

Diagnosi e terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare nelle Cardiologie italiane: risultati dell'indagine conoscitiva INCIPIT2

Iolanda Enea¹, Loris Roncon², Michele Azzarito³, Amedeo Bongarzone⁴, Franco Casazza⁴, Carlo D'Agostino⁵, Giuseppe Favretto⁶, Andrea Rubboli⁷, Pietro Zonzin²

¹Dipartimento d'Emergenza, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

²U.O.C. Cardiologia, Presidio Ospedaliero, Rovigo

³U.O.C. Cardiologia, Ospedale San Carlo di Nancy, Roma

⁴Cardiologia-U.C.C., Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

⁵Divisione di Cardiologia, Ospedale di Venere, Bari

⁶U.O. Cardiologia Riabilitativa e Preventiva, Ospedale Riabilitativo, Motta di Livenza (TV)

⁷U.O.C. Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

Background. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare clinical condition characterized by increased pulmonary vascular resistance and premature death. It is necessary to activate a pathway from the screening of pulmonary hypertension to the diagnosis of PAH, so as to use the drugs able to improve the outcome. Nowadays, in Italy, there are no data about the management of PAH in peripheral centers and about the integration of peripheral centers with those of excellence.

Methods. In order to have a map of the actual Italian pathway for diagnosis and therapy of PAH, on behalf of the ANMCO Pulmonary Circulation Area, 923 Italian cardiology departments were asked to reply, on a special electronic file, to a few simple questions about their organization, from December 2012 to May 2013.

Results. 101/923 centers (48 in the North, 18 in the Middle, 35 in the South) answered correctly. 32% has no organization for PAH, 68% has a pathway for PAH diagnosis and management, and two thirds of them collaborate with excellence centers. 36 centers perform right heart catheterization with vascular reactivity (21 with nitric oxide, 8 with adenosine, 5 with epoprostenol, 2 with nitric oxide or epoprostenol). 61/101 are prescriber centers: 33 perform right heart catheterization with vascular reactivity test, 23 send their patients to the reference center for right heart catheterization, 5 perform no right heart catheterization before the prescription of specific drugs for PAH, and only 14 prescribe intravenous prostanoids. In 2011, the participating centers followed 561 patients with PAH, of whom 126 (23%) were in independent centers. With regard to the network organization of the groups, the participating centers are partly independent of the diagnostic pathway, partly refer to outside regions; in others there is a structured regional network and there are 3 Italian regions with Hub & Spoke networks that receive patients coming from other regions.

Conclusions. Our results show the interest of Italian Cardiology to find a pathway for the diagnosis of PAH and a heterogeneity suggesting the need for a shareable pathway, thus improving the collaboration between peripheral cardiology departments and the excellence centers for PAH in a functional Hub & Spoke network.

Key words. Pulmonary arterial hypertension; Pulmonary circulation; Right heart catheterization.

G Ital Cardiol 2014;15(12):710-716

INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una condizione clinica caratterizzata da modifiche strutturali dei vasi polmonari,

da incremento delle resistenze vascolari polmonari, che, se non diagnosticata e trattata, conduce a scompenso cardiaco destro e morte a medio termine¹.

La IAP è una malattia rara: si calcola che la prevalenza sia di 15-50 casi per milione di abitanti in Europa e che l'incidenza vari tra 1.1 e 7.6 casi per milione di abitanti/anno^{2,3} ma è probabilmente ancora sotto-diagnosticata. Ad oggi, si stima che, al momento della diagnosi, nella maggior parte dei casi il paziente sia in classe NYHA III-IV, e che il tempo intercorrente tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi di certezza sia, tuttora, di circa 2 anni e nel 10% dei casi addirittura di 3 anni⁴.

© 2014 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 03.04.2014; nuova stesura 30.06.2014; accettato 05.09.2014. Studio multicentrico nazionale a cura dell'Area Malattie del Circolo Polmonare dell'ANMCO.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Iolanda Enea Dipartimento d'Emergenza, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Via G. Tescione 1, 81100 Caserta
e-mail: i_enea@hotmail.com

DIAGNOSI E TERAPIA DELLA IAP IN ITALIA: INCIPIT2

Indispensabile è attivare un percorso diagnostico che, partendo dalla condizione fisiopatologica di ipertensione polmonare, giunga dopo una fase di screening e di identificazione della classe alla diagnosi di certezza con il cateterismo destro di IAP, condizione per la quale esistono farmaci in grado di modificare la storia clinica⁵. Tali fasi prevedono il confluire di molteplici competenze professionali e tecnologiche e le linee guida europee per l'ipertensione polmonare hanno indicato le caratteristiche per definire un centro di riferimento per la diagnosi e la terapia della IAP⁶. Tali caratteristiche appartengono solo a pochi centri in Italia. Mentre in letteratura sono presenti dati sulle realtà organizzative territoriali europee e statunitensi^{2,3,7}, non disponiamo di dati analoghi sulla realtà italiana. A tale proposito, come Comitato di Coordinamento dell'Area Malattie del Circolo Polmonare ANMCO ci siamo posti, in questi anni, coerentemente con la finalità dell'Area, il duplice obiettivo di attrarre l'attenzione della comunità cardiologica italiana sulle problematiche del circolo polmonare e del ventricolo destro e di stimolare lo screening della condizione fisiopatologica "ipertensione polmonare" nelle popolazioni a rischio. Altresì, sarebbe opportuno indirizzare i pazienti con sospetta IAP ai pochi centri di riferimento noti. Con una precedente indagine epidemiologica osservazionale di breve durata, nei laboratori di ecocardiografia ospedalieri e territoriali, abbiamo individuato la stima della prevalenza di ipertensione sistolica polmonare sul territorio nazionale, evidenziatasi in un 6% degli esami ecocardiografici effettuati, il 10% dei quali rimaneva da causa sconosciuta e necessitava di ulteriore approfondimento diagnostico⁸.

Abbiamo quindi promosso, a livello nazionale, una indagine conoscitiva, capillare volta a comprendere cosa accade ai pazienti in cui vengono stimati elevati valori di pressione sistolica polmonare all'esame ecocardiografico. Obiettivi di tale indagine sono stati: 1) verificare se e in che misura i laboratori di ecocardiografia sono collegati a gruppi di lavoro dedicati alla diagnosi e terapia dell'ipertensione polmonare; 2) valutare la corretta adesione all'algoritmo diagnostico terapeutico per la

IAP, in particolare all'esecuzione del cateterismo destro con test di reattività vascolare, così come proposto dalle linee guida europee; 3) valutare la possibilità di implementare una rete di sorveglianza per l'ipertensione polmonare sul territorio nazionale. In breve, abbiamo cercato di capire a che punto sia in Italia l'attivazione di un percorso diagnostico-terapeutico per l'IAP.

MATERIALI E METODI

Il Comitato di Coordinamento dell'Area Malattie del Circolo Polmonare ANMCO si è occupato della programmazione e della gestione dei dati dello studio. Grazie alla collaborazione della segreteria delle Aree ANMCO, tutti i Direttori delle Cardiologie Italiane sono stati invitati a partecipare. Il protocollo dello studio è stato pubblicato sul sito web ANMCO (www.registro-ep.org, portale incipit), accessibile per tutto il periodo dell'osservazione da dicembre 2012 a maggio 2013. Gli utenti potevano accedere all'indagine conoscitiva compilando un breve questionario on-line, introducendo user ID: *incipit*, password: *incipit*, oppure sul sito web ANMCO (www.anmco.it) attraverso i link "area malattie del circolo polmonare - iniziative dell'area, registro IPER-INCIPIT2".

La scelta del metodo dell'indagine conoscitiva è derivata dal carattere di raccolta di informazioni in un arco di tempo definito, indagine che non ha le caratteristiche di uno studio vero e proprio per cui non sono previsti criteri di inclusione o esclusione. Le domande erano volte a chiarire: 1) se e in che modo i laboratori di ecocardiografia nei quali viene stimata l'ipertensione polmonare siano inseriti in gruppi di lavoro per l'ipertensione polmonare; 2) l'esistenza e la composizione di gruppi di lavoro per l'ipertensione polmonare nelle diverse strutture sanitarie distribuite sul territorio; 3) lo stato dell'arte sulla possibilità diagnostica e sulla prescrivibilità dei farmaci per la terapia della IAP nelle diverse strutture.

Come evidenziato in Figura 1, ai partecipanti è stata posta una serie di quesiti relativi: a) all'eventuale presenza di gruppi

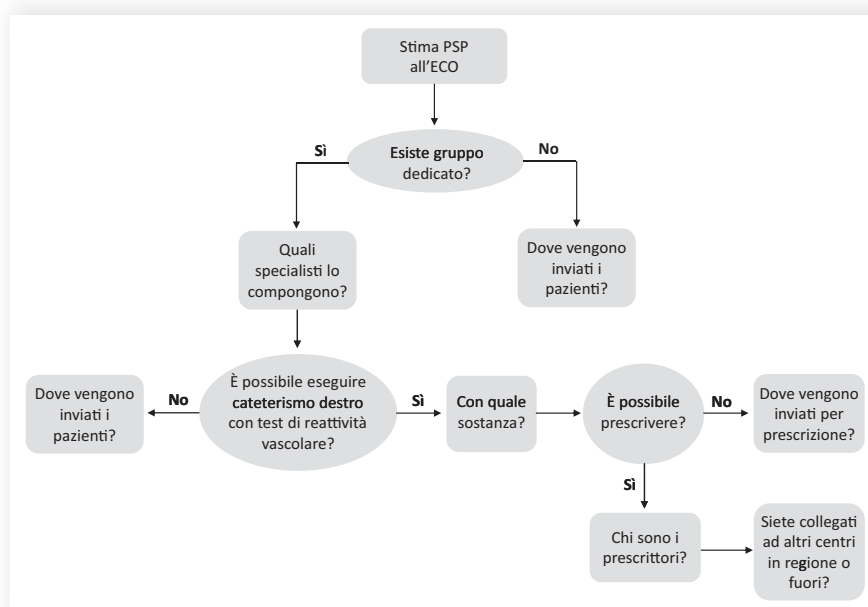


Figura 1. Gestione dei pazienti con ipertensione sistolica polmonare (PSP) stimata all'ecocardiogramma.

di lavoro dedicati all'ipertensione polmonare; b) alla possibilità di effettuare in loco cateterismo destro con test di reattività vascolare per la diagnosi di certezza di IAP: nel caso di risposta affermativa si chiedeva di indicare il farmaco utilizzato per il test; nel caso in cui non fosse effettuato in sede si chiedeva di indicare la struttura presso la quale venivano inviati i pazienti; c) alla possibilità di prescrivere i farmaci specifici per la IAP, chiedendo di specificare il numero di specialisti dedicati, e quanti pazienti il centro avesse trattato nel corso del 2011; d) in ogni step veniva indagata l'eventuale collaborazione di questi gruppi con altri centri nella stessa regione o in altre regioni italiane.

Il questionario, basato su tecnologia web, si fonda sulla presenza di un database a cui si accede mediante maschere interattive. Il sistema è dotato di autenticazione preliminare per la protezione degli accessi ai soli partecipanti dell'indagine precedentemente contattati. Il database, utilizzato per l'archivio dati, è realizzato in MySQL e l'interazione con lo stesso è ottenuta mediante linguaggio di interfaccia Active Server Pages (ASP) utilizzando il protocollo http. Per l'elaborazione dei dati, si è provveduto al download del database e conseguente esportazione, utilizzando strumenti di Microsoft Office quali Access ed Excel. Ciascun record è stato preliminarmente bonificato dalla presenza di eventuali duplicati, errati inserimenti o prove utente, quindi, normalizzato per permettere operazioni di filtro e raggruppamento. Sono state utilizzate funzioni di filtro-dati, di somma, di conteggio ed analisi di medie e varianze.

RISULTATI

Hanno compilato correttamente il questionario 101/923 Cardiologie italiane (~11%): 48 al Nord, 18 al Centro, 35 al Sud; nel 92% Cardiologie ospedaliere, nell'8% Cardiologie universitarie.

Trentadue centri hanno dichiarato di non avere alcuna organizzazione per la IAP, 33 centri di avere un singolo medico dedicato o più di uno ma non organizzati in team; infine 36 centri di aver istituito un percorso per la patologia, in due terzi dei casi in collaborazione con centri di riferimento distribuiti sul territorio nazionale. Dei 32 centri che hanno dichiarato di non avere alcuna organizzazione interna volta alla diagnosi e terapia della IAP, 23 sono collegati a centri di riferimento in 20 casi intra-regionali e in 3 casi fuori regione. Nel caso delle strutture (33%) che hanno indicato la presenza di singole figure di specialisti non organizzati tra loro in team, si è riscontrata una maggiore frequenza di interesse da parte dei cardiologi clinici,

ecocardiografisti ed emodinamisti, seguiti da pneumologi, reumatologi, internisti, radiologi. Per quanto riguarda l'organizzazione interna dei 36 centri con gruppi di lavoro dedicati: 12 centri hanno da 2 a 3 specialisti; 21 centri da 4 a 6 specialisti; 3 centri più di 6 specialisti. I team sono costituiti generalmente dal cardiologo clinico, dall'ecocardiografista, dall'emodinamista, lo pneumologo, a seguire il reumatologo, il radiologo, in minor misura l'internista e il cardiocirurgo.

Cinquantasette/69 centri, che hanno dichiarato di avere un percorso diagnostico per la diagnosi di IAP, effettuano tutti i test diagnostici preliminari al cateterismo cardiaco (tomografia computerizzata ad alta risoluzione, scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria, spirometria con misurazione della diffusione alveolo-capillare al monossido di carbonio, ecc.), 12 centri non effettuano la scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria poiché la medicina nucleare non è presente nel loro centro né nelle immediate vicinanze. Trentasei centri effettuano in sede il cateterismo destro con test di reattività vascolare, di questi: 21 utilizzano ossido nitrico, 8 adenosina, 5 epoprostenolo, 2 ossido nitrico o epoprostenolo. Nel corso del 2011, nei centri partecipanti sono stati effettuati complessivamente di 588 procedure di cateterismo destro.

Sessantuno dei 101 centri partecipanti sono prescrittori di farmaci specifici per IAP, di questi 33 effettuano cateterismo destro e test di reattività vascolare in sede, 23 inviano i pazienti ad altro centro per effettuare il cateterismo destro, 5 hanno dichiarato di non effettuare il cateterismo destro prima della prescrizione dei farmaci specifici per IAP. Inoltre, solo 14 prescrivono prostanoidei per via endovenosa. Nel corso del 2011 i centri attivi hanno dichiarato di seguire 561 pazienti in terapia per IAP; di questi, 126 (23%) si trovavano in centri non collegati ad altri centri di riferimento. Nessun centro segue più di 50 pazienti, 10 centri ne seguono più di 20 e 38 centri ≤ 20 .

Nella Tabella 1 sono riassunti i dati sul territorio nazionale relativi all'adesione al percorso diagnostico per macro-aree.

Per ciò che riguarda l'eventuale organizzazione in rete dei gruppi di lavoro nelle singole regioni, non abbiamo alcun dato dal Friuli-Venezia Giulia, dalla Liguria e dall'Abruzzo. Per macro-aree, al Nord, l'unico centro della Val d'Aosta ha dichiarato di rivolgersi in toto al Piemonte (Ospedale Molinette di Torino). Di seguito i dati forniti dalle singole regioni:

- **Trentino:** 2 centri (Merano collegato a Bolzano e Rovereto collegato al centro del Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna);

Tabella 1. Adesione al percorso diagnostico per macro-aree.

	Nord	Centro	Sud
Centri partecipanti	48	18	35
Centri senza percorso diagnostico	15	2	15
Centri con percorso diagnostico	33	16	20
Centri che effettuano esami preliminari al cateterismo destro	29	12	16
Centri che effettuano anche il cateterismo destro e test di reattività vascolare in sede	20	7	9
Centri prescrittori di farmaci specifici non per via endovenosa	22	9	16
Centri prescrittori di farmaci specifici anche per via endovenosa	8	3	3
Centri attivi con >50 pazienti	0	0	0
Centri attivi con <50 - >20 pazienti	4	3	3
Centri attivi con ≤ 20 pazienti	18	9	11

DIAGNOSI E TERAPIA DELLA IAP IN ITALIA: INCIPIT2

- **Veneto:** 4 centri, di cui 2 hanno dichiarato di non avere un gruppo dedicato alla patologia e 2 centri attivi: l'Università di Verona che si riferisce al Centro del Policlinico San Matteo di Pavia e il centro di Treviso collegato ai Policlinici S. Orsola-Malpighi di Bologna e Umberto I di Roma;
- **Piemonte:** 9 centri, di cui 2 sono autonomi e sono localizzati a Torino presso la Città della Scienza e della Salute, ad essi fanno riferimento in toto altri 2 centri; 3 hanno dichiarato di non occuparsi di ipertensione polmonare e di inviare ad altro centro della regione o fuori regione; 1 centro ha dichiarato di avere un team di due cardiologi interessati alla patologia; infine, 1 centro ha dichiarato di avere un singolo medico dedicato che invia i pazienti sospetti al Policlinico San Matteo di Pavia; dei 9 centri piemontesi, 4 inviano pazienti al Policlinico San Matteo di Pavia, 1 al Policlinico Umberto I di Roma;
- **Emilia Romagna:** 5 centri che fanno riferimento al centro Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna, al quale afferiscono pazienti provenienti da Trentino, Veneto, Toscana, Umbria, Molise, Lazio, Campania, Calabria;
- **Lombardia:** 27 centri, di cui 4 autonomi (Como, Niguarda Ca' Granda a Milano, Brescia, Ospedale San Gerardo di Monza); questi centri costituiscono, a loro volta, riferimento per i centri più periferici (al Niguarda Ca' Granda si rivolgono 3 centri, altri 3 a un centro di Milano non definito, all'Ospedale San Gerardo di Monza 3 centri, 1 a Como); vi sono poi 2 centri che si rivolgono in toto al Policlinico San Matteo di Pavia, mentre altri 9 centri chiedono allo stesso Policlinico San Matteo di Pavia di fare da supervisore, 1 centro si rivolge in toto all'Ospedale Molinette di Torino, 2 centri al Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna. Al centro Policlinico San Matteo di Pavia fanno riferimento centri dal Veneto, dal Piemonte e dalla Puglia;
- **Marche:** 1 centro che ha riferito di rivolgersi all'Ospedale Le Torrette di Ancona sia per il cateterismo, sia per la prescrizione farmacologica. Di Ancona, quindi, si hanno notizie indirette;
- **Sardegna:** 2 centri, di cui quello di Alghero ha dichiarato di non avere un gruppo di lavoro e/o un singolo medico dedicato mentre il centro di Nuoro ha dichiarato di essere organizzato in gruppo e collegato al centro del Policlinico Umberto I di Roma;
- **Umbria:** 2 centri, quello di Foligno collegato con il centro universitario di Bologna e quello di Terni organizzato autonomamente in gruppo;
- **Toscana:** 4 centri, di cui 2 hanno dichiarato di far riferimento a ospedali intra-regione (AOU Careggi) e 2 hanno dichiarato di essere collegati al Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna;
- **Lazio:** 7 centri, di cui 1 ha dichiarato di non avere un team dedicato alla patologia, 2 centri periferici si riferiscono in toto al centro del Policlinico Umberto I di Roma, 2 centri si riferiscono ad altro ospedale della capitale per effettuare il cateterismo destro; infine, vi sono 2 centri autonomi in tutto il percorso diagnostico-terapeutico che fanno comunque riferimento al Policlinico Umberto I sia il S. Andrea, sia il S. Camillo-Forlanini, inoltre, al Policlinico Umberto I pervengono pazienti provenienti dalle seguenti regioni: Veneto, Piemonte, Sardegna, Calabria.
- al Sud, esistono regioni che hanno risposto come centri unici che arruolano autonomamente pazienti non essendo collegati ad alcun centro di riferimento (*Basilicata*);
- **Molise:** 2 centri, quello di Teramo, collegato al Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna anche per il cateterismo e quello di Termoli organizzato in gruppo, non collegato ad altro centro, segue 21 pazienti;
- **Campania:** 13 centri, di cui 2 hanno dichiarato di non avere alcuno che si occupa del problema, 3 centri fanno riferimento in toto all'Ospedale Monaldi di Napoli, 3 centri fanno riferimento all'Ospedale Monaldi per il cateterismo destro, 5 centri sono autonomi e comunque collegati all'Ospedale Monaldi;
- **Puglia:** 6 centri, di cui 3 hanno dichiarato di non occuparsi della patologia e di inviare i pazienti ad altri centri della regione; 1 centro ha dichiarato di essere organizzato in gruppo e autonomamente; 1 centro, organizzato in gruppo, ha dichiarato di essere collegato a Bari e al centro universitario di Bologna. Il centro di Bari è organizzato in team e ad esso convergono i pazienti dagli altri centri della regione, inoltre è collegato al centro del Policlinico San Matteo di Pavia;
- **Calabria:** 6 centri, di cui 1 ha dichiarato di non avere un gruppo dedicato alla patologia, 1 è collegato ad altro centro regionale, 2 hanno dichiarato di essere autonomi e, infine, gli ultimi 2 sono collegati: 1 al Policlinico Umberto I di Roma, 1 al Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna;
- **Sicilia:** 9 centri, di cui 2 hanno dichiarato di non occuparsi della patologia; 1 centro periferico fa riferimento in toto all'Azienda Ospedaliera Umberto I di Siracusa; 3 centri afferenti alla provincia di Enna e Catania fanno riferimento in toto all'Ospedale Ferrarotto di Catania; infine, 2 centri: 1 di Trapani e 1 di Palermo fanno completamente riferimento all'ISMETT di Palermo. Un ulteriore centro di Palermo ha dichiarato di essere autonomo e di seguire 5 pazienti.

Quindi, per ciò che riguarda il quadro attuale dell'organizzazione sul territorio italiano in base alla nostra indagine, possiamo affermare quanto segue: la Basilicata ha risposto con un unico centro che ha dichiarato di essere organizzato in maniera autonoma. L'unico centro marchigiano ha dichiarato di riferirsi sia per il cateterismo sia per la prescrizione ad Ancona. Vi sono alcune regioni i cui centri partecipanti hanno dichiarato in parte di essere organizzati in gruppi autonomi, in parte di fare riferimento a gruppi di lavoro fuori regione (Trentino, Veneto, Sardegna, Umbria, Puglia, Molise, Calabria). Esistono poi alcune regioni che hanno mostrato di avere una rete interna strutturata intorno a un centro di riferimento regionale, in qualche caso collegato con ulteriore centro di riferimento nazionale (Piemonte, Toscana, Campania, Sicilia). Infine, in tre regioni d'Italia non solo esiste un'ottima rete regionale ma i rispettivi centri di riferimento attraggono pazienti da fuori regione (Lombardia, Emilia Romagna, Lazio).

DISCUSSIONE

L'indagine conoscitiva si presta ad alcune considerazioni. Innanzitutto, l'Area Malattia del Circolo Polmonare ANMCO e, in particolare, il Comitato di Coordinamento Nazionale hanno registrato l'adesione all'iniziativa da parte di circa l'11% delle Cardiologie distribuite su tutto il territorio nazionale: 101/923 Cardiologie italiane (vedi Appendice) sicuramente non poche per una patologia rara.

L'estrema semplicità della metodologia di raccolta e d'invio delle informazioni richieste ha consentito che la percentuale di

correttezza dei dati raccolti, a una verifica di qualità, raggiungesse il 98% del totale.

La considerazione iniziale che ci ha indotto a promuovere l'indagine è che la IAP è una condizione clinica rara e come tale pone dei problemi: scarsa conoscenza capillare della patologia sul territorio, disomogenea disponibilità tecnologica in rapporto alle diverse aree geografiche, potenziale disuguaglianza tra i cittadini in termini di accesso ai servizi, alle cure, ai farmaci sul territorio nazionale con possibili ricadute sulla sopravvivenza⁹.

Il tipo di patologia richiede adeguate competenze scientifiche, elevato grado di professionalità e di organizzazione; d'altro canto, le guida europee, ormai datate, stabiliscono quali debbano essere le caratteristiche di un centro di riferimento: 1) presenza di un team multidisciplinare; 2) collegamento con altri servizi, per esempio centri di cardiocirurgia e/o di trapianti; 3) almeno 50 pazienti con IAP, ipertensione polmonare tromboembolica cronica, due nuove diagnosi al mese; 4) esecuzione di almeno 20 procedure di cateterismo destro per la diagnosi di IAP; 5) partecipazione a studi clinici di fase II-III¹⁰.

Stante la definizione di "centro di riferimento", l'organizzazione interna varia nei diversi paesi europei¹¹. Mentre abbiamo alcune notizie su altri paesi europei attraverso registri nazionali, mancano in Italia informazioni relative all'organizzazione di un eventuale percorso condiviso per la diagnosi e la terapia della IAP. I quesiti posti e i risultati ottenuti ci consentono di esprimere considerazioni in merito alla costituzione di gruppi di lavoro, all'utilizzo di risorse per il cateterismo destro con test di reattività vascolare, alla prescrizione di farmaci specifici, all'eventuale organizzazione in rete di centri interessati al problema.

I dati raccolti confermano l'interesse dei cardiologi italiani verso una condizione clinica rara gravata da elevata mortalità a breve termine e la mobilitazione di competenze multidisciplinari. L'indagine consente di rilevare un'estrema eterogeneità organizzativa. In particolare, si evince che il percorso decisionale, che dalla condizione fisiopatologica "ipertensione sistolica polmonare" stimata all'ecocardiografia conduce alla diagnosi di certezza di IAP, è profondamente diverso da regione a regione e, nella stessa regione, da ospedale a ospedale: cambiano gli specialisti in campo, cambiano le risorse potenzialmente impiegate, differenti sono i risultati.

Dei 32 centri che hanno dichiarato di non avere alcuna organizzazione, 23 inviano comunque i pazienti con sospetto clinico a centri di riferimento intra-regionali o fuori regione mostrando, in tal modo, di essere orientati verso la diagnosi della patologia.

In 33 casi sono impegnati isolati specialisti; in 36 casi sono presenti team dedicati, costituiti prevalentemente da cardiologi, in minor misura da pneumologi, solo in qualche caso da reumatologi e internisti; in nessun centro è coinvolta la figura dello psicologo.

Alcuni centri effettuano solo uno screening inviando i casi sospetti a centri di riferimento in regione o fuori regione per il cateterismo destro e l'eventuale prescrizione di farmaci; ben 57/69 centri effettuano l'intero l'iter diagnostico preliminare al cateterismo destro, alcuni di essi eseguono test di reattività vascolare in sede. Colpisce che i centri con la possibilità di effettuare test all'ossido nitrico siano concentrati al Nord. In alcune regioni, i centri periferici, dopo aver inviato i propri pazienti ad altro centro per effettuare il cateterismo destro con test di reattività vascolare, riprendono a seguirli in via ambulatoriale suc-

cessivamente nella fase prescrittiva. Sorprende come 5 centri abbiano dichiarato di prescrivere farmaci specifici per la IAP senza effettuare preliminarmente il cateterismo destro con test di reattività vascolare. Il cateterismo destro è ritenuto indispensabile per confermare la diagnosi di IAP⁶ o per escluderla se la pressione capillare polmonare è >15 mmHg, e per effettuare, quindi, diagnosi differenziale con le forme di ipertensione polmonare post-capillare da scompenso cardiaco sinistro; per esempio con la forma a frazione di eiezione conservata da disfunzione diastolica, consente altresì di definire la severità della compromissione emodinamica in corso di IAP, di effettuare test di vasoreattività polmonare che, se positivo, consente di instaurare la terapia a base di farmaci calcioantagonisti¹²; senza considerare l'effetto deleterio che può derivare dall'utilizzo di farmaci specifici laddove non vi fosse la corretta indicazione per la IAP¹³⁻¹⁵.

Eterogenea è anche la figura del medico prescrittore: in alcune regioni viene riportato che la prescrivibilità è solo a carico dei cardiologi (Emilia Romagna, Umbria, Marche, Basilicata, Puglia, Sicilia), in altre è comunque prevalentemente a carico dei cardiologi (Piemonte, Lombardia, Toscana, Sardegna, Lazio), in altre è equamente distribuita a carico di cardiologi, pneumologi, reumatologi. Inoltre, solo 14 centri prescrivono epoprostenolo endovena e, quindi, sono in grado di seguire i pazienti più gravi; per il resto, data la difficoltà della gestione di tale terapia endovenosa, tutti gli altri centri inviano i pazienti, per i quali è ritenuta necessaria, ai centri di riferimento.

Se valutiamo i collegamenti tra gruppi di lavoro, abbiamo rilevato che esistono di fatto sul territorio nazionale 3 centri che non solo hanno costituito una rete intra-regionale ma "attraggono" pazienti da altre regioni; in particolare, il centro del Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna per la diagnosi e terapia dell'ipertensione polmonare riceve pazienti provenienti da tutta Italia; il centro del Policlinico S. Matteo di Pavia riceve ammalati provenienti dal Nord e il centro del Policlinico Umberto I di Roma riceve pazienti in prevalenza provenienti dal Centro-Sud.

Esistono poi centri che di fatto hanno creato reti regionali come il Monaldi a Napoli, il Molinette a Torino, il Ferrarotto a Catania, l'ISMETT a Palermo, ed altri centri che stanno cercando di costituire reti intra-regionali.

Nel loro insieme i dati indicano la presenza sul territorio italiano sia di alcuni centri di riferimento nazionali, sia di alcuni centri di riferimento regionali. Si è calcolato che i centri che hanno partecipato hanno avuto in cura 561 pazienti con IAP nel corso del 2011, di cui 126 sfuggono ai centri di riferimento regionali e/o nazionali.

Se valutiamo i centri attivi per regione, nessuno segue più di 50 pazienti, quindi, nessuno dei centri partecipanti risponde al criterio di "centro di riferimento" definito dalle linee guida europee.

Siamo consapevoli dell'importanza della diagnosi precoce dei pazienti con IAP e del conseguente invio ai centri di riferimento¹⁶, dei possibili temibili effetti collaterali dei farmaci specifici per la IAP (edema polmonare, shock) e, in considerazione della disomogeneità organizzativa tra le regioni rilevata nel corso dell'indagine, pensiamo di articolare l'impegno futuro dell'Area Malattie del Circolo Polmonare ANMCO. Tale impegno sarà quello di intensificare la collaborazione con i centri di riferimento nazionali e regionali, in larga misura universitari, per facilitare lo screening delle popolazioni a rischio, stabilire il percorso, più adeguato possibile, per la diagnosi e la terapia della

DIAGNOSI E TERAPIA DELLA IAP IN ITALIA: INCIPIT2

IAP sul territorio nazionale, così da favorire la diagnosi precoce, l'applicazione corretta della terapia e lo sviluppo della ricerca nel settore. Tutto questo per garantire che i pazienti con tale patologia rara abbiano, su tutto il territorio nazionale, uguale garanzia di accesso alle cure.

Limiti dello studio

Il limite principale per l'analisi e l'interpretazione dei dati è riferibile alla modalità di raccolta delle informazioni consistente, nell'indagine conoscitiva, in un'autodichiarazione on-line da parte dei centri partecipanti. Inoltre, avendo partecipato di fatto tutti i centri periferici, abbiamo solo notizie indirette delle modalità di organizzazione dei centri di riferimento regionali e nazionali. Tuttavia, il metodo dell'indagine conoscitiva ci è sembrato rapido per poter avere una fotografia il più nitida possibile dell'attuale realtà italiana e fornire informazioni utili per migliorare la fase diagnostica e terapeutica dei pazienti con IAP.

RIASSUNTO

Razionale. L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una condizione clinica rara, caratterizzata da incremento delle resistenze vascolari polmonari e morte prematura. Indispensabile è attivare un percorso che porti dallo screening della condizione fisiopatologica "ipertensione polmonare" alla diagnosi di IAP, per cui esistono farmaci in grado di modificare la storia clinica. In letteratura, non abbiamo dati sull'organizzazione italiana e sull'integrazione periferica-centri di eccellenza.

Materiali e metodi. Per ottenere una mappa dell'attuale percorso diagnostico terapeutico della IAP in Italia, l'Area Malattie del Circolo Polmonare ANMCO ha proposto a 923 Cardiologie italiane, da dicembre 2012 a maggio 2013, un'indagine conoscitiva mediante la compilazione di un breve questionario on-line.

Risultati. Hanno compilato il questionario 101/923 centri: il 32% non ha alcuna organizzazione dedicata alla IAP, il 68% attua un percorso per la diagnosi di IAP, i cui due terzi collaborano con centri di riferimento sul territorio nazionale. Trentasei centri effettuano cateterismo destro con test di reattività vascolare (21 ossido nitrico, 8 adenosina, 5 epoprostenolo, 2 ossido nitrico o epoprostenolo). Sessantuno centri sono prescrittori: 33 effettuano cateterismo destro e test di reattività vascolare, 23 inviano i pazienti ad altro centro per il cateterismo destro, 5 non effettuano il cateterismo destro, solo 14 prescrivono prostanoidi per via endovenosa. Nel 2011 i centri partecipanti hanno seguito 561 pazienti con IAP; di questi, 126 si trovano in centri autonomi. Relativamente all'organizzazione in rete, in alcune regioni i centri partecipanti in parte sono autonomi nel percorso diagnostico, in parte fanno riferimento a gruppi fuori regione; in altre esiste una rete intra-regionale strutturata, e, in tre regioni, esiste una rete regionale i cui centri di riferimento attraggono pazienti anche da fuori regione.

Conclusioni. I risultati esprimono l'interesse delle Cardiologie italiane per un percorso per la diagnosi di IAP ed evidenziano un'eterogeneità organizzativa suggerendo la necessità di creare un percorso condiviso che migliori l'integrazione tra periferia e centri di eccellenza in una rete *Hub & Spoke* sul territorio nazionale.

Parole chiave. Cateterismo destro; Circolo polmonare; Ipertensione arteriosa polmonare.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano la segreteria delle Aree ANMCO per il lavoro di segreteria, l'Ing. Luigi Pignataro per la costituzione e la gestione del database.

APPENDICE**Elenco dei partecipanti all'indagine conoscitiva INCIPIT2 e relativi centri di appartenenza**

Alberto Altieri, Marco Sicuro, Ospedale Regionale U. Parini, Aosta; Gaetano Povoletto, Claudio Zolla, Bortolo Martini, Ospedale Unico Santorso, Vicenza; Gabriele Braggion, Francesco Bazzanini, Ospedale S. Maria degli Angeli, Adria; Alessandra Benetton, Fabio Chirillo, Zoran Olivari, Ospedale S. Maria di Ca' Foncello, Treviso; Daniele Prati, Giorgio Golia, Corrado Vassanelli, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; Elisa Morra, Paulmichl Rupert, Ospedale Franz Tappeiner, Merano; Gian Paolo Brosio, Domenico Catanzariti, Ospedale S. Maria del Carmine, Rovereto (TN); Chiara Forgione, Marco Campana, Claudio Cuccia, Fondazione Poliambulanza, Brescia; Chiara Colombo, Maurizio Turiel, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano; Amedeo Bongarzone, Marco Bernasconi, Ospedale S. Carlo Borromeo, Milano; Gabriele Vignati, Cardiologia Pediatrica, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda; Milano; Domenico Cuzzucra, Alberto Alberzoni, Azienda Ospedaliera Desio e Vimercate, Presidio di Giussano Carate; Luciamaria Donato, Marco Giussani, Silvana Scarpini, Azienda Ospedaliera Melegnano; Ercole Poma, Andrea Macchi, Ospedale di Busto Arsizio; Corinna Inserra, Stefano De Servi, Ospedale di Legnano; Francesco Santoro, Roberto Pedretti, Fondazione S. Maugeri, Tradate; Giorgio Bartesaghi, Alessandro Politi, Ospedale Moriggia, Pelascini di Gravedona; Chiara Minoia, Salvatore Ivan Caico, Pierluigi Guidali, Ospedale S. Antonio Abate, Gallarate; Giovan Battista Antongiovanni, Maurizio Tespili, Ospedale Bolognini, Bergamo; Maria Sole Pisati, Giovanni Q. Villani, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza; Walter Serra, Claudio Reverbieri, Diego Ardisino, Ospedale Universitario di Parma; Salvatore Biasi, Macca Giuseppe, Clinica S. Carlo, Paderno Dugnano; Sarah Dogliani, Angela Tempesta, Stefano Maggiolini, Ospedale S. Leopoldo Mandic, Merate; Anna Frisinghelli, Marco Danilo Veniani, A.O. G. Salvini, Passirana di Rho; Mauro Bigliardi, Maria Cristiana Brunazzi, Ospedale Pieve di Coriano, Mantova; Elisabetta Colombi, Cesare Guasconi, Ospedale Civico di Codogno, Lodi; Anna Alice Mazzola, Romano Seregini, Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano; Carla Scotti, Amerigo Giordano, Fondazione S. Maugeri, Lumezzane; Maria Teresa Catanzaro, Fabio Locati, Ospedale di Santa Corona, Garbagnate Milanese; Antonella Moreo, Cristina Giannattasio, Cardio 4, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; Rosanna Jemoli, Fabrizio Comolli, Carlo Campana, Ospedale S. Anna, S. Fermo della Battaglia; Patrizia Piotti, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; Antonella Vincenzi, Giuseppe Trocino, Felice Achilli, Ospedale S. Gerardo, Monza; Ferdinando Candilio, Gabriele Iraghi, Ospedale G. Castelli, Verbania; Ermanno Eleuteri, Pantaleo Giannuzzi, Pier Luigi Temporelli, Fondazione S. Maugeri, Veruno; Lorena Ferrarotti, Paolo Marino, AOU Maggiore della Carità, Novara (NO); Alfredo Pizzuti, Maria Rosa Conte, A.O. Ordine Mauriziano, Torino; Andrea Nejrotti, Giulio Fiasconaro, Ospedale Martini, Torino; Pier Luigi Sbarra, Mario Giorgi, Sebastiano Marra, Cardio 2, A.O. Città della Scienza e della Salute, Torino; Walter Grosso Marra, Mara Morello, Fiorenzo Gaita, Cardio 1, A.O. Città della Scienza e della Salute, Torino; Alessandro Bonzano, Piero Frenu, IRCCS di Candiolo; Franco Tarro Genta, Fondazione S. Maugeri, Presidio Maior, Torino; Elisa Gardini, Donatella Ferrini, Donatella Galvani, Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì; Enri Leci, Ciro Accietto, Francesco Melandri, Ospedale di Sassuolo; Paolo Vasini, Alessandro Navazio, Ospedale di Guastalla; Milva Gobbi, Fernanda Tommasini, Stefano Della Casa Casalgrande, Ospedale Civile Umberto I, Lugo; Massimo Cerulli, Ospedale Accreditato Villa Pineta, Modena; Maria Grazia Cherchi, Vittorio Franceschino, Ospedale Civile di Alghero; Elia Carai, Gavino Casu, Ospedale S. Francesco, Nuoro; Paolo Chiochi, Federico Patriarchi, Ospedale di Foligno; Daniela Bovelli, Enrico Boschetti, Azienda Ospedale-Università, Terni; Anna Monopoli, Maria Luisa Gianfaldoni, Andrea Zipoli, Ospedale S. Giuseppe, Empoli; Anna Maria Traini, Francesco Bellandi, Ospe-

dale Misericordia e Dolce, Prato; Roberto Tarducci, Ospedale San Sepolcro, Arezzo; Leonardo Bolognese, Ospedale San Donato, Arezzo; Roberto Favilli, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena; Donatella Fabiani, Cosimo Napoletano, Ospedale G. Mazzeni, Teramo; Emilio Musacchio, Ospedale di S. Timoteo, Campobasso; Carlo Alberto Capparuccia, Roberto Antonicelli, INRCA, Ancona; Paola Rossi, Salvatore Toscano, Ospedale L. Parodi Delfino, Colferro; Paolo Midi, Giuseppe Pajes, Ospedale S. Giuseppe, Roma; Carlo Peraldo Neja, Paolo Azzolini, Ospedale S. Giovanni Calibita, Roma; Antonella Romaniello, Massimo Ciavarella, Massimo Volpe, Ospedale S. Andrea, Roma; Stefano Curti, Augusto Lacchè, Cardiologia Riabilitativa e Preventiva, A.O. S. Camillo-Forlanini, Roma; Fabio Maramao, Francesco Rulli, Regina Elena National Cancer Institute, Roma; Maria Paola Cicini, Domenico Cartoni, Pietro Tanzi, Cardiologia 3, A.O. S. Camillo-Forlanini, Roma; Italo De Tommaso, Antonio Lopizzo, Azienda Ospedaliera Regionale S. Carlo, Potenza; Giovanni Esposito, Mariangela Losi, Bruno Trimarco, Università "Federico II", Napoli; Vincenzo de Rosa, Presidio Ospedaliero di Marcanise, Caserta; Marco Carbonella, Tommaso di Napoli, Ospedale SS. Maria della Speranza, Battipaglia; Giancarlo Longobardi, Antonio Nicolino, Fondazione S. Maugeri, Telese Terme; Sergio Tassinario, Sergio Lucà, Ospedale S. Maria del Popolo degli Incurabili, Napoli; Giancarlo Vitagliano, Osvaldo Silvestri, A.O. Cardarelli, Napoli; Francesco Ferrara, Eduardo Bossone, Ospedale di Cava dei Tirreni, A.O.U. di Salerno; Gerardo Angelo Ciampa, Giuseppe Miele, Marino Scherillo, A.O. G. Rummo, Benevento; Lucia Soriente, Vincenzo Paolillo, Francesco Silvestri, Ospedale S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; Gianluca Iannuzzi, Antonio Nicolino, Fondazione S. Maugeri, Benevento;

Giuseppe Di Maso, Vincenzo Capuano, Ospedale G. Fucito, Mercato S. Severino; Marco Pascotto, Raffaele Sanguolo, Ospedale Fatebenefratelli, Napoli; Iolanda Enea, Franco Mascia, AORN S. Anna e S. Sebastiano, Caserta; Francesco Loliva, Lorenzo Cerasino, Medicina, Ospedale Umberto I, Fasanò; Giuseppe Galgano, Tommaso Langialonga, Ospedale Generale Regionale Francesco Miulli, Bari; Clemente Salerno, Ospedale S. Cesario, Lecce; Lucia Casalino, Francesco Cocco, Ospedale Marianna Giannuzzi, Manduria; Nicola D'Amato, Carlo D'Agostino, A.O. Venere, Bari; Giuseppe Diaferia, Michele Izzi, Ospedale Civile Caduti in Guerra, Canosa di Puglia; Maria Paola Pellegrini, Franco Corrado, Giovanni Bisignani, Ospedale Ferrari, Castrovillari; Emma Ida Multari, Michele Musolino, Ospedale Civile di Locri; Francesco Pasquale Cariello, Giorgio Ventura, Casa di Cura di Tricarico Rosano; Maria Teresa Cacciola, Giuseppe Ielasi, Cardiologia Interventistica, Ospedale Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria; Francesco Antonio Benedetto, Carmelo Massimiliano Rao, Cardiologia Riabilitativa, Ospedale Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria; Mario Chiatto, Salvatore Mazza, Ospedale Mariano Santo, Cosenza; Rosanna Zito, Maria Floridia, Mauro Bellasai, Casa di Cura La Maddalena, Palermo; Michele Moncada, Salvatore Arcidiacono, Ospedale Civile di Lentini; Giuseppe Manca, Paolo Costa, Corrado Dell'Ali, Presidio Ospedaliero G. Di Maria, Avola; Antonella Ragusa, Carmelo Maugeri, Rocco Romeo, Ospedale di Giarre; Stefania Grasso, Calogero Vasco, A.O. Umberto I, Enna; Andrea Guarneri, Nicola Adragna, Maria Eleonora Hospital, Palermo; Alfonso Puzzo, IRRCS Oasi Maria SS., Troina; Salvatore Virzi, Casa di Cura Regina Pacis, S. Cataldo; Gaspare Rubino, Giuseppe Pellegrino, Ospedale Paolo Borsellino, Marsala.

BIBLIOGRAFIA

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-9.
2. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart A. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-9.
3. Humbert M, Sitbon O, Chataut A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
4. Brown LM, Chen H, Halpern S, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest* 2011;140:19-26.
5. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394-403.
6. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30:2493-537.
7. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gombert-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J* 2007;30:1103-10.
8. Enea I, Ghio S, Bongarzone A, et al. Alterazioni ecocardiografiche suggestive di ipertensione polmonare nei laboratori italiani di ultrasonografia. Dati epidemiologici dallo studio INCIPIT (INCidenza di Iipertensione Polmonare nei laboratori Italiani di ultrasonografia). *G Ital Cardiol* 2010;11:402-7.
9. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev* 2012; 21:8-18.
10. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart* 2008;94(Suppl 1): i1-41.
11. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al.; French Pulmonary Arterial Hypertension Network. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;36:549-55.
12. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
13. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44-54.
14. Packer M, McMurray J, Massie BM, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 2005;11:12-20.
15. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002;85:195-7.
16. Deano RC, Glassner-Kolmin C, Rubenfire M, et al. Referral of patients with pulmonary hypertension diagnoses to tertiary pulmonary hypertension centers: the multicenter RePherral study. *JAMA Intern Med* 2013;173:887-93.