Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:
IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA / RG0120

IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA E RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DELLE ALTRE FORME DI IPERTENSIONE POLMONARE

(codice di esenzione come da DGR 962 del 2017 (DPCM 12/01/2017)
vedi www.malattierare.toscana.it)

Professionista Responsabile del PDTA Prof.ssa Elena Bargagli AOU Senese

1. Definizione

Si definisce Ipertensione Polmonare (IP) un incremento della Pressione Arteriosa Polmonare media (PAPm) PAPm ≥ 25 mmHg a riposo valutata mediante cateterismo cardiaco destro (RHC) (valore normale di PAPm 14 + 3 mmHg e limite superiore di PAPm 20 mmHg) secondo le Linee Guida ESC/ERS della IP (ERJ 2015) (1). Tuttavia, al 6 World Symposium on Pulmonary Hypertension (PH) del 2018 la Task Force ha proposto la revisione della definizione emodinamica di Ipertensione polmonare precapillare riducendo il limite della PAP: PAPm> 20mmHG ed includendo anche il valore della Resistenza Vascolare Polmonare (RVP o Pulmonary Vascular Resistance, PVR) >3 WU, queste al momento sono da considerare solo come raccomandazioni (ERJ 2019). (2)
I valori di PAPm compresi tra 21 e 24 mmHg identificano un gruppo di pazienti a rischio, da inserire in programmi mirati di follow up. Tale condizione può essere presente in molte patologie ed in particolare può complicare il decorso delle più frequenti malattie del cuore sinistro e delle malattie parenchimali polmonari (vedi Classificazione secondo ultime Linee Guida). Questi due gruppi complessivamente costituiscono il 90% di tutti i pazienti con PH.
Il termine Ipertensione Polmonare Arteriosa Idiopatica (IPA) (5% di tutti i casi di PH) si applica solo ad un gruppo di patologie indicate nel gruppo 1 della Classificazione caratterizzate da un progressivo incremento delle resistenze vascolari polmonari che determina scompenso cardiaco destro e morte prematura. Dal punto di vista emodinamico è caratterizzata dalla presenza di una pressione media in arteria polmonare superiore o uguale a 25 mmHg, una pressione di incuneamento dei capillari polmonari ≤15 mmHg e da resistenze vascolari polmonari (PVR) > 3 wood units (wu).

Classificazione della Ipertensione Polmonare (IP)

1. IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA
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

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)
Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99

I dati epidemiologici 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 cardiache (gruppo 2). In due registri europei (Scozia – Francia) è stata riportata una prevalenza di IPA (gruppo 1) in un range variabile tra 25 e 50 pazienti per milione di abitanti. In Italia dovrebbero essere presenti 1500-3000 pazienti con IPA, di cui da 100 a 150 nella regione Toscana.
L'età media dei soggetti colpiti dalla malattia è 40 anni, con una rapporto maschi-femmine di 1:1.7/8
Nella fase di screening e precoce individuazione dei pazienti con ipertensione polmonare sono coinvolti i Medici di Medicina Generale, gli specialisti cardiologi, pneumologi, reumatologi ed internisti.

Sono individuati i pazienti a rischio in base a:

a. Sintomi e segni
- 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 tricuspidalica) 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, comprensiva di ecocardiogramma ed ECG, e visita pneumologica, comprensiva inizialmente di prove di funzionalità respiratoria e DLCO (vedi paragrafo 3), con il sospetto diagnostico di "Ipertensione polmonare".

3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

PREMESSA/INTRODUZIONE

I sintomi iniziali di IP sono aspecifici e si possono ritrovare anche in altre condizioni patologiche respiratorie e cardiache. Nella maggior parte dei casi la dispnea è il sintomo cardine, ma si possono riscontrare anche astenia, dolore toracico, sincope da sforzo o lipotimie, edemi declivi.

I pazienti vengono frequentemente inviati al cardiologo o allo pneumologo per la prima valutazione da effettuare previa prenotazione presso i centri CUP ospedalieri. La valutazione cardiologica deve prevedere (ECG – visita – ecocardiogramma). 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).

La valutazione pneumologica deve essere mirata all'esclusione di patologie respiratorie in diagnosi differenziale e deve prevedere l'esecuzione di una radiografia del torace, delle prove di funzionalità respiratoria, la misurazione della diffusione del monossido di carbonio (DLCO), l'emogasanalisi e il test del cammino dei 6 minuti.

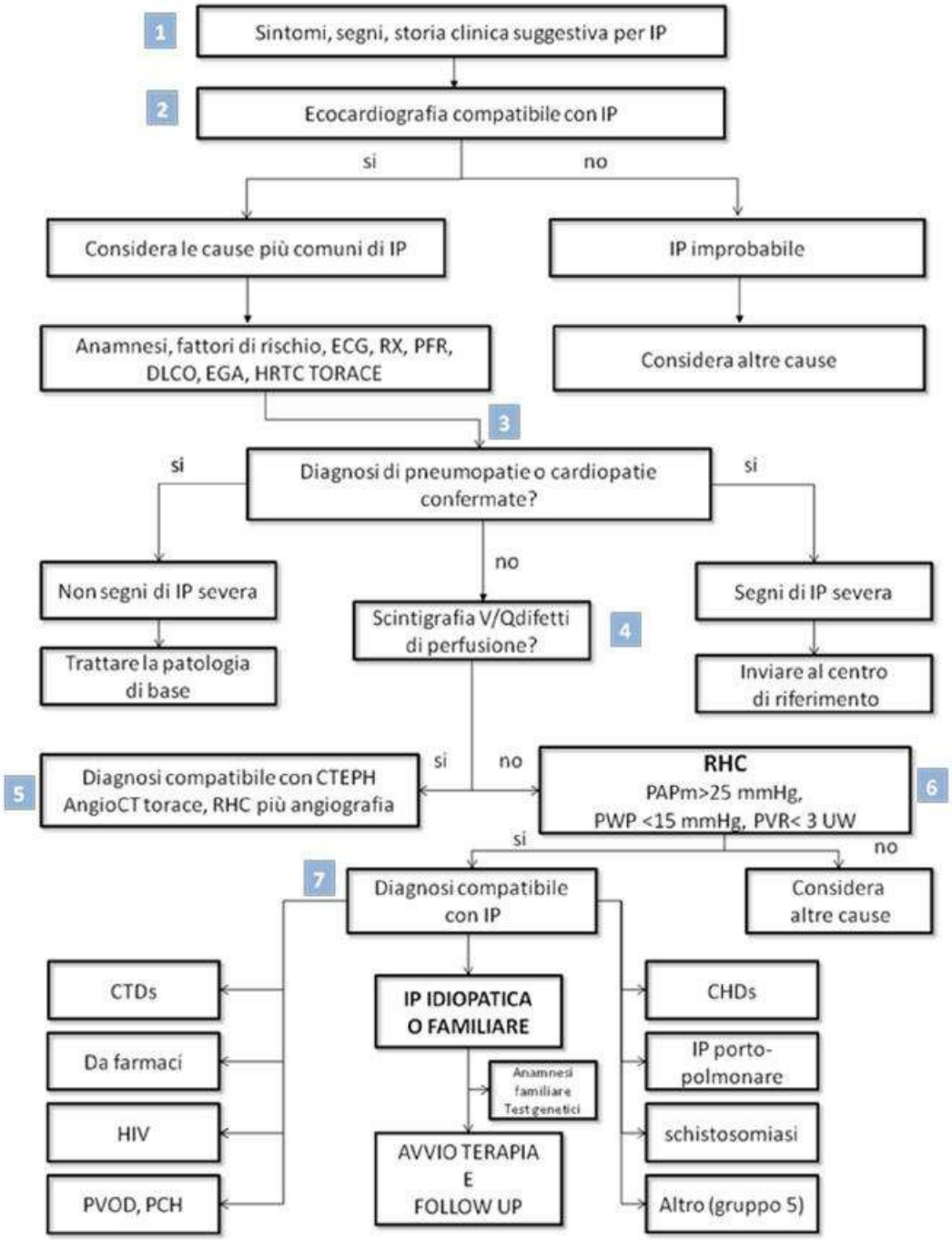


FIG. 1. FLOW CHART DIAGNOSTICA

<u>Ecocardiografia</u>

Elemento diagnostico chiave di questa fase è rappresentato dall'ecocardiografia transtoracica. Ogni paziente 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 (Tabella 1-2-3).

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	Sì	Intermedia
2,9 – 3,4	No	Intermedia
2,9 – 3,4	Sì	Alta
>3,4	Non richiesti	Alta

Tabella 1. Probabilità ecocardiografica di ipertensione polmonare in pazienti sintomatici con sospetto di ipertensione polmonare

A: ventricolo	**B: arteria polmonare**	**C: vena cava inferiore ed atrio destro**
Rapporto tra diametro basale del ventricolo dx/ventricolo sx > 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 > 21 mm 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 2. Segni ecocardiografici suggestivi di ipertensione polmonare usati per valutare la probabilità di ipertensione polmonare in aggiunta alla misura della velocità del rigurgito tricuspidalico.

Probabilità in base all'ecocardiogramma	Senza fattori di rischio o condizioni associate	Classe	Livello	Con fattori di rischio o condizioni associate	Classe	Livello
Bassa	Dovrebbe essere considerata una diagnosi alternativa	Ila	C	Follow-up ecocardigrafico dovrebbe essere considerato	Lla	C
Intermedia		Ila	C	Ulteriore valutazione (incluso cateterismo cardiaco destro) deve essere considerata	Lla	B
Intermedia		Llb	C	Ulteriore valutazione (incluso cateterismo cardiaco destro) deve essere considerata	Lla	B
Alta		L	C	Ulteriore valutazione (incluso cateterismo cardiaco destro) deve essere raccomandata	L	C

Tabella 3. 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.

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

A. Se l'ecocardiografia non è compatibile con IP (vedi tabella 1 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 l'ecocardiografia è compatibile con IP severa (vedi tabella 1), picco velocità IT > 2,9 m/sec con altri segni o superiore a 3,4 senza altri segni, il paziente viene inviato al centro ospedaliero universitario HUB per valutazione.

C. Se l'ecocardiografia è compatibile con IP non severa, deve essere attivata la consulenza pneumologica per eventuale diagnosi di pneumopatia avendo escluso diagnosi di cardiopatia (già valutata in precedenza).
Deve essere trattata la patologia di base: il paziente non necessita di terapia specifica per l'ipertensione arteriosa polmonare.
Se la diagnosi di pneumopatie o di cardiopatie non è confermata (RX torace, PFR, DLCO, EGA, HRTC torace), deve essere eseguita la scintigrafia polmonare V/Q per escludere difetti di perfusione, nel qual caso la diagnosi è compatibile con CTEPH (Gruppo 4) e quindi il paziente deve essere inviato al centro HUB 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 i tre centri ospedaliero universitari (Siena, Pisa, Firenze) per valutazione ulteriore ed eventuale terapia specifica.
c) Ipertensione polmonare associata a diagnosi di pneumopatia o cardiopatia: trattare la patologia di base. Non necessita di terapia specifica, rivalutazioni periodica ed eventuale riferimento agli specialisti di riferimento e/o ai tre Centri ospedaliero universitari nel caso di deterioramento clinico o di progressione del grado di ipertensione polmonare.
d) Ipertensione polmonare senza diagnosi di pneumopatia o cardiopatia: eseguire scintigrafia polmonare V/Q, se presenti difetti di perfusione diagnosi compatibile con CTEPH - gruppo 4 – inviare al centro ospedaliero universitario per valutazione ed eventuale terapia specifica.

Dopo valutazione presso i Centri ospedaliero universitari, esecuzione di cateterismo cardiaco destro con eventuale test di vasoreattività, ove indicato, il paziente potrà essere destinato a terapia specifica, se la diagnosi di IPA idiopatica è stata confermata.
Tale terapia può essere prescritta o confermata (a seguito di richiesta di altro Centro Regionale o Nazionale), tramite piano terapeutico dai Centri ospedaliero universitari soltanto dopo aver inserito il paziente nel Registro Toscano delle Malattie Rare (codice esenzione RG0120).
Alcune patologie del gruppo 1 (HIV, ipertensione porto-polmonare, schistosomiasi, IPA indotta da farmaci) non hanno un codice di esenzione che va identificato, per potere adire alla terapia specifica.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE
NB: ABILITA A RUOLI IN RTMR di DIAGNOSI / DIAGNOSI GENETICA/ DIAGNOSTICA CLINICA/ DIAGNOSTICA STRUMENTALE-DI LABORATORIO

Il PDTA sul~~la~~ Ipertensione Polmonare operativo presso la regione Toscana deve essere gestito in un'ottica multidisciplinare e prevedere una organizzazione HUB-SPOKE coinvolgendo diversi attori operanti presso la medicina territoriale e ospedaliera in modo da garantire al paziente la continuità assistenziale.

I centri HUB sono operativi presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Senese l'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, il CNR-FONDAZIONE MONASTERIO-REGIONE TOSCANA

di PISA, in quanto strutture di II livello con la presenza di specialisti che possono garantire il completamento del percorso diagnostico, terapeutico e di follow up. Per l'ambito pediatrico si fa riferimento alla AOU Meyer di Firenze.

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA SENESE
U.O.C. Malattie Respiratorie

- Prof. Piersante Sestini (Direttore,)
- Referente per IP Dott.ssa Rosa Metella Refini, Ruolo: DIAGNOSI, Certificazione per esenzione

Il Centro si avvale inoltre della collaborazione delle seguenti Unità Operative secondo il PDTA ed in relazione alle esigenze del singolo paziente:
Ruolo: Diagnostica radiologica, laboratorio, clinica, genetica

U.O.C. Diagnostica cardiovascolare – Ruolo: Diagnostica Clinica

- Prof. Sergio Mondillo (Direttore)

U.O.C. Cardiologia clinico-chirurgica (UTIC) – Ruolo: Diagnostica Clinica

- Dott.ssa Serafina Valente (Direttore)

UOSA Cardiologia interventistica – Ruolo: Diagnostica Clinica

- Dott. Massimo Fineschi (Direttore)

U.O.C. Diagnostica per Immagini – Ruolo: Diagnostica Radiologica

- Prof. Luca Volterrani (Direttore)
- Prof.ssa Maria Antonietta Mazzei

U.O.C. Medicina Nucleare – Ruolo: Diagnostica Radiologica

- Dott. Paolo Bertelli (Direttore)

U.O.C. Reumatologia - Ruolo: Diagnostica Clinica

- Prof. Bruno Frediani (Direttore)

Scleroderma Unit - Ruolo: Diagnostica Clinica

- Prof Nicola Giordano (Responsabile)

U.O.C. Genetica Medica – Ruolo: Diagnostica Genetica

- Prof.ssa Alessandra Renieri (Direttore)

UOSA Farmacia Ospedaliera – Ruolo: Diagnostica di Laboratorio

- Dott.ssa Teresa Bianco (Responsabile)

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA CAREGGI
SOD Pneumologia e Fisiopatologia Toraco-Polmonare

- Prof Federico Lavorini (Direttore,),
- Referente per IP: Dott.ssa Chiara Cresci,
  Ruolo: DIAGNOSI, Certificazione per esenzione

Il Centro si avvale della collaborazione delle seguenti UOC in relazione al PDTA ed alle esigenze del singolo paziente:
Ruoli: Diagnostica radiologica, laboratorio, clinica, genetica

SOD Interventistica Cardiologia Strutturale – Ruolo: Diagnostica Clinica

- Prof. Di Mario (Direttore)
- Referente per IP: Dott. Miroslova Stolkova

SOD Immunologia e Terapia Cellulare – Ruolo: Diagnostica Clinica

- Prof.ssa Paola Parronchi (Direttore)

SOD Immunologia allergologia – Ruolo: Diagnostica di Laboratorio

- Prof. Fabio Almerigogna (Direttore)

SOD Medicina Interna Interdisciplinare – Ruolo: Diagnostica Clinica

- Prof. D. Prisco (Direttore) –

SOD Reumatologia – Ruolo: Diagnostica Clinica

- Prof. M Matucci Cerinic (Direttore)

SOD Radiodiagnostica 2 – Ruolo: Diagnostica Radiologica

- Prof. S. Colagrande (Direttore)

SOD Radiodiagnostica Emergenze – Urgenze – Ruolo: Diagnostica Radiologica

- Dott. V. Miele (Direttore)

SOD Med Nucleare

- Prof. R. Sciagrà (Direttore) – Ruolo: Diagnostica Radiologica

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA MEYER - Firenze

U.O. Cardiologia Pediatrica

- Dott.ssa SILVIA FAVILLI (Direttore e f.f.)
- Referente per IP Dott.ssa Gaia Spaziani, Ruoli: DIAGNOSI, certificazione per esenzione

CNR PISA FONDAZIONE CNR-REGIONE TOSCANA GABRIELE MONASTERIO

U.O. PNEUMOLOGIA

- Dr. RENATO PREDILETTO (Direttore),
- Referente per IP Dr.ssa CAROLINA BAULEO, Ruolo: DIAGNOSI, certificazione per esenzione

Il Centro si avvale della collaborazione delle seguenti U.O.C. in relazione al PDTA ed alle esigenze del singolo paziente:

Ruoli: Diagnostica radiologica, laboratorio, clinica, genetica

U.O. CARDIOLOGIA FTGM - Ruolo: Diagnostica Clinica

- Prof. MICHELE EMDIN (DIRETTORE)

U.O. MEDICINA NUCLEARE FTGM PISA – Ruolo: Diagnostica Radiologica

- Dott. PAOLO MARZULLO (DIRETTORE)

U.O. REUMATOLOGIA AOUP PISA - Ruolo: Diagnostica Clinica

- Prof. MARTA MOSCA (DIRETTORE)

U.O. RADIOLOGIA FTGM PISA-MASSA - Ruolo: Diagnostica Radiologica

- Dott. DANTE CHIPAPINO (DIRETTORE)

U.O. FARMACEUTICA FTGM – Ruolo: Diagnostica Laboratorio

- Dott.ssa BIAGINI STEFANIA (DIRETTORE)

U.O. PNEUMOLOGIA AOUP (Direttore Prof. Laura Carrozzi) - Ruolo: Diagnostica Clinica

MEDICINA DI URGENZA-INTERNA AOUP (Direttore Prof: Lorenzo Ghiadoni) - Ruolo: Diagnostica Clinica

U.O. MEDICINA INTERNA AOUP (Direttore Prof. Stefano Taddei) - Ruolo: Diagnostica Clinica

U.O. IMMUNOALLERGOLOGIA AOUP (Direttore Prof. Paola Migliorini) - Ruolo: Diagnostica Clinica

U.O. CARDIOLOGIA AOUP (Direttore Prof. Raffaele DE Caterina) - Ruolo: Diagnostica Clinica

U.O. CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA FTGM – MASSA (Direttore dr Santoro) - Ruolo: Diagnosi e Certificazione per esenzione

U.O. INFOTELEMATICA FTGM (Direttore Dr. Stefano Dalmiani) - Ruolo: Diagnostica di Laboratorio

U.O. ANESTESIA E RIANIMAZIONE FTGM PISA (Direttore Dr. Bruno Formichi) - Ruolo: Diagnostica Clinica

ASPETTI DI CARATTERE ORGANIZZATIVO

Il problema diagnostico della ipertensione polmonare (IP) è particolarmente rilevante, a causa del rischio di confondere le forme più frequenti di IP (quali lo scompenso cardiaco sinistro e malattie del parenchima polmonare) con le forme più rare di ipertensione arteriosa polmonare (IPA). L'algoritmo diagnostico più appropriato è contenuto nelle linee guida pubblicate dalle società scientifiche cardiologiche e pneumologiche.

È importante sottolineare alcuni punti presenti nelle linee guida:

l'ecocardiogramma consente una diagnosi iniziale di IP, ma presenta alcune limitazioni per valori di pressione sistolica del ventricolo destro variabile da 38 a 50 mmHg (falsi positivi).

Il cateterismo cardiaco destro è indispensabile per la diagnosi finale di ipertensione arteriosa polmonare al fine di confermare una PAP media superiore od uguale a 25 mmHg ed una pressione di occlusione polmonare inferiore a 15 mmHg (assenza di scompenso cardiaco sinistro).

Le prove di funzionalità respiratoria, la TC del torace ad alta risoluzione, la TC multistrato con mezzo di contrasto consentono di identificare le forme di ipertensione polmonare associate alle patologie parenchimali polmonari ed al cuore polmonare cronico tromboembolico.

I tre Centri ospedaliero universitari dovrebbero prevedere ambulatori dedicati allo screening ed al controllo dell'ipertensione polmonare. Al termine dell'iter diagnostico (indicato nel paragrafo 3) tutta la documentazione dovrebbe essere valutata dal coordinatore ambulatoriale per la definizione del caso, ossia per il corretto inquadramento del paziente secondo le linee guida.

Nei casi di sospetta ipertensione polmonare dovrebbe essere programmato un ricovero volto ad espletare l'esame emodinamico completo con, nei casi previsti, il test di vasoreattività con ossido nitrico e quindi a distinguere, nei casi di conferma della ipertensione polmonare, il gruppo di appartenenza alle 5 classi di ipertensione polmonare. Nei casi sospetti per una forma post- capillare si ritiene indispensabile eseguire un test emodinamico combinato destro-sinistro.

OBIETTIVI

La IP ed in particolare l'IPA, è una patologia rara, con una prognosi infausta, la cui diagnosi spesso non immediata, avviene nella maggior parte dei casi per esclusione. È indispensabile quindi un coordinamento tra il territorio e l'ospedale e tra le diverse competenze specialistiche.

A tal fine, la stesura del PDTA dovrebbe garantire, nell'ambito di una multidisciplinarietà, un percorso comune da seguire, grazie all'attivazione di efficaci canali di comunicazione e coordinamento all'interno dell'equipe ospedaliera e tra l'ospedale ed i servizi territoriali. Grazie al PDTA è possibile tradurre in pratica, con un linguaggio comune a livello locale e al meglio delle risorse disponibili, le linee guida sull'IP, al fine di garantire la massima aderenza a quanto definito nelle linee guida stesse. Il PDTA dovrebbe garantire, inoltre, l'aggiornamento dei continui miglioramenti che si sono verificati in questo campo, come la crescente disponibilità del Day Service e lo sviluppo di nuove tecnologie in termini diagnostici e di nuovi approcci terapeutici, come ad esempio la introduzione di nuovi farmaci specifici per l'IPA e l'utilizzo della terapia di combinazione.

Obiettivo principale del PDTA dovrebbe essere dunque l'implementazione a livello locale delle linee guida, considerata la disponibilità delle strutture, del personale e della strumentazione, per garantire la massima efficienza ed appropriatezza possibile.

Il percorso diagnostico-terapeutico ha l'obiettivo di agevolare l'iter del paziente ed al contempo ottimizzare la qualità dell'intervento medico. Un sensato e coordinato approccio potrà contribuire ad evitare ricoveri o terapie improprie.

Pertanto, gli obiettivi generali del percorso diagnostico-terapeutico "Ipertensione Arteriosa Polmonare" sono:

a) Garantire la gestione multidisciplinare appropriata.
b) Favorire la comunicazione fra medici di medicina generale, specialisti, Centri ospedaliero universitari e paziente, agevolandone il percorso
c) Migliorare la qualità della vita del paziente.
d) Indicare le strategie necessarie alla individuazione dei pazienti e quindi consentire un approccio terapeutico precoce.
e) Offrire a tutti i pazienti un punto di riferimento stabile che garantisca un alto grado di accuratezza diagnostica e che consenta la programmazione del follow-up in accordo con il Centro di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare.
f) Uniformare a livello Regionale i percorsi assistenziali su questa patologia.

ELENCO STRUTTURE PER CERTIFICAZIONE/COMPLETAMENTO DIAGNOSTICO
NB: ABILITA AL RUOLO CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA SENESE (AOUS)
U.O.C. Malattie Respiratorie

- Prof Piersante Sestini (Direttore,),
- Referente per IP: Dott.ssa Rosa Metella Refini,

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA CAREGGI
SOD Pneumologia e Fisiopatologia Toraco-Polmonare

- Prof Federico Lavorini (Direttore),
- Referente per IP: Dott.ssa Chiara Cresci,

AZIENDA OU MEYER - Firenze
U.O. Cardiologia Pediatrica

- Dott.ssa SILVIA FAVILLI (Direttore f.f.)
- Referente per IP Dott.ssa Gaia Spaziani,

PISA CNR-FONDAZIONE TOSCANA GABRIELE MONASTERIO CNR-FTGM, Pisa
U.O. PNEUMOLOGIA

- Dott. RENATO PREDILETTO (Direttore),
- Referente per IP Dott.ssa CAROLINA BAULEO ,

4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE
Vengono poste le indicazioni alla terapia specifica dell'Ipertensione Arteriosa 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 IPA 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 destro.

POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE
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 vasoreattivita 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 guanilatociclasi 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.

Per quanto riguarda le misure generali (tabella 4)

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	IIa	B
Un supporto specialistico psicosociale dovrebbe essere considerato nei pazienti con IAP	IIa	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)	IIa	C
Per la chirurgia elettiva si dovrebbe utilizzare, se possibile, l'anestesia epidurale invece dell'anestesia generale	IIa	C
Un'attività fisica eccessiva che determina l'insorgenza di sintomi rilevanti non è raccomandata nei pazienti con IAP	III	C

[a]classe di raccomandazione; [b]livello di evidenza.

Tabella 4. Raccomandazioni riguardanti i provvedimenti di carattere generale

Per quanto riguarda le terapie di supporto (tabella 5):

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	IIa	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

Tabella 5. Raccomandazioni per la terapia farmacologica di supporto (Legenda: a classe di raccomandazione; b livello di evidenza; c vedere anche le raccomandazioni per la IPA associata a shunt cardiaci congeniti).

FARMACI SPECIFICI APPROVATI

Come già detto in precedenza, I farmaci approvati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare sono prescrivibili dopo conferma emodinamica della ipertensione polmonare ed attraverso l'inserimento del paziente nel Registro Toscano delle Malattie Rare, mediante il quale è possibile prescrivere i piani terapeutici in modalità elettronica.

Per i pazienti affetti da CTEPH (ipertensione polmonare cronica tromboembolica) la prescrizione di un farmaco specifico avviene attraverso una scheda cartacea AIFA.

I farmaci disponibili 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:

Principio attivo	Via di Somministrazione	Indicazione per Classe Clinica OMS, NYHA
Ambrisentan (5 mg; 10 mg)	os	II -III
Macitentan (10 mg)	os	II-III
Bosentan (62,5 mg; 125 mg) Bosentan (32 mg – formulazione pediatrica)	os	II -III
Riociguat (1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg)	os	II-III
Epoprostenolo (fiale)	e.v. continua mediante pompa	III-IV
Iloprost inalatorio (fiale)	inalatoria dispositivo mediante	III
Sildenafil (20 mg)	os	II-III
Tadalafil (20 mg)	os	II-III
Selexipag (200 mg, 400mg, 600 mg, 800 mg, titolabile fino a 1600 mg x 2/die)	os	II-III
Treprostinil (fiale)	s.c. continua mediante pompa	III

Tabella 6. Elenco farmaci approvati in Italia, con via di somministrazione ed indicazione secondo CF NYHA

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

Ambrisentan

Antagonista recettoriale dell'endotelina (ETa).

Ambrisentan è indicato per il trattamento dei pazienti con ipertensione polmonare arteriosa (IPA) 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 IPA idiopatica (IPAI) e nella IPA associata a malattia del tessuto connettivo.

Bosentan
Antagonista recettoriale dell'endotelina (ETa e ETb).
Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IPA) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico nonché i sintomi in pazienti in classe funzionale OMS II- III.
È stato dimostrato che Bosentan 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:
Bosentan è anche indicato per ridurre il numero di nuove ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica e ulcere digitali attive.

Macitentan
Antagonista recettoriale dell'endotelina (ETa e ETb). Macitentan 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.

Epoprostenolo
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
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.

Treprostinil
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 (IPA) idiopatica o familiare per migliorare la tolleranza all'esercizio fisico e i sintomi della malattia in pazienti classificati come Classe NYHA III.

Selexipag
Agonista selettivo del recettore per le prostacicline (IP-receptor) recentemente approvato dalla FDA e dall'EMEA. 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.

Riociguat
Inibitore della guanilato ciclasi solubile. Riociguat 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.

Sildenafil
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
Inibitore Fosfodiesterasi 5. Tadalafil è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IPA) 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 (IPAI) e nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia vascolare del collagene.

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

Sildenafil
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 IPA dopo intervento cardiaco; IPA idiopatica; IPA persistente nel neonato; divezzamento da ossido nitrico in IPA.

Bosentan
L.648/96 (Allegato P1 gennaio 2010): nei pazienti da 3 a 18 anni affetti da IPA idiopatica o familiare
Approcci Terapeutici con i farmaci specifici approvati 2a- di tipo sequenziale.

2b- terapia iniziale di combinazione

Approccio Generale:

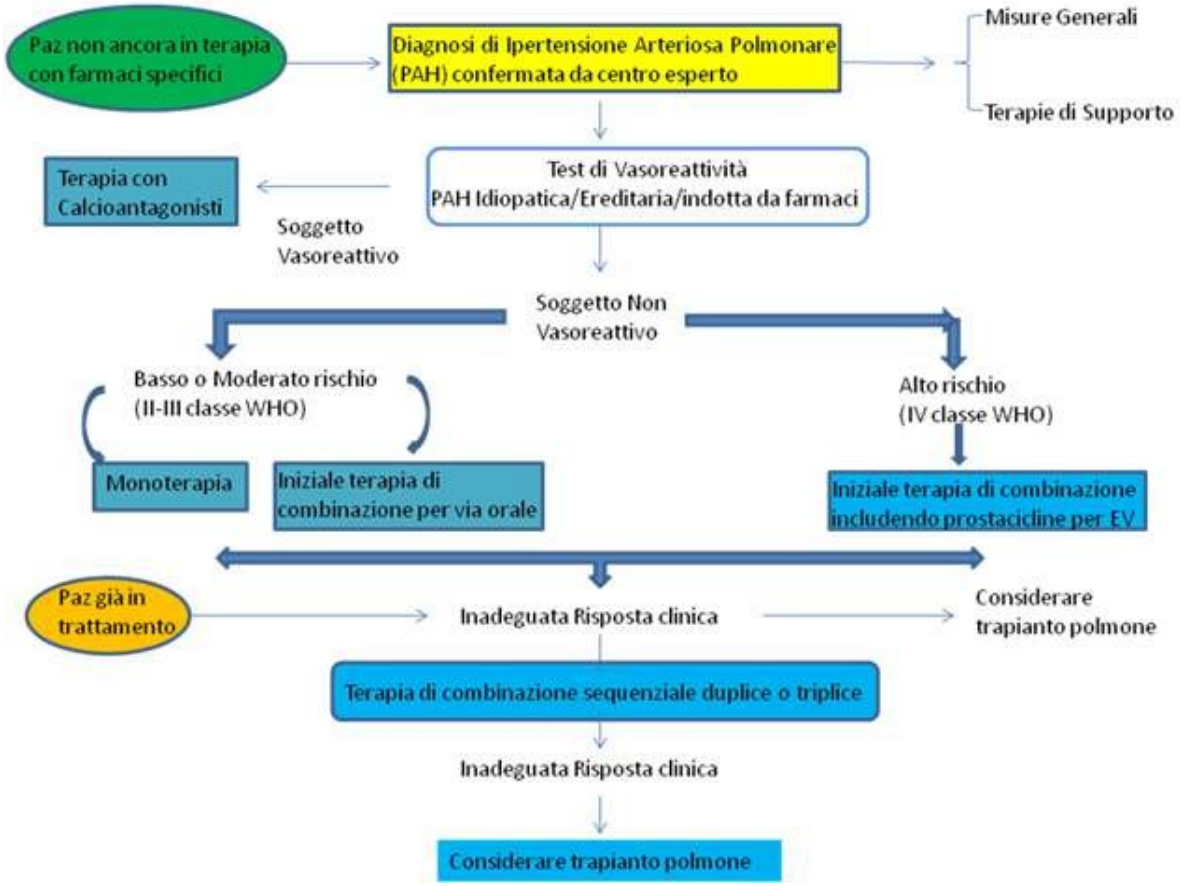
- Riguardo al trattamento farmacologico, fino a qualche anno fa i farmaci disponibili erano ritenuti solo palliativi per soggetti affetti da una condizione considerata "incurabile", i pazienti venivano trattati solo in una fase molto avanzata di malattia (in classe III-IV NYHA), iniziando con uno qualunque 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 nelle 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 comorbilità (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 seriati personalizzati secondo il quadro clinico e la gravità (almeno ogni 4-6 mesi).

Fattori prognostici	**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-Pro-BNP<300 ng/ml	50<BNP<300 ng/L 300<NT-Pro-BNP<1400 ng/ml	BNP>300 ng/L NT-Pro-BNP>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%

Tabella 7. Suddivisione del rischio in base alla presenza di diversi fattori prognostici secondo le linee guida ESC/ERS 201

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



ELENCO STRUTTURE COINVOLTE
(N.B. ABILITA AL RUOLO TERAPIA PER INSERIMENTO PIANO TERAPEUTICO IN RTMR)

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA SENESE
U.O.C. Malattie Respiratorie

- Prof. Piersante Sestini (Direttore),
- Referente per IP Dott.ssa Rosa Metella Refini, Ruolo: terapia

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA CAREGGI
SOD Pneumologia e Fisiopatologia Toraco-Polmonare

- Prof. Federico Lavorini (Direttore),
- Referente per IP: Dott.ssa Chiara Cresci, Ruolo: terapia

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA MEYER
U.O. Cardiologia Pediatrica

- Dr.ssa Silvia Favilli (Direttore f.f.)
- Referente per IP: Dott.ssa Gaia Spaziani,
  Ruolo: terapia

CNR PISA FONDAZIONE CNR-REGIONE TOSCANA GABRIELE MONASTERIO
U.O. Pneumologia

- Dott. Renato Prediletto (Direttore)
- Referente per IP Dott.ssa Carolina Bauleo, Ruolo: terapia

U.O. CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA FTGM – MASSA (Direttore dr Santoro)

INTERVENTI CHIRURGICI

INTRODUZIONE
Trapianto Polmonare
Il trapianto polmonare rappresenta una valida opzione terapeutica per pazienti affetti da IP end- stage non più responsiva alla terapia medica farmacologica. La Società Internazionale di Trapianto Polmonare e Cardiaco (ISHLT) ha redatto le linee guida per il timing dell'invio dei pazienti ai Centri Trapianto e per la valutazione dell'idoneità per l'inserimento in lista.

INDICAZIONI
Vengono considerati potenziali candidati tutti i pazienti che presentano:

- Classe NYHA III o IV nonostante terapia massimale di combinazione comprendente anche prostanoidi per almeno tre mesi
- Indice cardiaco < 2 litri/min/m2
- Pressione media atriale > 15 mmHg
- Distanza percorsa al 6MWT < 350 metri
- Comparsa di emottisi, versamento pericardico, o segni di insufficienza cardiaca destra progressiva (insufficienza renale, iperbilirubinemia, aumento di BNP o ascite ricorrente.

Tipo di intervento
Trapianto di polmone doppio
Può essere effettuato anche il trapianto di cuore polmone in pazienti altamente selezionati, ma questa procedura molto complessa oggi è utilizzata molto raramente ed in pochi Centri Trapianto.

STRUTTURE COINVOLTE
Azienda Ospedaliero Universitaria Senese (AOUS)
U.O.C. Malattie Respiratorie

- Prof. Piersante Sestini (Direttore),
- Referenti: Dott.ssa Antonella Fossi,
- Dott. David Bennett,
  U.O.C. Chirurgia Toracica
- Prof. Piero Paladini (Direttore),
- Referente: Dott. Luca Luzzi,

PIANO RIABILITATIVO

INTRODUZIONE

Tipo intervento
In relazione alle condizioni cliniche il paziente viene indirizzato ad un programma di training fisico (con esercizi respiratori con threshlod, esercizi di respiro lento con allenamento allo sforzo con cicloergometro etc.) da parte di fisioterapisti esperti

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE
AOU Senese
UOP Professioni della Riabilitazione

- Responsabile Dott.ssa Sabrina Taddei
- Referente Dott.ssa Laura Vannuzzi

AOU Careggi
CNR- Fondazione GM Pisa
Si avvalgono dei fisioterapisti presenti nella Azienda sede del Centro

Il programma di riabilitazione può coinvolgere anche strutture esterne convenzionate.

5.Aspetti assistenziali
I pazienti con Ipertensione Arteriosa Polmonare, specie se in fase avanzata, necessitano di supporto **psicologico e psichiatrico o di attivazione di cure palliative**

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE
Ci si avvale, in relazione alle necessità del singolo paziente, delle equipe operanti all'interno delle AOU dove è situato il Centro ospedaliero universitario.

Il Programma Trapianto di Polmone è attivo in Regione Toscana dal 2001 c/o la Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (AOUS) e vede coinvolti in primo piano la U.O.C. di Chirurgia Toracica e la

U.O.C. di Malattie Respiratorie e la UOSA Trapianto Polmonare oltre alle altre U.O. che partecipano nelle varie fasi del trapianto (U.O. Terapia Intensiva Cardiochirurgica, Malattie Infettive, Rianimazione, Riabilitazione, Cardiologia etc.). I pazienti potenziali candidati al trapianto possono essere riferiti alla U.O.C. Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare della AOUS che effettuano la valutazione del paziente e l'eventuale inserimento in lista di attesa, se risulta idoneo al trapianto.

6. Controlli/monitoraggio

Fase di FOLLOW UP

Presso i singoli centri di riferimento aziendali sono operativi gli ambulatori dedicati ai pazienti con ipertensione polmonare (IP) dove vengono svolti visite ed esami di follow up (vedi Tabella 9).

Per i controlli, se necessario, potrà essere istituita una rete di centri Periferici con documentata esperienza, in collegamento con i 3 Centri (Hub and spoke).

	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	

Tabella 8. Procedure suggerite e loro tempistica nel follow-up dei pazienti con IPA

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

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE in CONTROLLI/MONITORAGGIO

VISITA SPECIALISTICA	INDICAZIONI
A.O.U.S.	
Visita Pneumologica presso ambulatorio Malattie rare - Ipertensione Polmonare, U.O.C. Malattie Respiratorie Referente: Dott.ssa Rosa Metella Refini	*Visita di controllo, prove di funzionalità respiratoria incluso DLCO, test del cammino, EGA*
Visita cardiologica presso U.O.C. Diagnostica Cardiovascolare U.O.C. Cardiologia Clinico chirurgica	*Ecocolordoppler, elettrocardiogramma, CCDx*
Visita reumatologica presso U.O.C. Reumatologia Scleroderma Unit	*Controllo in caso di IPA in corso di SSc connettivite*
U.O.C. Diagnostica per Immagini	*Rx torace, TC di controllo*
U.O.C. Medicina Nucleare	*Scintigrafia Polmonare*
U.O.C. Laboratorio di Patologia Clinica	*In particolare, per NT pro-BNP e altri esami ritenuti necessari*
A.O.U.C.	
Visita pneumologica presso SOD Pneumologia e Fisiopatologia Toraco- Polmonare Referente per IP: Dott.ssa Chiara Cresci	*Visita di controllo, prove di funzionalità respiratoria incluso DLCO, test del cammino, EGA*
Visita cardiologica presso: SOD Interventistica Cardiologia Strutturale	*Ecocardiodoppler, ECG di controllo, CCDx etc.*
Visita reumatologica presso: SOD Reumatologia	*Controllo in caso di IPA in corso di SSc-connettivite*
Esami di controllo presso:	
SOD Radiodiagnostica 2 SOD Radiodiagnostica Emergenze –Urgenze	*RX Torace, TC di controllo*
SOD Med Nucleare	*Scintigrafia Polmonare di controllo*
SOD Laboratorio	*In particolare, per NT-Pro-BNP ed altri esami ritenuti necessari*
AZIENDA OU MEYER	
U.O. Cardiologia Pediatrica - Dr.ssa SILVIA FAVILLI (Direttore f.f.) Referente per IP: Dr.ssa Gaia Spaziani	
PISA CNR FONDAZIONE TOSCANA GABRIELE MONASTERIO	
Visita pneumologica U.O. PNEUMOLOGIA Referente per IP Dr. Carolina Bauleo	*Visita di controllo, prove di funzionalità respiratoria incluso DLCO, test del cammino, EGA etc.*
Visita cardiologica U.O. CARDIOLOGIA FTGM	*Ecocardiodoppler, ECG di controllo, CCDx, etc.*
Esami di controllo presso: U.O. RADIOLOGIA FTGM PISA-MASSA	*RX Torace, TC di controllo*
U.O. MEDICINA NUCLEARE FTGM PISA	*Scintigrafia Polmonare di controllo*

Tabella. 9 Elenco strutture coinvolte in controlli/monitoraggio

***INFORMAZIONI AGGIUNTIVE**. È stato fornito l'elenco delle strutture specialistiche coinvolte, si ritiene necessario che ogni AOU sede del Centro per la IPA predisponga un PDTA Aziendale in cui siano individuati gli Specialisti di riferimento all'interno delle UOC/SOD.*

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base

I dati anamnestici, clinici e funzionali sono raccolti in un data base (es. sintomi, farmaci, familiarità, fumo, esposizione professionale, parametri funzionali etc.) previo consenso informato del paziente. Il database viene poi aggiornato con la terapia ed i risultati dei controlli.

OBIETTIVO	INDICATORE	MODALITA DI CALCOLO	VALORE ATTESO	VERIFICA	CADENZA TEMPORALE
Accuratezza Diagnostica	PERCORSO	n.°di pazienti in terapia specifica sottoposti a cateterismo cardiaco destro/n° totale di pazienti in terapia specifica	100%	90%	annuale
		N°.di pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco destro che sono stati valutati presso l'Ambulatorio di Ipertensione Arteriosa Polmonare/n° totale di pazienti che sono stati valutati presso l'Ambulatorio di Ipertensione Arteriosa Polmonare	50%	30%	annuale
Appropriatezza Terapeutica	OUTCOME	N°.di pazienti in terapia che migliorano la capacità funzionale/n°. di pazienti in terapia	70%	50%	annuale
		N°.di pazienti che necessita di duplice terapia specifica/n°. di pazienti in terapia	30%	30%	annuale
		N°.di pazienti che conduce una terapia off label/n°.di pazienti in terapia	0	2%	annuale

Tabella 10. Elenco indicatori di processo e di esito

Nota: nella Tabella 10 duplice terapia specifica è da intendersi come terapia di combinazione

7. Associazioni coinvolte

Associazione Malati di Ipertensione Polmonare onlus (AMIP)
https://www. Assoamip.net

Un Soffio di Speranza. Il Sogno di Emanuela ONLUS. Insieme, per sconfiggere la Fibrosi Polmonare Idiopatica
http://www.unsoffiodisperanza.it

8.Ulteriori informazioni

CRR/Ambulatori dedicati

Centro di riferimento per la Sarcoidosi e altre Interstiziopatie polmonari riconosciuto dalla Regione Toscana nel 2000 presso la UOC Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare dell'Azienda ospedaliero universitaria senese. Nell'ambito dell'attività del Centro è anche incluso il Percorso Diagnostico per Ipertensione Arteriosa Polmonare e Ipertensione polmonare secondaria di altre patologie, nonché il Percorso Terapeutico e Assistenziale (follow up e presa in carico del paziente).

Ambulatorio Ipertensione polmonare presso AOU Careggi, Firenze

Ambulatorio Ipertensione polmonare presso CNR Fondazione G. Monasterio, Pisa

9. Estensori del documento (componenti del gruppo di lavoro)

Prof.ssa Paola Rottoli AOU Senese

Dott.ssa Rosa Metella Refini AOU Senese

Dott. David Bennett AOU Senese

Condiviso con

Dott.ssa Chiara Cresci AOU Careggi

Dott. Renato Prediletto CNR Fondazione G. Monasterio

e le Associazioni Pazienti sopraindicate

10. Algoritmo

Vedi Figura 1, paragrafo 3.

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 C0 EGA = EMOGASANALISI ARTERIOSA

HIV = VIRUS DA IMMUNODEFICIENZA UMANA

HRTC = TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA AD ALTA RISOLUZIONE IPA (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

BIBLIOGRAFIA Essenziale

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guide- lines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2015; 46: 903 – 975.

1.2. Galiè N1, McLaughlin VV2, Rubin LJ3, Simonneau G4,5.An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Eur Respir J. 2019 Jan 24;53,1802148.