

Approccio multidisciplinare all'Ipertensione Arteriosa Polmonare

Milano

venerdì 19 novembre 2010

Sala Borromeo - Centro Congressi Palazzo delle Stelline

Realizzato con un grant educazionale di
GlaxoSmithKline S.p.A.

L'approccio terapeutico al paziente con IPA: Come muoversi fra le varie opzioni terapeutiche

Sergio Harari

**U.O. di Pneumologia e UTIR
Servizio di Emodinamica e
Fisiopatologia Respiratoria**

Ospedale San Giuseppe - Milano

Riassumendo i dati degli studi pubblicati..

1. PAH

The prevalence of PAH ranges from 26 to 52 case per milion adults

Peacock et al., Eur Respir J 2007; 30:104–109

2. APAH-SSc

The prevalence of APAH-SSC ranges from 4.9 to 26.7 %

Koh et al., Br J Rheumatol 1996;35:989-993

Wigley et al., Arthritis & Rheumatism 2005; 52(7)2125-2132

3. APAH-CHD

Il 5-10% dei pazienti con CHD può sviluppare una PAH di grado variabile.

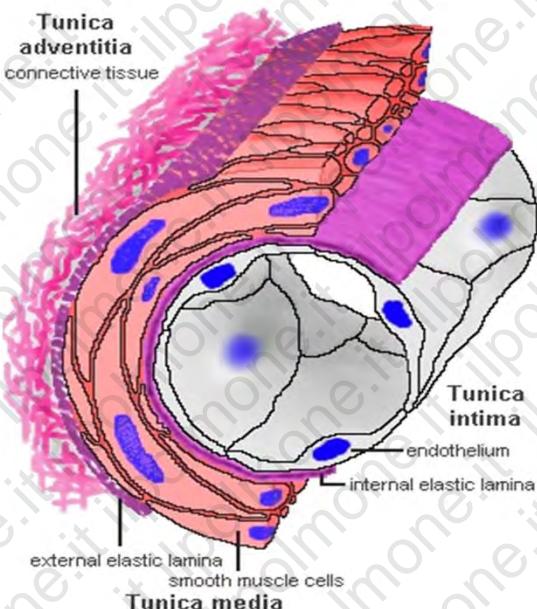
25-50% di questi sono affetti da Eisenmenger's syndrome

Galiè et al, Drugs 2008; 68(8):1049-1066

Ipertensione Arteriosa Polmonare: meccanismi etiopatogenetici

Introduzione: l'endotelio

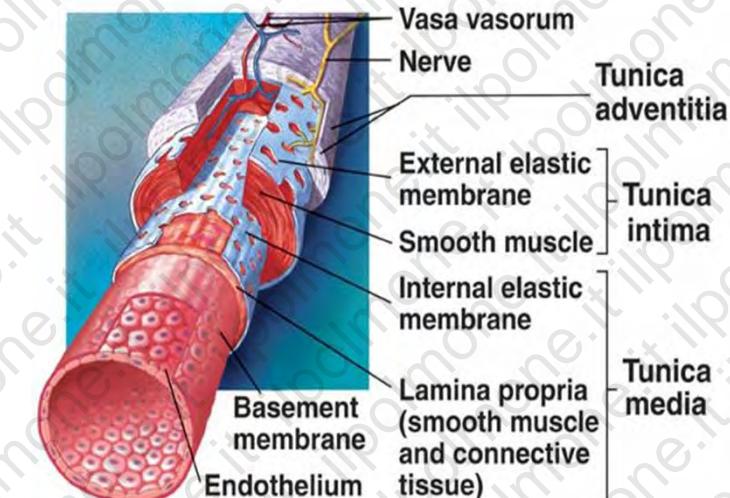
- L'endotelio vasale è un organo altamente specializzato e metabolicamente attivo



Infatti:

The endothelium provides a compatible interface to facilitate blood circulation, it inherently inhibits excessive platelet aggregation and leucocyte adhesion, and it produces a balance of vasoconstrictive and vasodilatory molecules that coordinate vascular tone and serve to inhibit extracellular matrix (ECM) deposition and prevent smooth muscle cell proliferation.

Abraham et al., Arthritis Res Ther 2007, 9(Suppl 2):S2

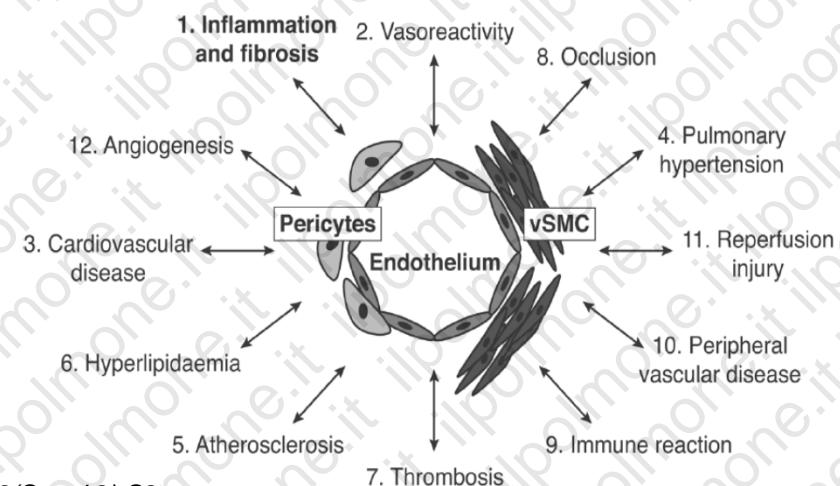


- La disfunzione endoteliale costituisce il denominatore comune di numerose patologie a carattere infiammatorio e fibrotiche

- La risposta dell'endotelio all'insulto patogeno di qualsivoglia natura può essere distinta in due fasi:

1. Rapida: modifica quantitativa degli effettori vascolari quali endotelina ET-1, prostaglandine (PDG), ossido nitrico (NO), fattore Von Willenbrand e attivatore tissutale del plasminogeno (tPA)

2. Lenta: comporterà una progressiva modifica della membrana basale, rilascio di molecole che intervengono nella cinetica cellulare delle cellule muscolari lisce, dei periciti e di altri elementi cellulari mesenchimali connessi con l'albero vasale; si incrementa, altresì, il deposito di matrice extracellulare.



Abraham et al., *Arthritis Res Ther* 2007, 9(Suppl 2):S2

PAH: meccanismi biochimici

PAH has a multifactorial pathobiology that involves various biochemical pathways and cell types.

Galiè et al., Eur heart J 2009; 30(20):2493-2537



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®



European Respiratory
Society

- **Fattori genetici:** mutazioni della linea germinale del gene che codifica per il recettore *bone morphogenetic protein receptor type II BMPR-2* (appartenente alla superfamiglia del TGF- β di tipo 2) sono state riscontrate nel 50-70% delle forme ereditarie di PAH e nel 10-30% delle forme idiopatiche.
Da segnalare, a latere, anche la mutazione activin-like kinase type 1 (ALK1) ed endoglinina (alterazioni geniche normalmente presenti nella teleangiectasia emorragica ereditaria)

Laneet al., Nat Genet 2000; 26:81–84.

Deng et al., Am J Hum Genet, 2000; 67:737–744.

Sztrymf Am J Respir Crit Care Med 2008; 177:1377– 83.

Rabinovitch J Clin Invest 2008; 118(7):2372-2379

Zhang et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2003; 285:L740–L754.

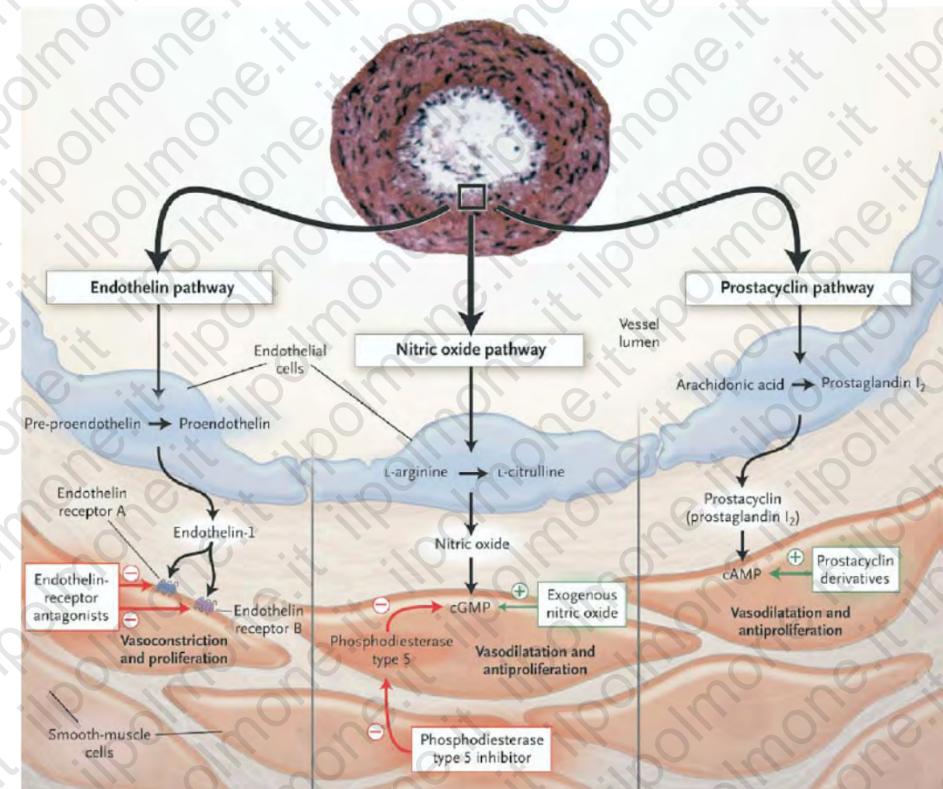
Rosenzweig et al. J Heart Lung Transplant 2008;27:668 –74.

Endothelial cell injury may be triggered by various mechanisms such as bacterial or viral infection, abnormal regulation of reactive oxygen species, hypoxia, turbulent blood flow and shear stress or environmental irritants. In autoimmune diseases, the presence of anti-endothelial cell antibodies may also contribute to endothelial cell injury and apoptosis.

Abraham et al., *Rheumatology* 2008;47:v23–v24

Endothelial dysfunction leads to chronically impaired production of vasodilator and antiproliferative agents such as NO and prostacyclin, along with overexpression of vasoconstrictor and proliferative substances such as thromboxane A2 and endothelin-1. Many of these abnormalities both elevate vascular tone and promote vascular remodelling by proliferative changes that involve several cell types, including endothelial and smooth muscle cells as well as fibroblasts

Galiè et al., *Eur Heart J* 2009; 30(20):2493-2537

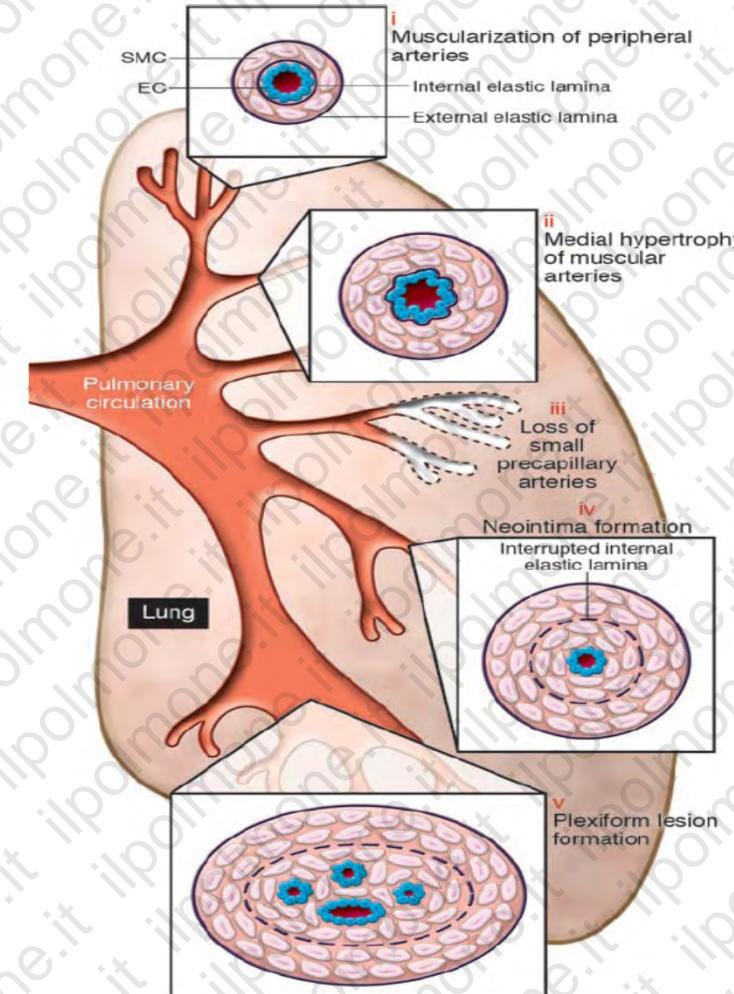


This ultimately results in vessel remodelling, with profound changes in cellular architecture

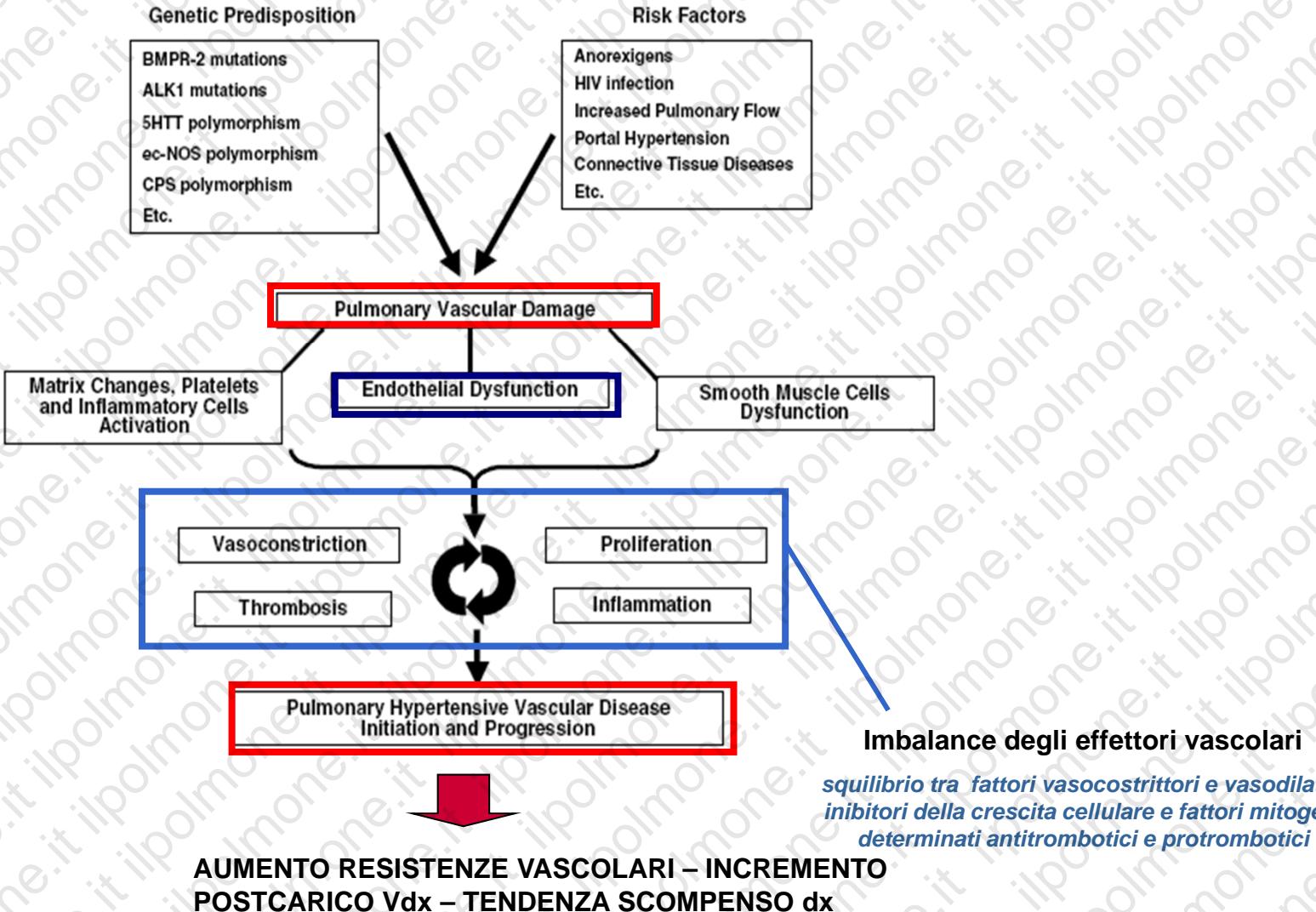
Pathobiology of PH.

Schema illustrating the different vascular abnormalities compared with normal pulmonary circulation, associated with PH.

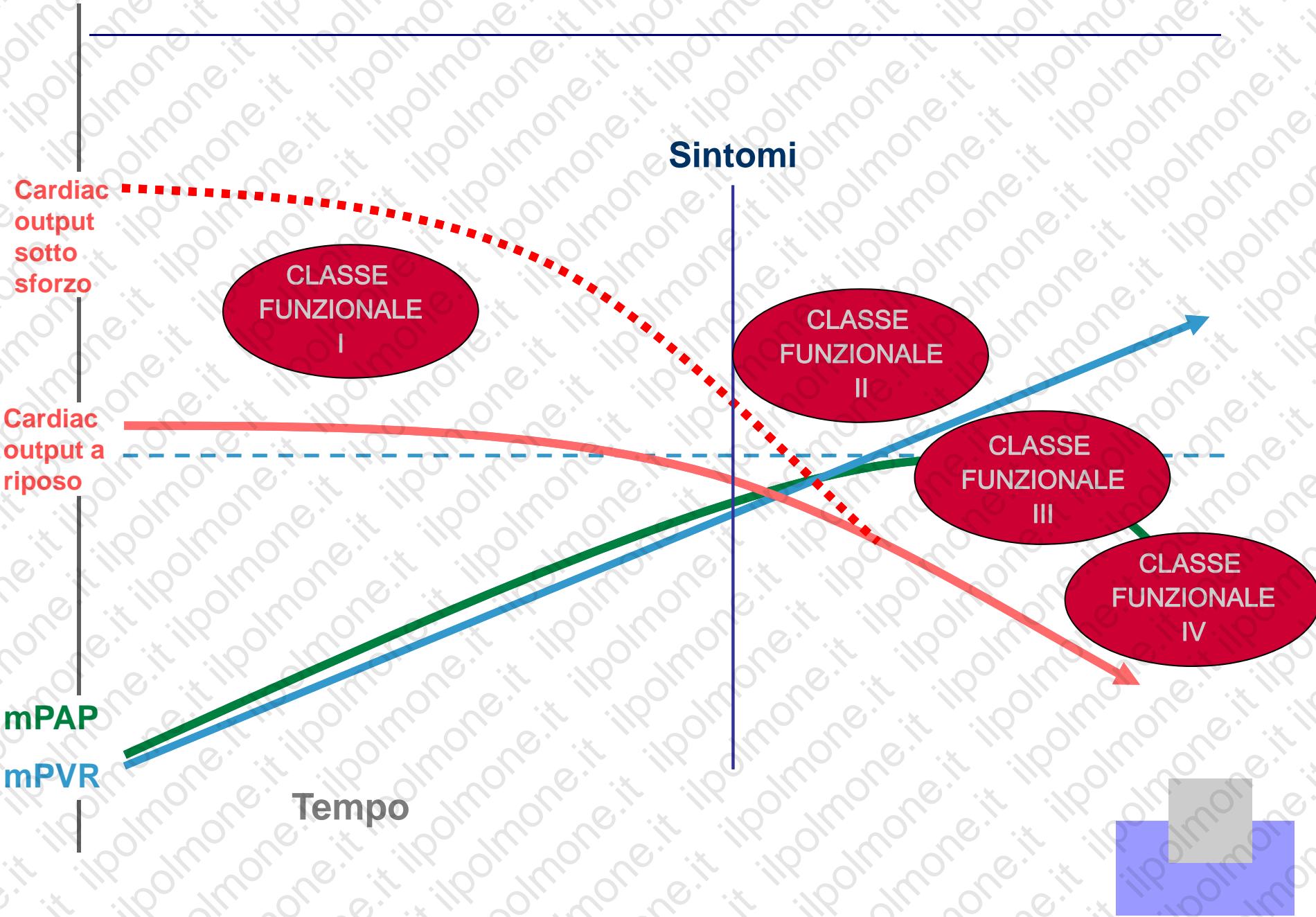
This schema depicts the abnormalities throughout the pulmonary circulation, including:
(i) abnormal muscularization of distal precapillary arteries,
(ii) medial hypertrophy (thickening) of large pulmonary muscular arteries,
(iii) loss of precapillary arteries,
(iv) neointimal formation that is particularly occlusive in vessels 100–500 µm,
(v) formation of plexiform lesions in these vessels.



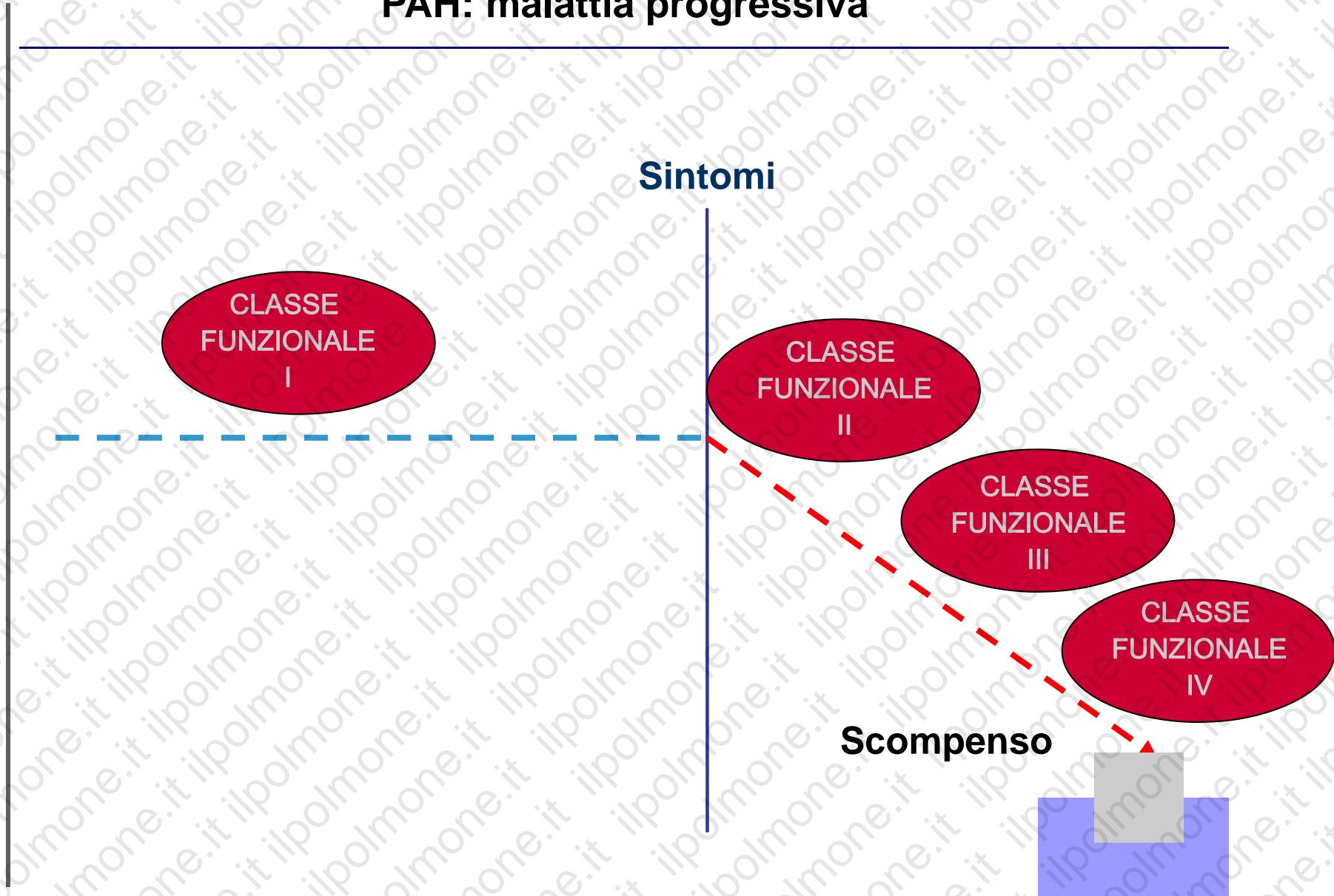
Rabinovitch J Clin Invest 2008; 118(7):2372-2379



PAH: malattia progressiva



PAH: malattia progressiva



Dalla PH alla PAH: algoritmo diagnostico

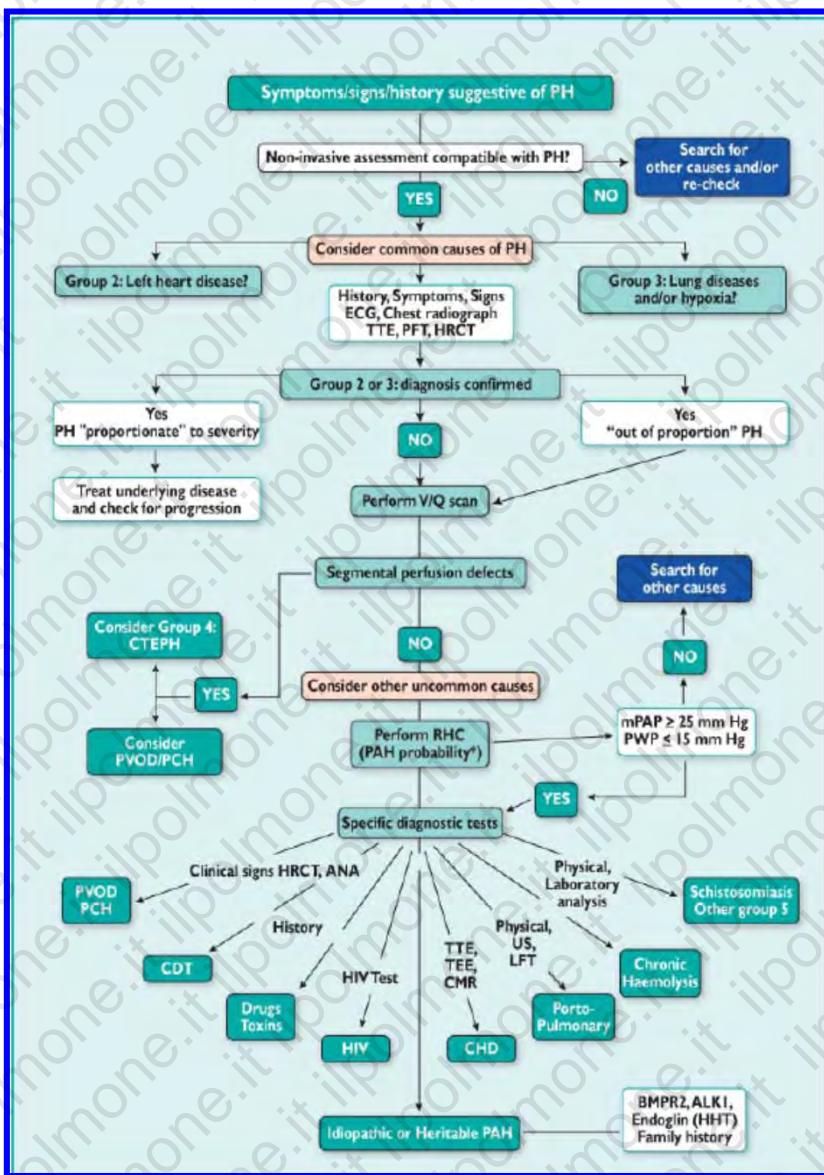
Pulmonary Hypertension (PH) is a haemodynamic and pathophysiological condition. PH can be found in multiple clinical conditions

ESC/ERS Guidelines Eur Heart J, 2009

**Pertanto:
l'osservazione di una ipertensione polmonare comporta la ricerca della malattia che l'ha determinata.**



PH: algoritmo diagnostico



La procedura diagnostica sarà finalizzata a:

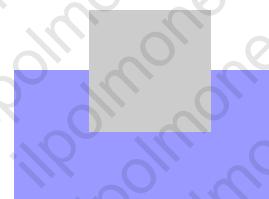
- **Definire il gruppo clinico**
- **Stabilire l'etiologia** (es. Gruppo 1: IPAH ovvero APAH individuare la patologia di base)
- **Individuare la classe funzionale**



EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

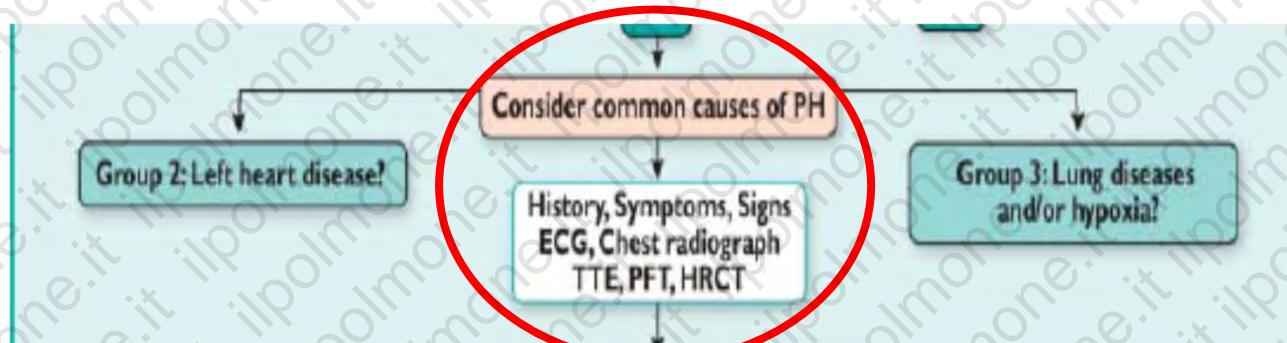


European Respiratory Society



PH: algoritmo diagnostico

1. In relazione all'epidemiologia considerare le cause più comuni di PH



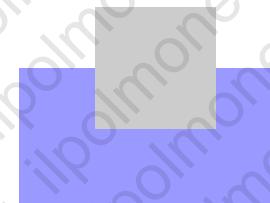
Arbitrary criteria ESC Task Force for
estimating the presence of PH
(Transthoracic echocardiography)

PH unlikely

Tricuspid regurgitation velocity <2.8 m/s PA systolic pressure<36 mmHg, and no additional echocardiographic variables suggestive of PH

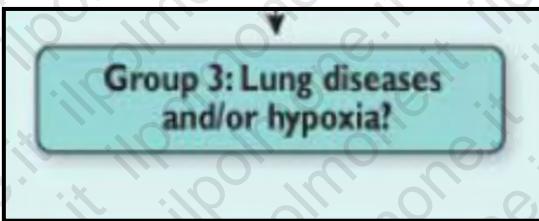
PH likely

Tricuspid regurgitation velocity >3.4 m/s PA systolic pressure>50 mmHg, with/without additional echocardiographic variables suggestive of PH



PH: algoritmo diagnostico

2. Proseguire nel percorso diagnostico

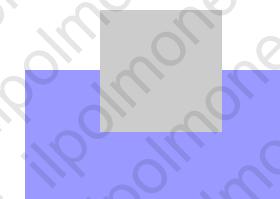


TC ad alta risoluzione

Prove di funzionalità respiratoria, emogasanalisi



Scintigrafia perfusionale: rimane la metodica di screening
di scelta



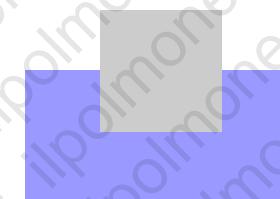
PH: algoritmo diagnostico

3. Diagnosi di PAH

La PAH -in sede di diagnosi differenziale- va presa in considerazione nei pazienti sintomatici ma con anamnesi e obiettività clinica negativa per patologie cardiovascolari o respiratorie

Cateterismo cardiaco destro

è necessario per confermare la diagnosi di Ipertensione Arteriosa Polmonare, inquadrare il paziente sotto il profilo emodinamico e per l'esecuzione del test di vasoreattività



PAH: test di vasoreattività

Vasoreactivity testing is indicated in patients with IPAH, heritable PAH and PAH associated with anorexigen use to detect patients who can be treated with high doses of calcium channel blockers (CCBs)

I pazienti “responders” avranno i seguenti parametri emodinamici:

- riduzione della PAP media ≥ 10 mmHg**
- valore di PAP media ≤ 40 mmHg**
- gittata cardiaca normale o incrementata**

Solo il 10% dei pazienti con IPAH evidenzia tali valori

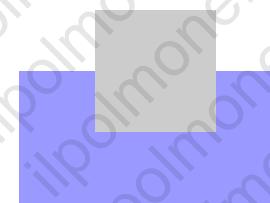
**True vasodilator responders have an excellent prognosis
with up to a 95% survival at 5 years**

ESC Guidelines Eur Heart J, 2009

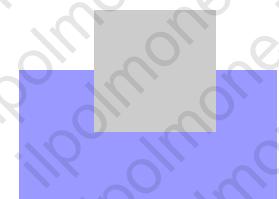
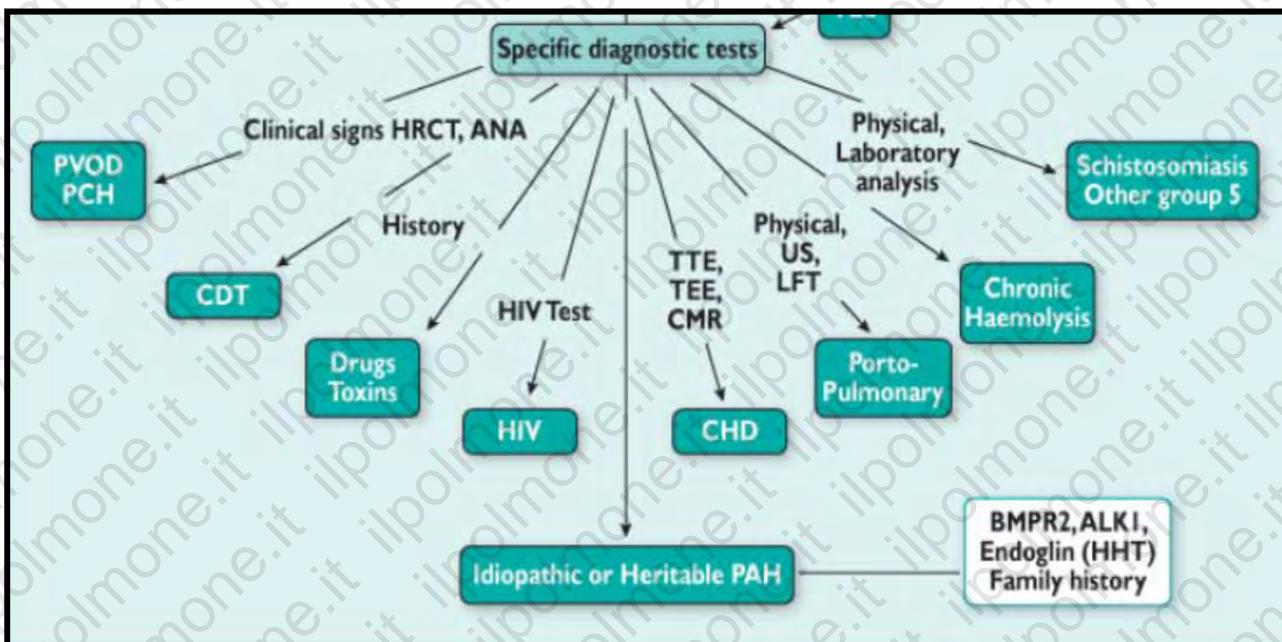
ACCF/AHA Expert Consensus Documents, Circulation 2009

Sitbon et al., Circulation 2005

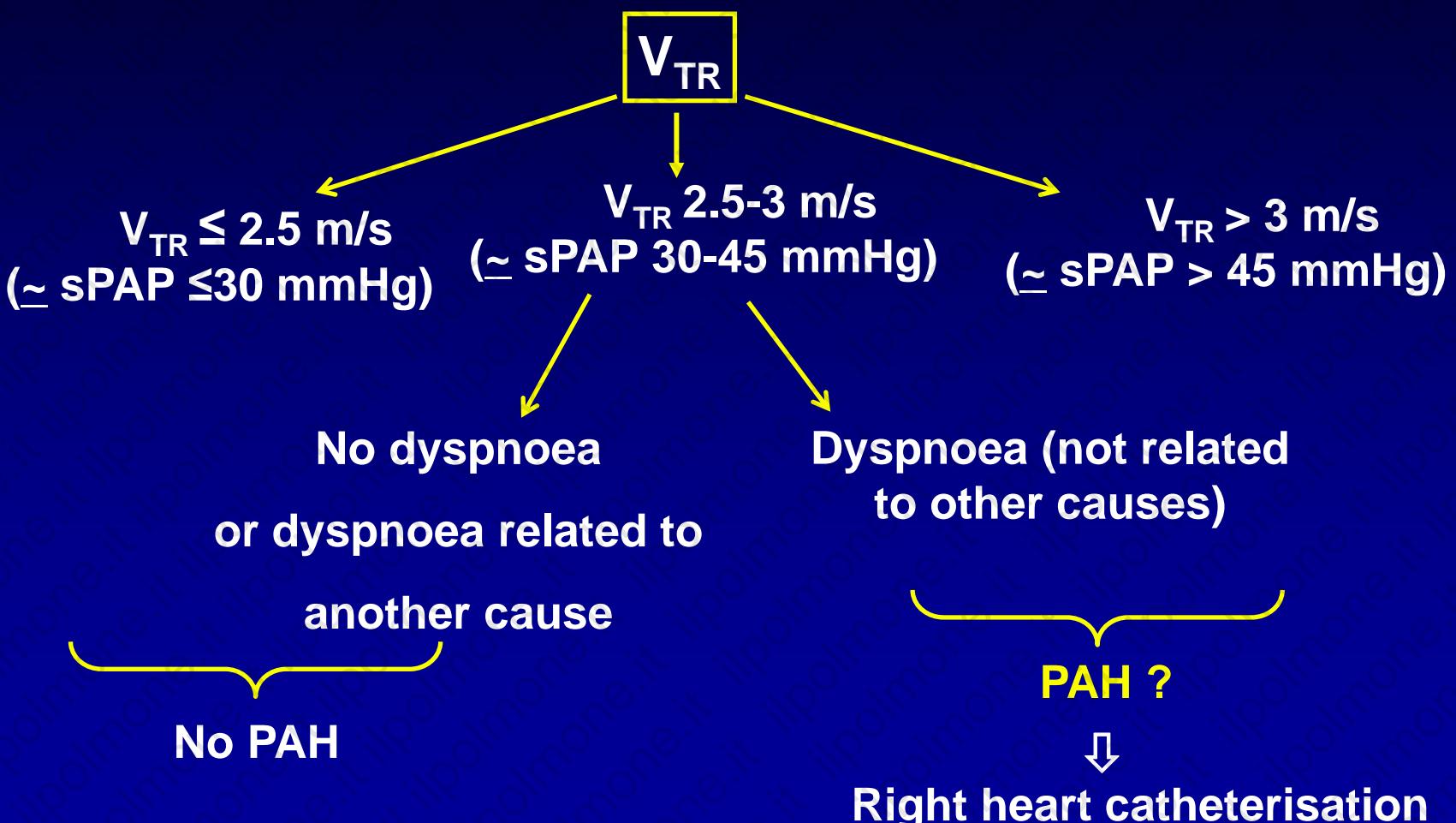
Rich et al., N Engl J Med, 1992



PAH: definire l'etologia



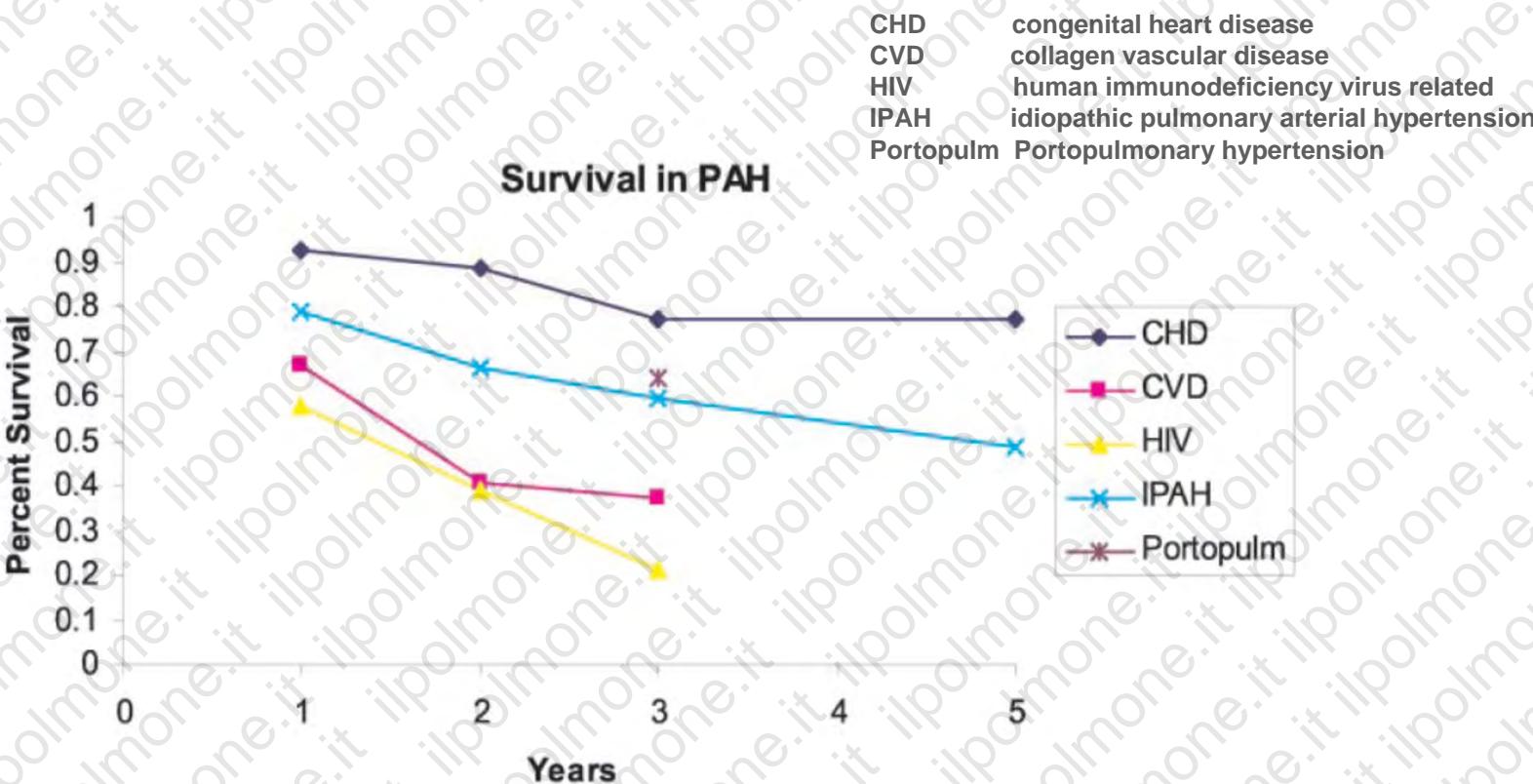
CARDIAC ECHO DOPPLER SCREENING FOR PAH IN SYSTEMIC SCLEROSIS



Hachulla et al. Arthritis Rheum 2005

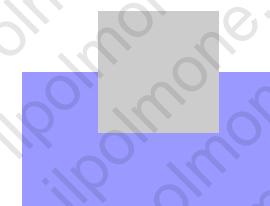
PAH: L'etiology influenza la prognosi

Infatti



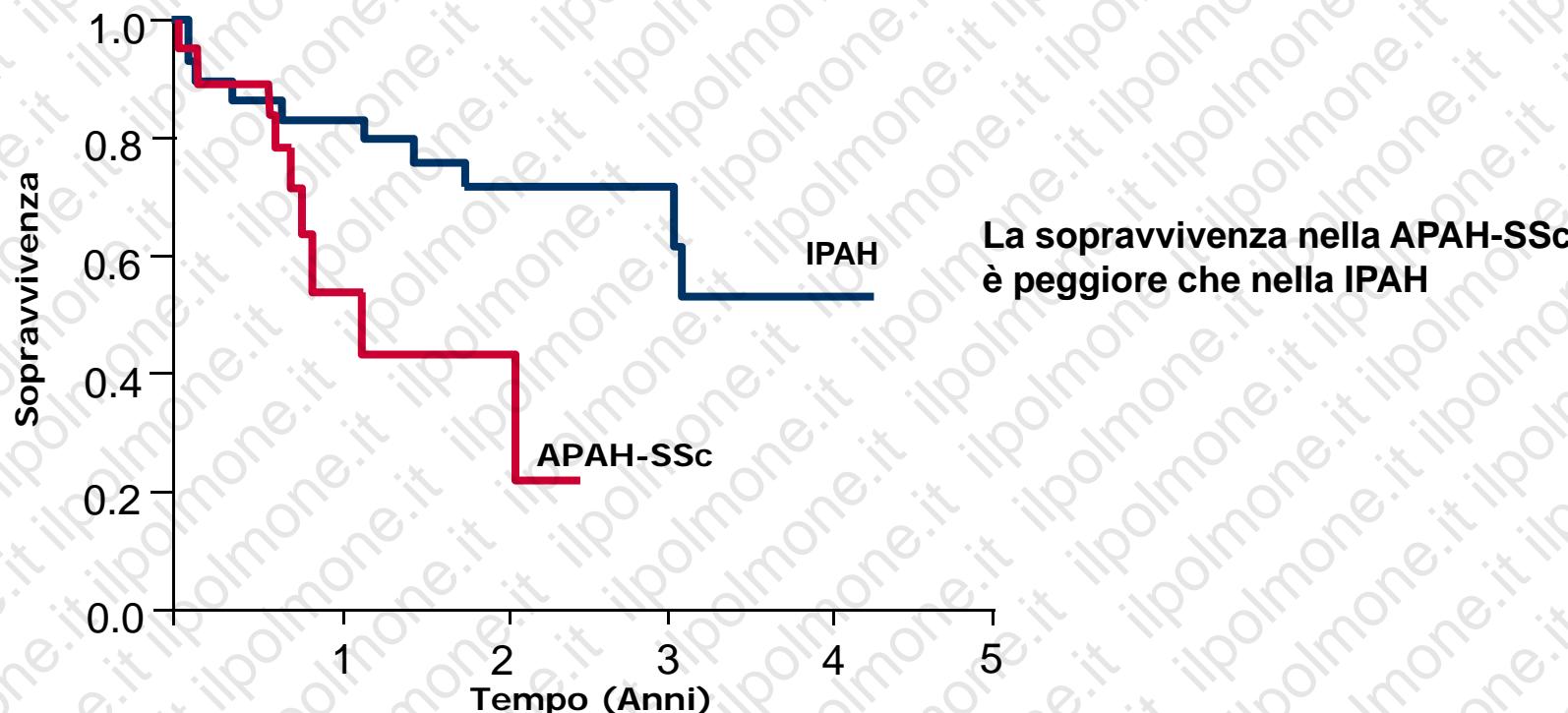
A differenti etiologie corrispondono
differenti percentuali di sopravvivenza

McLaughlin et al., Chest 2004; 126:78S-92S

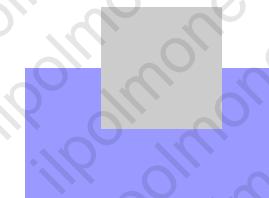


PAH: L'etiology influenza la prognosi

Nella Sclerosi Sistemica la PAH rappresenta una drammatica condizione



Kawut et al., Chest 2003; 123:344-50



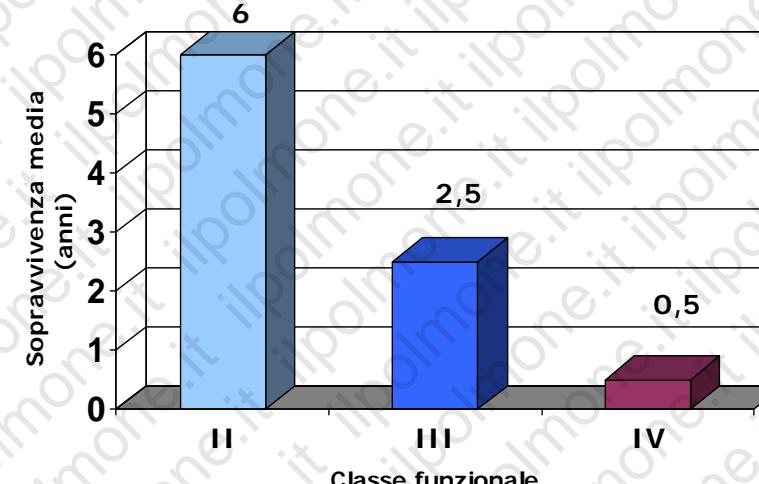
PAH: definire la severità del quadro clinico

The clinical assessment of the patient has a pivotal role in the choice of the initial treatment, the evaluation of the response to therapy, and the possible escalation of therapy if needed

ESC/ERS Guidelines Eur Heart J 2009

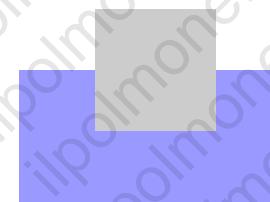
Infatti la prognosi è correlata alla classe funzionale

Storia naturale IPAH/heritable PAH



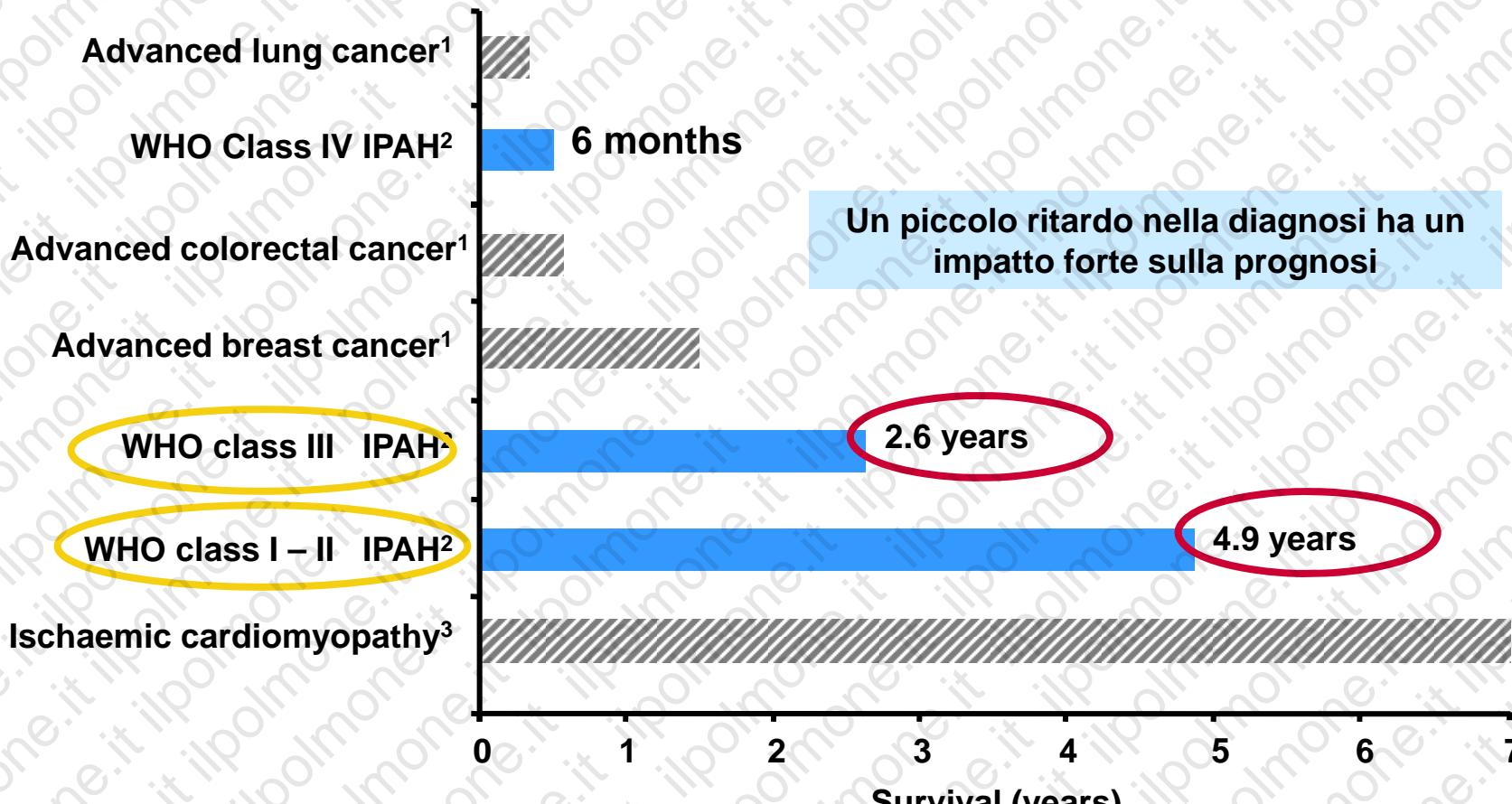
**L'ipertensione arteriosa polmonare (FC III) ha una prognosi infausta:
sopravvivenza media di 2.6 anni dalla diagnosi**

D'Alonzo et al., Ann Intern Med, 1991



PAH: definire la severità del quadro clinico

La prognosi della PAH è comparabile a quella di alcune neoplasie in stato avanzato



1. Kato I, et al. *Cancer* 2001; 92:2211-9.

2. D'Alonzo GE, et al. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-9.

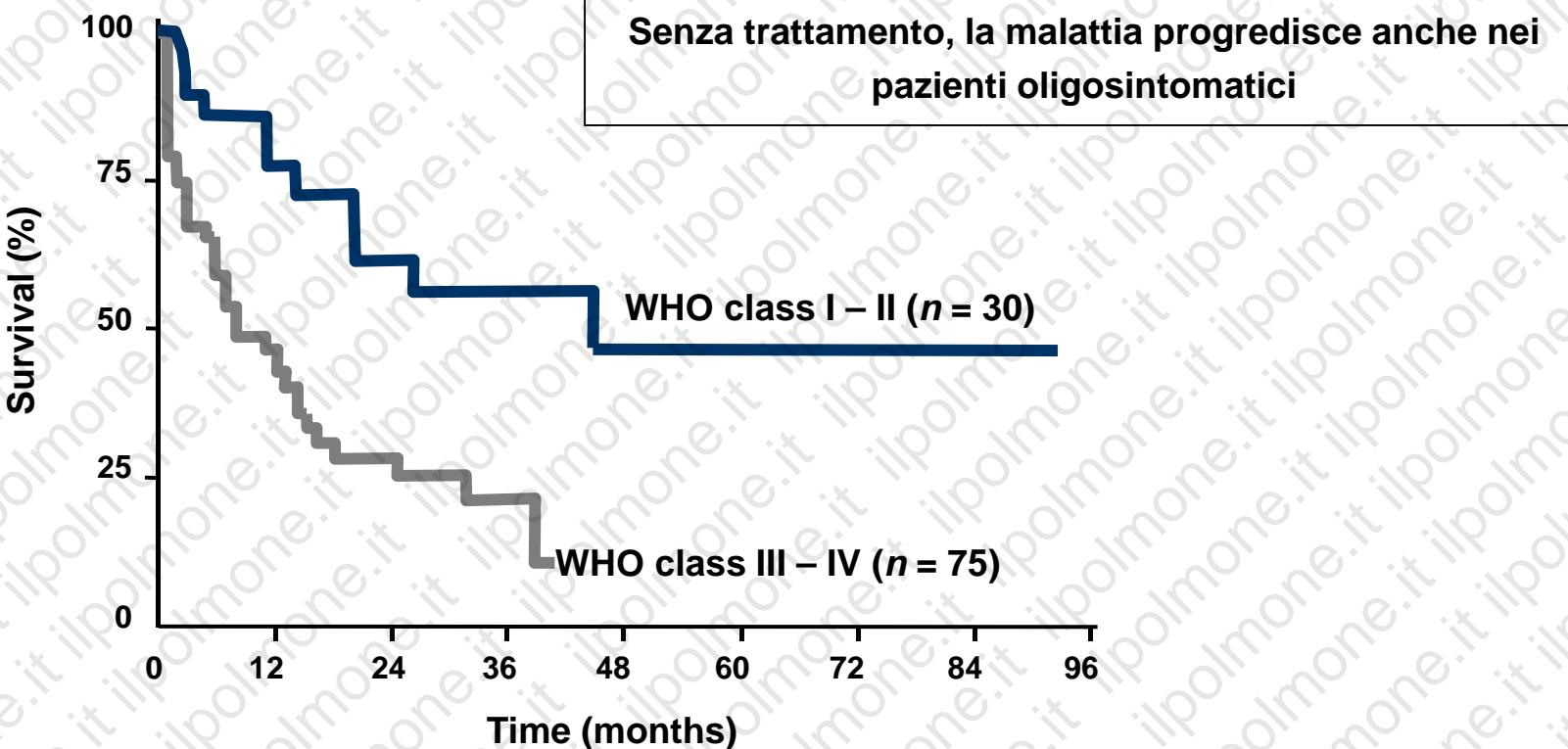
3. Felker GM, et al. *N Engl J Med* 2000; 342:1077-84.

NYHA/WHO classification of functional status

Class	Description
I	Patients with pulmonary hypertension in whom there is no limitation of usual physical activity: ordinary physical activity does not cause increased dyspnoea, fatigue, chest pain or pre-syncope
II	Patients with pulmonary hypertension who have mild limitation of physical activity. There is no discomfort at rest but normal physical activity causes increased dyspnoea, fatigue, chest pain or pre-syncope
III	Patients with pulmonary hypertension who have a marked limitation of physical activity. There is no discomfort at rest but less than ordinary activity causes increased dyspnoea, fatigue, chest pain or pre-syncope
IV	Patients with pulmonary hypertension who are unable to perform any physical activity and who may have signs of right ventricular failure at rest. Dyspnoea and/or fatigue may be present at rest and symptoms are increased by almost any physical activity

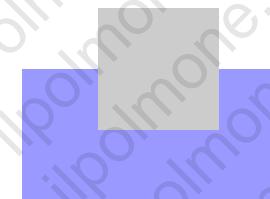
PAH: definire la severità del quadro clinico

La classe funzionale al momento della diagnosi ha un forte impatto sul decorso della PAH



Senza trattamento, la malattia progredisce anche nei pazienti oligosintomatici

Brenot F. Chest 1994; 105:33S-36S



PAH: definire la severità del quadro clinico

WHO-FC:

Ruolo cardine per

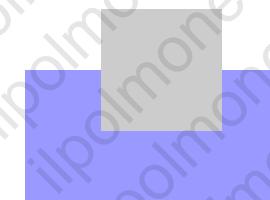
- **scegliere il trattamento**
- **definire la prognosi**
- **valutare la risposta alla terapia**
- **decidere la combinazione**



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®



European Respiratory
Society



PAH: definire la severità del quadro clinico

Caratteristiche dei pazienti a seconda delle classi

	FC I	FC II	FC III	FC IV
Progressione sintomi	LENTA	LENTA	RAPIDA	RAPIDA
Sincope	RARA	RARA	POSSIBILE	SI'
6MWD	> 500	> 400	280 - 400	< 280
Indice Cardiaco	Quasi normale	2,7	2,4	2,1
Limitazioni attività fisica	Nessuna limitazione	Lieve limitazione attività	Marcata limitazione attività	Attività senza sintomi impossibile

PAH: definire la severità del quadro clinico

Statement	Class ^a	Level ^b
It is recommended to evaluate the severity of PAH patients with a panel of data derived from clinical evaluation, exercise tests, biochemical markers, and echocardiographic and haemodynamic assessments (Table 15)	I	C

Nell'ottica di un paziente *stable and satisfied* il corretto inquadramento iniziale costituirà la base imprescindibile su cui poggiare ogni azione futura.

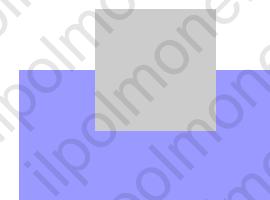
La valutazione *clinica*, unitamente alla defizione della *capacità di esercizio* ed i *markers* biochimici rappresentano i *parametri fondanti* ai quali vanno aggiunti i dati quantitativi emodinamici nonchè i rilievi ecocardiografici



European Respiratory
Society



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®



PAH: definire la severità del quadro clinico

Parameters with established importance for assessing disease severity, stability and prognosis in PAH

Prognosi migliore	Fattori prognostici	Prognosi peggiore
NO	Segni di scompenso ventricolare destro	SI
Lenta	Progressione dei sintomi	Rapida
NO	Sincope	SI
I, II	Classe funzionale	IV
Lunga distanza > 500\$	6-MWT	Breve distanza < 300 m
Picco consumo O ₂ > 15 mL/min/Kg	Test esercizio cardio-polmonare	Picco consumo O ₂ < 12 mL/min/Kg
Normale o lievemente alterato	Livelli plasmatici NT-proBNP	Nettamente aumentato
Segni di versamento pericardio assenti	Reperti ecocardiografici	Segni di versamento pericardio presenti
RAP < 8 mmHG e CI ≥ 2.5 L/min/m ²	Valori emodinamici	RAP < 8 mmHG e CI ≤ 2.0 L/min/m ²

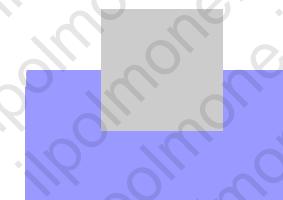
\$ in funzione dell'età



European Respiratory
Society



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

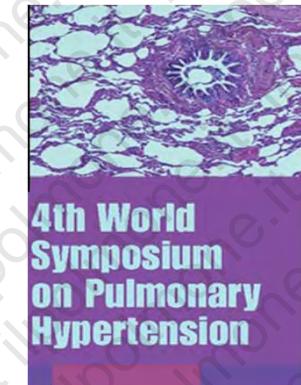


La Terapia: Il percorso verso l'algoritmo aggiornato

I nuovi orientamenti concettuali

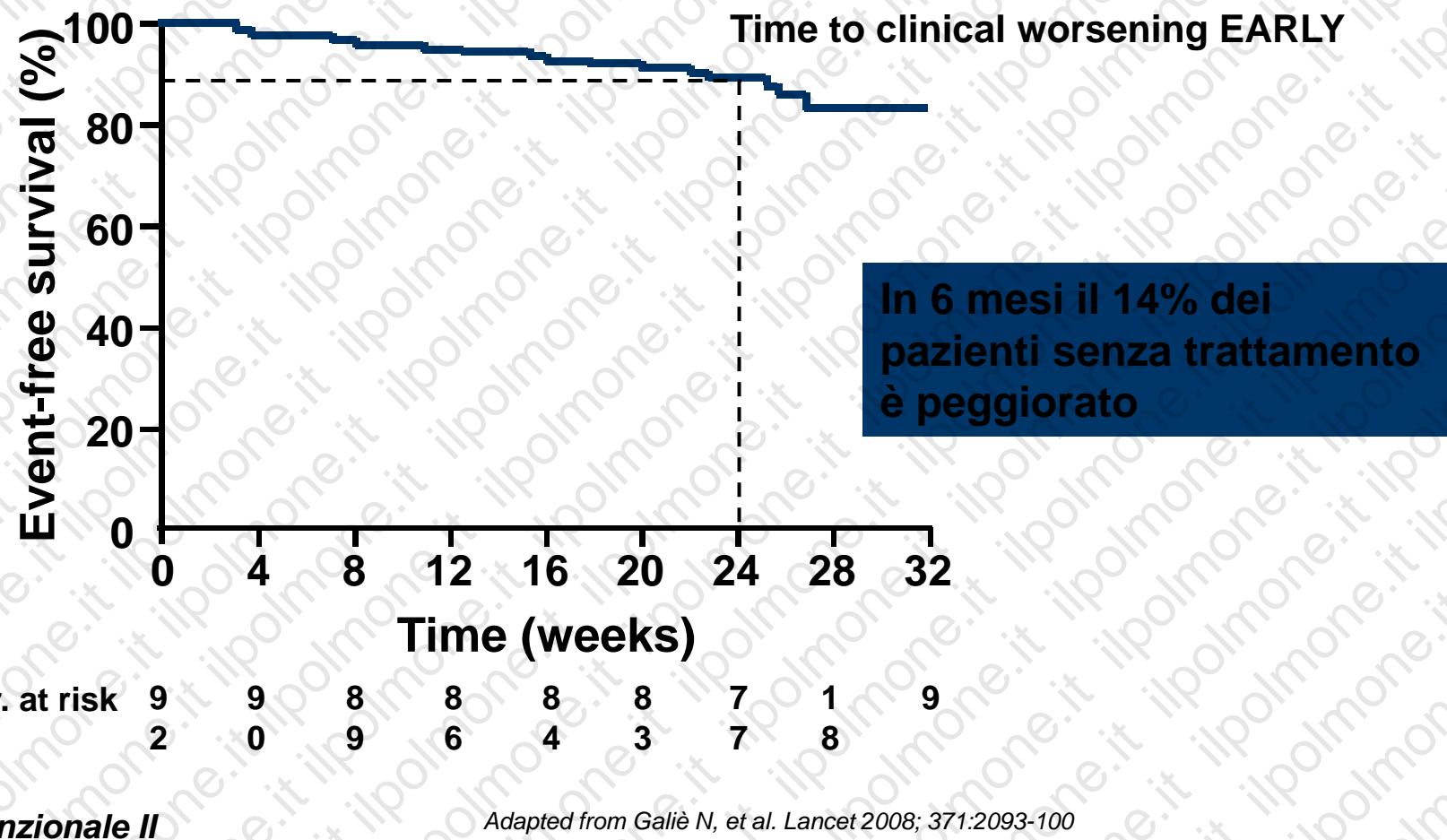
Algoritmo terapeutico

- Pazienti in classe funzionale II
- Terapia di combinazione
- Treat to target



Sintomatologia lieve ma malattia grave

I pazienti FC II deteriorano rapidamente se non trattati



- Lo studio EARLY dimostra che i pazienti con PAH lievemente sintomatica presentano , se lasciati non trattati, un **progressivo deterioramento clinico ed emodinamico, nonostante il mantenimento della capacità di fare esercizio fisico**
- Il trattamento in questa popolazione di pazienti è associato con miglioramento dell'emodinamica e prevenzione del deterioramento clinico
- Tutto ciò indica che il trattamento può essere di beneficio per i pazienti in Classe Funzionale II NYHA/WHO

Avoid pregnancy (I-C)
Influenza and pneumococcal immunization (I-C)
Supervised rehabilitation (IIa-B)
Psycho-social support (IIa-C)
Avoid excessive physical activity (III-C)

VASOREACTIVE

WHO-FC I-III
CCB (I-C)

Sustained response (WHO-FC I-II)

YES
↓
Continue CCB

INADEQUATE CLINICAL RESPONSE

General measures and supportive therapy

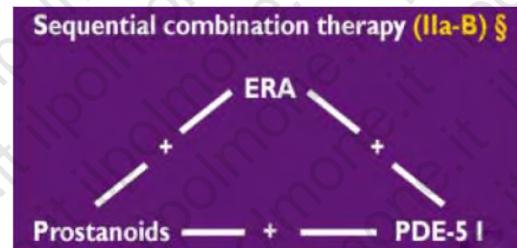
Expert Referral (I-C)

**Acute vasoreactivity test
(I-C for IPAH)
(IIb-C for APAH)**

Diuretics (I-C)
Oxygen* (I-C)
Oral anticoagulants:
IPAH, heritable PAH and PAH due to anorexigens (IIa-C)
APA (IIb-C)
Digoxin (IIb-C)

NON VASOREACTIVE

INITIAL THERAPY			
Recommendation-Evidence	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
I-A	Ambrisentan, Bosentan Sildenafil	Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan, Sildenafil Epoprostenol i.v., Iloprost inhaled	Epoprostenol i.v.
I-B	Tadalafil†	Tadalafil† Treprostinil s.c., inhaled†	
IIa-C	Sitaxentan	Iloprost i.v., Teprostinil i.v.	Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan, Sildenafil, Tadalafil†, Iloprost inhaled, and i.v. Treprostinil s.c., i.v., Inhaled† Initial Combination Therapy
IIb-B		Beraprost	

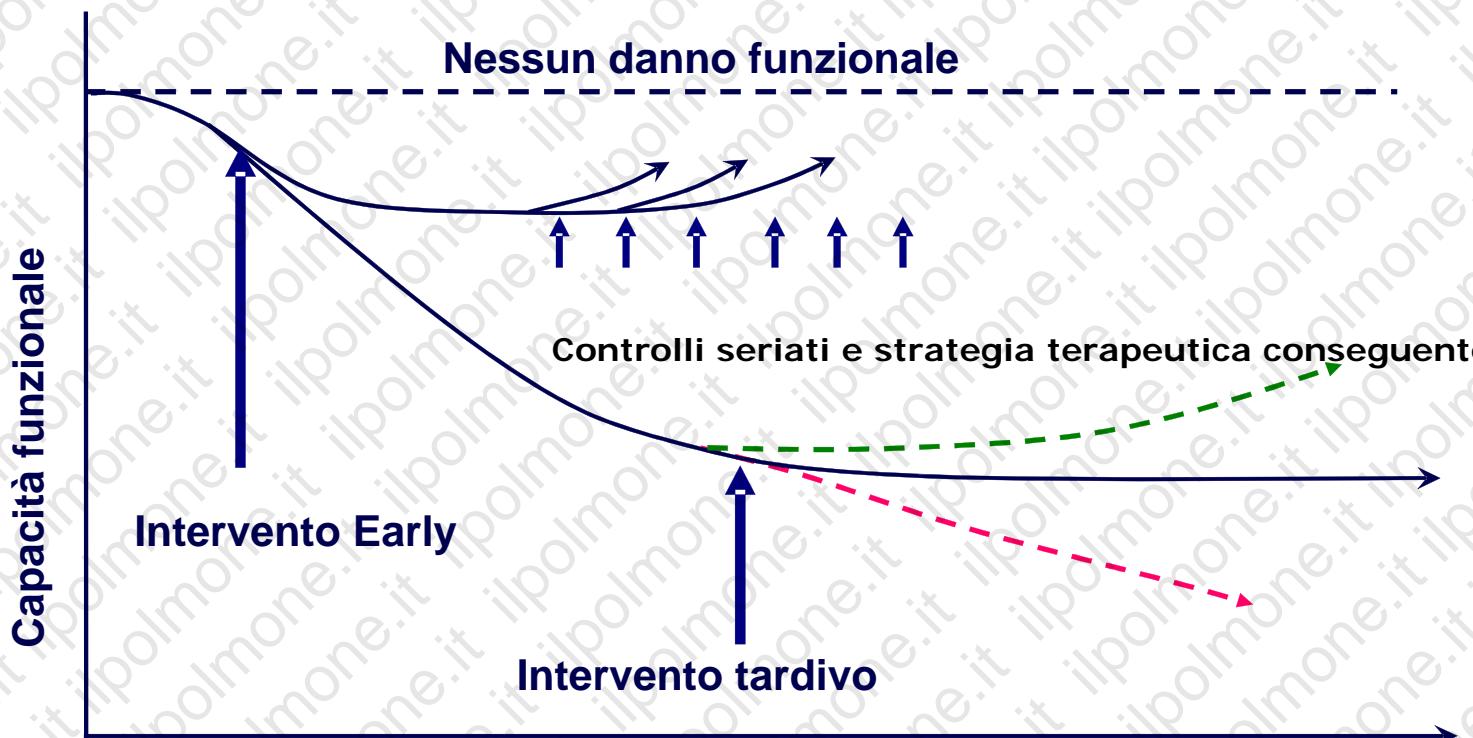


INADEQUATE CLINICAL RESPONSE

BAS (I-C) and/or Lung transplantation (I-C)

Classe funzionale II

Maggiore sopravvivenza per trattati in fase precoce



Algoritmo terapeutico: terapia di combinazione

- Misure generali**

Attività fisica e stile di vita

Diuretici; Ossigeno; Digossina; Anticoagulanti

- Trattamento specifico**

1. Calcioantagonisti: nifedipina e diltiazem

2. Analoghi della prostaciclina: Epoprostenolo; Treprostinil; Iloprost;

3. Antagonisti recettoriali dell'Endotelina:

Duplice antagonismo: Bosentan

Antagonismo singolo recettore ETA: Sitaxsentan, Ambrisentan

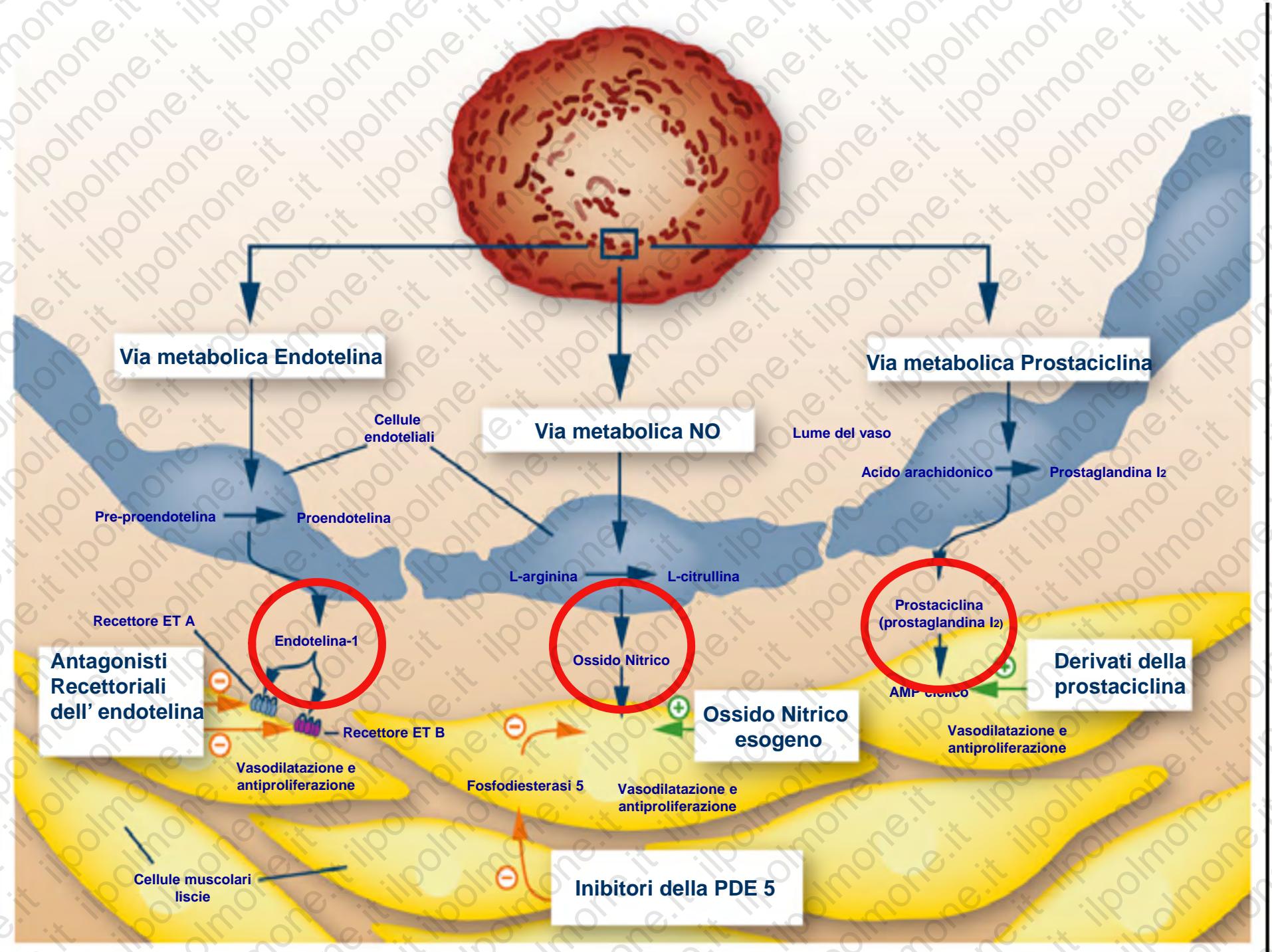
4. Inibitori PDE5: sildenafil, tadalafil

- Terapia chirurgica:** settostomia atriale, trapianto cardiopolmonare

Algoritmo terapeutico: terapia di combinazione

La terapia di combinazione consente di agire contemporaneamente attraverso tutti i meccanismi d'azione:

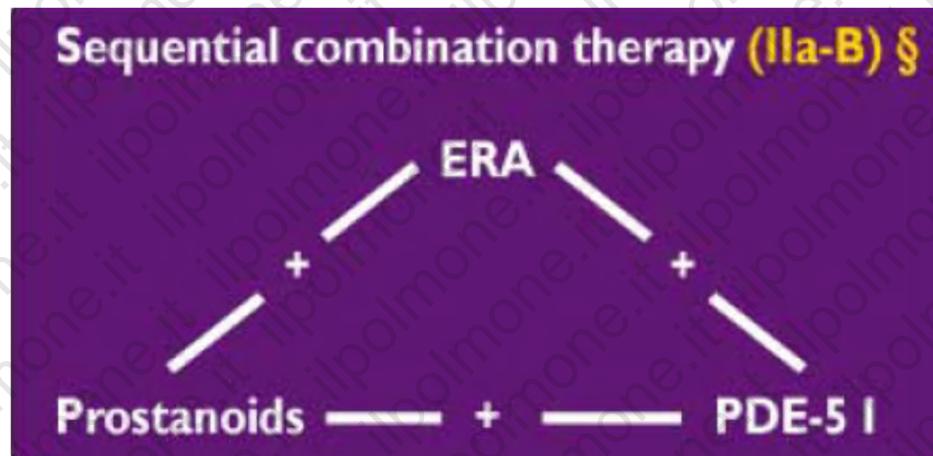
- Eccesso di Endotelina ERA**
- Perdita di PGI2 Prostanoidi**
- Perdita di NO Inibitori 5 PDE**



Algoritmo terapeutico: terapia di combinazione

Come associare

Si associa in base ai dati di efficacia e sicurezza disponibili
per i farmaci singolarmente presi e in associazione

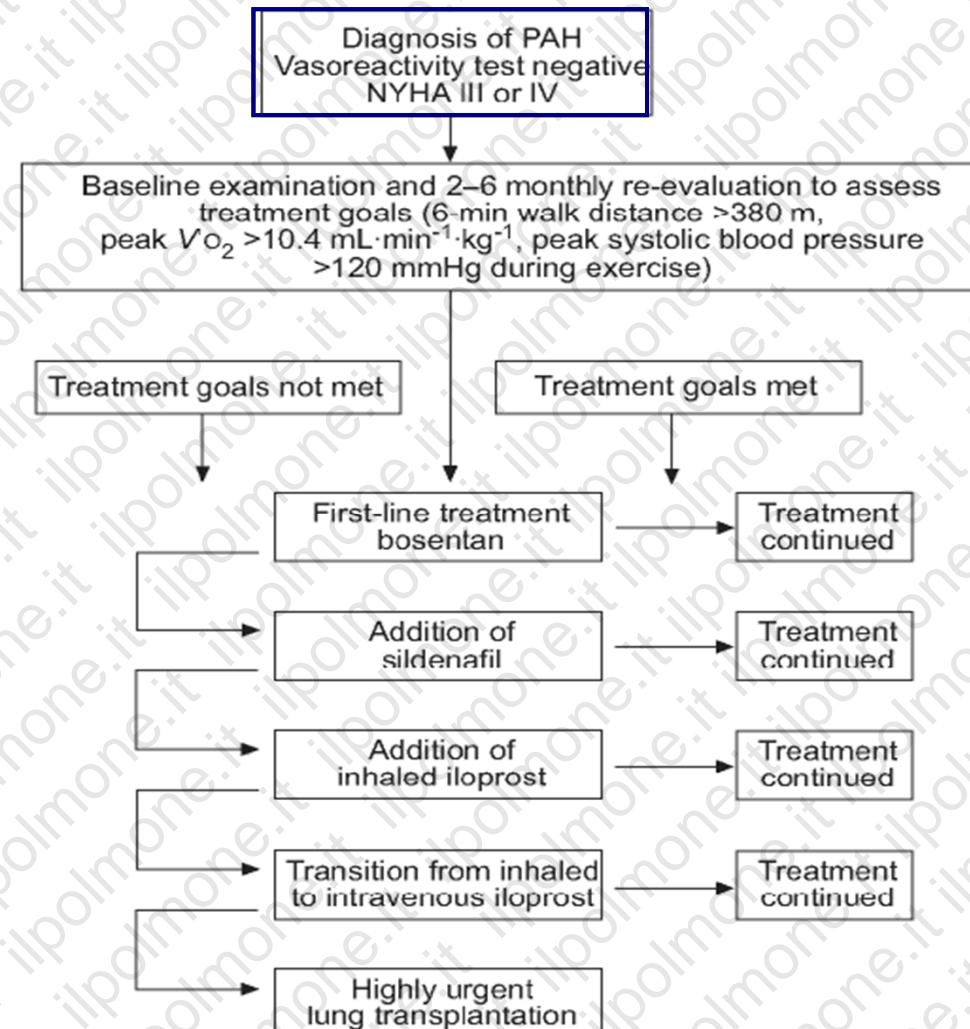


Studi clinici controllati pubblicati che includono la strategia di combinazione dei farmaci per l'IAP

Acronimo	Terapia di Base	Terapia aggiunta	Patienti (n)	Durata (settimane)	Effetto
BREATHE-2 (8)	Nessuna	Bosentan ed epoprostenolo	33	16	Riduzione RAP
STEP (9)	Bosentan	Iloprost inalatorio	67	12	Miglioramento T6M e deterioramento clinico
COMBI (10)	Bosentan	Iloprost inalatorio	40	12	NS
EARLY(11)	Sildenafil	Bosentan	28	28	Riduzione RAP
PACES(12)	Epoprostenolo	Sildenafil	267	16	Miglioramento T6M e deterioramento clinico
PHIRST(13)	nessuna o Bosentan (50%)	Tadalafil	400	16	Miglioramento T6M
COMPASS-1(14)	Bosentan	Sildenafil	45	Studio acuto	Riduzione RAP
TRIUMPH	Bosentan or sildenafil	Treprostinil inalatorio		12	Miglioramento T6M

Algoritmo terapeutico: treat to target

**Hoeper 2005:
Goal oriented
treatment and
combination therapy
for PAH**



Algoritmo terapeutico: treat to target

Hoeper 2009:

Goal oriented treatment and combination therapy for PAH

L'efficacia del trattamento va monitorata ad intervalli regolari tra i 3 e i 6 mesi

Il trattamento va disegnato sul paziente tenendo conto dello stato fisico e mentale e della patologia di base

Obiettivi da raggiungere con il trattamento:

400 metri percorsi al 6MWT

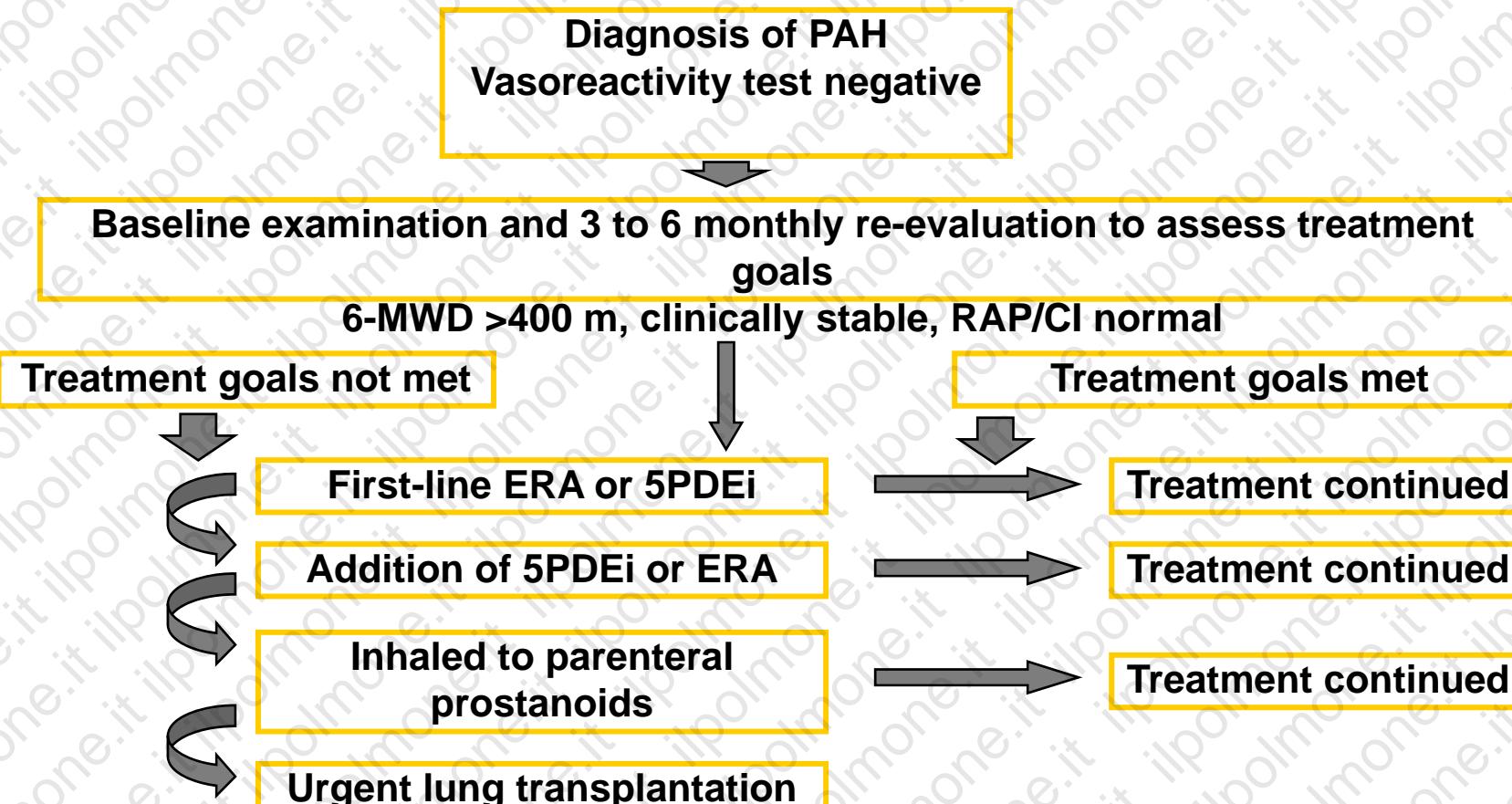
Classe Funzionale II

Indice cardiaco e pressione in atrio destro normali

Assenza/stabilità di sintomatologia

Algoritmo terapeutico: treat to target

Goal-oriented treatment and combination therapy



Algoritmo terapeutico: treat to target

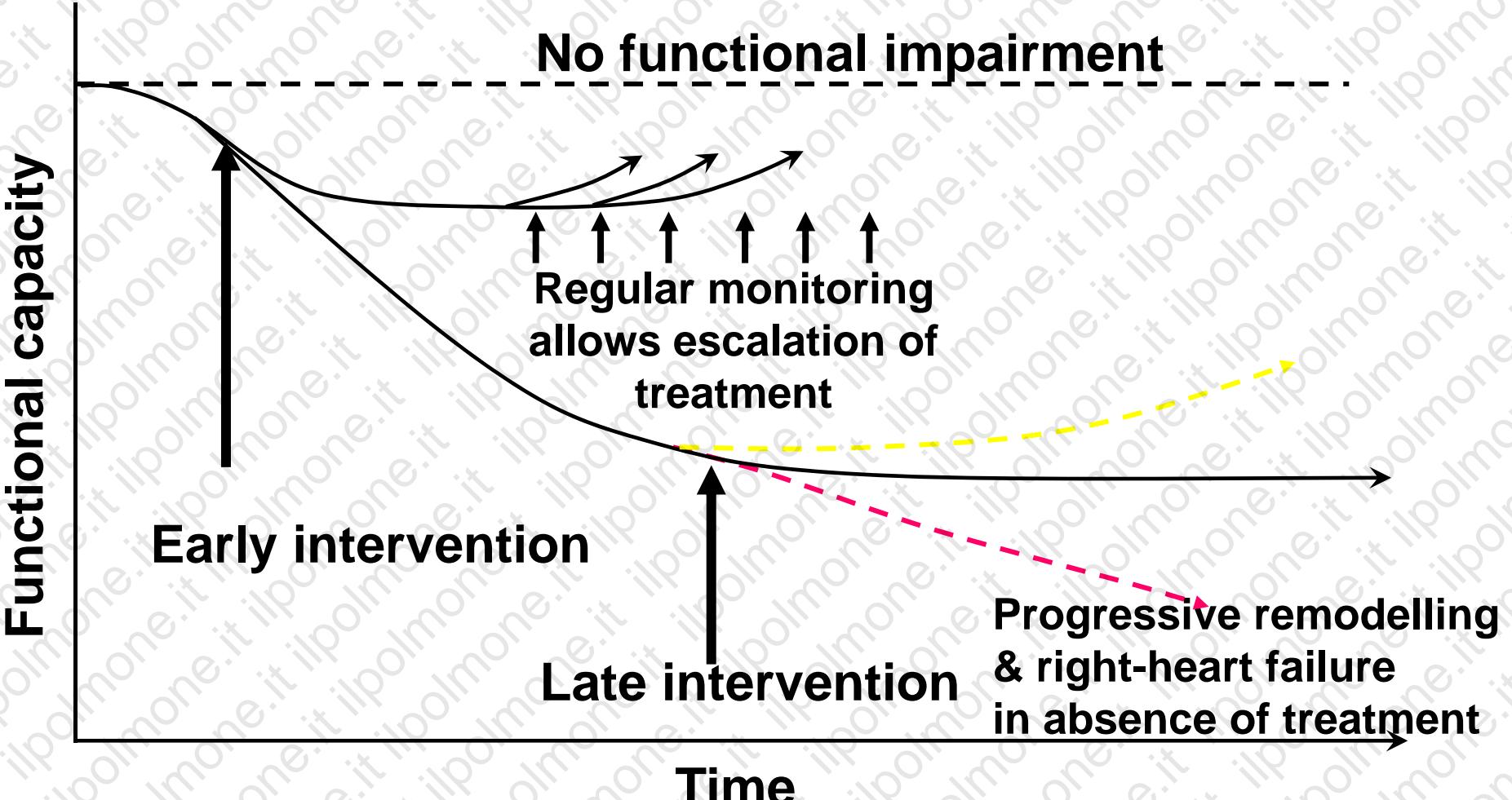
Obiettivo: paziente stabile e soddisfacente

Stable and satisfactory

Patients in this condition should fulfill the majority of the findings listed in the 'better prognosis' column In particular, the patient is characterized:

- absence of clinical signs of RV failure,
- stable WHO-FC I or II without syncope,
- 6 min walk distance 500 m (depending on the individual patient),
- peak VO₂ >15 mL/min/kg,
- normal or nearnormal BNP/NT-proBNP plasma levels,
- no pericardial effusion,
- TAPSE > 2.0 cm,
- right atrial pressure < 8 mmHg,
- CI > 2.5 L/min/m

Effective PAH management requires regular monitoring and prompt action



Humbert et al. PAH forum 2009.

Avoid pregnancy (I-C)
Influenza and pneumococcal immunization (I-C)
Supervised rehabilitation (IIa-B)
Psycho-social support (IIa-C)
Avoid excessive physical activity (III-C)

VASOREACTIVE

WHO-FC I-III
CCB (I-C)

Sustained response (WHO-FC I-II)

YES
↓
Continue CCB

INADEQUATE CLINICAL RESPONSE

General measures and supportive therapy

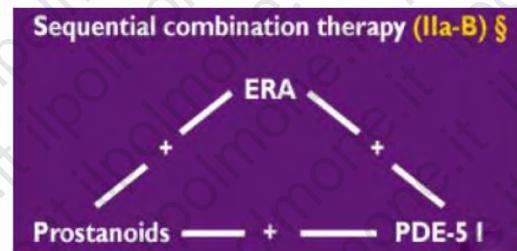
Expert Referral (I-C)

**Acute vasoreactivity test
(I-C for IPAH)
(IIb-C for APAH)**

Diuretics (I-C)
Oxygen* (I-C)
Oral anticoagulants:
IPAH, heritable PAH and PAH due to anorexigens (IIa-C)
APA (IIb-C)
Digoxin (IIb-C)

NON VASOREACTIVE

INITIAL THERAPY			
Recommendation-Evidence	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
I-A	Ambrisentan, Bosentan Sildenafil	Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan, Sildenafil Epoprostenol i.v., Iloprost inhaled	Epoprostenol i.v.
I-B	Tadalafil†	Tadalafil† Treprostinil s.c., inhaled†	
IIa-C	Sitaxentan	Iloprost i.v., Teprostinil i.v.	Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan, Sildenafil, Tadalafil†, Iloprost inhaled, and i.v. Treprostinil s.c., i.v., Inhaled† Initial Combination Therapy
IIb-B		Beraprost	



INADEQUATE CLINICAL RESPONSE

BAS (I-C) and/or Lung transplantation (I-C)

Updated clinical classification of pulmonary hypertension

(4th PH World Symposium – Dana Point, CA – Feb 2008)

1. Pulmonary Arterial Hypertension

- 1.1. Idiopathic PAH
- 1.2. Heritable
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, endoglin (with or w/o HHT)
 - 1.2.3. Unknown
- 1.3. Drugs and toxins induced
- 1.4. Associated with:
 - 1.4.1. Connective tissue diseases
 - 1.4.2. HIV infection
 - 1.4.3. Portal hypertension
 - 1.4.4. Congenital heart diseases
 - 1.4.5. Schistosomiasis
 - 1.4.6. Chronic haemolytic anemia
- 1.5. Persistent PH of the newborn

1'. PVOD and PCH

2. PH due to left heart diseases

- 2.1. Systolic dysfunction
- 2.2. Diastolic dysfunction
- 2.3. Valvular disease

3. PH due to lung diseases and/or hypoxia

- 3.1. COPD
- 3.2. Interstitial lung diseases
- 3.3. Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
- 3.4. Sleep-disordered breathing
- 3.5. Alveolar hypoventilation disorders
- 3.6. Chronic exposure to high altitude
- 3.7. Developmental abnormalities

4. Chronic Thromboembolic PH (CTEPH)

5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms

- 5.1. Haematological disorders : myeloproliferative disorders splenectomy.
- 5.2. Systemic disorders, Sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, LAM, neurofibromatosis, vasculitis
- 5.3. Metabolic disorders : Glycogen storage disease, Gaucher disease, Thyroid disorders
- 5.4. Others : tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis.

Updated clinical classification of pulmonary hypertension

(4th PH World Symposium – Dana Point, CA – Feb 2008)

1. Pulmonary Arterial Hypertension

PAH specific therapies
(Prostanoids, ERA, PDE5-I)

Lung or heart-lung
transplantation

1'. PVOD and PCH

LT or HLT

2. PH due to left heart diseases

TX. of left heart dysfunction

3. PH due to lung diseases and/or hypoxia

Long-term oxygen

4. Chronic Thromboembolic PH (CTEPH)

Thromboendarterectomy
PAH specific therapies?

5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms

???