

**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 962/2017 (DPCM12 gennaio 2017)  
vedi [www.malattierare.toscana.it](http://www.malattierare.toscana.it)*

### **1. Definizione**

Si definisce Ipertensione Polmonare (IP) un incremento della Pressione Arteriosa Polmonare media (PAPm)  $PAPm \geq 25$  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:  $PAPm > 20$ mmHG 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  $\leq 15$  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)**

*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 un 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 tricuspidaica) e diastolico (insufficienza polmonare) ed un terzo tono
- Mancato accrescimento staturale-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'enzonazione 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.

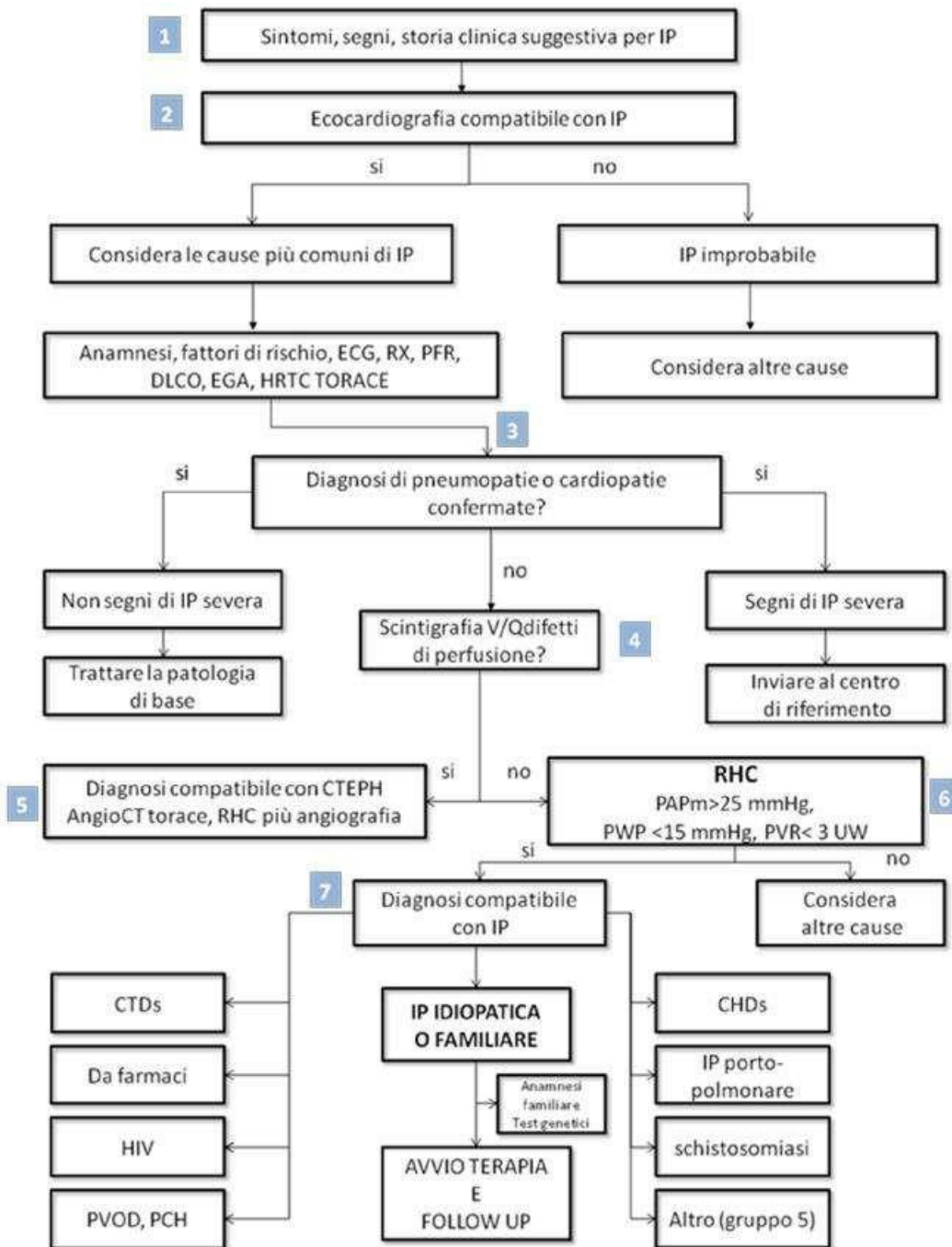


FIG. 1. FLOW CHART DIAGNOSTICA

### Ecocardiografia

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).

| <b>Picco di velocità su rigurgito tricuspidalico (m/sec)</b> | <b>Presenza di altri segni ecocardiografici di PH</b> | <b>Probabilità ecocardiografica di sviluppare PH</b> |
|--|---|--|
| <= 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

| <b>A: ventricolo</b>  | <b>B: arteria polmonare</b>  | <b>C: vena cava inferiore ed atrio destro</b>                            |
|---|--|--|
| 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.

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

#### 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.

## 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 ( $\geq 25$  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 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 guanilatociclastasi 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 <sup>a</sup> | Livello <sup>b</sup> |
|---|---------------------|----------------------|
| 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 <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 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                    |

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

Tabella 4. Raccomandazioni riguardanti i provvedimenti di carattere generale

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

| Raccomandazione  | Classe <sup>a</sup> | Livello <sup>b</sup> |
|--|---------------------|----------------------|
| 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 <sub>2</sub> costantemente <8 kPa (60 mmHg) <sup>c</sup>              | 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                    |

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:

| <b>Principio attivo</b>  | <b>Via di Somministrazione</b>  | <b>Indicazione per Classe Clinica OMS, NYHA</b> |
|--|---------------------------------|---|
| Ambrisentan (5 mg; 10 mg)  | os                              | II -III   |
| Macitentan (10 mg)   | os                              | II-III  |
| Bosentan (62,5 mg; 125 mg)<br>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 prostaciline (IP-receptor) recentemente approvato dalla FDA e 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.

### **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:

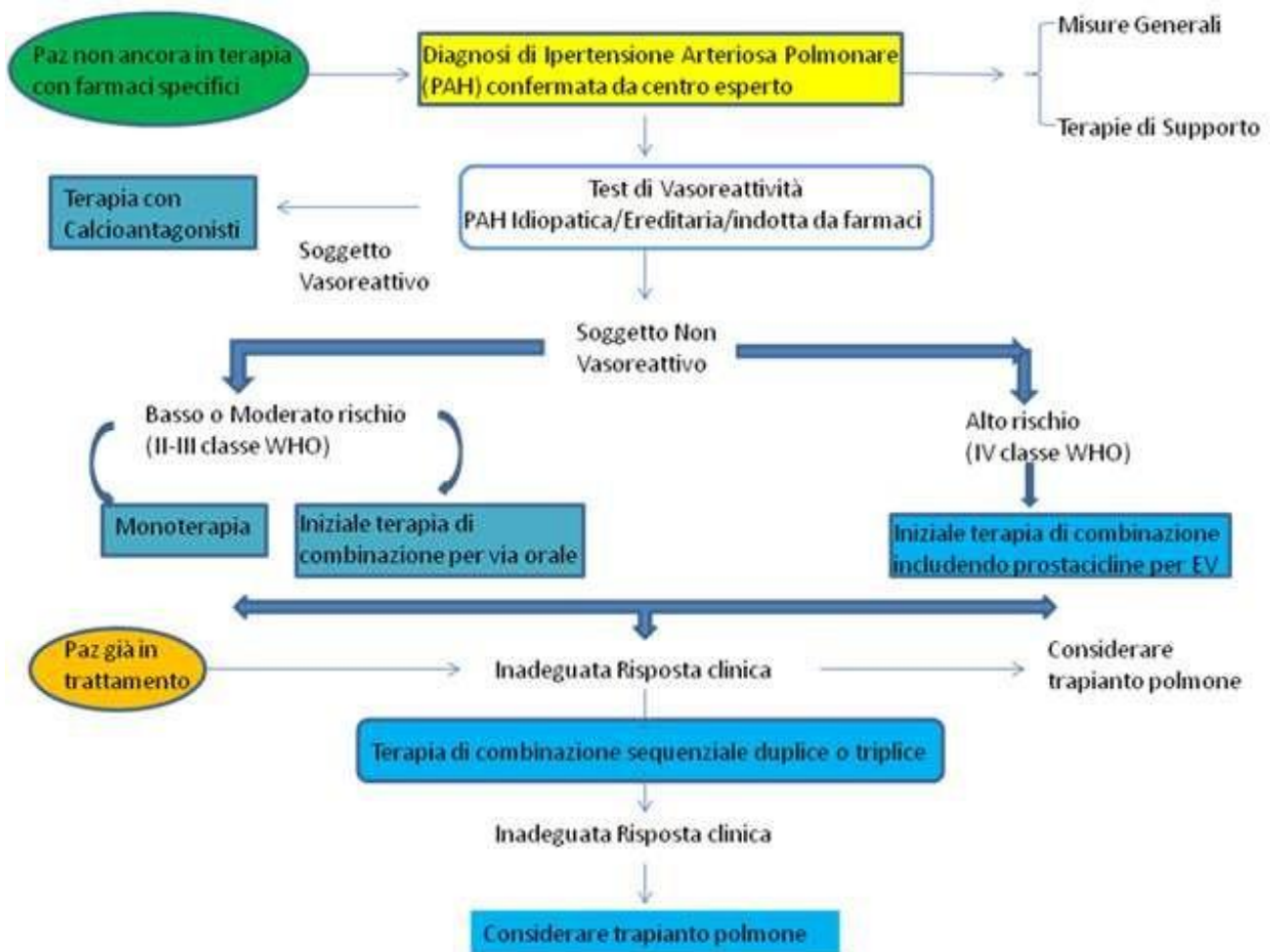
- Riguardo al trattamento farmacologico, fino a qualche anno fa i farmaci disponibili erano ritenuti solo palliativi per soggetti affetti da una condizione considerata "incurabile", i pazienti venivano trattati solo in una fase molto avanzata di malattia (in classe III-IV NYHA), iniziando con uno qualunque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

Tabella 7. Suddivisione del rischio in base alla presenza di diversi fattori prognostici secondo le linee

| 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 <sub>2</sub> picco>15 ml/Kg/min (>65% pred) VE/VCO <sub>2</sub> slope<36 | 11 ml/Kg/min< VO <sub>2</sub> picco < 15 ml/Kg/min (35-65% pred) 36<VE/VCO <sub>2</sub> slope<44,9 | VO <sub>2</sub> picco <11 ml/Kg/min (<35% pred) VE/VCO <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> >65%                            | 8<RAP<14 mmHg 2,0<CI<2,5 L/min/mq 60<SvO <sub>2</sub> <65%   | RAP>14 mmHg CI<2,0 L/min/mq SvO <sub>2</sub> <60%                            |

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





## 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/m<sup>2</sup>
- 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.

## 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

### **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**

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.

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 <sup>a</sup> | 3-4 mesi dopo l'inizio o variazioni della terapia | In caso di peggioramento clinico |
|-----------------------------------|--|----------------------------|---|----------------------------------|
| Valutazione Clinica               | ✓  | ✓                          | ✓   | ✓                                |
| Classe Funzionale                 | ✓  | ✓                          | ✓   | ✓                                |
| ECG                               | ✓  |                            | ✓   | ✓                                |
| 6MWT <sup>b</sup>                 | ✓  | ✓                          | ✓   | ✓                                |
| Test cardiopolmonare <sup>b</sup> | ✓  |                            | ✓   | ✓                                |
| BNP/NT-proBNP                     | ✓  | ✓                          | ✓   | ✓                                |
| Ecocardiografia                   | ✓  |                            | ✓   | ✓                                |
| Cateterismo destro <sup>c</sup>   | ✓  |                            | ✓ <sup>d</sup>                                    |                                  |

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

*INFORMAZIONI AGGIUNTIVE. 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 9. Elenco indicatori di processo e di esito

*Nota: nella Tabella 9 duplice terapia specifica è da intendersi come terapia di combinazione*

## 7. Algoritmo

Vedi Fig. 1

### 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 IPA (PAH) = IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE

IP (PH) = IPERTENSIONE POLMONARE MMG = MEDICI DI MEDICINA GENERALE

NYHA = NEW YORK HEART ASSOCIATION PAP<sub>m</sub> = 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

S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> = SATURAZIONE VENOSA O<sub>2</sub>

V/Q = VENTILAZIONE/PERFUSIONE WT = TEST DEL CAMMINO

WU = UNITÀ WOOD