduceerde cardiomyopathie, met als secundair gevolg PH. In dat geval is er geen sprake van PAH, maar van PH ten gevolge van linkszijdig hartfalen (WHO-groep 2). Deze vorm van PH wordt gekenmerkt door een verhoogde wiggedruk en einddiastolische linkerventrikeldruk. Tevens kan de PH voorkomen in het kader van een interstitiële longaandoening, bijvoorbeeld lymfocyttaire interstitiële pneumonitis. In het laatste geval betreft het PH WHO-groep 3. Een goed onderscheid tussen de verschillende vormen van PH bij hiv is belangrijk, omdat elke vorm van PH een andere behandeling verdient.

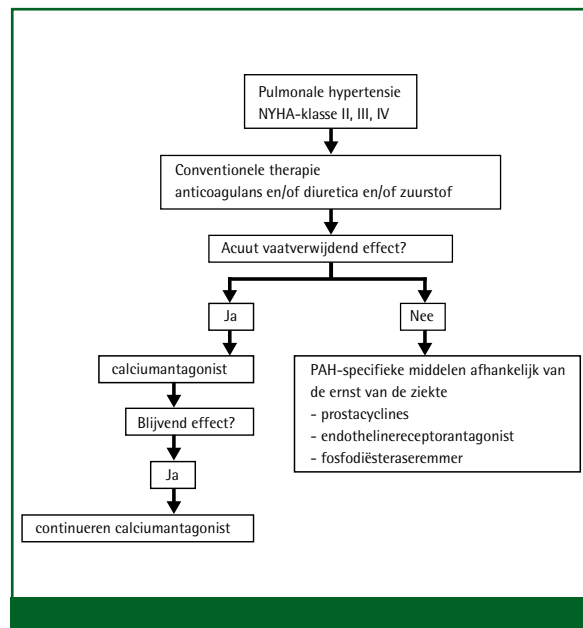
### Kliniek van PAH

Indien er sprake is van PH en cardiale, pulmonale of trombo-embolische oorzaken zijn uitgesloten, is er per definitie sprake van PAH. Het natuurlijke beloop van deze aandoening is progressief, leidend tot een toename van de pulmonale vaatweerstand en van de pulmonale arteriële druk. Hoewel de rechterventrikel zich zal aanpassen aan deze verhoogde druk, zal bij verdere toename van de druk rechterventrikelfalen optreden, leidend tot de dood. De prognose van PAH is onbehandeld minder dan 3 jaar.<sup>2,4</sup> De prevalentie van PAH bij hiv-geïnfecteerde patiënten is bij benadering 0,5%.<sup>1,2</sup> Hiv-PAH kan voorkomen bij zowel een hiv-1- als een hiv-2-infectie.<sup>5</sup> Er lijkt geen relatie te zijn tussen de ernst van de PAH en het stadium van de hiv-infectie, de mate waarin de patiënt immuungecompromiteerd is of het aantal CD4<sup>+</sup> T-lymfocyten.<sup>6</sup> De verhouding



**Figuur 3.** Voorbeeld van een plexiforme laesie: de pathognomonische laesie van plexogene arteriopathie. De laesie is typisch gelegen dicht bij een pulmonaalarterie (zwarte cirkels) en bestaat uit een gedilateerd segment van een kleine aftakking daarvan, met daarin een zogenoemde glomeruloïde laesie (gestippelde cirkel), en in het perifere verloop van het aangedane bloedvat meerdere sterk verwijde bloedvaten (zwarte pijlen). De glomeruloïde laesie bevat talrijke spleetvormige vaatruimten waarin focaal wat fibrine kan voorkomen (groene pijl). Verder valt op dat er enige mediahyperplasie en intimafibrose van de pulmonaalarterie is, beide kenmerkend voor pulmonale hypertensie.

tussen vrouwen en mannen bij hiv-PAH is 1,2:1.<sup>7</sup> Een opvallende bevinding is dat een hiv-infectie die veroorzaakt is door intraveneus drugsgebruik frequenter gecompliceerd wordt door PAH dan een hiv-infectie die op een andere manier is opgelopen.<sup>6</sup> De klachten van PAH zijn aspecifiek en bestaan uit vermoeidheid en verminderde inspanningstolerantie, uitgedrukt in NYHA-klasse. De fysiologische verklaring voor deze klachten is een verminderde cardiale output bij een overbelaste rechterventrikel. Door de aspecificiteit van deze klachten en het ontbreken van typische afwijkingen bij lichamelijk onderzoek in het beginstadium van de ziekte, wordt de diagnose meestal pas in een laat stadium gesteld. Progressieve dyspneu komt in 85% van de gevallen voor, gevolgd door perifeer oedeem (30%), droge hoest (19%), vermoeidheid (13%), syncope (12%) en pijn op de borst (7%).<sup>5</sup> Bij het lichamelijk onderzoek zijn afwijkingen te vinden die passen bij rechtsfalen, zoals een verhoogde CVD, een luide S3-galopritme en perifeer oedeem. Eenenzeventig tot 81% van de patiënten bij



**Figuur 4.** Behandelalgoritme voor pulmonale hypertensie.<sup>14</sup> NYHA=New York Heart Association.

wie de diagnose 'PAH in relatie tot hiv' wordt gesteld, zijn op het moment van diagnose NYHA-klasse III tot IV. Indien PAH aanwezig is bij hiv, dan zal de PAH de prognose bepalen.<sup>8</sup>

### Diagnostiek van PAH

Invasieve meting van de rechterventriekeldruk door middel van katheterisatie is vereist om de diagnose 'PH' te stellen. In de evaluatie van PH dient onderzoek gedaan te worden naar de mogelijke oorzaken. Een longfunctieonderzoek kan richting geven. Bij een uitgesproken restrictieve longfunctie zal er sprake zijn van een neuromusculaire ziekte, interstitiële longziekten of ziekten waarbij de thoraxwand betrokken is. Indien de longfunctie obstructief gestoord is, lijkt COPD meer voor de hand te liggen. Bij IPAH is de longfunctie matig gestoord.<sup>9</sup> Een ventilatieperfusiescan is nodig om chronische trombo-embolische PH uit te sluiten. Een 6-minutenlooptest dient om de WHO-klasse te bepalen.

Op de röntgenfoto kunnen er aanwijzingen zijn voor een vergroting van de rechterhartkamer, zichtbaar als een uitbolling rechts parasternaal, tezamen met een verwijde arteria pulmonales. Deze röntgenologische afwijkingen kunnen echter volledig afwezig zijn! Op het ecg kunnen afwijkingen te zien zijn die passen bij rechtsbelasting, zoals een P-pulmonale, een rechterbundeltakblok en een rechterasdraai.<sup>5</sup>

### Aanwijzingen voor de praktijk

1. De klinische presentatie van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij hiv is aspecifiek en bestaat voornamelijk uit moeheid en een verminderde inspanningstolerantie.
2. Snelle diagnostiek en behandeling van PAH is van groot belang, omdat PAH een behandelbare complicatie bij hiv betreft, maar indien onbehandeld tot de dood leidt.

### HAART in relatie tot hiv-PAH

De rol van HAART bij het ontstaan van PAH is niet duidelijk. Er zijn studies waaruit zou blijken dat antiretrovirale therapie endotheliale dysfunctie initieert. Hierdoor zou een toename van de endotheline-1-productie ontstaan en proliferatie van endotheel. Dit proces zou al bestaande hiv-PAH verergeren of PAH luxeren.<sup>8,10,11</sup> PAH treedt echter ook op bij onbehandelde patiënten. In een Zwitserse cohortstudie wordt HAART juist geassocieerd met een betere overleving en een verbetering van de hemodynamica.<sup>12</sup> In een andere studie wordt een significante verbetering gezien van de 6-minutenlooptest bij patiënten met hiv-PAH die behandeld werden met alleen HAART.<sup>13</sup> Recentelijk bleek dat alleen HAART onvoldoende is om bij een patiënt met hiv en PAH de PAH te behandelen. Of HAART aanvullend in dit geval meerwaarde heeft, is in deze studie niet gebleken.<sup>14</sup> Deze auteurs laten zien dat eerstelijns HAART bij 7 patiënten de 6-minutenlooptest verbeterde, maar niet de hemodynamische parameters. Dit werd eveneens door Barbaro et al. gezien.<sup>15</sup> Het effect is zeer wisselend en vereist in elk geval nauwkeurige follow-up van de PAH bij deze patiënten.

### Behandeling van hiv-PAH

Protocollen voor de behandeling van PAH zijn voornamelijk gebaseerd op gegevens van onderzoek naar IPAH en PAH veroorzaakt door bindweefselziekten.<sup>16</sup> De behandeling van hiv-gerelateerde PAH in de huidige vorm is een extrapolatie van dit protocol. In Nederland wordt deze behandeling alleen vergoed als deze door een PH-behandelcentrum wordt voorgeschreven. Het behandelalgoritme van PAH staat weergegeven in *Figuur 4* op pagina 51.<sup>16</sup> Dit is een verkorte versie van het behandelalgoritme van PAH bij mensen zonder hiv. Het medicament waarmee de meeste ervaring werd opgedaan bij de behandeling van hiv-gerelateerde PAH, is bosentan. In een Franse studie werden in de periode mei 2002 tot en met juli 2007 59 ongeselecteerde hiv-PAH-patiënten behandeld met

bosentan.<sup>17</sup> Na 4 maanden behandelen verbeterde de 6-minutenlooptest van 398 $\pm$ 98m naar 435 $\pm$ 89m. Verder verbeterde de pulmonale vasculaire weerstand van 737 $\pm$ 328 naar 476 $\pm$ 302 dyn s cm<sup>-5</sup>.

In een Amerikaanse studie met een cohort van 6 hiv-PH-patiënten met NYHA-klasse III-IV is onderzoek gedaan naar de rol van epoprostenol, een natuurlijk prostacycline.<sup>18</sup> Toediening van epoprostenol resulteerde in een afname van de MPAP en de 'pulmonary vascular resistance' van respectievelijk 16,4 en 32,7%. Ook de performancestatus verbeterde. Andere studies bevestigen de positieve rol van prostacycline en/of analogen.<sup>19,20</sup> Onderzoek met een groter cohort moet echter nog gedaan worden. De rol van de cGMP-specifieke fosfodiësterase-remmers type 5, beter bekend als sildenafil en tadalafil, zijn goed onderzocht bij PAH. Sildenafil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroom P450-3A4. Antivirale therapie die interacteert met de rol van cytochroom P450-3A4 beïnvloedt de dosering van sildenafil. Ook dit type PAH-medicatie is nog niet uitgebreid getest bij hiv-PAH. Onze ervaring is echter dat met nauwkeurige monitoring en van tevoren combinaties kiezen met het minst schadelijke interactiespectrum, er goed met PAH- en hiv-medicatie gecombineerd kan worden.

### Conclusie

PAH bij hiv is een zeldzame, maar indien onbehandeld een dodelijke complicatie. Omdat de klachten van PH aspecifiek zijn, wordt de diagnose vaak pas in een laat stadium gesteld. Alertheid op het voorkomen van deze complicatie, een gerichte anamnese, en echocardiografie zijn belangrijke middelen om de diagnose in een vroeg stadium te stellen. Als er echocardiografisch aanwijzingen zijn voor PH, moet er verder onderzoek gedaan worden naar de oorzaak van de PH in een expertisecentrum voor PH. De behandeling van PAH is complex en dient te gebeuren in PH-centra in nauwe samenwerking

met de behandelend hiv-specialist van het verwijzende ziekenhuis.

## Referenties

1. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108-13.
2. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-7.
3. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S43-54.
4. Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:181-7.
5. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 casus. *Chest* 2000;118:1133-41.
6. Nunes H, Humbert M, Sibon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433-9.
7. Petipretz P, Brenot F, Azarian R, Parent F, Rain B, Herve P, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994;89:2722-7.
8. Opravil M, Pechere M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:990-5.
9. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1028-35.
10. Herbert VY, Crenshaw BL, Romanoff RL, Ekshyyan VP, Dugas TR. Effects of HIV drug combination on endothelin-1 and vascular cell proliferation. *Cardiovasc Toxicol* 2004;4:117-31.
11. Jiang B, Hebert VY, Zavesca JH, Dugas TR. Antiretrovirals induce direct endothelial dysfunction in vivo. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:391-5.
12. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, Hasse B, Schiffer V, Wagels T, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved haemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1178-5.
13. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and Bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006;92:1164-6.
14. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jaïs X, Yaici A, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era.

*AIDS* 2010;24:67-75.

15. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006;92:1164-6.
16. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
17. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, Savale L, Camara B, Humbert M, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:92-9.
18. Aguilar RV, Farbe HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1846-50.
19. Cea-Calvo L, Escribano Subias P, Tello de Menesses R, Lazaro Salvador M, Gomez Sanchez MA, Delgado Jimenez JF, et al. Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:421-5.
20. Ghofrani HA, Friese G, Discher T, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:321-6.

Ontvangen 9 augustus 2009, geaccepteerd 5 februari 2010.

## Correspondentieadres

Dhr. dr. M.R. Groenendijk, longarts in opleiding  
Dhr. dr. A. Boonstra, longarts  
Dhr. dr. A. Vonk Noordegraaf, longarts

VU medisch centrum  
Afdeling Longziekten  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam  
E-mailadres: m.groenendijk@vumc.nl

Mw. dr. K. Grünberg, patholoog-anatoom

Afdeling Pathologie

Dhr. dr. M.A. van Agtmael, internist-infectioloog

Afdeling Inwendige Geneeskunde

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.