



Regione Lombardia

DECRETO N. **9143**

Del **03/11/2015**

Identificativo Atto n. 525

DIREZIONE GENERALE WELFARE

Oggetto

**APPROVAZIONE DEL DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE
AFFETTO DA IPERTENSIONE POLMONARE CRONICA TROMBOEMBOLICA (IPCTE)**

L'atto si compone di _____ pagine

di cui _____ pagine di allegati

parte integrante



Regione Lombardia

IL DIRETTORE GENERALE

PREMESSO che:

- l'ipertensione polmonare cronica tromboembolica (IPCTE) è una patologia caratterizzata da una prognosi particolarmente severa;
- nonostante la severità di prognosi, la malattia presenta caratteristiche peculiari che la rendono l'unica forma di ipertensione polmonare potenzialmente curabile, evidenziando la fondamentale importanza di una diagnosi precoce e precisa;
- in Italia si stima un'incidenza di IPCTE fino a 800 pazienti/anno e in Lombardia si stimano 4.500 casi annui di embolia polmonare e 50 -150 casi di IPCTE;

DATO ATTO che il "*Piano Socio Sanitario Regionale 2010-2014*" - approvato con d.c.r. n. IX/88 del 17/11/2010 e la cui validità è stata prorogata dalla d.g.r. n. X/2989 del 23/12/2014 fino all'approvazione di un nuovo Piano - dichiara che l'appropriatezza del processo di cura si realizza anche attraverso lo sviluppo di percorsi integrati multidisciplinari e assistenziali continui che, indipendentemente dalla territorialità, siano in grado di cogliere le specificità delle situazioni organizzative, la complessità delle relazioni e dei bisogni delle persone;

DATO ATTO che la diffusione di conoscenze scientifiche e la condivisione di Percorsi Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali (PDTA), per un'opzione terapeutica sempre più efficace, appropriata e sostenibile e l'applicazione di modelli organizzativi innovativi orientati all'integrazione e alla multidisciplinarietà che consentono ai professionisti della sanità di attivare significative sinergie, rappresentano gli elementi che maggiormente caratterizzano e qualificano l'offerta di assistenza propria del sistema sanitario regionale;

CONSIDERATO che Regione Lombardia, attraverso la DG Welfare, si avvale dei professionisti esperti del sistema sanitario in base alle loro specifiche competenze cliniche, scientifiche e alla consolidata esperienza professionale, al fine di elaborare, condividere e diffondere tra le Strutture sanitarie che trattano le specifiche patologie, percorsi e linee guida per assicurare che ciascun paziente riceva un trattamento di qualità ed appropriato, in modo omogeneo su tutto il territorio regionale;

VISTO il documento dal titolo: "*Ipertensione polmonare cronica tromboembolica (IPCTE) Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale*" elaborato da clinici del sistema sanitario regionale esperti nella diagnosi e cura della patologia oggetto di



Regione Lombardia

approfondimento;

DATO ATTO, che i professionisti esperti sono stati coordinati dai Dirigenti della DG Welfare competenti per l'area delle reti di patologia e l'area della farmaceutica, per assicurare la coerenza delle indicazioni clinico-organizzative del percorso delineato con le scelte e le priorità programmatiche di Regione Lombardia in tema di governo della salute;

DATO ATTO che il documento di cui trattasi, tra gli altri:

- indica i criteri diagnostici e terapeutici per il più appropriato trattamento dei pazienti affetti da ipertensione polmonare cronica tromboembolica;
- identifica le caratteristiche organizzative funzionali ad una corretta gestione della patologia di cui trattasi;

RITENUTO, pertanto, di approvare il documento tecnico dal titolo "*Iipertensione polmonare cronica tromboembolica (IPCTE) Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale*" – Allegato parte integrante del presente provvedimento;

RITENUTO di individuare quali Centri esperti per il trattamento della IPCTE, le seguenti Strutture già indicate come Centri prescrittori nella nota della DG Salute (ora Welfare) del 04/03/2015, prot. n. H1.2015.0006920, "*Determina 11 febbraio 2015 - Riclassificazione del medicinale per uso umano «Adempas (riociguat)»*», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della Legge 24 dicembre 1993, n. 537. (*Determina n. 125/2015*)":

- AO Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo;
- AO Spedali Civili di Brescia;
- AO Ospedale S. Anna di Como;
- AO Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano;
- AO Ospedale San Gerardo di Monza;
- AO Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese;
- IRCCS Centro Cardiologico Monzino di Milano;
- IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano;
- Ospedale San Giuseppe di Milano;
- Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia;

DATO ATTO che si considera il suddetto elenco di Centri prescrittori/esperti come una indicazione suscettibile di ulteriori successive integrazioni attraverso note della DG Welfare;

RITENUTO, inoltre, che la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, è individuata come Centro esperto per l'endoarteriectomia polmonare in funzione



Regione Lombardia

della specifica competenza, esperienza, professionalità ivi presenti, numerosità della casistica trattata e dell'attrattività extraregionale;

EVIDENZIATO che le indicazioni di efficientamento organizzativo - contenute nel documento di cui trattasi - riferite ai Centri esperti al fine di garantire la massima appropriatezza ed efficacia nel trattamento della IPCTE, riguardano caratteristiche che trovano riscontro nell'attuale assetto organizzativo delle Strutture di riferimento e che, pertanto, non determinano la necessità di un incremento di risorse;

RITENUTO di:

- favorire la massima diffusione del documento tra gli operatori sanitari regionali interessati;
- disporre la pubblicazione del documento sul sito web della DG Welfare;

VISTI:

- la l.r. n. 20/2008 "Testo unico delle Leggi regionali in materia di Organizzazione e Personale", nonché i provvedimenti organizzativi della X^o legislatura ed in particolare la d.g.r. n. 3 del 20/3/2013 - "Costituzione delle Direzioni Centrali e Generali, incarichi e altre disposizioni organizzative - I provvedimento organizzativo - X legislatura";
- la l.r. n. 33/2009 del 30.12.2009 "Testo Unico delle leggi regionali in materia di Sanità" e s.m.i.;
- il Decreto del Segretario Generale n. 7110 del 25/7/2013 recante "Individuazione delle strutture organizzative e delle relative competenze ed aree di attività delle direzioni generali della giunta regionale - X Legislatura", con particolare riferimento alle competenze delle Unità Organizzative;
- la l.r. n. 23/2015 "Evoluzione del sistema sociosanitario lombardo: modifiche al Titolo I e al Titolo II della legge regionale 30 dicembre 2009 n. 33 (Testo Unico delle leggi regionali in materia di sanità)";

DECRETA

- 1) **di approvare** il documento tecnico dal titolo "Ipertensione polmonare cronica tromboembolica (IPCTE) Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale" - Allegato parte integrante del presente provvedimento;
- 2) **di individuare** quali Centri esperti per il trattamento della IPCTE, le seguenti Strutture già indicate come Centri prescrittori nella nota della DG Salute (ora Welfare) del 04/03/2015, prot. n. H1.2015.0006920, "Determina 11 febbraio 2015 - Riclassificazione del medicinale per uso umano «Adempas (riociguat)», ai



Regione Lombardia

sensi dell'articolo 8, comma 10, della Legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 125/2015)”:

- AO Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo;
 - AO Spedali Civili di Brescia;
 - AO Ospedale S. Anna di Como;
 - AO Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano;
 - AO Ospedale San Gerardo di Monza;
 - AO Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese;
 - IRCCS Centro Cardiologico Monzino di Milano;
 - IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano;
 - Ospedale San Giuseppe di Milano;
 - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia;
- 3) **di dare atto** che si considera il suddetto elenco di Centri prescrittori/esperti come una indicazione suscettibile di ulteriori successive integrazioni attraverso note della DG Welfare;
- 4) **di individuare** inoltre, la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, quale Centro esperto per l'endoarteriectomia polmonare in funzione della specifica competenza, esperienza, professionalità ivi presenti, numerosità della casistica trattata e attrattività extraregionale;
- 5) **di evidenziare** che le indicazioni di efficientamento organizzativo - contenute nel documento di cui trattasi - riferite ai Centri esperti al fine di garantire la massima appropriatezza ed efficacia nel trattamento della IPCTE, riguardano caratteristiche che trovano riscontro nell'attuale assetto organizzativo delle Strutture di riferimento e che, pertanto, non determinano la necessità di un incremento di risorse;
- 6) **di disporre:**
- la massima diffusione del documento di cui al punto 1, tra gli operatori sanitari regionali interessati;
 - la pubblicazione del documento sul sito web della Direzione Generale Welfare.

IL DIRETTORE GENERALE
WALTER BERGAMASCHI

Atto firmato digitalmente ai sensi delle vigenti disposizioni di legge

ALLEGATO AL DECRETO DG WELFARE N..... DEL.....

IPERTENSIONE POLMONARE CRONICA TROMBOEMBOLICA (IPCTE):

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

Estensori del documento:

- **Andrea Maria D'Armini** - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia
- **Carlo Campana** - AO S. Anna di Como
- **Stefano Ghio** - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia
- **Alberto Pesci** - AO San Gerardo di Monza
- **Marco Morsolini** - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia
- **Maurizio Bersani** - Regione Lombardia, Direzione Generale Welfare
- **Ida Fortino** - Regione Lombardia, Direzione Generale Welfare

Hanno collaborato, inoltre, i seguenti professionisti della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia:

- **Carlo Aprile**
- **Isa Cerveri**
- **Roberto Dore**
- **Valentina Grazioli**
- **Valentina Martinelli**
- **Giulia Massola**
- **Elisa Milanese**
- **Lucia Petrucci**
- **Maurizio Pin**
- **Pierluigi Politi**
- **Antonio Sciortino**

1. Definizione e dimensioni della patologia

L'ipertensione polmonare cronica tromboembolica (IPCTE) - definita come una pressione arteriosa polmonare media superiore a 25 mmHg in presenza di difetti di perfusione polmonare ad eziologia tromboembolica - è una patologia caratterizzata da una prognosi particolarmente severa.

Nell'attuale classificazione *World Health Organization* dell'ipertensione polmonare (5th World Symposium on PH - Nizza, Francia, 2014), alla IPCTE è riservata una categoria indipendente in considerazione delle caratteristiche peculiari che la rendono l'unica forma di ipertensione polmonare potenzialmente curabile, evidenziando la fondamentale importanza di una diagnosi rapida e precisa.

La caratteristica patologica della IPCTE è rappresentata dalla presenza di multiple ostruzioni costituite da materiale tromboembolico cronico che può disporsi in maniera subocclusiva o totalmente occlusiva a vari livelli nel circolo arterioso polmonare. I trombi incuneati nel circolo polmonare in conseguenza ad episodi embolici acuti, in seguito ad una loro incompleta lisi, spesso nonostante l'adeguata terapia anticoagulante, si organizzano trasformandosi in materiale fibrotico che diviene parte integrante della parete vascolare e non più passibile di risoluzione mediante terapia farmacologica. La presenza di una ostruzione permanente nel circolo arterioso polmonare si traduce nell'aumento delle resistenze vascolari polmonari, cui segue a catena l'aumento della pressione arteriosa polmonare, l'ipertrofia compensatoria del ventricolo destro, la dilatazione del ventricolo destro e lo scompenso cardiaco congestizio fino ad un quadro di scompenso cardiaco biventricolare. Ciò è conseguente alla compressione del ventricolo sinistro da parte del ventricolo destro ingrandito e condiziona segni di insufficienza circolatoria periferica e scompenso multiorgano.

I momenti patogenetici della IPCTE possono essere sostanzialmente tre:

- 1) risoluzione incompleta di un episodio di embolia polmonare acuta sintomatica nonostante il trattamento farmacologico;
- 2) progressiva stratificazione di episodi ricorrenti di embolia polmonare acuta asintomatica e pertanto non trattata farmacologicamente;
- 3) episodio di embolia polmonare acuta sintomatica in un contesto di pregresse stratificazioni emboliche asintomatiche non trattate.

Alla base di questi fenomeni è costantemente presente una diatesi trombofilica, rappresentata sia da disordini immunitari ed emocoagulativi congeniti, che da fattori di rischio trombotico acquisiti. Al di là delle correlazioni con pregressi episodi tromboembolici, la cui diversa natura rende di fatto la IPCTE non databile, l'eziopatogenesi della IPCTE è senza dubbio complessa e presenta ancora numerosi elementi meritevoli di ulteriore ricerca e definizione.

La prognosi della malattia è severa. Una ricerca, condotta in un periodo nel quale non erano ancora disponibili farmaci specifici per l'ipertensione polmonare, riporta una storia naturale della malattia non trattata con una mortalità a 3 anni superiore al 90% nei pazienti con valori di pressione arteriosa polmonare media superiori a 50 mmHg [1].

Ogni anno in Italia vengono diagnosticati circa 18.000 episodi di embolia polmonare acuta sintomatica [2] e si stima che una percentuale variabile tra l'1 e il 4% dei pazienti sopravvissuti (circa 80%) possa sviluppare la IPCTE [3-5]. Questo dato, applicato alla popolazione italiana, stima un'incidenza di IPCTE fino a 600 pazienti/anno. A questo dato vanno aggiunti i pazienti che sviluppano IPCTE senza una diagnosi precedente di embolia polmonare acuta, per cui si raggiunge una stima di 800 pazienti/anno. Il sistema informativo di Regione Lombardia stima annualmente 4.500 casi di embolia polmonare e 50 -150 casi di IPCTE. Presso la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia – struttura specialistica di rilievo nazionale - sono trattati chirurgicamente 80-120 pazienti anno.

Si ritiene, peraltro, che le dimensioni del fenomeno possano essere superiori. Gli episodi di tromboembolismo venoso, infatti, possono essere caratterizzati da un decorso silente con una prevalenza circa 5 volte superiore rispetto alle forme sintomatiche [2-4]. Inoltre, sia la aspecificità del corredo sintomatologico e semeiologico, che la scarsa specificità degli strumenti diagnostici, contribuiscono alla possibile quota di diagnosi errate o mancate anche nelle forme manifeste [5]. La malattia ha un rilevante impatto; Kirson e colleghi [6], hanno dimostrato che i pazienti con IPCTE presentano un numero maggiore di comorbidità rispetto al gruppo di controllo (ipertensione arteriosa sistemica, scompenso cardiaco cronico, malattia respiratoria cronica), oltre ad un maggiore Indice di Comorbidità (Charlson Index 2.2 vs 0.3 dei controlli). Nel periodo di osservazione meno del 2% dei pazienti affetti da IPCTE è stato sottoposto ad intervento di endoarteriectomia polmonare chirurgica (EAP) e diversi soggetti assumevano, fuori indicazione e senza evidenza di efficacia, farmaci specifici per la ipertensione polmonare.

2. Criteri d'ingresso e popolazione di riferimento

Soggetti con una pressione arteriosa polmonare media superiore a 25 mmHg in presenza di difetti di perfusione polmonare ad eziologia tromboembolica.

3. Percorso di diagnosi e cura

La caratteristica principale dell'IPCTE è la mancanza di un quadro clinico patognomonico. La frequente assenza di un'anamnesi indicativa per tromboembolismo venoso e la aspecificità del dato semeiologico, sono i principali responsabili del frequente errore diagnostico.

L'assenza di un programma di screening sistematico con ecocardiogramma e scintigrafia polmonare ventilo-perfusionale nei pazienti in esiti di tromboembolismo venoso, rende raro il riscontro di IPCTE in fase pre-clinica, sicché il sospetto diagnostico di ostruzione tromboembolica cronica delle arterie polmonari, viene solitamente posto durante accertamenti per dispnea da sforzo e ridotta tolleranza all'esercizio fisico.

3.1 Screening dei soggetti a rischio

Considerando che la IPCTE è l'unica forma di ipertensione polmonare potenzialmente curabile mediante intervento chirurgico di EAP [7], è importante che tutti i casi di IPCTE vengano tempestivamente individuati e valutati per un eventuale intervento presso un Centro esperto [8,9-11]. Lo screening dei soggetti a rischio potrebbe consentire la diagnosi della malattia in fase precoce, in soggetti ancora paucisintomatici o asintomatici, garantendo risultati ottimali nel trattamento sia chirurgico nei casi di IPCTE operabile, che medico nei casi di IPCTE inoperabile. In tutti i pazienti con IP non giustificata da altre condizioni cliniche deve essere esclusa la presenza di IPCTE. Il sospetto clinico di IPCTE dovrebbe essere elevato nei pazienti con un'anamnesi indicativa di pregressi episodi di tromboembolismo venoso e/o embolia polmonare.

Il follow-up dei pazienti con pregressa embolia polmonare è attualmente focalizzato sul controllo dell'anticoagulazione usualmente protratta per un periodo di sei mesi, salvo indicazioni cliniche diverse, in particolare correlate con l'evoluzione del quadro della trombosi venosa profonda al controllo ecoDoppler.

È senza dubbio raccomandato per questi pazienti l'attivazione di un follow-up clinico-strumentale più adeguato, in particolare, rivolto ad una valutazione articolata sulla severità dell'evento acuto embolico polmonare. Le Linee Guida di diagnosi e terapia dell'embolia polmonare, recentemente riaggornate [12] da parte dell'ESC rappresentano un utile strumento per un appropriato inquadramento tale da valutare la severità del quadro di esordio e contribuire ad una stratificazione prognostica a breve-medio termine.

I pazienti dimessi con diagnosi principale di embolia polmonare dovrebbero afferire ad un percorso di follow-up ambulatoriale unificato, indipendentemente dall'ambito di ricovero (cardiologia, pneumologia, medicina interna, geriatria), tale da garantire in prima istanza il monitoraggio della terapia anticoagulante. È peraltro noto che per circa il 40% della durata del trattamento consigliato, i pazienti presentano un inadeguato range dei parametri della coagulazione, situazione che aumenta sia il rischio di possibili sanguinamenti, che di nuovi eventi tromboembolici. In secondo luogo, tale percorso dovrebbe offrire la programmazione di uno o più controlli clinico-strumentali (ecocolorDoppler cardiaco, angio-TC polmonare e/o scintigrafia polmonare). Queste indagini potrebbero offrire elementi sostanziali al fine di:

- escludere la precoce comparsa di IPCTE;
- documentare una più o meno completa normalizzazione delle pressioni polmonari, nei casi in cui l'episodio di embolia polmonare si sia associato allo sviluppo di ipertensione polmonare.

Tali scelte strategiche potrebbero ottimizzare la gestione del follow-up di pazienti con embolia polmonare, in particolare per i casi con documentata pregressa trombosi venosa profonda.

Il percorso raccomandato consiste in:

- controllo ecocardiografico alla dimissione e confronto con l'ecocardiogramma eseguito in fase acuta;
- seguire il paziente in follow-up per la terapia anticoagulante orale (TAO);
- se paziente asintomatico al follow-up TAO, non ulteriori accertamenti;
- se persistenza di sintomi, ripetere ecocardiogramma a 3 mesi dall'episodio acuto;
- se all'ecocardiogramma a 3 mesi sospetto di ipertensione polmonare, eseguire scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusionale;
- se l'ecocardiogramma transtoracico e la scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusionale mostrano segni suggestivi di IPCTE, il paziente deve essere riferito ad un Centro esperto per la valutazione dell'operabilità.

In funzione del livello di gravità dei sintomi residui dell'EP, il paziente viene inserito in un percorso di follow-up differenziato, che prevede controlli clinici a 1, 3, 6 mesi a seconda delle condizioni alla dimissione, dove vengono eseguiti esami di controllo tra cui ecocardiogramma transtoracico, dosaggio di NT-proBNP e test del cammino di 6 minuti.

3.2 Diagnosi di IPCTE

L'anamnesi positiva per episodi di tromboembolismo o di altri fattori di rischio (terapia ormonale tiroidea sostitutiva, tumori, presenza di autoanticorpi antifosfolipidi, pace-maker, dispositivi intravascolari a permanenza, splenectomia) deve indurre al sospetto di IPCTE. Soggetti sopravvissuti a un episodio di embolia polmonare acuta dovrebbero essere seguiti clinicamente per individuare precocemente segni e sintomi di insorgenza di IPCTE.

Cardiologi, pneumologi ed internisti sono i principali professionisti che gestiscono il paziente con sospetto di IPCTE ed il loro coinvolgimento nel processo diagnostico è essenziale per definire precocemente le condizioni che caratterizzano il sospetto diagnostico e per anticipare le successive azioni.

A fronte di un sospetto clinico supportato da dati ecocardiografici, il corretto percorso diagnostico prosegue necessariamente con la scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusionale. Sebbene meno disponibile rispetto ad altre metodiche di imaging attualmente più diffuse, la scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusionale rappresenta tuttora l'esame con più elevata sensibilità per la IPCTE, in grado di escludere la patologia con una quota di falsi negativi estremamente ridotta.

Cardiologi e pneumologi, in presenza di un paziente che manifesta segni, sintomi ed analisi ecocardiografica compatibili con la diagnosi di IPCTE, si avvalgono della collaborazione di un Centro esperto per la diagnosi e la terapia dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica. Al fine di ridurre al minimo i rischi procedurali ed evitare la ripetizione di indagini diagnostiche invasive, è opportuno che le indagini diagnostiche di secondo livello (cateterismo cardiaco ed angio-TC polmonare) vengano eseguite presso un Centro esperto.

La Figura 1 riporta l'algoritmo diagnostico.

Raccomandazioni

- Nei pazienti che hanno avuto un'embolia polmonare acuta è opportuno verificare la comparsa di segni o sintomi di IPCTE nel successivo follow-up.
- I pazienti con embolia polmonare acuta che durante il ricovero ospedaliero presentano segni di IP o di disfunzione del ventricolo destro dovrebbero essere sottoposti ad un follow-up ecocardiografico post-dimissione (solitamente dopo 3-6 mesi) per verificare la persistenza o la risoluzione della IP.
- La ricerca ecocardiografica di segni diretti ed indiretti di ipertensione polmonare risulterebbe di facile realizzazione, poco costoso ed ampiamente disponibile e riproducibile sul territorio [raccomandazione D o consiglio - parere esperti].
- Una scintigrafia polmonare ventilatoria/perfusionale normale permette di escludere la diagnosi di IPCTE [raccomandazione A].
- Qualora la scintigrafia polmonare risulti dubbia oppure documenti difetti di perfusione, è indicata l'esecuzione di un'angio-TC presso un Centro esperto per la diagnosi e la terapia dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica [raccomandazione A].

Compiti e responsabilità

- È compito del cardiologo, del pneumologo e dell'internista che gestiscono i follow-up dei pazienti con embolia polmonare, porre una diagnosi precoce ed invitare il paziente ad una valutazione presso un Centro esperto per la diagnosi e la terapia dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica.
- È compito del cardiologo, del pneumologo e dell'internista porre il sospetto diagnostico nei pazienti sintomatici e, individuati i soggetti con sospetta IPCTE, richiedere una valutazione presso il Centro di endoarteriectomia polmonare.
- È compito del cardiologo, del pneumologo e dell'internista riportare i dati anamnestici patologici remoti e prossimi e l'eventuale assunzione di farmaci in un documento che avrà la funzione di garantire la comunicazione tra i professionisti coinvolti nella presa in carico del paziente in un'ottica di integrazione delle cure tra diversi ospedali.
- È compito del Centro di endoarteriectomia polmonare confermare la diagnosi, definire l'operabilità e seguire il follow-up postoperatorio.

4. Approccio terapeutico nella IPCTE

L'approccio terapeutico ha diverse fasi in relazione allo stato clinico-funzionale del paziente. La cura elettiva è la rimozione dell'ostruzione vascolare mediante l'intervento cardiocirurgico di endoarteriectomia polmonare (EAP).

4.1 Percorso di riferimento

Se l'ecocardiogramma transtoracico e la scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusionale mostra segni compatibili con la diagnosi di IPCTE, il paziente deve essere riferito ad un Centro esperto nell'esecuzione dell'endoarteriectomia polmonare. I pazienti affetti da IPCTE devono essere trattati con farmaci anticoagulanti ad vitam, salvo controindicazioni, con antagonisti della vitamina K, la posologia dei quali va regolata con l'obiettivo di mantenere i valori di INR nel range compreso tra 2.5 e 3.5, in considerazione della diatesi trombofilica contestuale.

Per quanto riguarda i nuovi anticoagulanti orali (NOAC), questi trovano attualmente indicazione per la fibrillazione atriale di origine non valvolare [13], mentre non sono indicati per fibrillazione di origine valvolare o per la scoagulazione di pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare con protesi meccaniche [14]. Nelle ultime Linee Guida sull'embolia polmonare [12], i NOAC trovano indicazione per i pazienti con embolia polmonare o tromboembolismo venoso: al contrario, non è dimostrata la loro efficacia e la loro sicurezza nella corte di pazienti con IPCTE per i quali, quindi, non è raccomandato l'utilizzo [12, 15].

4.2 Endoarteriectomia polmonare

Il trattamento di scelta della IPCTE è l'intervento cardiocirurgico conservativo di endoarteriectomia polmonare (EAP). La tecnica chirurgica sviluppata negli anni '90 presso l'Università di San Diego, California, USA, è stata progressivamente applicata in altri Centri europei, tra i quali i Centri di Parigi (Francia), Pavia (Italia) [16, 8], Papworth (Cambridge, UK) e Bad Nauheim (Germania), i quali hanno raggiunto livelli di esperienza ed eccellenza paragonabili al Centro di San Diego [9, 17]. Considerando la relativa rarità della IPCTE, la complessità della patologia e del percorso diagnostico-terapeutico e la difficoltà tecnica dell'intervento di EAP, i sistemi sanitari di diversi Paesi si sono organizzati identificando un Centro di riferimento nazionale per il trattamento chirurgico della IPCTE. Tra i modelli organizzativi esistenti, il più adeguato ed efficace è rappresentato attualmente dal National Institutes of Health (NIH) inglese [18].

Competenza, esperienza continuativa e stretta collaborazione multidisciplinare consentono la selezione appropriata del paziente ed un'adeguata gestione operatoria e postoperatoria dei pazienti, portando al successo nel trattamento chirurgico della IPCTE. Attualmente l'intervento di EAP consente infatti, nella grande maggioranza dei pazienti, di ottenere la completa guarigione, con il completo recupero delle funzioni cardiaca e respiratoria, con il ripristino di una qualità della vita normale e con sopravvivenze a lungo termine sovrapponibili alla popolazione generale e tassi di mortalità operatoria estremamente bassi, intorno al 2-3% nelle casistiche più numerose e più recenti, nonostante l'estensione dell'operabilità a pazienti con lesioni sempre più distali ed il significativo aumento dei pazienti anziani [8,11,17].

La selezione dei pazienti candidati all'intervento chirurgico si basa sulla correlazione tra il livello di IP e l'estensione e la sede dei trombi organizzati e deve tenere in considerazione anche l'età e la presenza di eventuali comorbidità. I trombi organizzati prossimali rappresentano l'indicazione ideale ma, diverse casistiche autorevoli a livello internazionale, mostrano come anche l'intervento di EAP in pazienti affetti da IPCTE distale garantisca risultati eccellenti [16,17]. Dopo un intervento efficace, è possibile osservare una normalizzazione pressoché completa dell'emodinamica polmonare.

Le indicazioni all'intervento di EAP sono:

- **cliniche**: la consapevolezza del carattere progressivo ed irreversibile dell'arteriopatia secondaria associata alla componente tromboembolica cronica ha portato ad un generale consenso nel porre anticipatamente l'indicazione all'intervento. È, pertanto, appropriato considerare candidati ad EAP anche i pazienti in classe funzionale WHO II. Lo spettro clinico

in cui l'EAP trova indicazione è dunque ampio, spaziando da forme moderatamente sintomatiche a casi con sintomatologia clinica oramai avanzata.

- **emodinamiche:** la compromissione emodinamica nei malati sintomatici per IPCTE è generalmente severa, anche a riposo, e l'indicazione canonica all'EAP prevede la presenza di un valore di pressione polmonare media a riposo > 25 mmHg o di resistenze vascolari polmonari > 300 dyne*s*cm⁻⁵.
- **anatomiche:** la localizzazione e l'estensione della malattia all'interno del circolo arterioso polmonare rappresentano i principali determinanti dell'operabilità, sebbene l'accessibilità delle lesioni sia fortemente condizionata dall'esperienza del chirurgo.

Il risultato emodinamico dell'intervento di EAP è drastico ed evidente immediatamente in sala operatoria, con un ritorno nella maggioranza dei casi a valori entro i limiti della norma. Il miglioramento funzionale dei pazienti, invece, avviene più gradualmente ed è legato da un lato all'età, dall'altro alla durata della malattia: purtroppo il tempo che separa l'insorgenza dei sintomi inquadabili in classe funzionale WHO III o IV e l'intervento chirurgico, è mediamente di circa 20 mesi, durante i quali i pazienti sviluppano un progressivo disadattamento dall'esercizio fisico. Generalmente si riesce ad ottenere l'abbandono dell'ossigeno-terapia nella quasi totalità dei casi, a fronte di una ossigeno-dipendenza pre-operatoria di circa il 50 %. In presenza di terapia anticoagulante adeguata, l'esito dell'endoarteriectomia è ritenuto permanente.

L'intervento di EAP migliora significativamente la qualità di vita e la sopravvivenza di molti pazienti affetti da IPCTE, ma nel 31% dei casi è stata segnalata la presenza di ipertensione polmonare persistente o ricorrente dopo l'intervento [11]. Per questi pazienti e per i pazienti affetti da IPCTE giudicata inoperabile per eccessiva distalità delle ostruzioni tromboemboliche, è stata recentemente introdotta una terapia farmacologica di provata efficacia [19] con Adempas.

4.3 La gestione del paziente dopo l'intervento di EAP

A) Elementi di cura farmacologici

- terapia anticoagulante orale,
- terapia diuretica (generalmente sospesa dopo 3 mesi dall'intervento),
- eventuale terapia antipertensiva,
- eventuale terapia ipolipemizzante,
- eventuale terapia antiaritmica,
- eventuale correzione di ossigeno,
- eventuale terapia specifica per l'ipertensione polmonare residua dopo l'intervento.

B) Percorso riabilitativo

Alla dimissione dal Centro di endoarteriectomia polmonare il paziente viene trasferito presso un centro di Pneumologia Riabilitativa specializzato. Ciascun paziente deve essere valutato sul piano clinico-funzionale e poi intraprendere un trattamento riabilitativo personalizzato in base alle specifiche esigenze ed al grado di compromissione funzionale con l'obiettivo di ripristinare una corretta meccanica respiratoria, la stazione eretta e la normale deambulazione.

C) La gestione del paziente in fase di follow-up

I pazienti nel post-operatorio seguono un percorso di follow-up in appropriato setting assistenziale con controlli previsti al 3°/6° mese dopo l'intervento di EAP, ogni anno fino al 5° anno e successivamente al 7°, 10°, 15° e 20° anno.

Il protocollo standard applicato ai follow-up prevede:

- ECG a 12 derivazioni
- Radiografia del torace
- Esame ematochimici di base
- Prove di funzionalità respiratoria, EGA, DLCO, Test di Bruce modificato
- Cateterismo cardiaco destro basale e durante l'esercizio
- Ecocardiogramma transtoracico
- Test del cammino di 6 minuti e scala di Borg
- Questionari per la qualità della vita

L'esito degli esami modula la terapia prescritta in fase di dimissione.

D) Gestione di problematiche specifiche

Eventuali problematiche specifiche, legate per esempio alla terapia anticoagulante orale, oppure alla necessità di altri interventi chirurgici o alla necessità di istituire una terapia specifica per l'IP ricorrente dopo EAP, vengono gestite in collaborazione con il Centro esperto di endoarteriectomia polmonare.

E) Terapia farmacologica con Adempas

Questa terapia farmacologica svolge un ruolo importante in pazienti selezionati affetti da IPCTE, prevalentemente nelle due seguenti circostanze:

- a) nei pazienti che non sono candidati all'intervento chirurgico per eccessiva distalità delle ostruzioni tromboemboliche;
- b) nei pazienti con IP sintomatica residua/ricorrente dopo intervento di EAP.

Il farmaco Adempas (Riociguat) è stato riclassificato per uso umano dalla Agenzia Italiana del Farmaco e la Determina 11 febbraio 2015 (Determina n. 125/2015 - GU n.49 del 28-2-2015) ne ha disposto la rimborsabilità a carico del SSN. Con nota protocollo n. H1.2015.0006920 del 04/03/2015 la Direzione Generale Salute (oggi DG Welfare) di Regione Lombardia ha individuato i Centri Prescrittori.

4.4 Trapianto di polmone

I soggetti in stadio avanzato di IPCTE che vengono esclusi da un programma di EAP nei quali la terapia medica massimale risulti scarsamente efficace nel controllare i sintomi sono candidabili al trapianto di polmone.

Raccomandazioni

- Nei pazienti con IPCTE è indicata una terapia di supporto con anticoagulante ad vitam [raccomandazione A].
- Nei pazienti affetti da IPCTE il trattamento di elezione è rappresentato dall'intervento chirurgico di endoarteriectomia polmonare [raccomandazione A].
- La selezione dei pazienti da candidare all'intervento chirurgico si basa sull'estensione e sede dei trombi organizzati, livello di IP e presenza di comorbidità [raccomandazione D o consiglio - parere esperti].
- La terapia farmacologica specifica con Riociguat può essere indicata in pazienti selezionati affetti da IPCTE con ostruzioni eccessivamente distali e, pertanto non candidati all'intervento chirurgico di EAP e nei pazienti affetti da IP persistente o ricorrente dopo l'intervento di EAP [raccomandazione A].

- Identificazione di un Centro esperto nell'esecuzione della endoarteriectomia polmonare [raccomandazione D o consiglio - parere esperti].

5. Aspetti organizzativi

5.1 Centri esperti per la corretta presa in carico di pazienti affetti da IPCTE

Per assicurare un adeguato percorso di presa in carico del paziente affetto da IPCTE, è opportuno che nell'ambito delle Strutture sanitarie, il paziente sia gestito in Centri esperti. All'interno delle Strutture, i Centri esperti sono Unità funzionali che si caratterizzano per una serie di specifici elementi:

- 1) le dimensioni della casistica trattata;
- 2) l'adozione formale di protocolli di lavoro;
- 3) l'adozione di un programma di Quality Assurance (QA);
- 4) l'appropriatezza nella gestione della documentazione clinica;
- 5) l'adeguata accoglienza ed efficacia nella modalità di comunicazione clinica e di informazione al paziente;
- 6) la promozione di attività formativa;
- 7) l'integrazione con le reti di patologia regionali, in particolare con la Rete Trapianti, la Rete della Riabilitazione e la Rete delle Cure Palliative;
- 8) l'integrazione con progetti di ricerca nazionali ed internazionali finalizzati al miglioramento degli standard di cura.

5.2 Centro esperto per la diagnosi e la terapia dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica

I Centri esperti per la gestione di pazienti con IPCTE operano attraverso un gruppo di lavoro multidisciplinare e forniscono specifica consulenza e supporto a tutte le Strutture del Sistema Socio-sanitario Lombardo anche con la diretta presa in carico di pazienti.

Il gruppo di lavoro è costituito da professionisti con specifica esperienza nell'ambito dell'IPCTE tra i quali cardiologi, pneumologi, internisti e radiologi esperti di circolo polmonare. Il Coordinatore del Centro è formalmente identificato e l'attività dei Centri si inserisce in modo strutturato nei percorsi aziendali di gestione dei pazienti con ipertensione polmonare.

Il gruppo di lavoro si riunisce periodicamente per la discussione multidisciplinare dei casi e adotta programmi di follow-up applicati ai pazienti, dimessi o segnalati da altre Strutture, con diagnosi di tromboembolia polmonare e trombosi venosa degli arti inferiori. Il programma prevede di:

- rivalutare nel tempo i pazienti che hanno presentato un episodio di embolia polmonare,
- individuare precocemente eventuali recidive e/o complicanze del trattamento anticoagulante,
- valutare la opportunità di sospensione della terapia anticoagulante dopo un anno di trattamento,
- individuare precocemente l'insorgenza di ipertensione polmonare (evoluzione a IPCTE).

I Centri esperti per la gestione di pazienti con IPCTE lavorano in rete tra loro e con il Centro esperto per EAP.

5.3 Centro esperto per l'endoarteriectomia polmonare chirurgica (EAP)

Il Centro esperto di EAP per la gestione di pazienti con IPCTE opera attraverso un gruppo di lavoro multidisciplinare e fornisce specifica consulenza e supporto a tutte le Strutture del Sistema Socio-sanitario Lombardo anche con la diretta presa in carico di pazienti.

Il gruppo di lavoro del Centro EAP è costituito da professionisti con specifica esperienza nell'ambito dell'IPCTE quali cardiocirurghi, cardiologi, pneumologi, internisti, anestesisti, fisiatristi, radiologi esperti di circolo polmonare. Il coordinatore è il cardiocirurgo, è formalmente

identificato e l'attività del Centro si inserisce in modo strutturato nei percorsi aziendali di gestione dei pazienti con ipertensione polmonare. Il gruppo di lavoro si riunisce periodicamente per la discussione multidisciplinare dei casi e adotta programmi di follow-up applicati ai pazienti dimessi assicurando la continuità assistenziale in collaborazione con le Strutture del Sistema Socio-sanitario Lombardo o extraregionali.

I principali obiettivi del centro di EAP sono:

- prendere in carico e valutare tutti i pazienti segnalati con sospetta IPCTE,
- collaborare con i Centri esperti nella gestione della IPCTE,
- supportare le Strutture sanitarie nella gestione e riconoscimento della IPCTE,
- offrire l'intervento di EAP a tutti coloro che potrebbero trarne beneficio,
- eseguire i follow-up dei pazienti post intervento chirurgico con rivalutazione per monitorare l'efficacia dell'intervento ed impostare eventuali aggiustamenti terapeutici necessari,
- promuovere attività di ricerca specifica.

Esami diagnostici assicurati dal Centro di EAP:

- elettrocardiogramma a 12 derivazioni,
- radiografia del torace,
- esami ematochimici di routine completi e approfondimento per la diatesi trombofilica,
- ecocardiogramma transtoracico,
- cateterismo cardiaco destro basale, durante inalazione di ossido nitrico, e durante l'esercizio,
- scintigrafia polmonare ventilatoria-perfusionale,
- angio TC del torace ad alta risoluzione,
- risonanza magnetica cardiaca,
- prove di funzionalità respiratoria, EGA, DLCO, test di Bruce modificato,
- ecografia dell'addome completo,
- ecocolorDoppler venoso degli arti inferiori,
- ecocolorDoppler arterioso dei tronchi sovra-aortici,
- valutazione psicologica,
- valutazione fisiologica con test del cammino e scala di Borg,
- questionari per la qualità della vita,
- screening familiare genetico,
- angiografia polmonare (nei casi dubbi, ad esempio con scintigrafia polmonare suggestiva per IPCTE ma angio TC del torace negativa),
- coronarografia (a completamento del workup diagnostico preoperatorio nei pazienti con indicazione all'intervento di EAP),
- filtro cavale (per la profilassi delle recidive tromboemboliche polmonari nei pazienti da sottoporre ad EAP).

Secondo le attuali indicazioni del registro internazionale sull'IPCTE sono necessari almeno 50 interventi di EAP ogni anno per poter identificare un Istituto come Centro esperto per l'endoarteriectomia polmonare chirurgica.[20]

5.4 Rete Centri esperti

I Centri esperti lavorano in una rete regionale di patologia aperta a tutte le Strutture lombarde pubbliche e private accreditate. L'adesione alla Rete è vincolante per tutte le Strutture che erogano

prestazioni sanitarie a pazienti affetti da IPCTE e che si impegnano ad applicare le buone pratiche condivise e in particolare a:

- ✓ applicare i PDTA elaborati dai gruppi di lavoro regionali;
- ✓ promuovere appropriatezza e qualità delle prestazioni e dei percorsi;
- ✓ partecipare attivamente ad attività di ricerca e a studi di coorte di tipo prospettico osservazionale o retrospettivo, multicentrici, finalizzati alla valutazione degli outcome in termini di risposta terapeutica, mortalità e ricoveri ospedalieri.

Tabella 1. Composizione del gruppo multidisciplinare nelle varie fasi diagnostiche terapeutiche

STADIO DEL PERCORSO DIAGNOSTICO	COMPOSIZIONE DEL GRUPPO MULTIDISCIPLINARE tutti i professionisti coinvolti devono avere una specificata esperienza nell'ambito della IPCTE
Screening dei soggetti a rischio per IPCTE	<ul style="list-style-type: none"> • Specialista cardiologo • Specialista pneumologo • Specialista internista • Specialista radiologo • Coordinatore del gruppo multidisciplinare
Diagnosi di IPCTE	<ul style="list-style-type: none"> • Specialista cardiocirurgo • Specialista cardiologo • Specialista pneumologo • Specialista internista • Specialista radiologo • Coordinatore del gruppo multidisciplinare
Endoarteriectomia polmonare (EAP)	<ul style="list-style-type: none"> • Specialista cardiocirurgo • Specialista anestesista • Infermieri dedicati • Coordinatore del gruppo multidisciplinare
Gestione del paziente dopo l'intervento di EAP	<ul style="list-style-type: none"> • Specialista cardiocirurgo • Specialista cardiologo • Specialista pneumologo • Specialista fisiatra • Infermieri dedicati • Coordinatore del gruppo multidisciplinare
Discussione sulla comunicazione della diagnosi, dell'impostazione terapeutica e del follow up	<ul style="list-style-type: none"> • Specialista cardiocirurgo • Specialista cardiologo • Specialista pneumologo • Infermiera dedicata • Coordinatore del gruppo multidisciplinare

Tabella 2. Caratteristiche di un Centro esperto per la diagnosi e la terapia dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica – IPCTE

Indispensabili	<ol style="list-style-type: none"> 1. Un gruppo multidisciplinare costituito da un cardiologo, uno pneumologo, un internista, un radiologo esperto di circolo polmonare e una figura infermieristica dedicata. Tutti i professionisti coinvolti devono avere una specifica esperienza nell'ambito della IPCTE. 2. Il coordinatore del gruppo è formalmente identificato. 3. La figura infermieristica dedicata deve avere specifiche competenze
-----------------------	--

	<p>nell'educazione del paziente e nella gestione delle terapie.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. La gestione di almeno 80-100 casi/anno di ipertensione polmonare medio-grave e grave e una coorte di 15-20 pazienti con IPCTE. 5. Un servizio di fisiopatologia respiratoria che abbia la possibilità di eseguire uno studio completo della funzione polmonare (spirometria, pletismografia, transfert dei gas, emogasanalisi arteriosa, test del cammino dei 6 minuti, test cardio-polmonare). 6. Una Farmacia per la distribuzione dei farmaci, il counselling della terapia ed il monitoraggio AIFA dei principi attivi. 7. Un ambulatorio dedicato. 8. L'accesso ad un servizio di riabilitazione respiratoria e percorso integrato con la Rete della Riabilitazione. 9. Percorso integrato con la Rete Trapianti ed in particolare con un Centro regionale per il trapianto di polmone. 10. Percorso integrato con la Rete delle Cure Palliative.
Raccomandati	<ol style="list-style-type: none"> 1. Attività di ricerca clinica nel campo della IPCTE. 2. L'accesso ad un laboratorio di genetica per la valutazione dei casi familiari. 3. Servizio di radiologia. 4. Servizio di medicina nucleare. 5. Servizio di psicologia clinica.

Tabella 3. Caratteristiche di un Centro esperto in endoarteriectomia polmonare - EAP

Indispensabili	<ol style="list-style-type: none"> 1. Un gruppo multidisciplinare costituito da un cardiocirurgo, un cardiologo, un pneumologo, un radiologo esperto di circolo polmonare, un anestesista ed una figura infermieristica dedicata. Tutti i professionisti coinvolti devono avere una specifica esperienza nell'ambito delle IPCTE. 2. Il coordinatore del gruppo è formalmente identificato. 3. La figura infermieristica dedicata deve avere specifiche competenze nell'educazione del paziente e nella gestione delle terapie. 4. La gestione di almeno 50 casi/anno di EAP. 5. Un servizio di fisiopatologia respiratoria che abbia la possibilità di eseguire uno studio completo della funzione polmonare (spirometria, pletismografia, transfert dei gas, emogasanalisi arteriosa, test del cammino dei 6 minuti, test cardio-polmonare). 6. Una Farmacia per la distribuzione dei farmaci, il counselling della terapia ed il monitoraggio AIFA dei principi attivi. 7. Un ambulatorio dedicato. 8. Servizio di radiologia. 9. Servizio di medicina nucleare. 10. Servizio di psicologia clinica. 11. L'accesso a un servizio di riabilitazione respiratoria e percorso integrato con la Rete della Riabilitazione. 12. Percorso integrato con la Rete Trapianti ed in particolare con un Centro regionale per il trapianto di polmone. 13. Percorso integrato con la Rete delle Cure Palliative.
Raccomandati	<ol style="list-style-type: none"> 1. Attività di ricerca clinica nel campo della IPCTE. 2. L'accesso a un laboratorio di genetica per la valutazione dei casi familiari.

6. Indicatori di valutazione del PDTA

6.1 Indicatori di processo

- formalizzazione del gruppo di lavoro sull'ipertensione polmonare cronica tromboembolica,
- formalizzazione del coordinatore del gruppo,
- formalizzazione dei protocolli di lavoro,
- tempo di attesa tra l'insorgenza dei sintomi e la conferma della diagnosi di IPCTE inferiore a 60 giorni (MS 80%),
- cateterismo cardiaco destro alla diagnosi (MS 100%),
- corretto ricorso alla terapia anticoagulante orale (MS 90%),
- valutazione chirurgica (nel centro EAP) dei pazienti affetti da IPCTE (MS 100%),
- intervento di EAP nei pazienti affetti da IPCTE giudicata operabile (MS 100%),
- prescrizione appropriata (indicazioni AIFA) dei farmaci specifici per la IPCTE (MS 100%).

6.3 Indicatori di esito/outcome

- riduzione degli accessi presso le strutture di emergenza (Pronto Soccorso) dei pazienti affetti da IPCTE (MS -30%)

6.4 Indicatore di continuità assistenziale

- Attivazione di percorso riabilitativo negli operati. MS 100%
- Ecocardiogramma di follow up semestrale. MS 100%

MS: minimum standard

Abbreviazioni usate nel testo

ACRONIMO	DENOMINAZIONE ESTESA
IPCTE	Ipertensione Polmonare Cronica Tromboembolica
EAP	Endoarteriectomia Polmonare
IP	Ipertensione Polmonare
ESC	European Society of Cardiology
ERS	European Respiratory Society
PFR	Prove di Funzionalità Respiratoria
QoL	Quality of Life
ERA	Antagonista recettoriale dell'endotelina
NIH	National Institutes of Health
RAP	Resistenze arteriose polmonari
DLCO	Diffusione polmonare del monossido di carbonio

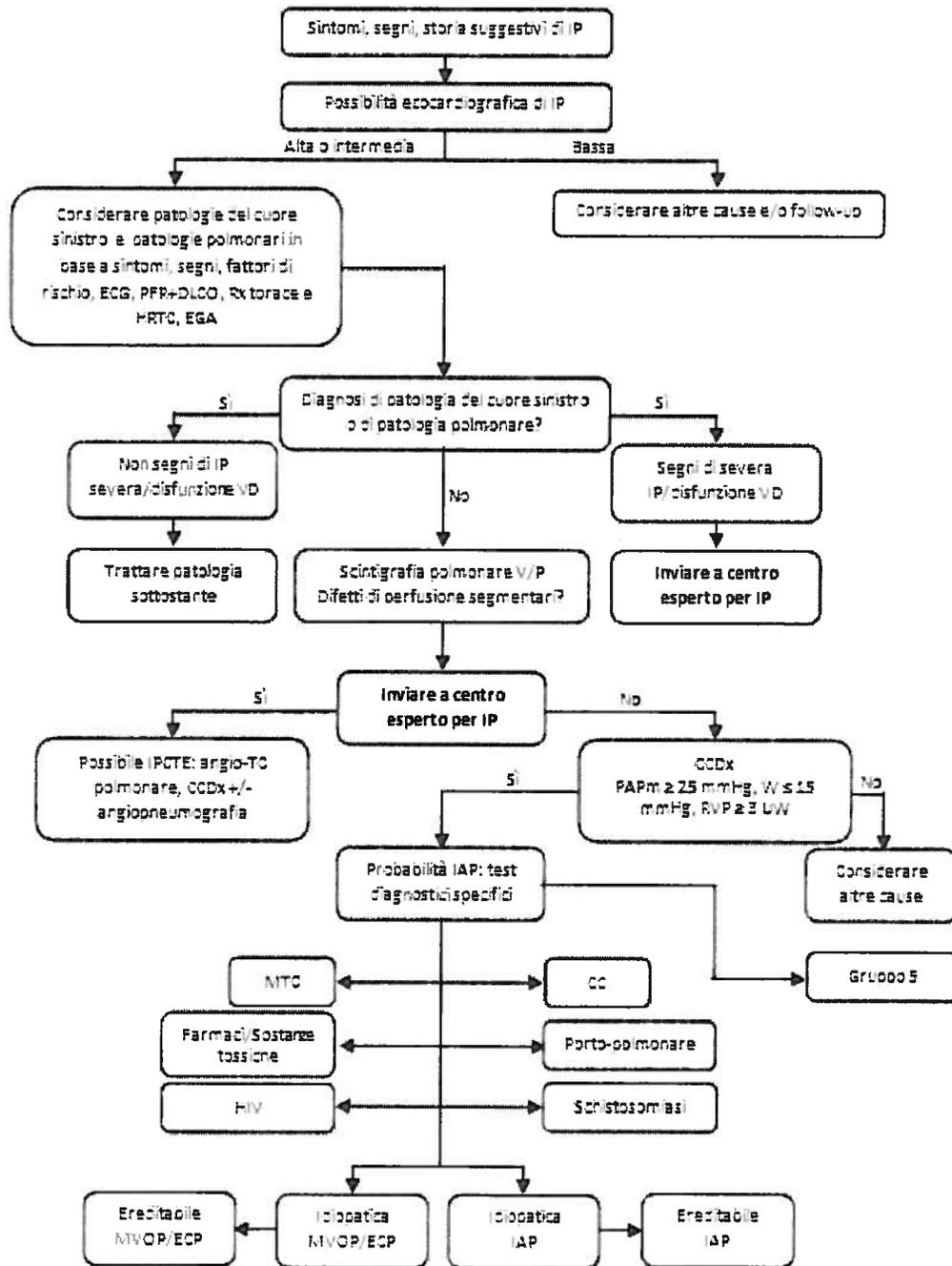
Sono indicate come *“raccomandazioni”* tutte le attività, interventi o procedure supportate da evidenti dati nelle Linee Guida e nella letteratura di riferimento; sono indicate come *“consigli”* le indicazioni derivate dal parere di esperti e del tavolo di lavoro regionale.

Per la raccolta delle prove scientifiche di supporto alla definizione del PDTA, il gruppo di lavoro ha fatto riferimento alla classificazione del grado di raccomandazione presente nelle seguente tabella.

Tabella 1

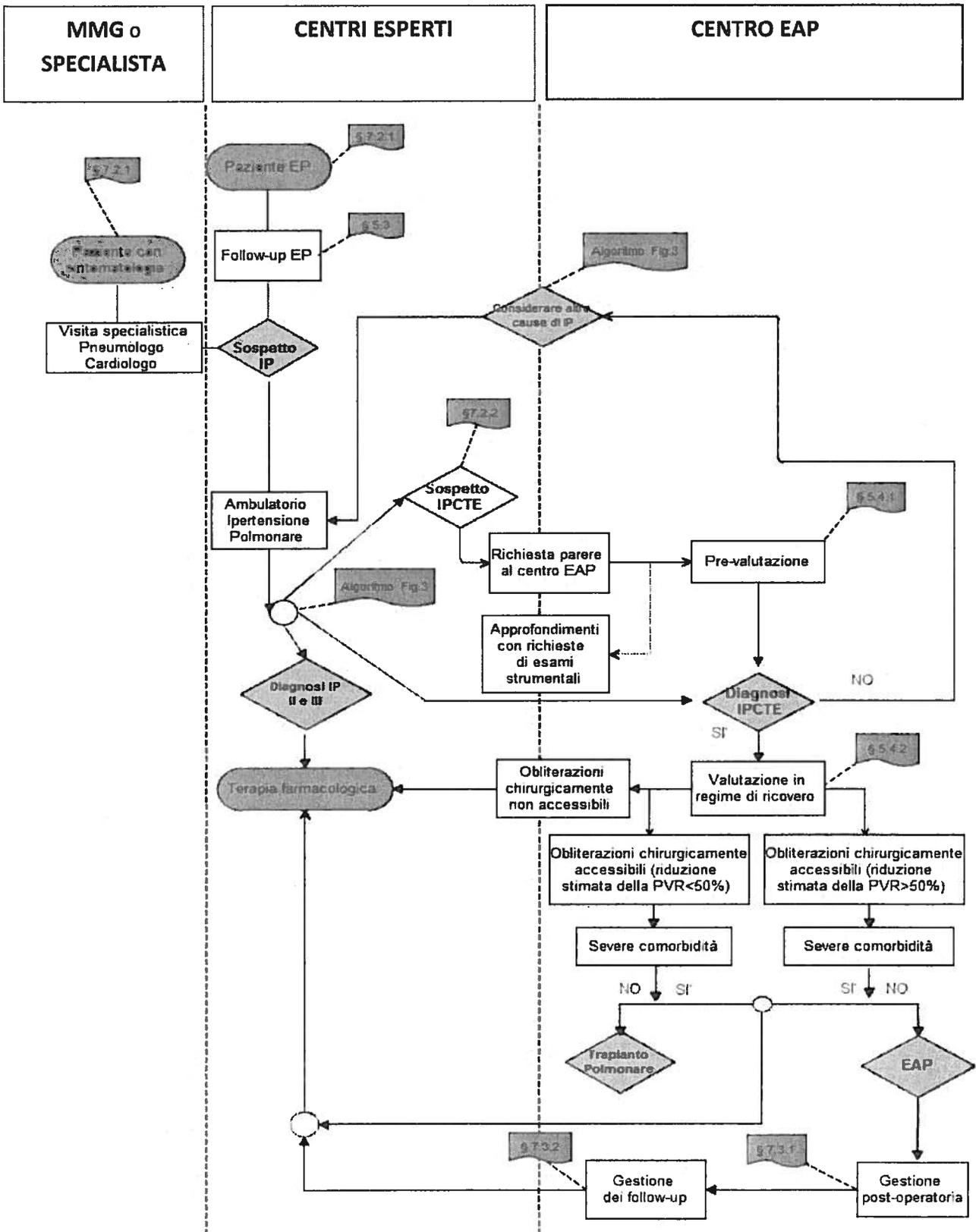
LIVELLI DI EVIDENZA	FONTE DEI DATI
1	Revisione sistematica di studi randomizzati e controllati di grosse dimensioni (con intervalli di confidenza stretti), metanalisi o studi epidemiologici con basso rischio di bias
2	Revisione sistematica di studi controllati non randomizzati con omogeneità tra i vari studi, studi controllati randomizzati di scarsa qualità, o studi di coorti osservazionali di buona qualità con controlli contemporanei
3	Studi non analitici, per es. case report, descrizione di casi con < 5 partecipanti, o studi di maggiori dimensioni con qualità limitata (con controlli storici cioè trattati nel periodo precedente)
4	Studi di follow-up senza controlli o studi di coorte e caso controllo di qualità scadente
5	Opinioni o esperienze cliniche di esperti non sostenute da nessuna delle evidenze precedenti o rapporti su singoli casi di tipo aneddótico
GRADO DI RACCOMANDAZIONE	DEFINIZIONE
A	Tratto da evidenze di livello 1
B	Tratto da esperienze di livello 2
C	Tratto da esperienze di livello 3
D	Tratto da esperienze di livello 4 o 5 o consenso formale
D	GPP (good practice point) è una raccomandazione basata su esperienze del gruppo di esperti

Figura 1. Algoritmo diagnostico



CC = cardiopatie congenite; CCDx = cateterismo cardiaco destro; ECG = elettrocardiogramma; ECP = emangiomasosi capillare polmonare; EGA = emogasanalisi; DLCO = capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio; MTC = malattie del tessuto connettivo; HIV = virus dell'immunodeficienza acquisita umana; HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione; IAP = ipertensione arteriosa polmonare; IP = ipertensione polmonare; IPCTE = ipertensione polmonare cronica tromboembolica; MVOP = malattia venooclusiva polmonare; PAPm = pressione arteriosa polmonare media; PFR = prove di funzionalità respiratoria; Rx torace = radiografia del torace; Scintigrafia polmonare V/P = scintigrafia polmonare ventilatoria/perfusionale; UW = unità wood; VD = ventricolo destro; W = pressione di occlusione capillare.

Figura 2. Diagramma di flusso del percorso di riferimento



Linee guida e letteratura di riferimento

Le fonti principali cui si è fatto riferimento per derivare le indicazioni e i passaggi fondamentali per la realizzazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale sono riportate nelle Linee Guida condivise dalla comunità scientifica internazionale, che hanno costituito una base di lavoro per la realizzazione del presente documento.

1. Galiè N. 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. 2015 Aug 29. pii: ehv317 [Epub ahead of print].
2. Konstantinides SV et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2014 Aug 29.
3. Service specification template of Papworth Hospital NHS Foundation Trust redatto dal National Specialised Commissioning Team (NSCT), 2012.
4. Mehta S et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A clinical practice guideline - Can Respir J. 2010; 17(6): 301–334.
5. D'Armini AM et al. G Ital Cardiol 2006; 7(7):454-63.

Altri documenti che sono stati utilizzati ad integrazione, sono di seguito riportati:

6. Marius M. Hoeper et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Circulation 2006;113:2011-2020.
7. Adam Torbicki et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal 2008; 29: 2276–231.
8. Nick H. Kim et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Journal of the American College of Cardiology 2013; Vol. 62, No. 25, Suppl D.

Si propongono, inoltre, alcuni riferimenti bibliografici che, pur non potendo essere esaustivi, costituiscono una appropriata base di lavoro:

9. Dalen JE et al. Prog Cardiovasc Dis 1975;17:259–270.
10. Egermayer P et al. Town GI. The clinical significance of pulmonary embolism: uncertainties and implication for treatment - a debate. J Intern Med 1997; 241: 5-10.
11. Meignan M et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. Arch Intern Med 2000; 160:159-64.
12. Favretto G et al. Pulmonary embolism: diagnostic algorithms. Ital Heart J 2005; 6: 799-804.
13. Mandelli V et al. "False negatives" and "false positives" in acute pulmonary embolism: a clinical-postmortem comparison. Cardiologia 1997; 42: 205-10.
14. Kirson NY et al. Excess costs associated with patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a US privately insured population Appl Health Econ Health Policy. 2011 Nov 1;9(6):377-87.
15. Jamieson SW et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. Ann Thorac Surg. 2003 Nov;76(5):1457-62; discussion 1462-4.
16. Morsolini M et al. Evolving surgical techniques for pulmonary endarterectomy according to the changing features of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients during 17-year single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:100-7.

17. Jenkins DP et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41:735-42.
18. D'Armini AM et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension with pulmonary endarterectomy. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2006 Jul;7(7):454-63.
19. Freed DH et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Feb;141(2):383-7.
20. Konstantinides SV et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014 Aug 29.
21. January CT et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):e1-76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022. Epub 2014 Mar 28.
22. Nishimura RA et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 10;63(22):e57-185. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536. Epub 2014 Mar 3.
23. Galiè N. 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*. 2015 Aug 29. pii: ehv317. [Epub ahead of print]
24. D'Armini AM et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1005-11; 1012.e1-2; discussion 1011-2.
25. Madani MM et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jul;94(1):97-103.
26. Service specification template of Papworth Hospital NHS Foundation Trust redatto dal National Specialised Commissioning Team (NSCT), 2012.
27. Ghofrani HA et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):319-29.
28. Mayer E. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Mar;141(3):702-10.
29. Dati SDO regime ordinario 2013 Ministero Salute – DRG 078 Embolia Polmonare Acuta (EPA).
30. Pengo V et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
31. Riedel M et al. Long-term followup of patients with pulmonary embolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-8.
32. Lewczuc J et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818-23.