

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)

IPERTENSIONE POLMONARE ASL BRINDISI

L'ipertensione polmonare (PH) consiste in un'alterazione fisiopatologica causata da molteplici condizioni cliniche e può rappresentare la complicazione di un numero considerevole di patologie cardiovascolari e respiratorie.

Il gruppo di lavoro costituito per la stesura del PDTA (dr. Ignone coordinatore, dr. Sabato, dr. Di Giuseppe, dr.ssa Usai e dr. Lisco membri) ha preso in visione diversi documenti elaborati da società scientifiche e da altre ASL, in particolare le Linee Guida ESC-ERS pubblicate il 01/01/2016 su European Heart Journal, la proposta di PDTA sull'ipertensione polmonare in preparazione presso ARES Puglia e il PDTA approvato presso la Regione Veneto e l'Emilia Romagna.

- (1. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension – Eur Heart Journal 2016 Jan 1; (37(1): 67-119.
- (2. Regione Emilia Romagna. Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare: percorso organizzativo e documento specialistico – documento PTR n° 77, luglio 2012.
- (3. Regione Veneto. Dgr n. 641 del 07/05/2013 “Documento di indirizzo relativo a diagnosi, trattamento e definizione dei Centri di Riferimento Regionali per l'Ipertensione Arteriosa Polmonare”.
- (4. ARES Puglia. Ipertensione polmonare Protocollo Diagnostico Terapeutico – 2/2016 (in corso di stampa).

Il nuovo PDTA costituisce un aggiornamento delle precedenti delibere aziendali sull'argomento (vedi del. N° 913 del 29/05/2015).

Definizione: la PH è definita come un incremento della Pressione arteriosa Polmonare media (PAPm) ≥ 25 mmHg a riposo e valutata mediante cateterismo cardiaco destro (RHC) (valore normale di PAPm 14 ± 3 e limite superiore di PAPm 20 mmHg). I valori di PAPm compresi tra 21 e 24 identificano un gruppo di pazienti a rischio da inserire in programmi mirati di follow up.

Il termine Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP) (5% di tutti i casi di PH) descrive un gruppo di pazienti con Ipertensione Polmonare caratterizzato dal punto di vista emodinamico dalla presenza di una PH pre capillare (PAWP ≤ 15 mmHg e PVR > 3

wood units (wu) in assenza di altre cause di PH pre capillare come la PH dovuta a patologia polmonare, tromboembolismo cronico (CTEPH) o altre rare patologie.

La classificazione clinica della PH è riportata nella tabella 1.

Tabella 1. Classificazione della Ipertensione Polmonare (PH)

1. IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE
1.1 idiopatica 1.2 ereditaria 1.2.1 mutazione BMPR2 1.2.2. altre mutazioni 1.3 indotta da farmaci 1.4 associata a: 1.4.1 malattie del connettivo 1.4.2 infezione HIV 1.4.3 ipertensione portale 1.4.4 cardiopatie congenite 1.4.5 schistosomiasi
1'. MALATTIA VENO-OCCLUSIVA E/O EMANGIOMATOSI CAPILLARE POLMONARE
1'.1 idiopatica 1'.2 ereditaria 1'.2.1 mutazione EIF2AK4 1'.2.2 altre mutazioni 1'.3 indotte da farmaci, tossine e radiazioni 1'.4 associata con: 1'.4.1 malattie del connettivo 1'.4.2 infezione da HIV
1'' IPERTENSIONE POLMONARE PERSISTENTE DEL NEONATO
2. IPERTENSIONE POLMONARE SECONDARIA A PATOLOGIE DEL CUORE SINISTRO
2.1 disfunzione ventricolare sinistra sistolica 2.2 disfunzione ventricolare sinistra diastolica 2.3 patologia valvolare 2.4 ostruzione congenita/acquisita del tratto di efflusso/influsso del cuore sinistro e cardiomiopatie congenite 2.5 stenosi venosa polmonare acquisita/congenita
3. IPERTENSIONE POLMONARE SECONDARIA A PNEUMOPATIE
3.1 BPCO 3.2 interstiziopatie 3.3 altre pneumopatie con pattern misto ostruttivo e restrittivo 3.4 disturbi respiratori del sonno 3.5 ipoventilazione alveolare 3.6 esposizione cronica ad alta quota 3.7 patologie polmonari congenite
4. IPERTENSIONE POLMONARE POST TROMBOEMBOLICA E ALTRE OSTRUZIONI DELLE ARTERIE POLMONARI
4.1 ipertensione polmonare post tromboembolica 4.2 altre ostruzioni delle arterie polmonari 4.2.1 angiosarcoma 4.2.2 altri tumori intravascolari 4.2.3 arteriti 4.2.4 stenosi dell'arteria polmonare congenita 4.2.5 parassitosi
5. IPERTENSIONE POLMONARE CON MECCANISMO NON CHIARO O MULTIFATTORIALE
5.1 disordini ematologici: anemia emolitica cronica, disordini mieloproliferativi, splenectomia 5.2 disordini sistemici: sarcoidosi, istiocitosi polmonare, linfangioleiomiomatosi 5.3 disordini metabolici: glicogenosi, malattia di Gaucher, tireopatie 5.4 altro: microangiopatia trombotica polmonare, mediastinite fibrosante, insufficienza renale cronica, ipertensione polmonare segmentale

Epidemiologia

I dati in letteratura sono scarsi. In Gran Bretagna è stata riportata una prevalenza di 97 casi per milione di abitanti con un rapporto femmina/maschio di 1.8. La maggior parte delle PH è dovuta a patologie respiratorie (gruppo 2). In due registri europei (Scozia – Francia) è stata riportata una prevalenza di IAP (gruppo 1) in un range variabile tra 25 e 50 pazienti per milione di abitanti. In Italia dovrebbero essere presenti 1500-3000 pazienti con IAP, di cui 100-200 in Puglia e 10-20 in provincia di Brindisi.

Il PDTA della Ipertensione Polmonare nella ASL BR

Il PDTA sulla Ipertensione Polmonare operativo presso la ASL Brindisi è gestito in un'ottica multidisciplinare e prevede una organizzazione HUB-SPOKE coinvolgendo diversi attori operanti presso la medicina territoriale e ospedaliera in modo da garantire al paziente la continuità assistenziale.

Il centro HUB è operativo presso il P.O. Perrino di Brindisi in quanto struttura di II livello con la presenza di specialisti che possono garantire il completamento diagnostico, terapeutico e di follow up con il supporto della UOC di Cardiologia - Direttore dr G. Ignone (cateterismo cardiaco destro, ecocardio 2D – 3D e transesofageo, coronarografia...), della UOC di Pneumologia - Direttore dr E. Sabato (PFR, DLCO, EGA, 6 min WT, ergospirometria.....) e Reumatologica (patologie del connettivo) - dirigente medico dr P. Di Giuseppe.

Il coordinamento è affidato alla UOC di Cardiologia dove è operativo l'ambulatorio sulla "Ipertensione Polmonare".

Il PDTA si articola attraverso 4 fasi (vedi flow chart fig. 1)

FASI

1. Screening
2. Inquadramento diagnostico
3. Terapia
4. Follow up

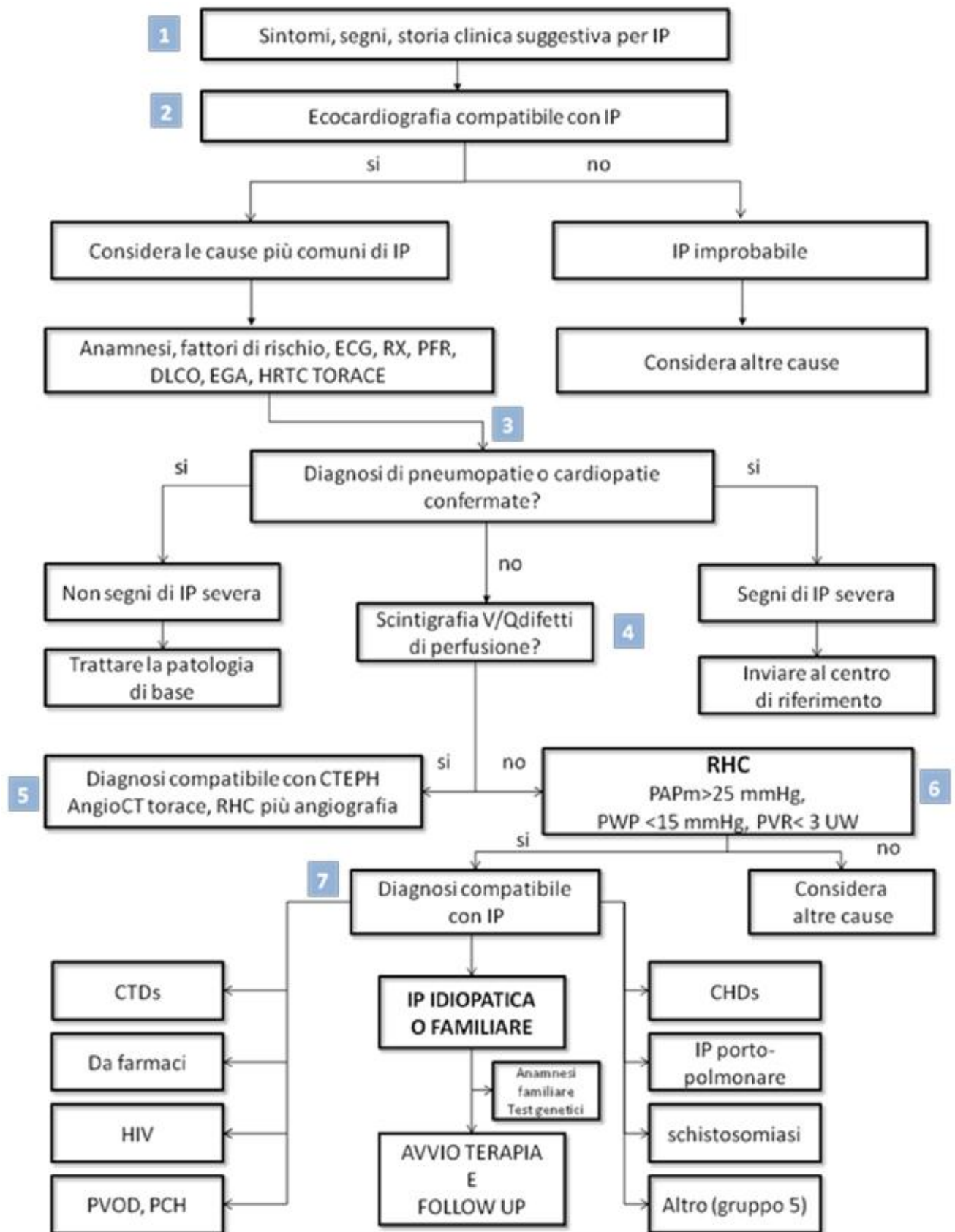


FIG. 1. FLOW CHART DIAGNOSTICA

1. Fase SCREENING

Nella fase di screening sono coinvolti i MMG, specialisti cardiologi, pneumologi, reumatologi, internisti, chirurghi vascolari.....

Saranno individuati i pazienti a rischio in base a:

a. sintomi e segni

- Una dispnea da sforzo non altrimenti spiegata. Tale sintomo si riscontra nel 90% dei pz (la dispnea a riposo è un sintomo tardivo).
- Astenia
- Dolore toracico
- Sincope da sforzo o lipotimie
- Edemi declivi
- Distensione addominale ed epatomegalia
- Tachipnea e tachicardia
- Pallore o cianosi
- Secondo tono accentuato sul focolaio della polmonare
- Murmure sistolico (insufficienza tricuspidaica) e diastolico (insufficienza polmonare) ed un terzo tono
- Mancato accrescimento staturo-ponderale nei pazienti pediatrici.

b. classe NYHA (I-IV)

Classe I: le normali attività fisiche non provocano dispnea o affaticamento eccessivo, dolore toracico o lipotimie, sincope.

Classe II: leggera limitazione dell'attività fisica, senza disturbo a riposo. Le normali attività fisiche inducono dispnea o affaticamento eccessivo, dolore toracico o lipotimie, sincope.

Classe III: marcata limitazione dell'attività fisica, nessun disturbo a riposo. Le attività fisiche meno ordinarie provocano dispnea o affaticamento eccessivo, dolore toracico o lipotimie, sincope.

Classe IV: impossibilità a svolgere qualsiasi attività fisica senza avvertire sintomi. Questi pazienti manifestano segni di insufficienza cardiaca destra. Possibile presenza di dispnea o affaticamento a riposo. Qualsiasi attività fisica determina un aumento del malessere generale.

c. patologie associate (sclerodermia, cardiopatie congenite, ipertensione portale, HIV.....), se presenti attivare la consulenza specialistica (reumatologia per le patologie del connettivo, infettivologica per HIV..).

Sarà compito del medico che valuta il paziente la prima volta (First Medical Contact FMC) fare una richiesta di visita specialistica cardiologica R002 ecocardio 88.72.2 ed ECG 89.52 con il sospetto diagnostico di “Ipertensione polmonare” presso gli ambulatori cardiologici ospedalieri e distrettuali.

2. Fase INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

Parte con la valutazione cardiologica (ECG – visita – ecocardio) da effettuare previa prenotazione presso i centri CUP distrettuali e ospedalieri.

Un esame ecocardiografico completo deve fornire elementi utili a:

- Valutare la presenza di ipertensione polmonare (PAPs)
- Escludere la presenza di cardiopatie del cuore sinistro (vizi valvolari, cardiopatia ischemica...)

Ecocardiografia

Elemento diagnostico chiave di questa fase è rappresentato dall'ecocardiografia transtoracica. Ogni pz con sospetta IP in base ai sintomi e segni descritti o appartenente alle categorie a “rischio” di malattia deve eseguire un ecocardiogramma transtoracico eventualmente implementato con una ecografia transesofagea nel sospetto di cardiopatie congenite (prevalentemente da shunt intracardiaco).

Un esame ecocardiografico completo deve fornire elementi utili a:

- Valutare la presenza di ipertensione polmonare
- Escludere la presenza di cardiopatie del cuore sinistro (vizi valvolari, cardiopatia ischemico-ipertensiva e complicanze)
- Rilevare la presenza di cardiopatie congenite (con shunt intracardiaco: DIA, DIV, pervietà del dotto di Botallo)
- Fornire elementi di tipo prognostico.

Valutazione Ipertensione Polmonare

L'ecocardiografia esprime la probabilità di avere o meno ipertensione polmonare (“bassa”-“intermedia”-“alta” probabilità) attraverso la valutazione del gradiente ventricolo-atriale destro ed in assenza di patologie dell'efflusso ventricolare destro (PAPs) implementata o meno con altri segni ecocardiografici (tab. 2-3-4).

Tabella 2. Probabilità ecocardiografica di Ipertensione Polmonare in pazienti sintomatici con sospetto di ipertensione polmonare

Picco di Velocità su Rigurgito Tricuspidalico (m/sec)	Presenza di altri segni ecocardiografici di PH	Probabilità ecocardiografica di sviluppare PH
≤ 2,8 o non misurabile	No	Bassa
≤ 2,8 o non misurabile	Si	Intermedia
2,9 – 3,4	No	
2,9 – 3,4	Si	Alta
>3,4	Non Richiesti	

Tabella 3. Segni ecocardiografici suggestivi di ipertensione polmonare usati per valutare la probabilità di ipertensione polmonare in aggiunta alla misura della velocità del rigurgito tricuspidalico

A: Il Ventricolo	B: Arteria Polmonare	C: Vena Cava Inferiore ed atrio dx
Rapporto tra diametro basale del Ventricolo destro/Ventricolo sn >1	Tempo di Accelerazione al Doppler sul tratto d'efflusso Ventricolo destro <105 msec e/o presenza di "notching" mediosistolico	Diametro della Vena Cava Inferiore >21mm con ridotto collasso (<50%)
Appiattimento del setto interventricolare (Indice di Eccentricità sistolico e diastolico del ventricolo sinistro >1,1)	Picco Precoce della velocità diastolica misurata sul rigurgito tricuspidalico >2,2 m/sec	Area telesistolica dell'atrio destro > 18 cmq
	Diametro dell'Arteria Polmonare >25 mm	

Tabella 4. Indicazioni sul management diagnostico suggerite dalla probabilità ecocardiografica di ipertensione polmonare in pazienti con sintomi compatibili con ipertensione polmonare, con o senza Fattori di rischio per IP o IP Post-tromboembolica

	Senza fattori di Rischio o condizioni associate	Classe	Livello	Con fattori di Rischio o condizioni associate	Classe	Livello
Basso	Dovrebbe essere considerata una diagnosi alternativa	IIa	C	follow-up ecocardiografico dovrebbe essere considerato	IIa	C
Intermedio	Diagnosi alternativa, follow-up ecocardiografico dovrebbero essere considerati	IIa	C	Ulteriore valutazione (incluso cateterismo cardiaco destro) deve essere considerata	IIa	B
	Ulteriori valutazioni devono essere considerate	IIb				
Alto	Ulteriore valutazione (incluso cateterismo cardiaco destro) deve essere raccomandata	I	C	Ulteriore valutazione (incluso cateterismo cardiaco destro) deve essere raccomandata	I	C

In base alla valutazione ecocardiografica si possono presentare le seguenti condizioni:

- A. Se ecocardio non compatibile con IP (vedi tab. 2 con criteri di probabilità in base a calcolo PAPs e altri criteri Eco2D), viene riportata la risposta al quesito con la dicitura IP improbabile e viene consigliato al Medico inviante di considerare altre cause e follow up non specialistico.
- B. Se ecocardio compatibile con IP severa (vedi tab. 2), picco velocità IT > 2,9 m/sec con altri segni o superiore a 3,4 senza altri segni, il paziente viene inviato al centro di riferimento HUB P.O. Perrino per valutazione.

C. Se ecocardio compatibile con IP non severa, attivare consulenza pneumologica per eventuale diagnosi di pneumopatia avendo escluso diagnosi di cardiopatia (già valutata in precedenza).

Trattare la patologia di base: il paziente non necessita di terapia specifica per l'ipertensione arteriosa polmonare.

Se diagnosi di pneumopatie o cardiopatie non confermate (RX torace, PFR, DLCO, EGA, HRTC torace), eseguire scintigrafia V/Q per difetti di perfusione.

Se difetti di perfusione presenti, diagnosi compatibile con CTEPH – gruppo 4 – e quindi inviare al centro HUB del PO Perrino per valutazione (Angio-TAC torace, cateterismo destro + eventuale angiografia polmonare) ed eventuale terapia specifica.

Alla fine della fase di inquadramento diagnostico possono emergere i seguenti scenari:

- a) Ipertensione polmonare non confermata e bassa probabilità di sviluppare IP: valutare altre cause dei sintomi, follow up presso MMG.
- b) Ipertensione polmonare severa: inviare presso centro di riferimento aziendale (UOC cardiologia PO Perrino BR) per valutazione ed eventuale terapia specifica.
- c) Ipertensione polmonare non severa e diagnosi di pneumopatia o cardiopatia: trattare la patologia di base. Non necessita di terapia specifica, gestito dagli specialisti territoriali.
- d) Ipertensione polmonare non severa senza diagnosi di pneumopatia o cardiopatia: esegue scintigrafia polmonare V/Q, se presenti difetti di perfusione diagnosi compatibile con CTEPH - gruppo 4 – inviare al centro di riferimento aziendale per valutazione ed eventuale terapia specifica.
- e) Dopo valutazione presso centro di riferimento aziendale con cateterismo cardiaco destro, il paziente potrà essere destinato a terapia specifica.

La terapia specifica può essere prescritta solo dopo esecuzione del cateterismo destro con test di vasoreattività.

Deve essere prescritta o confermata, a seguito di richiesta di altro Centro Regionale o Nazionale, dal centro di riferimento aziendale (UOC Cardiologia – UTIC PO Perrino BR) compilando la scheda (unica scheda valida per prima prescrizione e prosecuzione) (vedi allegato 1).

3. Fase TERAPIA

Vengono poste le indicazioni alla terapia specifica dell'ipertensione polmonare in accordo con le ultime Linee Guida delle società scientifiche europee di settore (ESC, ERS, ISHLT).

Il cateterismo cardiaco destro è indispensabile per la diagnosi di certezza di IAP consentendo la misura "diretta" della pressione arteriosa polmonare media (≥ 25 mmHg), della pressione capillare di incuneamento polmonare (< 15 mmHg), della pressione atriale destra, della portata e gittata cardiaca, delle resistenze vascolari polmonari.

Solo in questo modo è possibile differenziare le forme precapillari (Gruppi I, III, IV della IP) dalle forme post-capillari di malattia (gruppo II).

Il cateterismo permette di selezionare i pazienti "responder" al test di vasoreattività polmonare che si possono giovare dell'utilizzo di calcio-antagonisti; fornisce, inoltre, elementi determinanti per la scelta del trattamento, il controllo dell'efficacia terapeutica e la prognosi dei pazienti.

Tutte le altre metodiche non invasive (ecocardiografia, scintigrafia polmonare, TAC torace ad alta risoluzione ed Angio-TAC polmonare, test di funzionalità respiratoria), pur essendo fondamentali per lo "screening" della patologia, la diagnosi differenziale e la prognosi, non possono da sole od in associazione fornire indicazioni di tipo terapeutico in assenza dei dati emodinamici scaturiti dal cateterismo cardiaco.

POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE

Per quanto riguarda le misure generali (tabella 5):

Tabella 5. Raccomandazioni riguardanti i provvedimenti di carattere generale

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di evitare le gravidanze in pazienti con IAP	I	C
Si raccomanda di eseguire le vaccinazioni stagionali su pazienti affetti da IAP contro l'influenza e l'infezione pneumococcica	I	C
Programmi di riabilitazione fisica controllata devono essere presi in considerazione per i pazienti affetti da IAP con decondizionamento muscolare	Ila	B
Un supporto specialistico psicosociale dovrebbe essere considerato nei pazienti con IAP	Ila	C
La somministrazione di O ₂ durante i voli aerei dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti in CF-OMS III e IV e in coloro che presentano valori di PaO ₂ costantemente <8 kPa (60 mmHg)	Ila	C
Per la chirurgia elettiva si dovrebbe utilizzare, se possibile, l'anestesia epidurale invece dell'anestesia generale	Ila	C
Un'attività fisica eccessiva che determina l'insorgenza di sintomi rilevanti non è raccomandata nei pazienti con IAP	III	C

^aclasse di raccomandazione; ^blivello di evidenza.

Per quanto riguarda le terapie di supporto (tabella 6):

Tabella 6. Raccomandazioni per la terapia farmacologica di supporto

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Il trattamento con diuretici è indicato nei pazienti affetti da IAP che presentano segni di scompenso ventricolare destro e ritenzione di liquidi	I	C
L'ossigenoterapia continua a lungo termine è indicata nei pazienti affetti da IAP che presentano valori di PaO ₂ costantemente <8 kPa (60 mmHg) ^c	I	C
La terapia con farmaci anticoagulanti orali deve essere considerata nei pazienti affetti da IAPI, IAP ereditaria e IAP da assunzione di anoressizzanti	Ila	C
La terapia con farmaci anticoagulanti orali può essere considerata nei pazienti affetti da IAPA	IIb	C
Il trattamento con digossina può essere preso in considerazione nei pazienti affetti da IAP che sviluppano tachiaritmie atriali con lo scopo di rallentare la frequenza ventricolare	IIb	C

^aclasse di raccomandazione; ^blivello di evidenza; ^cvedere anche le raccomandazioni per la IAP associata a shunt cardiaci congeniti

La scelta della *terapia specifica* è riservata esclusivamente al Gruppo 1 della classificazione e dipende strettamente dalla classe funzionale e dai dati del cateterismo cardiaco.

Il test di vasoreattività polmonare deve essere praticato nei pazienti affetti dalla forma idiopatica, ereditabile ed indotta da farmaci.

In quelli con risposta positiva al test (che rappresentano generalmente non più del 5-10% del totale) è indicata la somministrazione di farmaci calcio-antagonisti alla massima dose tollerata (nifedipina, amlodipina e diltiazem).

La positività del test non preclude la possibilità di poter utilizzare i farmaci specifici in associazione ai calcio-antagonisti a secondo del quadro clinico e gravità del paziente (mancato raggiungimento al follow-up della classe funzionale NYHA I-II o miglioramento-normalizzazione del quadro emodinamico di partenza).

Nei pazienti in cui la vasoreattività è assente, invece, è possibile scegliere tra le classi di farmaci attualmente indicate (prostanoidi, antagonisti recettoriali dell'endotelina ed inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 e stimolatori della guanilatociclasasi solubile).

Nel caso non si ottenga con un singolo farmaco una risposta clinica adeguata o nei pazienti con forme più avanzate o severe della patologia (pz a rischio intermedio-alto), può essere attuata anche inizialmente una terapia di combinazione secondo le linee guida attuali. Risulta fondamentale, alla luce della gravità e della evoluzione della patologia, non aspettare il deterioramento clinico prima di passare ad una terapia di associazione.

Nei pazienti in classe NYHA IV (alto rischio) è auspicabile iniziare "sempre" una terapia di combinazione che comprenda prostanoidi per via EV.

FARMACI APPROVATI

I farmaci approvati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare sono riportati nella seguente tabella e in quella successiva ove sono indicati in base alla classe funzionale del soggetto, con la relativa raccomandazione e livello di evidenza:

Tabella 7a. Elenco farmaci approvati in Italia, con via di somministrazione ed indicazione secondo CF NYHA

Principio attivo	Nome Commerciale	Via di Somministrazione	Indicazione per Classe Clinica OMS, NYHA
Ambrisentan (5 mg; 10 mg)	Volibris	os	II -III
Macitentan (10 mg)	Opsumit	os	II-III
Bosentan (62,5 mg; 125 mg)	Tracleer	os	II -III
Riociguat (1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg)	Adempass	os	II-III
Epoprostenolo (fiale)	Caripul,Flolan, PH generico	e.v. continua mediante pompa	III-IV
Iloprost inalatorio (fiale)	Ventavis	inalatoria mediante dispositivo	III
Sildenafil (20 mg)	Revatio	os	II-III
Tadalafil (20 mg)	Adcirca	os	II-III
Treprostinil (fiale)	Remodulin	s.c. continua mediante pompa	III

Tabella 7b. Farmaco approvato FDA e in via di approvazione EMEA

Principio attivo	Nome Commerciale	Via di Somministrazione	Indicazione per Classe Clinica OMS, NYHA
Selexipag	Uptravi	os	II-III

Tabella 8. Indicazioni e livello di evidenza secondo Linee Guida Mondiali (monoterapia)

Raccomandazione (Evidenza*)	Classe funzionale II	Classe funzionale III	Classe funzionale IV
I (A o B)	Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Riociguat, Sildenafil, Selexipag*,Tadalafil	Ambrisentan, Bosentan, Epoprostenolo e.v., Iloprost inalatorio, Macitentan, Riociguat, Sildenafil, Selexipag*, Tadalafil, Treprostinil s.c. e inalatorio	Epoprostenolo e.v.
IIb (C)			Ambrisentan, Bosentan, Iloprost inalatorio ed e.v., Macitentan, Riociguat, Sildenafil, Tadalafil, Treprostinil s.c., e.v., inalatorio

* approvato FDA e in via di approvazione EMEA

Meccanismi d'azione e Indicazione terapeutica dei farmaci per la IAP nel paziente adulto

Ambrisentan (Volibris®)

Antagonista recettoriale dell'endotelina (ETa).

Volibris è indicato per il trattamento dei pazienti con ipertensione polmonare arteriosa (IAP) classificata in base alla classificazione funzionale dell'OMS in classe II e III ivi incluso il trattamento in combinazione. La sua efficacia è stata dimostrata nei pazienti con IAP idiopatica (IAPI) e nella IAP associata a malattia del tessuto connettivo.

Bosentan (Tracleer®)

Antagonista recettoriale dell'endotelina (ETa e ETb).

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico nonché i sintomi in pazienti in classe funzionale OMS II- III.

È stato dimostrato che Tracleer è efficace per:

- ipertensione arteriosa polmonare primitiva (idiopatica e familiare);
- ipertensione arteriosa polmonare secondaria a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa;
- ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt sistemico-polmonari congeniti e Sindrome di Eisenmenger.

Altre Indicazioni:

Tracleer è anche indicato per ridurre il numero di nuove ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica e ulcere digitali attive.

Epoprostenolo (Caripul, Flolan®, PH generico)

Prostaciclina di sintesi a breve emivita per via endovenosa.

L'epoprostenolo è indicato per il trattamento endovenoso a lungo termine dell'ipertensione polmonare primitiva e di quella associata alle malattie del tessuto connettivo nei pazienti delle classi funzionali III e IV della NYHA (New York Heart Association), con particolare indicazione nei pazienti in classe Funzionale IV, dove rappresenta il farmaco di prima scelta (grado di raccomandazione I, livello A).

Altre Indicazioni:

L'epoprostenolo è indicato come alternativa all'eparina durante la dialisi renale, specialmente quando esiste un alto rischio di problemi emorragici in seguito all'uso di eparina.

Iloprost inalatorio (Ventavis®)

Analogo stabile della Prostaciclina per via inalatoria.

Vasodilatazione diretta sulla circolazione arteriosa polmonare e sistemica.

Trattamento di pazienti con ipertensione polmonare primaria classificata come classe funzionale NYHA III, per il miglioramento della capacità fisica e dei sintomi.

Macitentan (Opsumit®)

Antagonista recettoriale dell'endotelina (ETa e ETb).

L'Opsumit è indicato, sia in monoterapia che in combinazione, per il trattamento a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare in pz in classe funzionale II e III.

Efficacia dimostrata nei pz con PAH idiopatica ed ereditabile, PAH associata a malattia del connettivo e cardiopatie congenite semplici corrette.

Riociguat (Adempass®)

Inibitore della guanilato ciclastasi solubile.

Adempass è indicato, da solo o in combinazione con antagonisti del recettore dell'endotelina, per il trattamento di pz adulti di classe funzionale II e III affetti da Ipertensione Arteriosa Polmonare.

* Indicato per il trattamento di pazienti adulti di classe funzionale II-III affetti da ipertensione polmonare cronica post-tromboembolica inoperabile o persistente/recidivante dopo trattamento chirurgico.

Selexipag (Uptravi®)

Agonista selettivo del recettore per le prostaciline (IP-receptor) recentemente approvato dalla FDA ed in via di approvazione dall'EMA. Indicato per il trattamento della PAH per rallentare la progressione della malattia e ridurre il rischio di ospedalizzazione. L'efficacia è stata dimostrata nei pazienti con PAH in classe funzionale OMS II-III, nelle PAH associate a malattie del connettivo e quelle associate a malattie cardiache congenite già sottoposte a correzione dello shunt.

Sildenafil (Revatio®)

Inibitore Fosfodiesterasi-5.

Trattamento di pazienti con ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale OMS II e III, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico. L'efficacia è stata dimostrata nell'ipertensione polmonare primaria e nell'ipertensione polmonare associata a malattia del tessuto connettivo.

Tadalafil (Adcirca®)

Inibitore Fosfodiesterasi 5.

Adcirca è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) di classe funzionale OMS II e III, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico.

È stata dimostrata l'efficacia nell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IAPI) e nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia vascolare del collagene.

Treprostinil (Remodulin®)

Analogo dell'epoprostenolo, stabile a temperatura ambiente per via sottocutanea.

Effetto di vasodilatazione diretta sulla circolazione arteriosa polmonare e sistemica e inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) idiopatica o familiare per migliorare la tolleranza all'esercizio fisico e i sintomi della malattia in pazienti classificati come Classe NYHA III.

Farmaci specifici autorizzati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare in età pediatrica

Sildenafil (Revatio®)

Trattamento di pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni con ipertensione arteriosa polmonare. L'efficacia in termini di miglioramento della capacità di fare esercizio fisico o di emodinamica polmonare è stata dimostrata nell'ipertensione polmonare primaria e nell'ipertensione polmonare associata a malattia cardiaca congenita.

L.648/96 (Allegato P1 gennaio 2010):

per il neonato e da 1 mese a 18 anni con IAP dopo intervento cardiaco; IAP idiopatica; IAP persistente nel neonato; divezzamento da ossido nitrico in IAP.

Bosentan (Tracleer®)

L.648/96 (Allegato P1 gennaio 2010):
nei pazienti da 3 a 18 anni affetti da IAP idiopatica o familiare

Approcci Terapeutici con i farmaci specifici approvati

- 1- Monoterapia
- 2- Terapia di Combinazione
 - 2a- di tipo sequenziale
 - 2b- terapia iniziale di combinazione

Approccio Generale

- Riguardo al trattamento farmacologico, fino a qualche anno fa i farmaci disponibili erano ritenuti solo palliativi per soggetti affetti da una condizione considerata “incurabile”, i pazienti venivano trattati solo in una fase molto avanzata di malattia (in classe III-IV NYHA), iniziando con uno qualunque dei farmaci a disposizione e poi, nel momento in cui questo perdeva di efficacia, sostituendolo con un altro, fino ad arrivare, nei pazienti in classe NYHA IV, alla somministrazione ev di epoprostenolo.
- Concordemente con le linee guida ESC/ERS attuali, si ribadisce il concetto che il paziente deve essere trattato quanto più precocemente possibile rispetto al momento della diagnosi e possibilmente nella fasi iniziali della malattia (II classe NYHA) secondo il proprio individuale rischio di malattia che prevede l'utilizzo di un approccio multiparametrico che differenzi i pazienti in basso, intermedio ed alto “rischio” (**vedi tabella 9**).
- In base al profilo di rischio rilevato il paziente deve essere quindi indirizzato a terapia specifica (monoterapia o combinazione) (**Figura 2**). Se si utilizza un approccio monoterapeutico iniziale, la scelta del farmaco deve tener conto delle esigenze specifiche del paziente, la presenza di concomitanti terapie e le controindicazioni del farmaco stesso, la presenza di comorbidità (vedi diabete ed insufficienza epatica e renale).

Quando inoltre il paziente presenta una risposta clinica inadeguata al trattamento iniziale, valutata sempre secondo un approccio multiparametrico, deve eseguire in maniera preferenziale una terapia di associazione di uno o più farmaci anche in assenza di un chiaro deterioramento clinico. A corollario di

ciò alcuni studi di intervento hanno documentato come circa il 50% dei pazienti in monoterapia morivano o presentavano un peggioramento clinico ad un “follow-up” a 2 anni.

- Questo approccio terapeutico (terapia basata su obiettivi precisi), che prevede spesso l’associazione di più farmaci, è imprescindibile da un rigoroso ed attento “follow-up” della malattia che deve essere eseguito ad intervalli di controllo seriatî personalizzati secondo il quadro clinico e la gravità (almeno ogni 4-6 mesi).

Tabella 9. Suddivisione del rischio in base alla presenza di diversi fattori prognostici secondo le linee guida ESC/ERS 2015

Fattori prognostici	Basso Rischio <5%	Rischio Intermedio 5-10%	Alto Rischio >10%
Segni clinici di Scompenso cardiaco DX	assenti	assenti	presenti
Progressione dei Sintomi	No	Lenta	Rapida
Sincope	No	Occasionale	Ripetuta
Classe funzionale OMS	I, II	III	IV
6MWT	>440 m	165-440 m	<165m
Test cardiopolmonare	VO ₂ picco>15 ml/Kg/min (>65% pred) VE/VCO ₂ slope<36	11 ml/Kg/min< VO ₂ picco < 15 ml/Kg/min (35-65% pred) 36<VE/VCO ₂ slope<44,9	VO ₂ picco <11 ml/Kg/min (<35% pred) VE/VCO ₂ slope≥45
Livelli plasmatici NT-proBNP	BNP<50 ng/L NT-proBNP<300 ng/ml	50<BNP<300 ng/L 300<NT-proBNP<1400 ng/ml	BNP>300 ng/L NT-proBNP>1400 ng/ml
Imaging (Ecocardiografia, RMN)	Area Atrio dx<18 cmq No versamento pericardico	18 cmq < Area Atrio dx<26 cmq No o minimo versamento pericardico	Area Atrio dx>26 cmq Versamento pericardico
Emodinamici	RAP<8 mmHg CI>2,5 L/min/mq SvO ₂ >65%	8<RAP<14 mmHg 2,0<CI<2,5 L/min/mq 60<SvO ₂ <65%	RAP>14 mmHg CI<2,0 L/min/mq SvO ₂ <60%

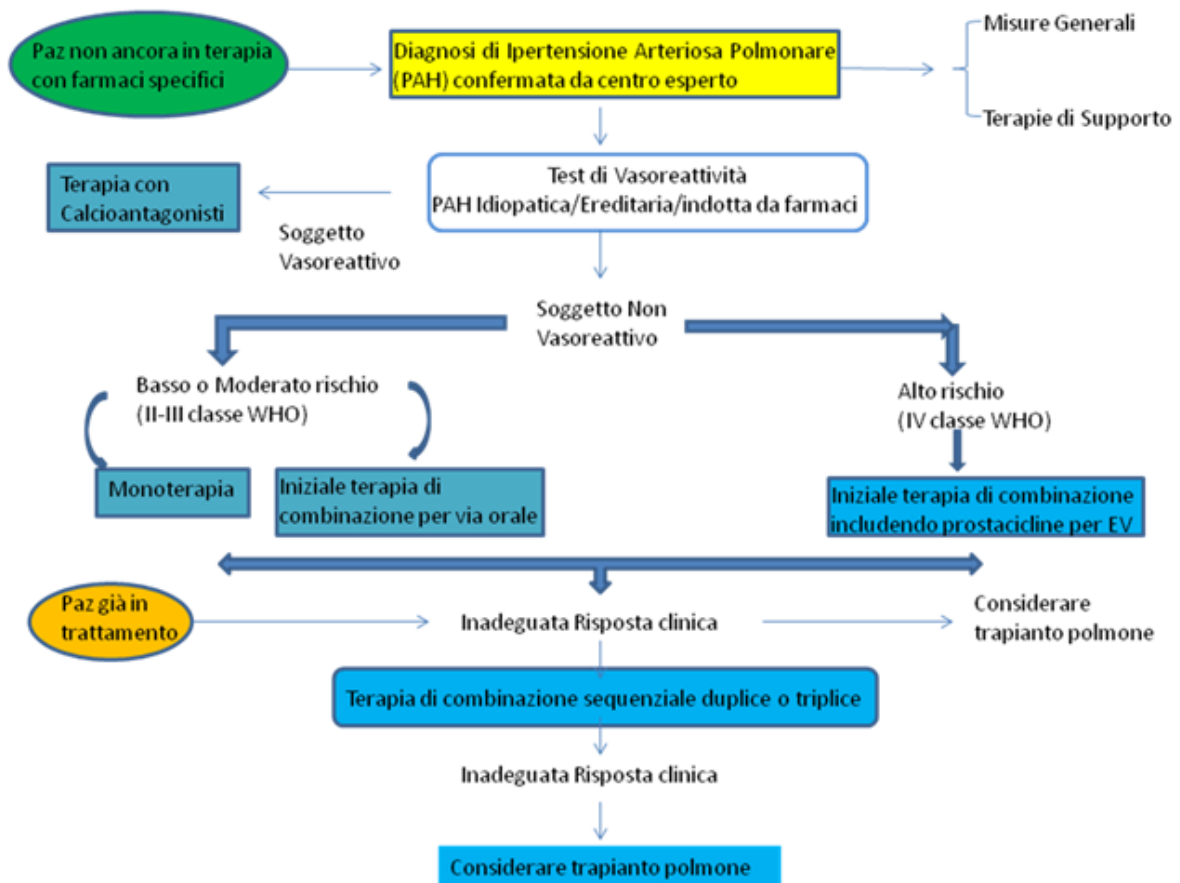


Figura 2. Flow-chart terapeutico secondo linee Guida ESC/ERS 2015

4. Fase FOLLOW UP

Presso la UOC Cardiologia-UTIC PO Perrino (centro di riferimento aziendale) è operativo l'ambulatorio dedicato alla ipertensione arteriosa polmonare.

Tabella 10. Valutazioni suggerite e loro tempistica nel follow-up dei pazienti con IAP

	Valutazione Basale (prima della terapia)	Ogni 3-6 mesi ^a	3-4 mesi dopo l'inizio o variazioni della terapia	In caso di peggioramento clinico
Valutazione Clinica	✓	✓	✓	✓
Classe Funzionale	✓	✓	✓	✓
ECG	✓		✓	✓
6MWT ^b	✓	✓	✓	✓
Test cardiopolmonare ^b	✓		✓	✓
BNP/NT-proBNP	✓	✓	✓	✓
Ecocardiografia	✓		✓	✓
Cateterismo destro	✓ ^c		✓ ^d	✓ ^d

^a gli intervalli possono essere adattati alle esigenze dei singoli pazienti; ^b generalmente viene eseguito uno dei due test da sforzo; ^c è raccomandato; ^d dovrebbe essere eseguito

ABBREVIAZIONI

BPCO = BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

CHDs = CARDIOPATIE CONGENITE

CI = INDICE CARDIACO

CTDs = PATOLOGIE DEL CONNETTIVO

CTEPH = IPERTENSIONE POLMONARE TROMBOEMBOLICA CRONICA

DIA = DIFETTO INTERATRIALE

DIV = DIFETTO INTERVENTRICOLARE

DLCO = DIFFUSIONE ALVEOLO CAPILLARE DEL CO

EGA = EMOGASANALISI ARTERIOSA

HIV = VIRUS DA IMMUNODEFICIENZA UMANA

HRTC = TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA AD ALTA RISOLUZIONE

IAP (PAH) = IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE

IP (PH) = IPERTENSIONE POLMONARE

MMG = MEDICI DI MEDICINA GENERALE

NYHA = NEW YORK HEART ASSOCIATION

PAPm = PRESSIONE ARTERIOSA POLMONARE MEDIA

PAWP (PCP) = PRESSIONE CAPILLARE POLMONARE

PCH = EMOANGIOMATOSI CAPILLARE POLMONARE

PFR = PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

PVOD = PATOLOGIA POLMONARE VENO-OCCLUSIVA

PVR = RESISTENZE VASCOLARI POLMONARI

RAP = PRESSIONE ATRIALE DESTRA

RHC = CATETERISMO CARDIACO DESTRO

RX = RADIOGRAFIA

SvO₂ = SATURAZIONE VENOSA O₂

V/Q = VENTILAZIONE/PERFUSIONE

WT = TEST DEL CAMMINO

WU = UNITÀ WOOD

AII. 1. SCHEDA DI PRESCRIZIONE FARMACI IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE

Centro prescrittore _____
Cardiologo prescrittore (nome e cognome) _____
Tel _____ e-mail _____

Paziente (nome e cognome) _____
Data di nascita _____ Sesso M F Codice Fiscale _____
Residente a _____ Tel. _____
Regione _____ ASL di residenza _____ Prov. _____
Medico di Medicina Generale _____

Diagnosi

- Ipertensione Arteriosa Polmonare idiopatica (IAP) familiare (IAPF)
 associata a (IAPA) malattie del tessuto connettivo shunt cardiaci congeniti sistemico-polmonari
 IAP secondaria a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa
Classe funzionale NYHA (mod.OMS) _____

Cateterismo Cardiaco Diagnostico (Data / /): PAPm = mmHg; PCP = mmHg

PAPm=pressione arteriosa polmonare media; PCP=pressione capillare polmonare

Data _____

Timbro e firma dello specialista del centro di riferimento aziendale

Parametri da monitorare nella terapia con antagonisti recettoriali della endotelina

test di gravidanza[°] _____ SGOT* _____ SGPT* _____

GR** _____ Hb** _____

* prima di iniziare il trattamento e ogni mese (ogni 2 settimane se si modifica la dose)

** prima di iniziare il trattamento e ogni mese per i primi 4 mesi poi ogni 3 mesi

[°] prima di iniziare il trattamento (La gravidanza è comunque controindicata nei soggetti con IAP)

- Prima prescrizione Prosecuzione della cura n° mesi dal primo trattamento _____
 Monoterapia Terapia combinata (riservata al centro di riferimento aziendale)

Programma terapeutico:

medicinale _____ posologia _____

medicinale _____ posologia _____

medicinale _____ posologia _____

medicinale _____ posologia _____

Durata prevista del trattamento _____

Sospensione del trattamento data _____ Motivo della sospensione _____

Data _____

Timbro e firma del clinico prescrittore