

**Percorso diagnostico terapeutico assistenziale
PDTA-Regione Campania**

*Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica
(RG0120)*

INDICE

1. Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica: dati epidemiologici, clinici, terapeutici	3
2. Obiettivi del PDTA	5
3. Analisi di contesto e analisi dei bisogni.....	6
4. Percorso diagnostico-iter diagnostico e criteri di entrata del paziente per la presa in carico	8
5. Percorso terapeutico.....	12
6. Indicatori secondo la fase del PDTA e indicatori di processo.....	14
7. Esenzione	15
8. Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA	16
9. Gruppo di lavoro per la stesura del PDTA	17
10. Gruppo di validatori PDTA.....	18
11 . Bibliografia.....	20
12. Allegato 1: PRESIDI DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI.....	21
13. Allegato 2: PROTOCOLLO DI TERAPIA.....	22

1. Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica: dati epidemiologici, clinici, terapeutici

Introduzione

L'ipertensione Polmonare (Pulmonary Hypertension, PH) è una condizione emodinamica e fisiopatologica caratterizzata da un valore della pressione arteriosa polmonare media (PAPm) al cateterismo cardiaco superiore a 20 mmHg a riposo. La PH può essere riscontrata in diverse condizioni cliniche e la classificazione riconosce una forma arteriosa polmonare, una secondaria a malattie del cuore sinistro, una associata a malattie dell'apparato respiratorio e/o ipossiemia, la forma tromboembolica cronica e l'ipertensione polmonare con meccanismi patogenetici non chiari e/o multifattoriali.

L'Ipertensione Arteriosa Polmonare nella sua forma idiopatica (Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension, IPAH) è una patologia rara caratterizzata dalla presenza di PH pre-capillare (PAPm>20mmHg, pressione di incuneamento capillare ≤ 15 mmHg e resistenze vascolari polmonari > 3 Unità Wood) in assenza di altre cause di PH pre-capillare (cardiopatie congenite, malattie del tessuto connettivo, severe patologie polmonari, PH cronica post-tromboembolica o altre condizioni rare). La forma idiopatica (IPAH) si caratterizza per essere ad eziologia sconosciuta.

Il presente documento si prefigge l'obiettivo di costruire un percorso diagnostico terapeutico assistenziale per i pazienti con **ipertensione arteriosa polmonare idiopatica**.

Epidemiologia

La prevalenza della PAH in Europa è di 15-60 casi/milione, dei quali il 40% risultano affetti da IPAH. In Italia, pertanto, si stima siano presenti 1.000-3.000 soggetti affetti da PAH, dei quali circa 400-1200 con IPAH. L'età media dei soggetti affetti da ipertensione arteriosa polmonare è di circa 40 anni, ma il range di età è molto ampio, poiché possono essere colpiti anche bambini al di sotto dell'anno di età o soggetti di oltre 70 anni.

Criticità diagnostiche-prognosi

I pazienti affetti da IPAH sono pazienti fragili, spesso affetti da disabilità cronica, e richiedono cure molto onerose. Una delle attuali criticità è l'esecuzione rapida di una diagnosi di certezza. Tale diagnosi comprende una corretta classificazione del tipo di ipertensione polmonare: ipertensione arteriosa polmonare (gruppo 1); PH da patologia del "cuore sinistro"(gruppo 2); PH da patologia polmonare o ipossiemia (gruppo 3); PH cronica trombo embolica (gruppo 4); miscelanea o multifattoriale (gruppo 5) e una diagnosi differenziale con le altre forme di PAH del gruppo 1.

Infatti, a forme diverse di malattia corrispondono possibilità terapeutiche diverse.

La prognosi dell'IPAH è strettamente dipendente dal grado di avanzamento della malattia al momento della diagnosi. La malattia viene classificata in diversi livelli di rischio in base ad indicatori clinici (es. classe funzionale NYHA), funzionali (es. distanza percorsa al test dei sei minuti del cammino), laboratoristici (es. NT-proBNP), ecocardiografici (es. presenza di versamento pericardico) ed emodinamici (es. pressione atriale destra, indice cardiaco). Per ulteriori approfondimenti sulla classificazione in base al rischio si rimanda alle Linee Guida ESC/ERS 2015 sulla Diagnosi e Trattamento dell'ipertensione polmonare.

Una diagnosi precoce, quindi, permette di iniziare precocemente la terapia specifica e si associa ad una prognosi migliore. Ancora oggi la diagnosi è fatta, nella maggioranza dei casi, solo in fase tardiva per l'aspecificità dei sintomi ed il conseguente ritardo nell'inizio dell'iter diagnostico.

Una valutazione del profilo di rischio, comprensiva di esami clinici e strumentali, va effettuata non solo al momento della diagnosi, ma anche nel corso del follow-up.

2. Obiettivi del PDTA

Gli obiettivi del PDTA come da allegato A del DCA n. 32 del 25/03/2019 della Regione Campania, sono i seguenti:

1. Eliminare/contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica; tale variabilità può determinare inappropriatezza nell'offerta assistenziale;
2. Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
3. Ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
4. Migliorare gli esiti delle cure;
5. Eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Tali obiettivi possono essere raggiunti mediante la creazione di un network con centri meno esperti che consenta la diagnosi precoce in accordo con l'algoritmo diagnostico suggerito dalle Linee Guida ESC/ERS 2015. Elevati standard diagnostici e terapeutici, infatti, possono essere assicurati solo da un pool multidisciplinare di riconosciuta esperienza.

La gestione integrata dei pazienti, inoltre, coinvolgerà non solo gli specialisti del centro esperto, ma anche i medici di medicina generale (MMG), i pediatri di libera scelta (PLS), i familiari e gli eventuali "caregivers".

Un centro di riferimento inserito nel contesto di un network consente di migliorare l'aspettativa e la qualità di vita del paziente con IPAH e di evitare prescrizioni inappropriate ottenendo un risparmio della spesa sanitaria.

3. Analisi di contesto e analisi dei bisogni

L'Ipertensione arteriosa polmonare idiopatica è una condizione gravata da una prognosi infausta in assenza di una diagnosi precoce: senza trattamento specifico, la morte dei pazienti soggiunge in media dopo 2,8 anni dalla diagnosi, mentre, con trattamento adeguato, l'aspettativa di vita si prolunga significativamente. L'attuale sopravvivenza dei pazienti con IPAH in terapia ottimizzata presso un centro di riferimento supera il 93% l'anno.

Si ritiene indispensabile:

- 1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter-e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti.** Poiché vi è la necessità di specifici esami per la diagnosi, di certificazione da parte di personale e organismi competenti nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale/ pediatri di libera scelta, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i contatti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>). Nei Presidi della Rete è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (disease manager). I nominativi dei disease manager sono consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre, sarà cura del disease manager informare il medico di medicina generale/ pediatra di libera scelta nonché lo specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura;
- 2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi.** Ogni PDR conta su un team multidisciplinare (vedi paragrafo successivo) i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici (e.g. esami laboratoristici, prove di funzionalità respiratoria, esami radiologici) e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (e.g. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico);
- 3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up.** Nel Presidio della Rete, il disease manager si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare – se necessario – i professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

- 1) Risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio (sia riportate su cartaceo all'interno della struttura stessa che menzionate sul sito web);
- 2) Risorse tecnologiche: supporti e sistemi informatici per la prenotazione e la registrazione delle prenotazioni;
- 3) Risorse umane: personale medico dedicato per ogni Presidio della Rete.

4. Percorso diagnostico-iter diagnostico e criteri di entrata del paziente per la presa in carico

Percorso diagnostico

Il CASE MANAGER è rappresentato dal MMG/PLS del paziente che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, “sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico”. Il DISEASE MANAGER è rappresentato dal cardiologo o pneumologo specialista del Presidio della Rete che si occupa della specifica patologia.

Iter diagnostico

L'iter diagnostico prevede:

1. Prima visita presso il MMG/PLS o il medico specialista territoriale non appartenente al PDR che valuta anamnesticamente o clinicamente il paziente, oppure accesso al Pronto Soccorso per paziente con sintomi acuti quali dispnea, scompenso del cuore destro e sincope. Il MMG/ PLS, specialista territoriale o referente del Pronto Soccorso provvederà a prescrivere l'ecocardiogramma 2D color-Doppler. A seconda del risultato della valutazione clinica/anamnestica, gli stessi inviano il paziente al PDR per sospetto di patologia rara;
2. Previo contatto con il MMG/PLS, dello specialista territoriale o del referente di Pronto Soccorso che ha posto il sospetto di malattia, il paziente accede al PDR con visita specialistica. Se confermato il sospetto di malattia rara, attraverso valutazione anamnestica e clinica del paziente, lo specialista di MR prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e management del paziente come da PDTA con codice R99;
3. Il disease manager provvederà a prescrivere e valutare esami di laboratorio o strumentali e consulenze specialistiche (Figura 1). In particolare indirizza il paziente ad eseguire:
 - Esami ematochimici: Emocromo con formula, VES, PCR, azotemia, creatinina, glicemia, elettroliti, AST, ALT, GGT, bilirubina, FA, QPE, albumina, trigliceridi, colesterolo totale e LDL, ferritina, transferrina, NT pro-BNP, HCV, HIV;
 - Valutazione cardiologica: il cardiologo provvede a un primo inquadramento diagnostico del paziente attraverso anamnesi e esame obiettivo. Inoltre, verranno eseguiti elettrocardiogramma e ecocardiogramma 2D color-doppler.

Se gli elementi indirizzano verso l'ipotesi diagnostica di ipertensione polmonare, l'iter diagnostico prosegue attraverso la valutazione pneumologica;

- Valutazione pneumologica: questa valutazione è indispensabile per escludere eventuali patologie polmonari. A tal fine vengono eseguiti i seguenti esami diagnostici: spirometria con DLCO; rx torace; emogasanalisi; TAC torace ad alta risoluzione (HRTC), test cardiopolmonare, ecografia dell'addome. Se gli elementi escludono una pneumopatia severa, l'iter diagnostico procede per escludere una forma di ipertensione polmonare post-tromboembolica;
- Esclusione dell'ipertensione polmonare cronica post-tromboembolica (CTEPH): la diagnosi della CTEPH viene effettuata mediante l'esecuzione di due esami diagnostici: scintigrafia polmonare perfusionale (o ventiloperfusionale); angio-TC polmonare. Se gli elementi confermano la CTEPH il paziente verrà sottoposto a valutazione per il trattamento chirurgico (tromboendoarterectomia polmonare) o percutaneo (angioplastica polmonare) presso un centro esperto. Se escludono la CTEPH viene effettuato il cateterismo cardiaco destro;
- Cateterismo cardiaco destro: il cateterismo cardiaco destro è l'esame chiave per confermare o escludere la diagnosi di ipertensione polmonare, per differenziare la forma pre- e post-capillare, per stabilire l'entità della compromissione emodinamica, per valutare l'efficacia della terapia. Deve essere effettuato da personale dedicato allo studio dell'ipertensione polmonare ed in centri esperti è gravato da una bassissima morbilità (1.1%) e mortalità (0.05%). Al cateterismo cardiaco devono essere effettuate le seguenti misurazioni: pressione atriale destra, pressione ventricolare destra, pressione polmonare (sistolica, diastolica, media), pressione di incuneamento capillare (wedge), gittata cardiaca, resistenze vascolari polmonari, saturazione venosa centrale misurata in arteria polmonare, QP/QS (in presenza di shunt rilevati alle ossimetrie), test di vasoreattività (possibilmente con ossido nitrico inalatorio a 20 ppm per 5');
 - Consulenze reumatologica e internistica.
 - Esami genetici.

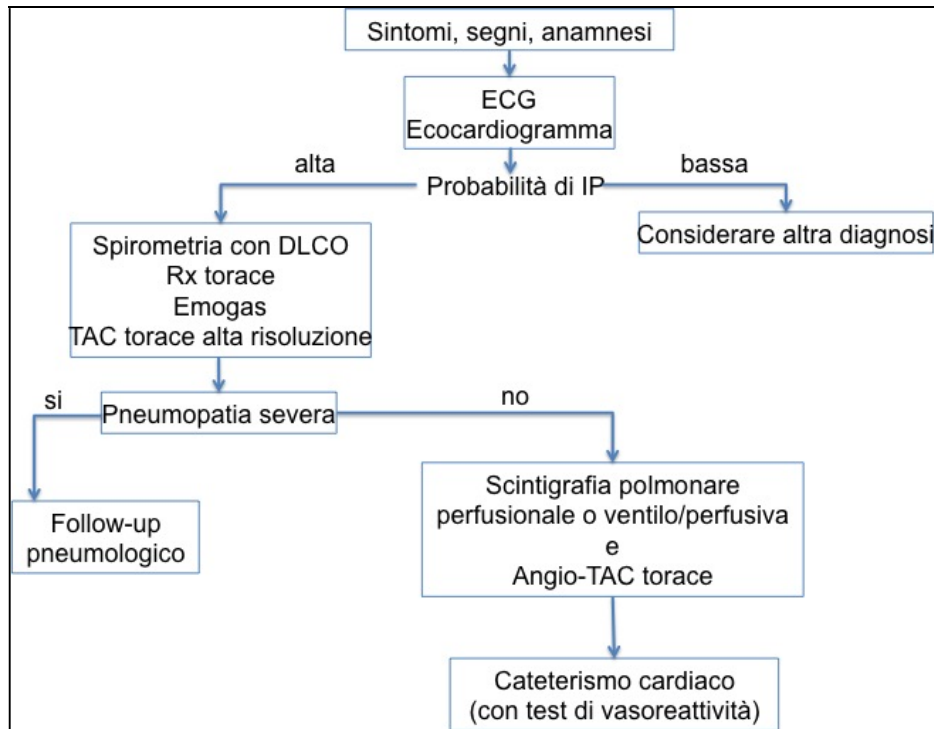


Figura 1. Algoritmo diagnostico dell'ipertensione polmonare

4. Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà a:
 - a. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione per malattia rara (cod. RG0120);
 - b. definire protocollo di terapia (Allegato 2);
 - c. impostare il follow-up: a diversi tipi di ipertensione polmonare corrispondono diversi tipi di terapia e diversi percorsi di follow-up.

5. Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

CRITERI DI ENTRATA (sospetto clinico di Ipertensione arteriosa polmonare idiopatica)

Descrizione della popolazione a cui rivolgersi

L'IPAH si può presentare a qualsiasi età (dal neonato all'adolescente, dal giovane adulto all'anziano).

L'IPAH può essere presente in età pediatrica con alcune caratteristiche peculiari ed uniche (sia eziologiche sia legate all'evoluzione delle anomalie vascolari e parenchimali) che non si riscontrano negli adulti. Dispnea, fatica e scarso accrescimento sono i sintomi più comuni. La sincope è più comune nei bambini, mentre lo scompenso cardiaco destro è più tardivo. I piccoli pazienti, inoltre, possono morire di "morte improvvisa" prima che si manifesti lo scompenso destro. La diagnosi di IPAH deve essere confermata dal cateterismo destro con test di vasoreattività.

L'IPAH può essere sospettata in soggetti di età media di circa 40 anni di sesso prevalentemente femminile (il range di età è molto ampio, poiché possono essere colpiti anche bambini al di sotto dell'anno di età o soggetti di oltre 70 anni) che presentino come sintomo più frequente dispnea inspiegata, ma anche astenia, riferito calo ponderale, sincope, fino a poter presentare nelle fasi più avanzate segni di scompenso del cuore destro.

Il paziente, dopo valutazione specialistica con sospetto di IPAH, viene indirizzato al PDR, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione esterna (ambulatoriale) o interna (regime di ricovero ordinario) dal team multidisciplinare della struttura.

Il team dei componenti che hanno una attività diretta nella gestione oltre ai cardiologi e pneumologi comprende le seguenti figure professionali:

- Radiologo
- Psicologo
- Genetista
- Reumatologo
- Internista
- Infermiere

Poiché siamo di fronte ad una condizione che non può andare incontro a remissione, ma solo ad un rallentamento della progressione, un paziente con diagnosi di IPAH non uscirà dal percorso di presa in carico.

5. Percorso terapeutico

5.1. Pazienti adulti

Nell'approccio farmacologico iniziale dei pazienti adulti naive, con diagnosi confermata di ipertensione polmonare arteriosa idiopatica, va considerato un *trattamento di supporto* con diuretici (in caso di edemi), ossigenoterapia (se la PaO₂ è <60 mmHg) e digossina (in caso di in fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare).

Contemporaneamente alla terapia di supporto, i pazienti con risultato positivo al test di vasoreattività, inizieranno l'assunzione di Calcio- antagonisti. Tali pazienti saranno rivalutati a 3-6 mesi per verificare la risposta alla terapia. I pazienti con risposta insoddisfacente ai Calcio-antagonisti e quelli che hanno un test di vasoreattività negativo intraprenderanno, in base alla classe di rischio prognostico, il trattamento con inibitori della fosfodiesterasi- 5, antagonisti recettoriali dell'endotelina, riociguat, selexipag o prostanoidi.

Per i pazienti con rischio medio- basso il clinico valuterà se è più appropriata la monoterapia o la terapia di combinazione orale (*terapia up- front*), mentre per i pazienti ad alto rischio, la terapia di combinazione includerà prostanoidi (via di somministrazione ev/sc/inalatoria).

Trascorsi i primi 3- 6 mesi di trattamento, a seguito di rivalutazione, i pazienti a basso rischio verranno inseriti nella fase di follow-up continuando la terapia in corso, mentre coloro che permangono a rischio medio- elevato verranno sottoposti a triplice terapia di combinazione o duplice terapia se posti inizialmente in monoterapia.

Dopo ulteriori 3- 6 mesi di trattamento con triplice/duplice terapia per i pazienti che sono classificati ancora a rischio medio- alto, il clinico valuterà se esporre il paziente alle dosi massime prescrivibili e/o se avviarlo ad atriosettostomia/trapianto polmonare in caso di elevato rischio.

Per ulteriori approfondimenti concernenti il protocollo terapeutico si rimanda all'Allegato 2 del presente documento.

5.1. Pazienti pediatrici

Per i pazienti pediatrici naive, con diagnosi confermata di ipertensione polmonare arteriosa idiopatica, va considerato inizialmente il *trattamento di supporto* con diuretici e ossigenoterapia in co-somministrazione alla terapia più appropriata, in base alla classe di rischio prognostico.

Per i pazienti a basso rischio, il medico prescriverà la monoterapia con sildenafil, per quelli a rischio intermedio la combinazione sildenafil- bosentan (*terapia up- front*) che potrà essere affiancata dall'epoprostenolo in pazienti ad elevato rischio.

Trascorsi i primi 3- 6 mesi di trattamento, a seguito di rivalutazione, i pazienti a basso rischio verranno arruolati nella fase di follow- up, mentre coloro con rischio medio- elevato verranno sottoposti a triplice terapia di combinazione o duplice terapia se posti inizialmente in monoterapia.

Dopo ulteriori 3- 6 mesi di trattamento con triplice/duplice terapia per i pazienti che sono classificati ancora a rischio medio- alto, il clinico valuterà se esporre il paziente alle dosi massime prescrittibili e/o se avviarlo ad atriosettostomia/trapianto polmonare in caso di elevato rischio.

Per ulteriori approfondimenti concernenti il protocollo terapeutico si rimanda all'Allegato 2 del presente documento.

MISURE DA ADOTTARE IN CASO DI IPAH SEVERA

Atriosettostomia. I pazienti in classe IV con scompenso destro refrattario e severi eventi sincopali possono beneficiare della settostomia atriale con pallone (tipo forame ovale) per decomprimere l'atrio destro, aumentare il precarico del ventricolo sinistro ed aumentare l'output cardiaco. Le forme idiopatiche dell'adulto hanno la principale indicazione. Tale metodica è di tipo palliativo o di ponte al trapianto. L'atriosettostomia dovrebbe essere evitata nei pazienti end-stage che si presentano con una RAP > 20 mmHg e con una saturazione O₂ < 85%.

Trapianto di polmone

La valutazione per inserimento in lista d'attesa di trapianto polmonare verrà effettuata se il paziente nonostante la massima terapia erogata (preferibilmente triplice terapia che includa due farmaci orali e un prostanoide endovenoso o sottocutaneo) rimane in classe prognostica di rischio elevato.

In Regione Campania, è stato istituito presso l'Azienda dei Colli presidio Monaldi, il centro di coordinamento in contatto con i principali Centri Trapianti nazionali, per il follow up dei pazienti trapiantandi e trapiantati di polmone (DGR 273/2017) - www.trapianticampania.it.

Per contatti www.trapiantopolmone@ospedalideicolli.it

6. Indicatori secondo la fase del PDTA e indicatori di processo

1. **Fase 1 – Prima visita presso MMG/PLS o specialista (cardiologo/pneumologo/reumatologo/internista) o pronto soccorso:** % di pazienti con sospetto di ipertensione polmonare per i quali si richiede esecuzione di ecocardiogramma 2D color Doppler.
2. **Fase 2 – Sospetto clinico:** % pazienti che vengono inviati al PDR, non solo in caso di conferma, ma anche in caso di sospetto della patologia.
3. **Fase 3 – Diagnosi:** % di pazienti con diagnosi di malattia secondo le linee guida con al denominatore numero totale pazienti sospettati all'ecocardiogramma 2D color Doppler.
4. **Fase 4 – Presa in carico:** % dei pazienti che eseguono visite di follow up in funzione della fase di malattia e verifica della compliance del paziente.

7. Esenzione

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante.

Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici. Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara dallo specialista referente del PDR.

8. Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA

- 1) Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi e strumentazioni dedicate (ambulatori, posti letto in reparto di degenza, disponibilità di accesso alle strutture diagnostiche: ecocardiografia, TAC torace, prove spirometriche, cateterismo cardiaco etc);
- 2) Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi; aggiornamento tecnologico delle metodiche diagnostiche e terapeutiche da effettuare presso il PDR;
- 3) Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovradistrettuale); invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia;
- 4) Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (cardiologo); formazione e aggiornamento del personale;
- 5) Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG, PLS specialista) (sottovalutazione delle proprie condizioni cliniche);
- 6) Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso le strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

9. Gruppo di lavoro per la stesura del PDTA

A.O.R.N. Ospedali dei Colli- PO Monaldi

- Dott. Michele D'Alto, Resp.UOS Management cardiocircolatorio dell'ipertensione polmonare, Università degli Studi di Napoli "L. Vanvitelli";
- Dott. Emanuele Romeo, UOSD Cardiopatie congenite dell'Adulto;
- Dott.ssa Paola Argiento, UOC Cardiologia pediatrica ed Utic;

A.O.R.N. Santobono

- Dott. Fulvio Esposito, Dott. Paolo Cavaliere, UOC Pneumologia e UTSIR

Direzione Tutela Della Salute: Avv. Antonio Postiglione; Dott.ssa Barbara Morgillo

Tavolo Tecnico Malattie Rare: Dott.ssa Maria Rosaria Romano; Dott. Ugo Trama; Dott. Gaetano Piccinocchi; Dott.ssa Maria De Giovanni; Dott. Carlo Vita; Prof. Massimo Triggiani; Dott. Salvatore Buono; Prof. Generoso Andria; Prof.ssa Francesca Simonelli; Dott. Gioacchino Scarano; Prof.ssa Laura Perrone; Prof. Andrea Ballabio; Prof. Raffaele Scarpa, Dott. Orfeo Mazzella

Uod 04 Assistenza Ospedaliera: Dott.ssa Maria Rosaria Romano

Uod 06 Politica Del Farmaco e Dispositivi: Dott. Ugo Trama; Dott.ssa Maria Galdo

Centro Di Coordinamento Malattie Rare: Prof. Giuseppe Limongelli; Dott.ssa Chiara De Stasio

Farmacisti: Dott.ssa Giulia De Marchi, Dott.ssa Antonella Piscitelli.

10. Gruppo di validatori PDTA

Direttori Generali Aziende Ospedaliere: Dott. Maurizio Di Mauro, Direttore Generale AORN dei Colli di Napoli; Dott. Vincenzo D'Amato, Commissario straordinario AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona di Salerno; Avv. Anna Iervolino, Direttore Generale AOU Federico II di Napoli; Dott. Antonio Giordano, Direttore Generale AOU Luigi Vanvitelli di Napoli; Dott. Renato Pizzuti, Direttore Generale San Giuseppe Moscati di Avellino; Dott. Mario Nicola Vittorio Ferrante, Direttore Generale AO San Pio - Rummo di Benevento; Dott. Giuseppe Longo, Direttore Generale AO Cardarelli di Napoli.

Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere: Dott. Pasquale Di Girolamo Faraone, Direttore sanitario AORN dei Colli; Dott.ssa Anna Borrelli, Sub-commissario AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona di Salerno; Dott.ssa Emilia Anna Vozzella, Direttore Sanitario AOU Federico II di Napoli; Dott.ssa Maria Vittoria Montemurro, Direttore Sanitario AOU Luigi Vanvitelli di Napoli; Dott. Rosario Lanzetta, Direttore Sanitario San Giuseppe Moscati di Avellino; Dott. Giovanni Di Santo, Direttore Sanitario AO San Pio - Rummo di Benevento; Dott. Franco Paradiso, Direttore Sanitario AO Cardarelli di Napoli.

Referenti Malattie Rare Aziende Ospedaliere: Prof. Giuseppe Limongelli, referente AORN dei Colli; Dott.ssa Antonella Maisto, referente AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona di Salerno; Prof.ssa Annamaria Staiano, referente AOU Federico II di Napoli; Dott. Sergio Esposito, referente AOU Luigi Vanvitelli di Napoli; Dott.ssa Gaetana Cerbone, referente San Giuseppe Moscati di Avellino; Dott. Gioacchino Scarano, referente AO San Pio - Rummo di Benevento; Dott. Aldo Filosa, referente AO Cardarelli di Napoli.

Referenti Asl Malattie Rare: Dott.ssa Paola Lauria, referente ASL Avellino; Dott. Vincenzo Pontieri, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Grazia Formisano, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Imma Borrelli, referente ASL Salerno; Dott.ssa Mariella Ferrucci, referente ASL Benevento.

Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare - Malattie dell'apparato respiratorio

Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Gaetana Cerbone, Dott. Mario Del Donno, Dott. Felice Di Perna, Dott. Giuseppe Fiorentino, Dott.ssa Anna Agnese Stanziola, Dott. Fausto De Michele, Dott.

Bruno Del Prato, Prof.ssa Francesca Santamaria, Dott. Fulvio Esposito, Prof. Luigi Elio Adinolfi, Prof. Alessandro Vatrella.

Associazioni: AMIP – Associazione Malati Ipertensione Polmonare; Federazione italiana IPF e malattie polmonari rare

11 .Bibliografia

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2019;53(1) 1801913.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):1023–1030.
3. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–109.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al, 2015 ESC/ERS Guidelines 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 Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37(1):67-119.
5. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, McGoon MD, Pasta DJ, Selei M, Burger CD, Frantz RP. Predicting Survival in Patients with pulmonary arterial Hypertension: the REVAL RiskScore Calculator 2.0 and Comparison with ESC/ERS-Based risk Assessment Strategies. *Chest J* 2019; 156(2): 323-337.
6. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jaïs X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12): 2546-2552.

Allegato 1: PRESIDI DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI

PRESIDIO DELLA RETE (PDR)	UNITÀ COMPLESSE
AOU “Federico II”, Napoli	DAI Immunologia Clinica, Patologia Clinica, Malattie Infettive e Dermatologia - Malattie Autoimmuni
	DAI Materno Infantile
AOU Università degli studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli	DAI Medicina Interna e Specialistica C.S. - UOC Medicina Interna
	DAI Materno-Infantile
AOU OO.RR. “San Giovanni di Dio Ruggi d'Aragona”, Salerno	Scienze Mediche - Immunologia Clinica e Allergologia
	Scienze Mediche – Pneumologia
	S. C. Cardiologia
AO “San Pio - Rummo”, Benevento	U.O.C. Pneumologia
AORN dei Colli, Napoli	U.O.C. Cardiologia SUN
	U.O.C. Clinica Pneumologica (SUN- Monaldi)
	U.O.C. Fisiopatologia e riabilitazione respiratoria
	U.O.C. Pneumotisiologia (Federico II -Monaldi)
	UOSD Malattie Respiratorie (Federico II-Monaldi)
A.O. Cardarelli, Napoli	U.O.C. Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria
	U.O.C. Pneumologia
A.O. San Giuseppe Moscati, Avellino	U.O.S.D. Pneumologia

Di seguito, viene riportato il sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo ai medici certificatori e relativi recapiti.

<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania>

Allegato 2: PROTOCOLLO DI TERAPIA

(aggiornato al 11/2020)

1A: Protocollo terapeutico per pazienti adulti con IPAH

Terapia di supporto

Terapia	Via di somministrazione	Note
Diuretici	Os	Per pazienti con edema di origine cardiaca.
Ossigenoterapia a lungo termine	Inalatoria	Indicata in caso di ipossiemia moderata (PO ₂ 55-60 mmHg). Il trattamento prevede una durata della terapia con ossigeno \geq 15 ore/die.
Digossina	Os	Per pazienti con aritmie cardiache. Utilizzo limitato nel tempo.

Trattamento di pazienti con IPAH e con positività al test di vasoreattività all'ossido nitrico

Terapia	Posologia	Note
Calcio-antagonisti		
Nifedipina*	Fino a 120 mg/die per os.	Per forme bradicardiche.
Amlodipina*	Fino a 20 mg/die per os.	Per forme bradicardiche.
Diltiazem*	Fino a 360 mg/die per os.	Per forme tachicardiche.

* off- label prescrivibile secondo legge 94/98

Trattamento di pazienti con IPAH e con negatività al test di vasoreattività all'ossido nitrico (o vasoreattivi positivi ma in condizioni cliniche insoddisfacenti dopo una fase iniziale di terapia con Calcio-antagonisti)

Antagonisti recettoriali dell'endotelina(ERA)		
Bosentan	<u>Trattamento iniziale:</u> 62,5 mg BID per os per quattro settimane. <u>Mantenimento:</u> 125 mg BID per os.	Classe funzionale WHO- NYHA II-III. Durante tutto il periodo di trattamento è necessario un controllo mensile degli enzimi epatici.
Ambrisentan	Ambrisentan in monoterapia: <u>Trattamento iniziale:</u> 5 mg/ die per os. La dose può essere incrementata fino a 10 mg/ die per os in funzione della risposta clinica e della tollerabilità.	Classe funzionale WHO- NYHA II-III.

	Ambrisentan in combinazione con tadalafil: 10mg/die per os.	
Macitentan	10 mg/die per os.	Classe funzionale WHO- NYHA II-III.
<i>Inibitori delle 5-fosfodiesterasi (iPD-5)</i>		
Sildenafil	20 mg TID per os.	Classe funzionale WHO- NYHA II-III. La co- somministrazione con riociguat o nitrati o donatori di ossido d'azoto è controindicata.
Tadalafil	40 mg/die per os.	Classe funzionale WHO- NYHA II-III. La co- somministrazione con riociguat o nitrati o donatori di ossido d'azoto è controindicata.
<i>Agonista selettivo del recettore IP</i>		
Selexipag	200 mcg- 1.600 mcg BID per os.	Classe funzionale WHO- NYHA II-III. La prescrizione è a carico SSN solo per la terapia di combinazione con ERA e/o iPD-5. Il medico prescrittore deve compilare il piano terapeutico cartaceo previsto dalla Determina AIFA n. 227/2018.
<i>Stimolatore della guanilato-ciclasi solubile</i>		
Riociguat	<u>Trattamento iniziale:</u> 1 mg TID per due settimane per os. La dose deve essere aumentata di 0,5 mg TID ogni due settimane fino a un massimo di 2,5 mg TID per os, se la pressione arteriosa sistolica è ≥ 95 mmHg e il paziente non presenta segni o sintomi di ipotensione.	Classe funzionale WHO- NYHA II-III. La prescrizione è a carico SSN solo per la monoterapia o la terapia di combinazione con ERA. Il medico prescrittore deve compilare il Registro di Monitoraggio web based AIFA. La co- somministrazione con <i>iPD-5</i> , nitrati o donatori di ossido d'azoto è controindicata.
<i>Prostanoidi</i>		
Epoprostenolo	Somministrazione per via endovenosa in infusione continua. <u>Velocità di infusione iniziale:</u> 2- 4 ng/kg/min. La velocità deve essere aumentata con incrementi pari a 2ng/kg/min ogni 15 minuti o più, fino a quando non sia raggiunto il massimo beneficio emodinamico o gli effetti farmacologici dose-limitanti.	Classe funzionale WHO- NYHA III-IV.
Iloprost	2.5- 5mcg/die per 6- 9 volte/die per via inalatoria.	Classe funzionale WHO- NYHA III.
Treprostinil	<u>Velocità di infusione iniziale:</u> 1.25 ng/kg/min per infusione sottocutanea o endovenosa continua. La velocità di infusione iniziale deve essere aumentata con incrementi di 1.25 ng/kg/min alla settimana per le prime quattro settimane e quindi 2.5 ng/kg/min alla settimana fino ad un massimo di 80 ng/kg/die.	Classe funzionale WHO- NYHA III. A causa dei rischi correlati con l'utilizzo cronico del catetere venoso centrale incluse le infezioni gravi del circolo sanguigno, l'infusione sottocutanea è la modalità di somministrazione di elezione e l'infusione continua per via endovenosa deve essere riservata a

		pazienti stabili con infusione sottocutanea che diventano intolleranti alla via sottocutanea e in cui questi rischi sono considerati accettabili.
--	--	---

2A: Protocollo terapeutico per pazienti pediatrici con IPAH

Terapia di supporto

Terapia	Via di somministrazione	Note
Diuretici	Os	Furosemide*, idroclorotiazide*, spironolattone*. Per pazienti con stato edematoso.
Ossigenoterapia a lungo termine	Inalatoria	Indicata in caso di ipossiemia moderata (PO2 55-60 mmHg). Il trattamento prevede una durata della terapia con ossigeno \geq 15 ore/die.

* legge 648/96 Lista Farmaci Pediatrici cardiovascolari ad uso consolidato

Terapia	Posologia	Note
Antagonisti recettoriali dell'endotelina (ERA)		
Bosentan*	<u>Trattamento iniziale e di mantenimento:</u> 2 mg/kg BID per os in pazienti pediatrici di età uguale o superiore a 1 anno.	Durante tutto il periodo di trattamento è necessario un controllo degli enzimi epatici.
Prostanoidi		
Epoprostenolo**	Somministrazione per via endovenosa in infusione continua. <u>Velocità di infusione iniziale:</u> 2ng/kg/min. La velocità deve essere aumentata fino a quando non sia raggiunto il massimo beneficio emodinamico o gli effetti farmacologici dose-limitanti, fino a massimo 40ng/kg/min.	
Inibitori delle 5-fosfodiesterasi (iPD-5)		
Sildenafil*	Pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno: 0.5- 1 mg/ kg TID per os (massimo 30 mg/die); Peso < 20 kg: 10 TID per os; Peso \geq 20 kg: 20 mg TID per os.	La co- somministrazione con nitrati o donatori di ossido d'azoto è controindicata.

*legge 648/96 Lista Farmaci Pediatrici cardiovascolari ad uso consolidato

** off- label prescrivibile secondo legge 94/98

Prescrizione SSR

La *terapia di supporto* per gli adulti con farmaci di fascia A è a carico SSR su ricetta MMG.

Distribuzione territoriale

Per i farmaci di fascia A-PHT, il PDR procede alla compilazione di un Piano Terapeutico e

l'erogazione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente. Analogamente per la gestione dei farmaci off-label e di quelli inseriti nella legge 648/96, dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, la distribuzione avviene presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria.

Terapia Ospedaliera

La somministrazione/distribuzione del farmaco avviene presso il Centro di riferimento ospedaliero. La gestione dei farmaci off-label, previa acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico certificatore, avviene secondo le modalità previste dall'Azienda Sanitaria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Agli operatori sanitari e ai cittadini è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa che dovrà essere inviata al Responsabile Locale di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza nel caso di operatori sanitari o di residenza nel caso di cittadini.
(<http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>).