

Con il supporto
incondizionato di



MILANO

13-14 dicembre 2018

ACTION

Pneumologi in azione
nell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH)

MILANO, Palazzo delle Stelline



Pneumologi in azione
nell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH)

Paziente con PAH idiopatica

Caso clinico

Maria Rosa Mirenda

Caso clinico

- Donna di 70 anni
- Ex fumatrice da 6 anni (20 p/y)
- Non intolleranze farmacologiche note
- Ipertensione arteriosa sistemica in terapia medica con sartanico
- Asportazione nodulo tiroideo benigno in eutiroidismo (1981)
- Diverticolosi del colon (parziale resezione colica per diverticolite acuta 1987)
- Ernioplastica inguinale dx (2005)
- Asportazione amartoma polmonare dx (2005)
- Dispnea da sforzo da circa 2 anni, peggiorata negli ultimi 2 mesi.

Ecocolordoppler cardiaco

Normali dimensioni e cinesi del VSx con funzione sistolica globale conservata (FE >55%).

Lieve ipertrofia settale.

Radice aortica non ectasica.

Atrio sinistro non dilatato (35 mm).

Arco aortico non dilatato.

Lieve rigurgito tricuspidalico con PAPs 47 mmHg.

Ventricolo destro lievemente dilatato normocinetico.

- Ricovero in Pneumologia per dispnea e riscontro ecografico di ipertensione polmonare.
- All'esame obiettivo non alterazioni di rilievo
- Esami ematici: BNP 480 pg/mL
- Ab antiHIV e autoimmunità negativi

EGA in AA

- pH 7.44
- pO₂ 66 mmHg
- pCO₂ 29.3 mmHg
- HCO₃⁻ 19.7 mmol/L
- SatO₂ 94%

Prove di funzionalità respiratoria

- FVC 3.57 L (131%)
- FEV1 2.29 L (100%)
- FEV1/FVC 64%
- FEF25%-75% 1,32 (53%)
- TLC 5.91 (112%)
- DLCO 7.8 (35%)



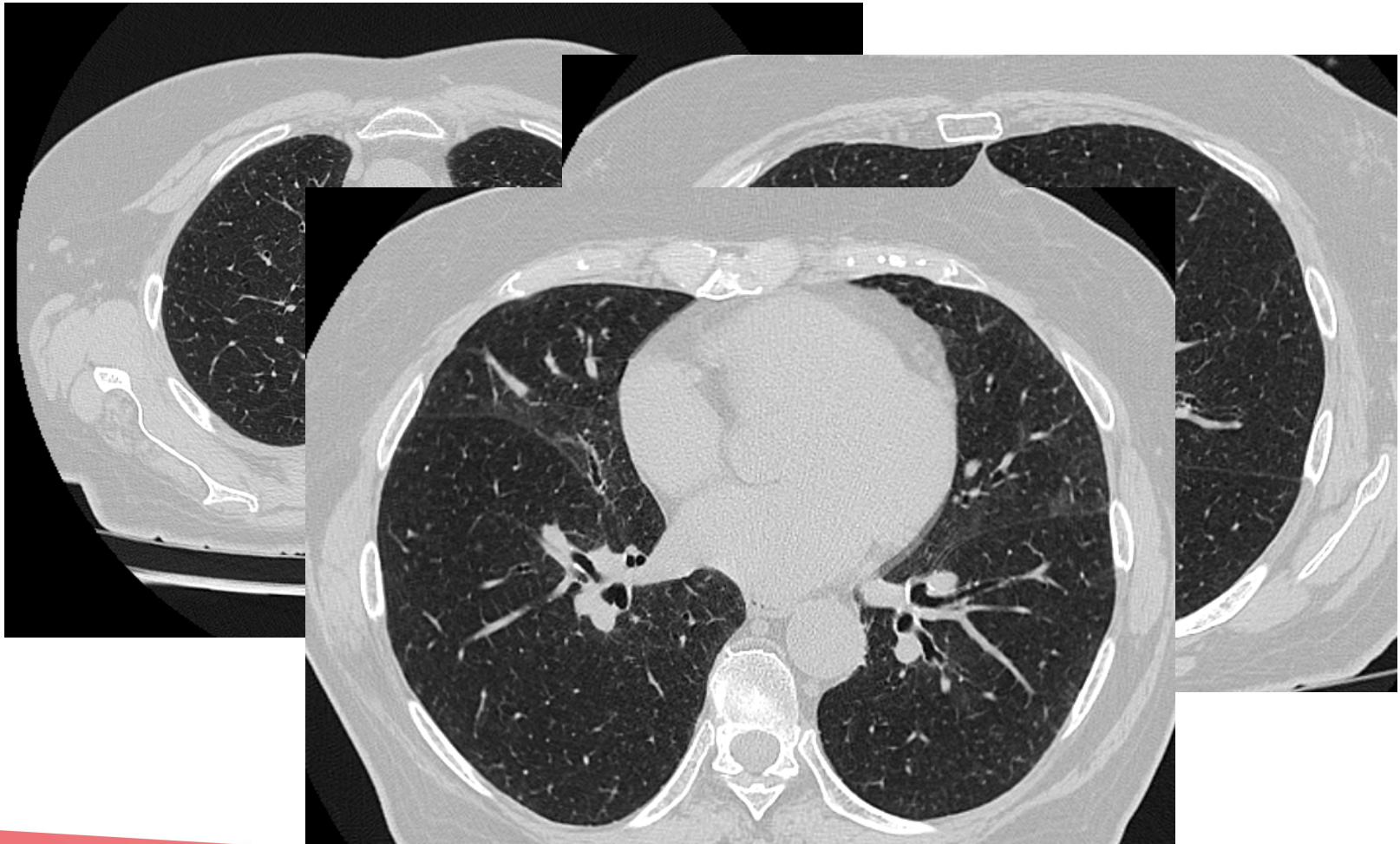
Test del cammino in 6 minuti

- AA SaO2 iniziale 94%
SaO2 al primo minuto 80%
Interrotto dopo un minuto per dispnea
(BORG 0-8)
Distanza percorsa: 60 m
- O2 6L/min SaO2 iniziale 98%
SaO2 finale 89%
Distanza percorsa 190 m
Pausa 2 min e 50 sec

Saturimetria notturna

- AA
- SatO2 media 84%
- ODI = 4

TC torace



Cateterismo cardiaco destro

Pressione atrio destro	3 mmHg
Pressione ventricolo destro	50/10 mmHg
Pressione arteria polmonare	49/22/ 31 mmHg
Wedge Pressure	10 mmHg
CO	3.5 L/min
CI	1.96 L/min/BSA
PVR	6 Woods Units

Domanda 1

Quale tra i seguenti parametri emodinamici ha un valore prognostico negativo ?

1. PAPm
2. RAP
3. CI
4. SvO₂ +RAP

Determinants of prognosis ^a (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal pericardial effusion	RA area >26 cm ² Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

Terapia

- Warfarin sec INR
- Ambrisentan 5 mg 1 cp/die
- Irbesartan 150 mg 1 cp x 2 vv/die
- O2 terapia notturna 2L/min
- O2 terapia da sforzo 6L/min

Cateterismo cardiaco destro dopo 6 mesi

Pressione atrio destro	5 mmHg
Pressione ventricolo destro	52/7 mmHg
Pressione arteria polmonare	48/29/ 35 mmHg
Wedge Pressure	14 mmHg
CO	3.71 L/min
CI	2.07 L/min/BSA
PVR	5.12 Woods Units

Test del cammino

O₂ 6 L/min:

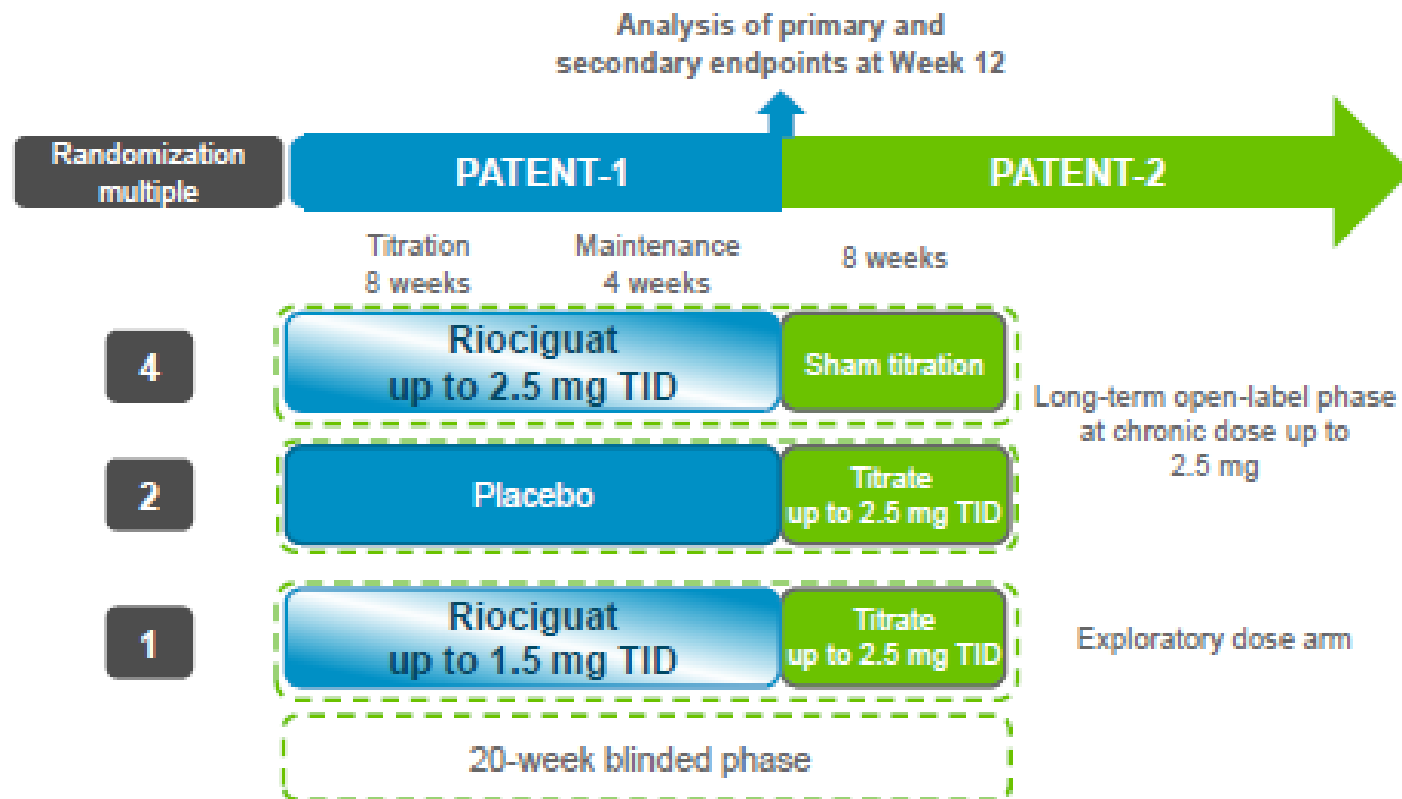
percorsi 290 m

SatO₂ iniziale 94%

SaO₂ finale 88%

	T0	T1
PAPm (mmHg)	31	35
CI (L/min/BSA)	1,96	2,07
PVR (WU)	6	5,12
6MWTD (m)	190	290

Patent study design



Rivalutazione al termine dello studio PATENT1

- Test del cammino con O2 6 L/min:
percorsi 350 m
SatO2 95% → 89%

- Cateterismo cardiaco destro:

Pressione atrio destro	12 mmHg
Pressione ventricolo destro	45/12 mmHg
Pressione arteria polmonare	51/23/32 mmHg
Wedge Pressure	15 mmHg
CO	5.31 L/min
CI	2.98 L/min/BSA
PVR	3.26 Woods Units

Terapia

- Warfarin sec INR
- Ambrisentan 5 mg 1 cp/die
- Irbesartan 150 mg 1 cp x 2 vv/die
- O2 terapia notturna e da sforzo
- Riociguat tid ?

	T0	T1	T2
PAPm (mmHg)	31	35	32
CI (L/min/BSA)	1,96	2,07	2,98
PVR (WU)	6	5,12	3,26
6MWTD (m)	190	290	350

Rivalutazione dopo un anno dal termine dello studio PATENT1

- Prove di funzionalità respiratoria:

FVC 2.89 L (112%)

FEV1 1.96 L (91%)

FEV1/FVC 70%

TLC 5.21 L (100%)

DLCO 6,9 (32%)

- Test del cammino con O₂ 6 L/min:

distanza percorsa 350 m

SatO₂ 98% → 89%

Cateterismo Cardiaco Destro

dopo un anno dal termine dello studio PATENT1

Pressione atrio destro	4 mmHg
Pressione ventricolo destro	37/9 mmHg
Pressione arteria polmonare	40/13 /22 mmHg
Wedge Pressure	6 mmHg
CO	5.42 L/min
CI	2.98 L/min/BSA
PVR	2.9 Woods Units

	T0	T1	T2	T3
PAPm (mmHg)	31	35	32	22
CI (L/min/BSA)	1,96	2,07	2,98	2,98
PVR (WU)	6	5,12	3,26	2,9
6MWT (m)	190	290	350	350

- Emartro recidivante spalla dx evacuato
(80 cc di liquido ematico in artrocentesi)
- Sospesa TAO
- Introdotta EBPM a dosaggio terapeutico
- Sospesa EBPM per nuova recidiva

Rivalutazione dopo un altro anno

Pressione atrio destro	5 mmHg
Pressione ventricolo destro	36/10 mmHg
Pressione arteria polmonare	55/30/38 mmHg
Wedge Pressure	10 mmHg
CO	4.39 L/min
CI	2.46 L/min/BSA
PVR	5,39 Woods Units

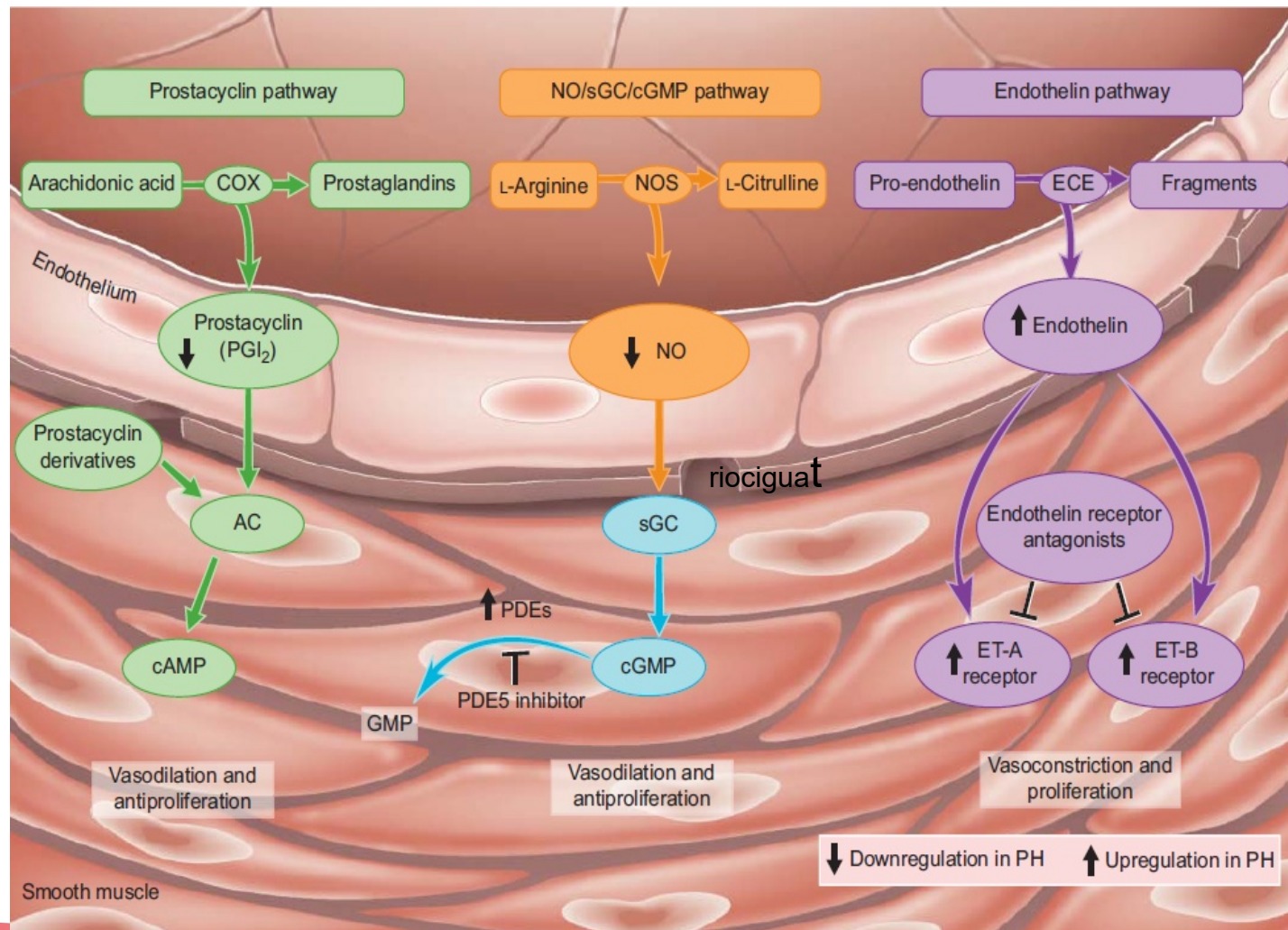
	T0	T1	T2	T3	T4
PAPm (mmHg)	31	35	32	22	38
CI (L/min/BSA)	1,96	2,07	2,98	2,98	2,46
PVR (WU)	6	5,12	3,26	2,9	5,39
6MWT (m)	190	290	350	350	325

Domanda 2

Come modificare la terapia?

1. Aumentare il dosaggio dei farmaci in corso
2. Introdurre un inibitore delle fosfodiesterasi 5
3. E' necessario modificare la terapia
4. Introdurre un prostanoide

I meccanismi d'azione dei farmaci



Terapia

- Ambrisentan 10 mg 1 cp/die
- O2 terapia notturna e da sforzo
- Riociguat 2,5 mg 1 cp tid
- Iloprost 2.5 mcg 6 vv/die



Rivalutazione ad un anno dall'introduzione del prostanoide

Pressione atrio destro	8 mmHg
Pressione ventricolo destro	51/15 mmHg
Pressione arteria polmonare	50/27/34.7 mmHg
Wedge Pressure	13 mmHg
CO	5.13 L/min
CI	2.86 L/min/BSA
PVR	4.84 Woods Units

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
PAPm (mmHg)	31	35	32	22	38	34,7
CI (L/min/BSA)	1,96	2,07	2,98	2,98	2,46	2,86
PVR (WU)	6	5,12	3,26	2,9	5,39	4,84
6MWT (m)	190	290	350	350	325	325

Terapia

- Iloprost inalatorio 2.5 mcg x 6 volte/die
- Ambrisentan 10 mg
- Riociguat 2,5 mg 1 cp tid
- O2 terapia notturna e da sforzo
- Furosemide 12,5 mg die

- TIA
- Tc encefalo negativa, non emorragie
- Ecocolordoppler TSA: stenosi 30% e stenosi 20% CI
- Introdotta terapia antiaggregante

Rivalutazione: scambi respiratori

- Saturimetria notturna
O₂ 1L/min
SaO₂ media 91,6%, indice 6.
- EGA in AA
pO₂ 68,2 mmHg
pCO₂ 34,6 mmHg
pH 7,45
SaO₂ 94,2%

Rivalutazione: PFR e 6MWT

- Prove di funzionalità respiratoria:

FVC 3,17 L (128%)

FEV1 2,09 L (102%)

FEV1/FVC 66%

TLC 5.24 L (100%)

DLCO 7,2 (34%)

- Test del cammino con O₂ 6 L/min:

distanza percorsa 360 m

SatO₂ 98% → 91%

Rivalutazione: ecocardio

FE VSx 60%

VDx lievemente dilatato con funzione contrattile conservata

TRV 2,7 m/s

TAPSE 35 mm

Non versamento pericardico

Rivalutazione: CCDx

Pressione atrio destro	6 mmHg
Pressione ventricolo destro	41/12 mmHg
Pressione arteria polmonare	35/26/29 mmHg
Wedge Pressure	13 mmHg
CO	5.55 L/min
CI	3,2 L/min/BSA
PVR	3,43 Woods Units

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
PAPm (mmHg)	31	35	32	22	38	34,7	29
CI (L/min/BSA)	1,96	2,07	2,98	2,98	2,46	2,86	3,2
PVR (WU)	6	5,12	3,26	2,9	5,39	4,84	3,43
6MWT (m)	190	290	350	350	325	325	360

Terapia

- Iloprost inalatorio 2.5 mcg x 6 volte/die
- Ambrisentan 10 mg
- Riociguat 2,5 mg 1 cp tid
- ASA 100 mg
- Furosemide 12,5 mg die
- O2 terapia notturna e da sforzo

Rivalutazione 2016

- Saturimetria notturna
O₂ 1L/min
SaO₂ media 92,8%, indice 5.
- EGA in AA
pO₂ 70,1 mmHg
pCO₂ 32,8 mmHg
pH 7,43
SaO₂ 95,1%

Rivalutazione 2016

- Prove di funzionalità respiratoria:

FVC 2,72 L (111%)

FEV1 1,90 L (94%)

FEV1/FVC 70%

TLC 5.06 L (97%)

DLCO 6,8 (32%)

- Test del cammino con O₂ 4 L/min:

distanza percorsa 360 m

SatO₂ 98% → 91%

Rivalutazione 2016

- Ecocardio:
 - FEVSx 60%
 - TAPSE 26 mm
 - TRV 2,7 m/sec
 - non versamento pericardico

Rivalutazione 2017

- Saturimetria notturna
O2 1L/min
SaO2 media 91,3%, indice 5,9.
- EGA in O2 1L/min
pO2 70,1 mmHg
pCO2 32,8 mmHg
pH 7,43
SaO2 95,1%

Rivalutazione 2017

- Prove di funzionalità respiratoria:

FVC 2,76 L (113%)

FEV1 2,04 L (101%)

FEV1/FVC 69%

TLC 5.81 L (111%)

DLCO 6,2 (29%)

- Test del cammino con O₂ 6 L/min:

distanza percorsa 325 m

SatO₂ 98% → 89%

Rivalutazione 2017

- Ecocardio:
 - FEVSx 58%
 - TAPSE 26 mm
 - TRV 2,75 m/sec
 - non versamento pericardico

Rivalutazione 2017: CCDx

Pressione atrio destro	3 mmHg
Pressione ventricolo destro	27/6 mmHg
Pressione arteria polmonare	30/12/18 mmHg
Wedge Pressure	12 mmHg
CO	4,32 L/min
CI	2,55 L/min/BSA
PVR	1,38 Woods Units

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
PAPm (mmHg)	31	35	32	22	38	34,7	29	18
CI (L/min/BSA)	1,96	2,07	2,98	2,98	2,46	2,86	3,2	2,55
PVR (WU)	6	5,12	3,26	2,9	5,39	4,84	3,43	1,38
6MWT (m)	190	290	350	350	325	325	360	325

Domanda 3

Rivalutazione al tempo 7

1. E' peggiorato il quadro emodinamico
2. E' peggiorato il test del cammino
3. E' peggiorato il test del cammino e migliorato il quadro emodinamico
4. E' peggiorato sia il quadro emodinamico che il test del cammino

Domanda 4

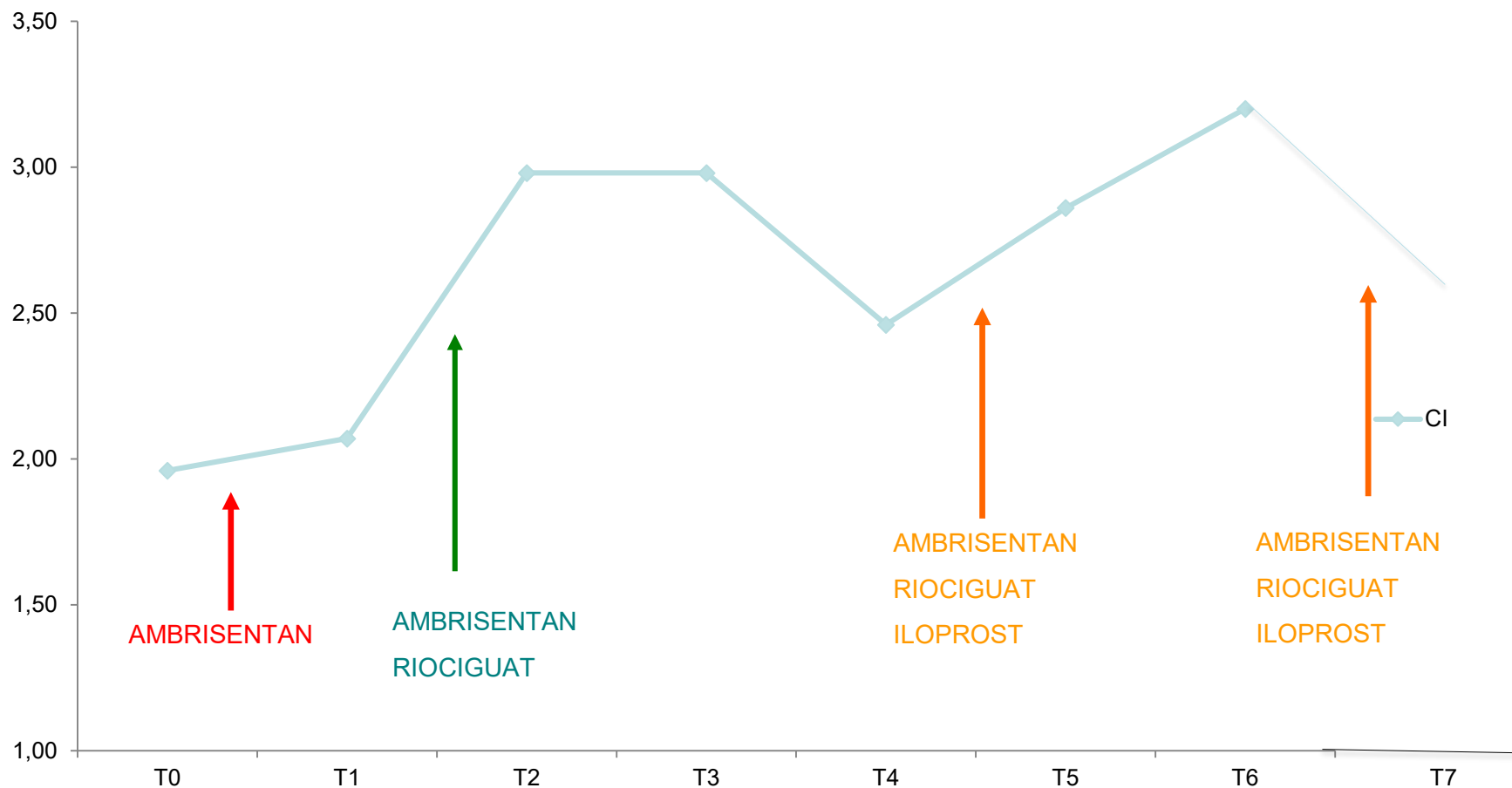
Come modificare la terapia?

1. Aumentare il dosaggio dell'iloprost
2. Introdurre epoprostenolo ev
3. Introdurre treprostinil sc
4. Riferire per trapianto

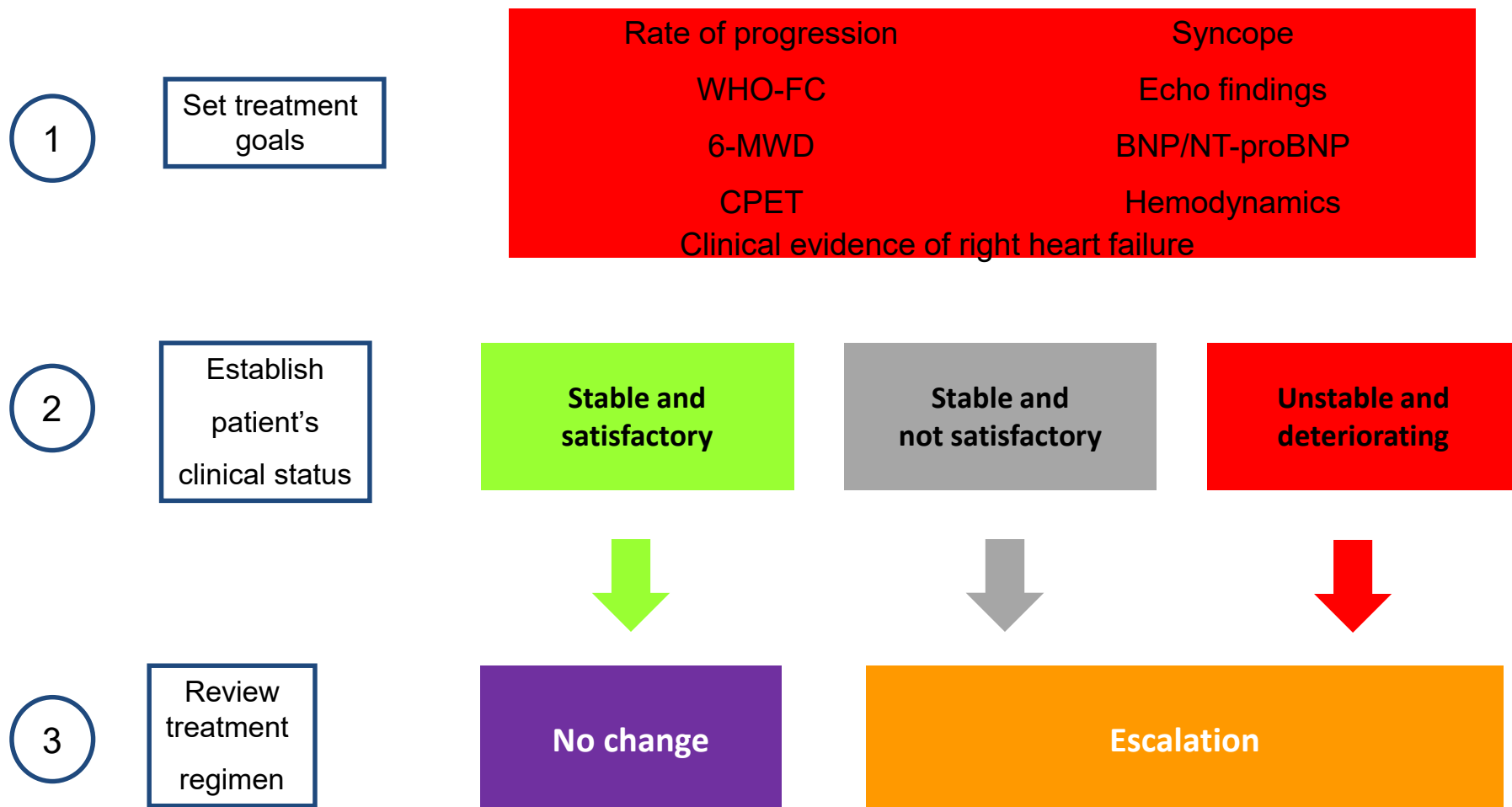
Terapia

- Iloprost inalatorio 5 mcg x 6 volte/die
- Ambrisentan 10 mg
- Riociguat 2,5 mg 1 cp tid
- O2 terapia notturna e da sforzo
- Furosemide 12,5 mg die

Andamento principali valori del CCdx CI (L/min/BSA)



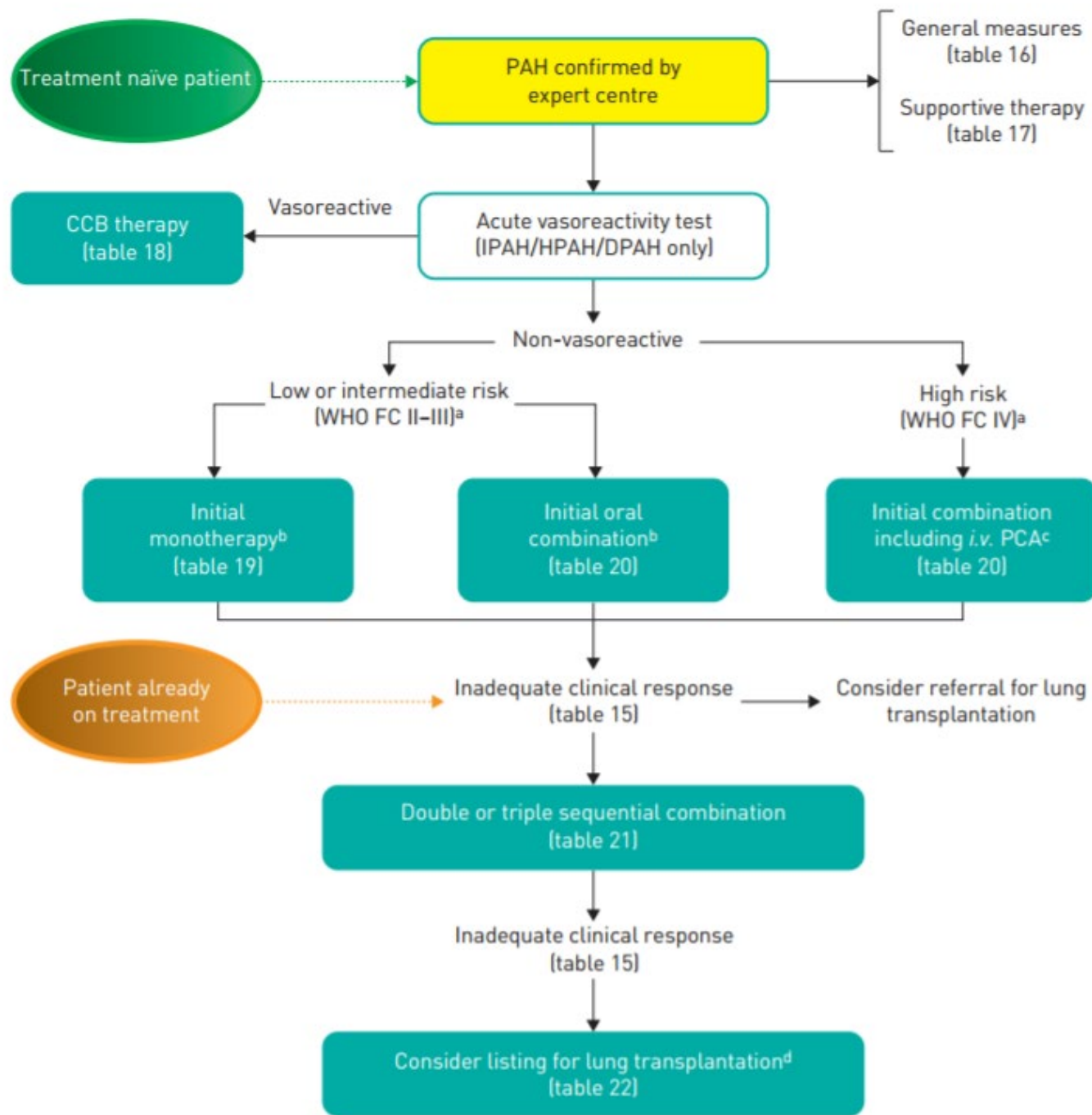
Treat-to-target approach for PAH



Domanda 5

Secondo le attuali linee guida, qual è l'approccio terapeutico iniziale?

1. Treat to target
2. Up front combination
3. Calcio antagonista
4. Combinazione con prostanoide classe NYHA IV



Grazie !

