

malattie rare



**Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare**

# **RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALL'IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA**

**(codice di esenzione RG0120)**

## Sommario

<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	<b>3</b>
a. Definizione .....	3
b. Epidemiologia .....	4
<b>2. LE RACCOMANDAZIONI</b> .....	<b>5</b>
a. Criteri di ingresso .....	5
b. Criteri di diagnosi .....	6
c. Criteri terapeutici .....	11
d. Monitoraggio .....	16
<b>3. Aspetti assistenziali</b> .....	<b>18</b>
<b>4. Offerte assistenziali del Piemonte e della Valle d'Aosta (soggette ad aggiornamento periodico)</b> .....	<b>19</b>
<b>5. Laboratori di diagnostica avanzata</b> .....	<b>20</b>
<b>6. Bibliografia</b> .....	<b>21</b>

# 1. INTRODUZIONE

## a. Definizione

L'ipertensione polmonare (IP) è definita come un aumento della pressione arteriosa polmonare media (PAPm) superiore a 20 mmHg, valutata mediante cateterismo cardiaco destro in condizioni di riposo; solo il cateterismo cardiaco destro permette la diagnosi di ipertensione polmonare e permette una sua ulteriore suddivisione in forme precapillari (con *wedge pressure* < 15 mmHg) e forme postcapillari (*wedge pressure* > 15 mmHg).

L'ipertensione polmonare può essere riscontrata in molteplici condizioni patologiche, distinte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) in 5 gruppi, in base all'eziologia (Tabella A):

- **Gruppo 1:** ipertensione arteriosa polmonare
- **Gruppo 2:** ipertensione arteriosa secondaria a patologie del cuore sinistro
- **Gruppo 3:** ipertensione polmonare secondaria a patologie polmonari o ad ipossia
- **Gruppo 4:** ipertensione polmonare cronica tromboembolica ed altre ostruzioni dell'arteria polmonare
- **Gruppo 5:** ipertensione polmonare di origine non chiara o con meccanismo multifattoriale.

La definizione di ipertensione arteriosa polmonare (IAP o PAH, dall'acronimo *Pulmonary Arterial Hypertension*) si riferisce solo al gruppo 1, mentre tutte le altre forme sono indicate solo come ipertensione polmonare.

I gruppi da 2 a 5 complessivamente includono la maggior parte di tutti i pazienti con IP, mentre la IAP (gruppo 1) è una condizione rara, rappresentando circa il 5% di tutte le forme di IP.

Tutte le forme di IP sono patologie caratterizzate da un rimodellamento ostruttivo dei vasi arteriolari polmonari cui consegue un progressivo incremento delle resistenze vascolari polmonari che determina scompenso cardiaco destro e morte prematura.

Esistono evidenze che tale prognosi può essere significativamente influenzata da una diagnosi precoce e da un inizio tempestivo della terapia farmacologica, quest'ultima solo

nel caso di forme del gruppo 1 e nelle forme post-emboliche che appartengono al gruppo 4.

La gestione di uno scenario così articolato richiede la conoscenza di tutte le diverse sfaccettature della patologia vascolare polmonare al fine di formulare una diagnosi corretta e di intraprendere il percorso terapeutico appropriato.

## **b. Epidemiologia**

L'IAP è una malattia rara, i dati epidemiologici derivati da numerosi registri indicano una prevalenza e un'incidenza in Europa rispettivamente di 26-52 casi/milione e di 7,1-7,6 casi/milione.

In Italia dovrebbero essere presenti 1500-3000 pazienti con ipertensione arteriosa polmonare.

L'età media dei soggetti al momento della diagnosi di malattia è 40 anni con un rapporto maschi-femmine di 1:1.7.

In Piemonte e Valle d'Aosta la prevalenza è stimata in 5.5/100.000; con un'età media di 66 anni ed un rapporto M:F di 1:1.5 (dati del Registro Malattie Rare – maggio 2021).

L'incidenza media è pari a 6 casi per milione di abitanti con un rapporto maschi/femmine di 1:1.2.

## 2. LE RACCOMANDAZIONI

### a. Criteri di ingresso

Queste raccomandazioni si riferiscono a tutti i pazienti con segni e sintomi sospetti per ipertensione polmonare, nati o residenti in regione Piemonte o che si rivolgono ai Presidi Piemontesi provenienti da altre Regioni (*Flow-chart 1*).

I sintomi dell'ipertensione polmonare sono aspecifici e comprendono:

- Dispnea da sforzo
- Astenia
- Affaticamento
- Sincope
- Dolore toracico
- Tachicardia
- Tensione addominale.

I sintomi dell'ipertensione polmonare possono limitare la capacità funzionale del paziente; la tolleranza allo sforzo è suddivisa in 4 classi, secondo le indicazioni WHO.

•Classe WHO I: pazienti in cui le normali attività fisiche non provocano dispnea o affaticamento eccessivo, dolore toracico o lipotimie, sincope.

•Classe WHO II: paziente con lieve limitazione dell'attività fisica, senza disturbo a riposo. Le normali attività fisiche inducono dispnea o affaticamento, dolore toracico o lipotimie.

•Classe WHO III: paziente con marcata limitazione dell'attività fisica, nessun disturbo a riposo. Le attività fisiche più lievi delle ordinarie provocano dispnea o affaticamento eccessivo, dolore toracico o sincope.

•Classe WHO IV: pazienti con 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 peggioramento dei sintomi.

Per l'elevato rischio di sviluppare ipertensione arteriosa polmonare, entrano nel PDTA anche (*Flow-chart 1*):

- Pazienti asintomatici con patologie del tessuto connettivo (in particolare con sclerosi sistemica); pazienti portatori di mutazione BMPR2 e familiari di primo grado di pazienti con ipertensione arteriosa polmonare ereditaria; pazienti con ipertensione portale in valutazione per trapianto epatico
- Pazienti sintomatici affetti da ipertensione portale; cardiopatia congenita; infezione da HIV

## **b. Criteri di diagnosi**

### ***b1. Valutazione clinico-strumentale di I livello***

Tutti i pazienti con sintomatologia suggestiva per ipertensione polmonare devono eseguire:

- Valutazione clinica: medico di medicina generale, cardiologo, pneumologo, reumatologo internista;
- emocromo, BNP o NT-proBNP, funzionalità epatica, renale, glicemia, elettroliti ECG: può fornire evidenze in grado di suggerire o sostenere una diagnosi di IP dimostrando la presenza di ipertrofia ventricolare destra con sovraccarico e dilatazione atriale destra; Rx torace: generalmente normale nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare. Nei casi più avanzati si può osservare dilatazione dell'atrio destro e del ventricolo destro. La radiografia del torace consente di escludere ragionevolmente la presenza di patologie polmonari di grado moderato-severo;
- prove di funzionalità respiratoria ed emogasanalisi: permettono di identificare il contributo di una concomitante patologia del parenchima polmonare o delle vie aeree.

### ***b2. Valutazione clinico-strumentale di II livello***

I pazienti nei quali la valutazione di I livello non abbia identificato ipotesi diagnostiche alternative, devono effettuare i seguenti accertamenti di II livello (Flow chart 1): ecocardiogramma, TAC polmonare ad alta risoluzione e scintigrafia polmonare perfusionale.

#### - **ECOCARDIOGRAFIA**

L'ecocardiografia transtoracica rappresenta l'elemento diagnostico chiave nei pazienti con sospetto di ipertensione polmonare e deve fornire elementi utili a:

- stimare la pressione polmonare
- evidenziare e quantificare la severità di eventuali cardiopatie del cuore sinistro (vizi valvolari, disfunzione sistolica e/o diastolica);
- rilevare la presenza di cardiopatie congenite (con shunt intracardiaco: DIA, DIV, pervietà del dotto di Botallo);
- fornire elementi di tipo prognostico.

L'ecocardiografia esprime la probabilità di avere o meno ipertensione polmonare ("bassa" - "intermedia" - "alta" probabilità) attraverso la valutazione del gradiente ventricolo-atriale destro e l'identificazione di segni ecocardiografici suggestivi per ipertensione polmonare (tabella 1 e 2) nei pazienti sintomatici.

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

Picco di velocità su rigurgito tricuspidalico (m/sec)	Presenza di altri segni ecocardiografici di PH	Probabilità ecocardiografica di sviluppare PH
≤2,8 o non misurabile	No	Bassa
≤2,8 o non misurabile	Sì	Intermedia
2,9-3,4	No	Intermedia
2,9-3,4	Sì	Alta
>3,4	Non richiesti	Alta

**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.

A: ventricolo	B: arteria polmonare	C: vena cava inferiore ed atrio destro
Rapporto tra diametro basale del ventricolo dx/sx >1	Tempo di accelerazione al Doppler sul tratto d'efflusso ventricolo destro <105 msec e/o presenza di "notching" mediostolico	Diametro della vena cava inferiore >21mm con ridotto collasso (<50%)
Appiattimento del setto interventricolare (indice di eccentricità sistolico e diastolico del ventricolo sinistro >1,1)	Picco precoce della velocità diastolica misurata sul rigurgito tricuspidalico >2,2 m/sec	Area tele sistolica dell'atrio destro >18cm <sup>2</sup>
	Diametro dell'arteria polmonare >25mm	

I pazienti la cui valutazione ecocardiografica abbia identificato una probabilità intermedia o elevata di IP proseguono la valutazione di II livello con scintigrafia polmonare perfusionale (ovvero ventilo-perfusionale, laddove disponibile).

#### - TC TORACE AD ALTA RISOLUZIONE

Questo esame è indispensabile per identificare le malattie dell'interstizio e del parenchima polmonare; è molto utile, inoltre, nel supportare la diagnosi in caso di sospetto clinico di malattia veno-occlusiva polmonare.

Escono da questo percorso:

- I pazienti con probabilità ecocardiografica bassa di IP;
- i pazienti con ipertensione polmonare secondaria a rilevante patologia del cuore sinistro;

- i pazienti con ipertensione polmonare secondaria a rilevanti patologie del parenchima polmonare e/o ipossia.

#### - **SCINTIGRAFIA POLMONARE PERFUSIONALE**

La scintigrafia polmonare perfusionale (o ventilo-perfusionale) deve essere eseguita per identificare i pazienti affetti da ipertensione polmonare cronica tromboembolica. In caso di scintigrafia positiva, il paziente deve essere inviato al centro esperto per l'ipertensione polmonare cronica tromboembolica per valutazione completa ed eventuale trattamento chirurgico in caso di lesioni ostruttive suscettibili.

I pazienti con scintigrafia negativa devono essere inviati ai centri esperti di ipertensione arteriosa polmonare per la valutazione di III livello.

### ***b3. Valutazione clinico-strumentale di III livello***

#### - **CATETERISMO CARDIACO DESTRO**

Il Cateterismo cardiaco destro è necessario per confermare la diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare (Tabella 3), per stabilire l'entità della compromissione emodinamica e per valutare la vasoreattività del circolo polmonare.

Hanno indicazione ad eseguire il test di vasoreattività solo i pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'uso di farmaci anoressizzanti orali.

**Tabella 3.** Definizioni emodinamiche secondo le Linee Guida ESC/ERS 2015.

Definizione	Caratteristiche
Ipertensione polmonare precapillare	PAPm $\geq$ 20 mmHg Wedge Pressure $\leq$ 15 mmHg PVR $\geq$ 3 unità wood
Ipertensione polmonare post-capillare:	PAPm $\geq$ 20 mmHg Wedge Pressure $>$ 15 mmHg
A. Post-capillare isolata	PVR $<$ 3 unità Wood
B. Combinata post-capillare/pre-capillare	PVR $\geq$ 3 unità Wood

#### ***b4. Accertamenti complementari***

In pazienti con ipertensione arteriosa polmonare è indicata l'esecuzione di:

- Ecografia addominale: per identificare le forme associate ad ipertensione portale;
- capillaroscopia e profilo autoimmunitario: per identificare le forme associate a patologie del connettivo;
- indagine genetica: per identificare eventuali mutazioni patogenetiche;
- risonanza magnetica cardiaca: può essere utile eseguirne una per una più accurata valutazione delle dimensioni, della massa e della funzione sistolica del ventricolo destro.

#### ***b5. Stratificazione del rischio***

Nei pazienti con diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare non responsivi al test di vasoreattività acuta la strategia terapeutica si basa sulla stratificazione del rischio. Sono stati proposti diversi calcolatori di rischio che tengono conto di variabili multiparametriche, cliniche, funzionali ed emodinamiche (Tabella 4).

**Tabella 4. Stratificazione del rischio in base alla presenza di diversi fattori prognostici secondo le linee guida ESC/ERS 2015**

Fattori prognostici	Rischio <5%	Rischio Intermedio 5-10%	Alto Rischio >10%
<b>Segni clinici di Scompenso cardiaco DX</b>	Assenti	Assenti	Presenti
<b>Progressione dei Sintomi</b>	No	Lenta	Rapida
<b>Sincope</b>	No	Occasionale	Ripetuta
<b>Classe funzionale WHO</b>	I, II	III	IV
<b>6MWT</b>	>440 m	165-440 m	<165m
<b>Test cardiopolmonare</b>	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
<b>Livelli plasmatici NT- proBNP</b>	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
<b>Imaging (Ecocardiografia, RM cardiaca)</b>	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
<b>Emodinamici</b>	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%

### c. Criteri terapeutici

La gestione terapeutica dei pazienti affetti da IAP prevede una strategia complessa e articolata che include la valutazione della severità della malattia, l'utilizzo di provvedimenti di carattere generale e di supporto, la ricerca della vasoreattività polmonare, la combinazione di diverse classi di farmaci e la verifica sistematica dell'effetto dei trattamenti al follow-up (Algoritmo Terapeutico allegato).

I pazienti affetti da IAP idiopatica , ereditaria o associata all'uso di anoressizzanti orali che presentano una risposta favorevole al test acuto di vasoreattività polmonare hanno indicazione a terapia con calcioantagonisti.

### ***c1. Terapia Medica***

I farmaci approvati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare sono prescrivibili solo dopo conferma la diagnostica che include l'esecuzione del cateterismo cardiaco destro ed attraverso l'inserimento del paziente nel Registro delle Malattie Rare del Sistema Piemonte, mediante il quale è possibile prescrivere i piani terapeutici in modalità elettronica.

Nella tabella 5 sono indicati i diversi farmaci in base alla classe funzionale del soggetto, con la relativa raccomandazione.

#### **Ambrisentan**

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

#### **Bosentan**

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

È stato dimostrato che Bosentan è efficace per:

ipertensione arteriosa polmonare 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 pazienti con

IAP idiopatica ed ereditaria, IAP associata a malattia del connettivo e cardiopatie congenite semplici corrette.

### **Sildenafil**

Inibitore Fosfodiesterasi-5. Trattamento di pazienti con ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale 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 (IAP) di classe funzionale OMS II e III, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico. È stata dimostrata l'efficacia nell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica e nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia vascolare del collagene.

### **Riociguat**

Inibitore della guanilatociclastasi solubile. Riociguat è indicato, da solo o in combinazione con antagonisti del recettore dell'endotelina, per il trattamento di pazienti 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.

### **Iloprost inalatorio**

Analogo stabile della Prostaciclina per via inalatoria che agisce con una vasodilatazione diretta sulla circolazione arteriosa polmonare e sistemica. È indicato per il trattamento di pazienti con ipertensione arteriosa polmonare in classe funzionale III avendo documentato un miglioramento della capacità funzionale e dei sintomi.

### **Epoprostenolo**

Prostaciclina di sintesi a breve emivita per via endovenosa. L'epoprostenolo è indicato per il trattamento endovenoso a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica e di quella associata alle malattie del tessuto connettivo nei pazienti delle classi funzionali III e IV, con particolare indicazione nei pazienti in classe Funzionale IV, dove rappresenta il farmaco di prima scelta.

### **Treprostinil**

Analogo dell'epoprostenolo, stabile a temperatura ambiente per via sottocutanea. Ha un effetto di vasodilatazione diretta sulla circolazione arteriosa polmonare e sistemica e inibizione dell'aggregazione piastrinica. È indicato per trattamento IAP idiopatica o

familiare per migliorare la tolleranza all'esercizio fisico e i sintomi della malattia in pazienti classificati in Classe III.

### **Selexipag**

Agonista selettivo del recettore per le prostacicline (IP-receptor). È indicato per il trattamento della IAP per rallentare la progressione della malattia e ridurre il rischio di ospedalizzazione. L'efficacia è stata dimostrata nei pazienti con IAP in classe funzionale II-III, nell'IAP associata a malattie del connettivo e quella associate a malattie cardiache congenite già sottoposte a correzione dello shunt.

<b>TABELLA5. ELENCO FARMACI APPROVATI IN ITALIA, CON VIA DI SOMMINISTRAZIONE ED INDICAZIONE SECONDO LA CLASSE FUNZIONALE WHO</b>		
<b>PRINCIPIO ATTIVO</b>	<b>Via di Somministrazione</b>	<b>Indicazione per Classe WHO</b>
<b>AMBRISANTAN (5 MG; 10 MG)</b>	os	II -III
<b>MACITENTAN (10 MG)</b>	os	II-III
<b>BOSENTAN (62,5 MG; 125 MG) BOSENTAN (32 MG – FORMULAZIONE PEDIATRICA)</b>	os	II -III
<b>SILDENAFIL (20 MG)</b>	os	II-III
<b>TADALAFIL (20 MG)</b>	os	II-III
<b>RIOCIGUAT (1 MG, 1,5 MG, 2 MG, 2,5 MG)</b>	os	II-III
<b>ILOPROST INALATORIO (FIALE)</b>	inalatoria dispositivo mediante nebulizzatore	III
<b>EPOPROSTENOLO (FIALE)</b>	e.v. continua mediante pompa	III-IV
<b>TREPROSTINIL (FIALE)</b>	s.c. continua mediante pompa	III
<b>SELEXIPAG (200 MG, 400MG, 600 MG, 800 MG, TITOLABILE FINO A 1600 MG BID)</b>	os	II-III

## **c2. Terapia Chirurgica**

### **Endoarteriectomia polmonare**

Nei pazienti affetti da ipertensione polmonare cronica tromboembolica (IPCTE) la terapia di scelta è l'intervento di endoarteriectomia polmonare (EAP). L'intervento consente nella maggior parte dei pazienti il completo recupero della funzione cardiaca e respiratoria con una sopravvivenza a lungo termine sovrapponibile a quella della popolazione generale con un tasso di mortalità, nei centri esperti, del 2-3%.

La selezione dei candidati all'intervento di EAP si basa sulla correlazione fra il livello di IP e l'estensione e la sede delle lesioni del materiale trombotico organizzato.

Come ogni altra procedura chirurgica, fattori individuali legati al paziente (quali, ad esempio, le comorbidità, la fattibilità tecnica dell'intervento, i benefici attesi nel lungo termine) sono cruciali nel processo decisionale.

In circa il 30% dei pazienti dopo intervento di EAP è descritta la persistenza di ipertensione polmonare.

Nei pazienti non candidabili all'intervento chirurgico di EAP per l'elevato rischio operatorio o per lesioni eccessivamente distali è indicata la terapia farmacologica e/o eventuale angioplastica polmonare.

### **Trapianto polmonare**

Nei pazienti non responsivi alla terapia farmacologica di combinazione o chirurgica di EAP e nei pazienti con malattia veno-occlusiva polmonare è indicato il trapianto polmonare. La sopravvivenza a 5 anni dopo trapianto polmonare per IAP era precedentemente stimata del 45-50%. I dati più recenti mostrano che la sopravvivenza è aumentata al 52-75% a 5 anni e 45-66% a 10 anni.

Nella maggior parte dei pazienti l'indicazione è al trapianto polmonare bilaterale, secondo le Linee Guida Internazionali; pazienti con sindrome di Eisenmenger da shunt semplici possono essere trattati con trapianto bilaterale e correzione chirurgica del difetto cardiaco o con trapianto combinato cuore-polmoni.

### ***c3. Progetto riabilitativo***

#### *Bisogni riabilitativi che necessitano di interventi fisioterapici.*

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia di un programma di training fisico nei pazienti affetti da IAP di Gruppo 1 sulla capacità funzionale e sulla qualità della vita.

Gli studi sottolineano altresì che i pazienti affetti da IAP – già in una fase precoce della loro malattia – beneficiano di un programma riabilitativo, in regime di ricovero o in regime ambulatoriale, a seconda delle condizioni logistiche e di salute degli stessi.

I piani riabilitativi personalizzati portano maggiori risultati se definiti in modo multidisciplinare, in base alle potenzialità e alle esigenze del paziente.

Nella definizione del piano di riabilitazione più adeguato è opportuno prendere in considerazione:

- il livello di adeguatezza del paziente nell'attuazione del progetto riabilitativo personalizzato;
- la frequenza e durata degli interventi riabilitativi: tali parametri variano a seconda della necessità del paziente e sono di norma effettuati sul territorio.

Il paziente ideale candidabile ad un programma di training fisico è in classe funzionale II o III. Nei pazienti in classe funzionale più avanzata ed allettati, dove l'ipotesi di training aerobico non è percorribile, il *setting* riabilitativo può adempiere ad ulteriori funzioni, ad includere la titolazione dei farmaci parenterali, l'ottimizzazione dell'ossigenoterapia ed il supporto psicologico.

#### **d. Monitoraggio**

L'approccio terapeutico è imprescindibile da un rigoroso ed attento follow-up. I pazienti vanno seguiti nel tempo ad intervalli seriatati personalizzati secondo il quadro clinico e la gravità (almeno ogni 3-6 mesi). La tabella 6 indica la frequenza e il tipo di accertamenti da effettuare in base al quadro clinico del paziente.

**Tabella 6.** Procedure suggerite e loro tempistica nel follow-up dei pazienti con IPA

	Valutazione basale (prima della terapia)	Ogni 3-6 mesi <sup>a</sup>	3-4, eso 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>	√

Legenda: 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.

### 3. Aspetti assistenziali

#### Attivazione di percorsi di presa in carico del paziente cronico attraverso:

- coinvolgimento attivo del MMG o PLS;
- percorsi di continuità ospedale-territorio con attivazione del NOCC-NDCC per dimissione protette-cure domiciliari- riabilitazione;
- piani assistenziali dell'Unità di valutazione multidimensionale;
- attivazione percorsi di transitional care nel passaggio dall'età pediatrica all'età adulta.

#### Utilizzo di presidi/ausili/piani terapeutici: valutare, prescrivere, revisionare periodicamente:

- fornitura di presidi/ausili;
- piani terapeutici;
- prescrizione per NPD o NED.

#### Bisogni assistenziali ed educativi che necessitano di interventi infermieristici specialistici:

con particolare riferimento alla possibilità di garantire il diritto allo studio (DGR 50-7641 del 21/5/2014: “approvazione del protocollo di intesa fra l'USR per il Piemonte del MIUR e la regione Piemonte recante: Sinergie istituzionali per il diritto allo studio delle alunne e degli alunni affetti da patologie croniche che comportano bisogni speciali di salute in orario scolastico/formativo”).

#### Fragilità/risorse sociali e previdenziali: prendere in considerazione i parametri sociali di fragilità/risorse sociali e previdenziali, con specifico riferimento a:

- Rete familiare, informale e istituzionale;
- abitazione/territorio;
- condizioni economiche e diritti esigibili;
- esenzioni dalla spesa sanitaria: in fase diagnostica utilizzare R99, a diagnosi confermata utilizzare quella specifica parziale o totale a seconda della malattia di base e della gravità del quadro clinico (RG0120);
- richiesta di invalidità civile (che prevede in alcuni casi l'erogazione di un diritto economico) e dei diritti previsti dalla L. 104/92 per il paziente o i suoi *caregiver*.

#### **4. Offerte assistenziali del Piemonte e della Valle d'Aosta (soggette ad aggiornamento periodico)**

La gestione dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare deve essere di tipo multidisciplinare con il coinvolgimento di Cardiologo, pneumologo, radiologo, reumatologo e altri specialisti in base alle problematiche cliniche dei singoli pazienti.

Di seguito vengono elencate unità operative cui riferirsi per pianificare percorsi assistenziali:

- SCU di Cardiologia – A.O.U. Città della salute e della scienza, Corso Bramante, 88/90, tel. 011/633.5945;
- SCU di Pneumologia - A.O.U. Città della salute e della scienza, Corso Bramante 88, tel. 011/633.6631;
- SCU di Reumatologia - A.O.U. Città della salute e della scienza, Corso Bramante 88, Padiglione Beige (ex Casa Suore), primo piano, tel. 011.633.6702;
- SCU di Radiologia – A.O.U. Città della salute e della scienza, Corso Bramante 88, tel. 011/633.5236;
- SC di Cardiologia pediatrica – A.O.U. Città della salute e della scienza, Piazza Polonia, 94, Torino;
- CMID, Struttura semplice di Reumatologia, ERN ReConnect, SCDU Nefrologia e Dialisi, Centro di Coordinamento della Rete Interregionale delle malattie rare di Piemonte e Valle d'Aosta, Ospedale S.G. Bosco, Piazza del Donatore di sangue 3, Torino, tel. 011.2402056;
- SCDU Cardiologia 1/2 – Ospedale Maggiore della Carità, Novara, Corso Giuseppe Mazzini, 18;
- Struttura complessa Cardiologia IVREA ASLTO4 piazza della Credenza 2, Ivrea tel. 0125414254;
- Struttura complessa Cardiologia, Ospedale Mauriziano, Padiglione 9A3 piano terreno, Torino, tel. 011 5082515;
- SCU di Reumatologia – A.O.U. San Luigi Gonzaga, Regione Gonzole, 10 10043 - Orbassano (TO), 3° padiglione, secondo piano, tel. 0119026592;
- Divisione di Cardiologia – A.O. Santa Croce e Carle di Cuneo, Via M. Coppino 26, Cuneo, tel. 0171.642646;

- Divisione di Cardiologia – Ospedale San Giacomo di Novi Ligure, Via Edilio Raggio 12, tel. 0143 332111.

## **5. Laboratori di diagnostica avanzata**

### Centri di Medicina Nucleare:

- Scintigrafia Ventilo-perfusoria – Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, Cuneo;
- Scintigrafia Ventilo-perfusoria – Azienda Ospedaliera Universitaria, Ospedale San Luigi, Orbassano;
- Scintigrafia Ventilo-perfusoria – Ospedale Umberto Parini, Aosta;
- Scintigrafia Ventilo-perfusoria – Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria;
- Scintigrafia perfusoria – AOU Città della Salute, Torino;

### Test genetici

- Immunologia dei trapianti – AOU Città della salute, Torino;
- Unità di Genetica Medica – AOU Città della salute, Torino.

## 6. Bibliografia

Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. *Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 2013;62(Suppl):D42–D50.

McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Pulido T, Rich S, Rosenkranz S, Suissa S, Humbert M. *Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries*. J Am Coll Cardiol 2013; 62(Suppl):D51–D59.

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16: 233–271.

He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, He ZX. *Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography*. NuclMedCommun2012;33:459–463.

Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoeper MM. *The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J 2012;39:589–596.

Galie` N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med 2005;353: 2148–2157

Galie` N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ. *Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension*. Circulation 2009;119:2894–2903

Ghofrani HA, Galie` N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ. *Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med 2013;369:330–340.

Galie` N, Manes A, Branzi A. *Prostanoids for pulmonary arterial hypertension*. Am J RespirMed2003;2:123–137

Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, Bouvaist H, Dauphin C, Picard F, Bulfon S, Montani D, Humbert M, Simonneau G. *Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study.* Eur Respir J 2014; 43:1691–1697

Toyoda Y, Thacker J, Santos R, Nguyen D, Bhama J, Bermudez C, Kormos R, Johnson B, Crespo M, Pilewski J, Teuteberg J, Alvarez R, Mathier M, McNamara D, McCurry K, Zenati M, Hattler B. *Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension.* Ann Thorac Surg 2008;86:1116–1122..

Jenkins D, Mayer E, Screatton N, Madani M. *State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management.* Eur Respir Rev 2012;21:32–39.

## **7. Estensori del documento**

Albera Carlo – AOU Città della salute e della Scienza di Torino

Alpa Mirella – ASL Città di Torino

Baldovino Simone - ASL Città di Torino – Centro di coordinamento della rete delle malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta

Cadar Carmen – ASL Città di Torino – Centro di coordinamento della rete delle malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta

Cioffi Michele – ASL Città di Torino – Centro di coordinamento della rete delle malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta

De Ferrari Gaetano Maria – AOU Città della salute e della Scienza di Torino

Mangiapia Mauro – AOU Città della salute e della Scienza di Torino

Oddone Valentina – ASL Città di Torino – Centro di coordinamento della rete delle malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta

Pidello Stefano – AOU Città della salute e della Scienza di Torino

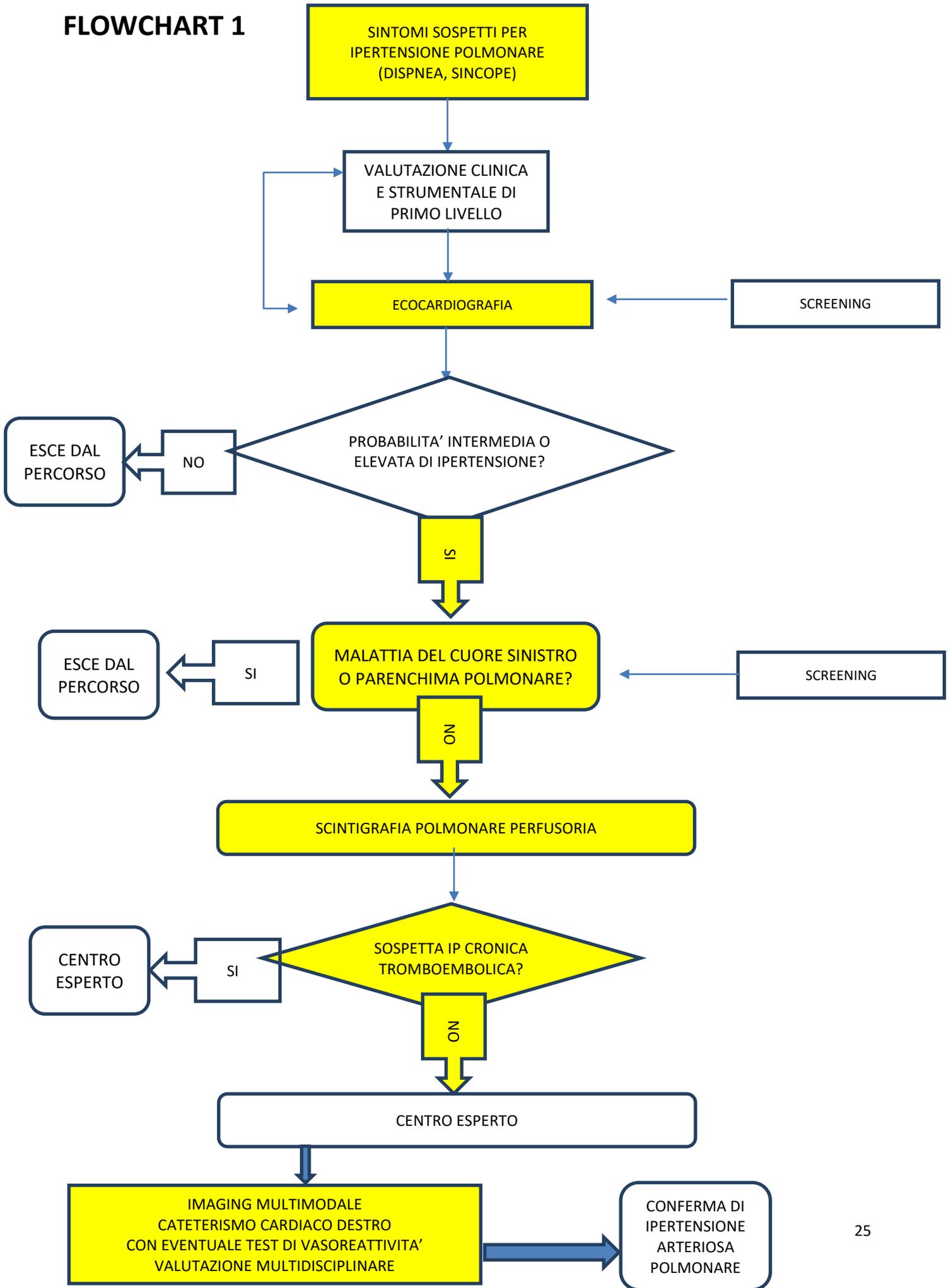
Raineri Carla – AOU Città della salute e della Scienza di Torino

Roccatello Dario – ASL Città di Torino – Centro di coordinamento della rete delle malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta

## TABELLA A

<b>Tabella A. Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare</b>				
Gruppo 1: ipertensione arteriosa polmonare (IAP)	Gruppo 2: IP associata a patologie del cuore sinistro	Gruppo 3: IP associata a pneumopatia o ipossia	Gruppo 4: IP da ostruzione arteriosa polmonare	Gruppo 5: miscellanea
1.1 IAP idiopatica	2.1 IP nel paziente con scompenso cardiaco ad FE preservata	3.1 Patologie ostruttive polmonari	4.1 Ipertensione polmonare cronica tromboembolica	5.1 Disturbi ematologici
1.2 IAP familiare	2.2 IP nel paziente con scompenso cardiaco ad FE ridotta	3.2 Patologie restrittive polmonari	4.2 Altre forme di ostruzione polmonare	5.2 Disturbi metabolici e sistemici
1.2 IAP da farmaci/tossine	2.3 Vizi valvolari	3.3 Altre patologie polmonari (disturbi misti)		5.3 Altro
1.4 Forme di IAP associate a: - patologie del connettivo - infezione HIV - cardiopatie congenite - schistosomiasi	2.4 Patologie congenite che portano IP post- capillare	3.4 Ipossia senza pneumopatia		5.4 Cardiopatie congenite complesse
1.5 IAP conseguente a somministrazione e prolungata di calcio- antagonisti		3.5 Disturbi dello sviluppo dell'apparato respiratorio		
1.6 IAP con coinvolgimento capillare/venoso				
1.7 Ipertensione polmonare persistente del neonato				

# FLOWCHART 1



# FLOWCHART 2

