

Documento PTR n. 77 relativo:

**Trattamento
dell'Ipertensione
Arteriosa Polmonare:
percorso organizzativo
e
documento specialistico**

*Luglio 2012
Giugno 2010
Dicembre 2008*

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

I farmaci specifici autorizzati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, inseriti nel PTR, sono riportati nella Tabella 1. Le indicazioni terapeutiche dei farmaci nell'adulto e nel bambino e i relativi meccanismi d'azione sono sintetizzati rispettivamente nelle Tabelle 2 e 3.

Farmaci specifici inseriti nel PTR per l'ipertensione arteriosa polmonare (IAP)

Tabella 1

Principio attivo	Nome Commerciale	Via di Somministrazione	Indicazione per Classe OMS*
Bosentan	Tracleer	os	II -III
Ambrisentan	Volibris	os	II -III
Epoprostenolo	Flolan	ev continua	III-IV
Iloprost inalatorio	Ventavis	inal	III
Sildenafil	Revatio	os	II-III
Tadalafil	Adcirca	os	II-III
Treprostinil	Remodulin	sc continua	III

* vedi classificazione Figura 1

Tabella 2

Meccanismi d'azione e Indicazione terapeutica dei farmaci per la IAP nel paziente adulto⁵

<p>Bosentan (Tracleer®) Antagonista recettori endotelina (ETA e ETb)</p>	<p>Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico nonché i sintomi in pazienti in classe funzionale WHO III.</p> <p>È stato dimostrato che Tracleer è efficace per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipertensione arteriosa polmonare primitiva (idiopatica e familiare); • ipertensione arteriosa polmonare secondaria a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa; • ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt sistemico-polmonari congeniti e Sindrome di Eisenmenger. <p>Tracleer ha dimostrato miglioramenti anche in pazienti con IAP in classe funzionale WHO II.</p> <p>Altre Indicazioni: Tracleer è anche indicato per ridurre il numero di nuove ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica e ulcere digitali attive.</p>
<p>Ambrisentan (Volibris®) Antagonista recettori endotelina (ETA)</p>	<p>Volibris è indicato per il trattamento dei pazienti con ipertensione polmonare arteriosa (IAP) classificata in base alla classificazione funzionale dell'OMS in classe II e III, per migliorare la capacità di esercizio.</p> <p>La sua efficacia è stata dimostrata nei pazienti con IAP idiopatica (IAPI) e nella IAP associata a malattia del tessuto connettivo.</p>
<p>Epoprostenolo (Flolan®) Vasodilatatore endogeno</p>	<p>L'epoprostenolo è indicato per il trattamento endovenoso a lungo termine dell'ipertensione polmonare primitiva e di quella associata alle malattie del tessuto connettivo nei pazienti delle classi funzionali III e IV della NYHA (New York Heart Association).</p> <p>Altre Indicazioni: L'epoprostenolo è indicato come alternativa all'eparina durante la dialisi renale, specialmente quando esiste un alto rischio di problemi emorragici in seguito all'uso di eparina.</p>

segue Tabella 2. Indicazione terapeutica dei farmaci per la IAP nel paziente adulto

<p>Iloprost inalatorio (Ventavis®) vasodilatazione diretta sulla circolazione arteriosa polmonare e sistemica</p>	<p>Trattamento di pazienti con ipertensione polmonare primaria classificata come III classe funzionale NYHA, per il miglioramento della capacità fisica e dei sintomi.</p>
<p>Sildenafil (Revatio®) Inibitore Fosfodiesterasi 5</p>	<p>Trattamento di pazienti con ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale II e III dell'OMS, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico. L'efficacia è stata dimostrata nell'ipertensione polmonare primaria nell'ipertensione polmonare associata a malattia del tessuto connettivo.</p>
<p>Tadalafil (Adcirca®) Inibitore Fosfodiesterasi 5</p>	<p>Adcirca è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) di classe funzionale II e III dell'OMS, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico. È stata dimostrata l'efficacia nell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IAPI) e nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia vascolare del collagene.</p>
<p>Treprostinil (Remodulin®) vasodilatazione diretta sulla circolazione arteriosa polmonare e sistemica e inibisce l'aggregazione piastrinica</p>	<p>Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) idiopatica o familiare per migliorare la tolleranza all'esercizio fisico e i sintomi della malattia in pazienti classificati come Classe III New York Heart Association.</p>

[§] Fonte: Farmadati aggiornata a Luglio 2012

Tabella 3. Farmaci specifici autorizzati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare in età pediatrica

<p>Sildenafil (Revatio®) Inibitore Fosfodiesterasi 5</p>	<p>[§]Trattamento di pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni con ipertensione arteriosa polmonare. L'efficacia in termini di miglioramento della capacità di fare esercizio fisico o di emodinamica polmonare è stata dimostrata nell'ipertensione polmonare primaria e nell'ipertensione polmonare associata a malattia cardiaca congenita.</p> <p>L.648/96 (Allegato P1 gennaio 2010): per il neonato e da 1 mese a 18 anni con IAP dopo intervento cardiaco; IAP idiopatica; IAP persistente nel neonato; divezzamento da ossido nitrico in IAP</p>
<p>Bosentan (Tracleer®) Antagonista recettori endotelina (ETA e ETb)</p>	<p>L.648/96 (Allegato P1 gennaio 2010): nei pazienti da 3 a 18 anni con IAP ipertensione polmonare primitiva e secondaria</p>

[§] Fonte: Farmadati aggiornata a Luglio 2012

All.1. SCHEDA DI PRESCRIZIONE FARMACI IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE

Centro prescrittore _____

Cardiologo prescrittore (nome e cognome) _____

Tel _____ e-mail _____

Paziente (nome e cognome) _____

Data di nascita _____ Sesso M F

Codice Fiscale _____

Residente a _____ Tel. _____

Regione _____

AUSL di residenza _____ Prov. _____

Medico di Medicina Generale _____

Diagnosi

Ipertensione Arteriosa Polmonare idiopatica (IAPI) familiare (IAPF)

associata a (IAPA) malattie del tessuto connettivo shunt cardiaci congeniti sistemico-polmonari

IAP secondaria a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa

Classe funzionale NYHA (mod.OMS) _____

Cateterismo Cardiaco Diagnostico (Data / /): PAPm= mmHg; PCP= mmHg

PAPm=pressione arteriosa polmonare media; PCP=pressione capillare polmonare

Parametri da monitorare nella terapia con antagonisti recettoriali della endotelina

test di gravidanza° _____ SGOT * _____ SGPT * _____

GR** _____ Hb** _____

* prima di iniziare il trattamento e ogni mese (ogni 2 settimane se si modifica la dose)

** prima di iniziare il trattamento e ogni mese per i primi 4 mesi poi ogni 3 mesi

° prima di iniziare il trattamento (La gravidanza è comunque controindicata nei soggetti con IAP)

Prima prescrizione Prosecuzione della cura n° mesi dal primo trattamento _____

Monoterapia Terapia combinata (riservata ai centro identificato dalla RER)

Programma terapeutico :

medicinale _____ posologia _____

medicinale _____ posologia _____

medicinale _____ posologia _____

medicinale _____ posologia _____

Durata prevista del trattamento _____

Sospensione del trattamento data _____ Motivo della sospensione _____

Data _____

Timbro e firma del clinico prescrittore

Aspetti di carattere organizzativo

Attualmente la prescrizione dei farmaci approvati per la IAP, secondo le posologie indicate da scheda tecnica, è autorizzata presso i centri di riferimento Hub e Spoke della Regione Emilia-Romagna:

- Il centro Hub è il Centro per la diagnosi e terapia della Ipertensione Arteriosa Polmonare dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna;
- i centri Spoke sono le Cardiologie di secondo livello delle Aziende sanitarie.

L’elenco dei centri prescrittori autorizzati, individuati secondo i criteri e le aree cliniche di pertinenza contenuti della DGR 781/2011, è disponibile sul portale Saluter.it all’indirizzo http://www.saluter.it/documentazione/elenchi/det_1505_allegato_B_centri_marzo_2012.pdf

I centri, come previsto dalla citata DGR 781/2011, sono chiamati a svolgere compiti specifici per assicurare la diagnosi e la predisposizione del Piano terapeutico, tra i quali l’elaborazione e l’adozione di protocolli diagnostico-terapeutici di valenza aziendale o interaziendale.

A tale proposito, il **Protocollo diagnostico-terapeutico elaborato dal Centro Hub** per il trattamento della patologia è parte integrante del presente documento ed ha valenza regionale.

I farmaci devono essere utilizzati nel rispetto delle indicazioni terapeutiche registrate. A seguito della Nota informativa importante

relativa all’impiego del sildenafil nei pazienti pediatrici, pubblicata da AIFA nell’ottobre 2011, si precisa che eventuali trattamenti in corso con dosi fino a 40 mg x 3/die, precedentemente ammessi presso il Centro Hub per casi specifici, devono essere attentamente rivalutati.

Il centro Hub svolge le seguenti funzioni a supporto dei centri Spoke:

- approfondimento della definizione diagnostica;
- impostazione terapeutica casi complessi.

E’ esclusiva competenza del centro Hub:

- la prescrizione dei farmaci in combinazione, in quanto tale terapia presenta complessità legate a possibili interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche e richiede pertanto esperienza documentata per essere intrapresa;
- la prescrizione di farmaci specifici ad infusione continua (ev e sc) con addestramento dei pazienti e dei familiari per l’uso domiciliare delle pompe da infusione.

I farmaci specifici per la IAP sono ad esclusiva erogazione tramite distribuzione diretta. In considerazione della severità della patologia e per facilitare l’accesso ai farmaci da parte dei pazienti, si ritiene che la fornitura mensile debba essere effettuata dalla farmacia ospedaliera competente per territorio e più vicina al domicilio del paziente.

La prescrizione dei farmaci avviene tramite compilazione della **Scheda di prescrizione (All. 1)** allegata al presente documento, da rinnovarsi ogni 6 mesi.

Documento specialistico

Protocollo diagnostico-terapeutico elaborato dal Centro Hub, di valenza regionale.

Il Trattamento della Iperensione Arteriosa Polmonare

Definizioni

Per ipertensione polmonare (IP) si intende la elevazione patologica al di sopra di 25 mmHg della pressione arteriosa polmonare media. Tale condizione può essere presente in molte patologie e, in particolare, può complicare il decorso delle più frequenti malattie del cuore sinistro e delle malattie polmonari parenchimali. Complessivamente, questi ultimi due gruppi costituiscono circa il 90% di tutti i pazienti con IP [1]. Esiste anche una condizione di Iperensione Arteriosa Polmonare (IAP) molto più rara, che rappresenta il 5% circa di tutti i casi di IP. L'età media dei soggetti affetti da questa patologia si colloca nella quinta decade [2]. Essa comprende un gruppo di patologie caratterizzate da un progressivo incremento delle Resistenze Vascolari Polmonari (RVP) che determina scompenso cardiaco destro e morte prematura [3]. L'IAP comprende l'IAP Idiopatica (IAPI) [4], la IAP Familiare (IAPF) e la IAP Associata (IAPA) a varie condizioni come le Malattie del Tessuto Connettivo (MTC)¹, gli shunt sistemico-polmonari congeniti, l'ipertensione portale e l'infezione da HIV [5]. Dalla diagnosi, la sopravvivenza media dei pazienti con IAPI, nota anche come Iperensione Polmonare Primitiva (IPP), era definita pari a 2.8 anni prima della disponibilità di terapie specifiche [6].

Epidemiologia

Sono stati pubblicati i dati di due registri (Francia e Scozia) che hanno identificato la prevalenza di IAP in un range variabile tra 25 e 50 pazienti per milione [3,7]. Secondo gli autori, in Italia dovrebbero essere presenti 1500-3000 pazienti con IAP, di cui 105-220 nella regione Emilia-Romagna.

Diagnosi

A causa del rischio di confondere le forme più frequenti di IP (quali scompenso cardiaco sinistro e malattie del parenchima polmonare) con le forme più rare di IAP, il problema diagnostico è clinicamente rilevante. L'algoritmo diagnostico più appropriato è contenuto nelle linee guida della IAP pubblicate dalle Società Scientifiche cardiologiche e pneumologiche [8-10].

¹ Le malattie del tessuto connettivo che sono responsabili di ipertensione polmonare sono Sclerodermia (80%), Lupus Eritematoso Sistemico (15%), Connettivite mista (4%) e Artrite Reumatoide (1%).

È importante ricordare alcuni punti presenti nelle linee guida:

- L'ecocardiogramma consente una diagnosi iniziale di IP, ma presenta alcune limitazioni per valori di pressione sistolica del ventricolo destro variabile da 35 a 50 mmHg (falsi positivi)[8].
- Il cateterismo cardiaco destro è indispensabile per la diagnosi finale di IAP al fine di confermare una pressione arteriosa polmonare media ≥ 25 mmHg e una pressione di occlusione polmonare ≤ 15 mmHg (assenza di scompenso cardiaco sinistro). Le prove di funzionalità respiratoria, la tac (TC) del torace ad alta risoluzione e la TC multistrato con mezzo di contrasto consentono di identificare le forme di IP associate alle patologie parenchimali polmonari e al cuore polmonare cronico trombo embolico.

Terapia della IAP

La IAP, pur essendo la forma più rara di ipertensione polmonare, è stata recentemente oggetto di progressi nelle strategie di terapia medica. Numerosi studi clinici controllati [11-28] hanno aumentato i dati a disposizione sull'efficacia e sulla sicurezza di tre diverse classi di farmaci nel trattamento della IAP: i prostanoidei [29], gli antagonisti recettoriali dell'endotelina [30] e gli antagonisti della fosfodiesterasi-5. Tuttavia, tali dati non possono essere estesi alle condizioni epidemiologicamente più rilevanti di IP come quelle associate allo scompenso cardiaco sinistro e alle patologie parenchimali polmonari.

La migliore strategia terapeutica per i pazienti affetti da IAP è stata definita nelle recenti linee-guida sopra menzionate [8,10,31,49]. A riguardo, è necessario ricordare i seguenti punti:

- I pazienti con IAP devono essere sottoposti al test di vasoreattività polmonare per identificare i soggetti che possono trarre vantaggio dall'uso dei farmaci calcioantagonisti. Questo test deve essere effettuato in strutture con documentata esperienza routinaria nella esecuzione di tale procedura in pazienti con IAP.
- I pazienti "non-responder" al test di vasoreattività polmonare possono iniziare il trattamento con uno dei principi attivi approvati ed inseriti in PTR.
- In assenza di studi di confronto diretto tra i diversi principi attivi approvati, le linee guida non ne suggeriscono uno in maniera specifica come terapia di prima linea.
- Tenendo conto della praticità della via di somministrazione, il trattamento si inizia generalmente con un farmaco somministrabile per via orale.
- Gli antagonisti recettoriali della endotelina richiedono il controllo mensile delle transaminasi

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

epatiche per identificare precocemente eventuali elevazioni enzimatiche.

- Si raccomanda di utilizzare la dose autorizzata dell'inibitore della fosfodiesterasi-5 sildenafil pari a 20 mg x 3/die, anche se è stata documentata la persistenza a lungo termine della efficacia ad un dosaggio superiore (80 mg x 3/die) [24]. Infatti, i dati provenienti da un recente studio, che ha coinvolto pazienti in età pediatrica, suggeriscono possibili effetti avversi correlati a dosi superiori rispetto al dosaggio indicato in scheda tecnica.

- La formulazione ev del sildenafil, di recente immissione in commercio, prevede la seguente indicazione: "trattamento di pazienti adulti con ipertensione arteriosa polmonare attualmente in trattamento con Revatio® per via orale e che non sono temporaneamente in grado di assumere terapia per via orale, ma che sono comunque stabili da un punto di vista clinico ed emodinamico". L'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si basa solo su studi di equivalenza di farmacocinetica e manca la valutazione di un documentato rapporto rischio/beneficio del farmaco. Pertanto, non si propone l'impiego del farmaco nella normale pratica clinica.

- Il tadalafil è considerato una delle alternative terapeutiche nel trattamento della IAPI pur non offrendo vantaggi in termini di benefici rispetto al sildenafil, con il quale ha in comune il meccanismo d'azione, la classe funzionale OMS e la via di somministrazione. L'unica differenza importante tra i due principi attivi è costituita dal minor numero di somministrazioni quotidiane del tadalafil (1/die) rispetto al sildenafil (3/die). Tuttavia, in considerazione della buona compliance con entrambi i farmaci e trattandosi di giovani pazienti consapevoli della gravità della patologia, si ritiene che il minor numero di somministrazioni quotidiane del tadalafil non possa giustificare il suo maggior costo (Cfr. Documento PTR n. 146).

- Gli effetti indesiderati tipici di ogni classe terapeutica possono essere diversi per ogni paziente data la diversa tollerabilità alle molecole, seppur appartenenti alla medesima categoria. Quindi, si potrebbe ipotizzare una sovrapposibilità tra molecole diverse ma appartenenti alla stessa classe terapeutica (ad es. ambrisentan/bosentan e sildenafil/tadalafil) per il trattamento della IAP, ritenendo utile ricorrere allo switch terapeutico.

- Qualsiasi sia il principio attivo utilizzato come terapia di prima linea è indicato verificarne l'efficacia dopo 3-4 mesi dall'inizio della terapia allo scopo di documentarne l'efficacia sui sintomi, sulla capacità di esercizio e sui parametri emodinamici (test 6 minuti + cateterismo o test 6 minuti + valutazione ecocardiografica della funzione ventricolare destra).

La sintesi del percorso diagnostico terapeutico per la IAP è riportata di seguito in Figura 3.

Terapia di Combinazione

Sono sempre più numerosi i dati provenienti da studi clinici non controllati [32-38] e controllati [27; 39-41] sulla efficacia e sulla tollerabilità della terapia di combinazione tra le tre classi di farmaci indicate per il trattamento della IAP.

La terapia di combinazione presenta complessità legate a possibili interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, e richiede quindi un'esperienza documentata per essere intrapresa, per il suo follow-up e il monitoraggio. L'efficacia e la tollerabilità della terapia di combinazione va verificata attraverso la valutazione dei suoi effetti sui sintomi, sulla capacità funzionale e sui parametri emodinamici.

Si segnala che il bosentan è un induttore moderato del CYP3A4, CYP2C9 e probabilmente del CYP2C19, determinando quindi una riduzione della concentrazione plasmatica degli inibitori selettivi della fosfodiesterasi-5. Tuttavia, dal punto di vista clinico non è mai stata ravvisata la necessità di incrementare le dosi degli inibitori selettivi della fosfodiesterasi-5 qualora usati in combinazione con il bosentan.

Di seguito (Figura 2) sono riportate le possibili interazioni tra i diversi farmaci per il trattamento della IAP tratte dalle ultime Linee Guida [49]; epoprostenolo, teprostnil e ilprost non mostrano interazione tra farmaci.

Terapia Chirurgica Della Ipertensione Arteriosa Polmonare

Gli algoritmi terapeutici per la terapia della IAP includono l'indicazione al trapianto polmonare e cardio-polmonare in caso di inefficacia della terapia di combinazione. Presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna è attivo un programma per il trapianto di polmone e cuore polmone dedicato in particolare ai pazienti con IAP. Esiste inoltre un programma per l'effettuazione della endoarterectomia polmonare in soggetti con Cuore Polmonare Cronico Tromboembolico.

IAP in età pediatrica

Un singolare problema riguarda il trattamento della IAP nell'età pediatrica; nelle linee guida sulla IAP, l'algoritmo terapeutico utilizzato per i pazienti adulti [8, 42-43] è indicato anche per la popolazione pediatrica sulla base della letteratura [44-48]. I farmaci indicati in età pediatrica sono riportati in Tabella n.3.

Inoltre, nei casi di IAP in età pediatrica può essere adottata la stessa strategia terapeutica utilizzata negli adulti, previo adattamento delle dosi dei farmaci in base al peso corporeo. Il razionale delle terapie farmacologiche in età pediatrica dipende dalla severità della patologia (spesso mortale) e dalle esperienze osservative in lattanti e bambini (sempre più numerose). Tuttavia, mancano studi clinici randomizzati a supporto.

Figura 1

Classificazione Funzionale WHO dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare

WHO Classe I : Pazienti con ipertensione polmonare ma senza limitazioni dell'attività fisica. L'ordinaria attività fisica non causa dispnea o fatica, dolore toracico o lipotimia.

WHO Classe II : Pazienti con ipertensione polmonare con lieve limitazione dell'attività fisica. Essi sono asintomatici a riposo. L'attività fisica ordinaria causa dispnea o fatica, dolore toracico o lipotimia.

WHO Classe III : Pazienti con ipertensione polmonare con marcata limitazione dell'attività fisica. Essi sono asintomatici a riposo. Un'attività fisica più lieve dell'ordinaria causa dispnea o fatica, dolore toracico o sincope.

WHO Classe IV: Pazienti con ipertensione polmonari incapaci di condurre Ogni attività fisica senza sintomi. Questi pazienti Manifestano segni di scompenso cardiaco destro. Dispnea e/o fatica possono essere presenti perfino a riposo. I sintomi sono aumentati da ogni attività fisica.

Figura 2

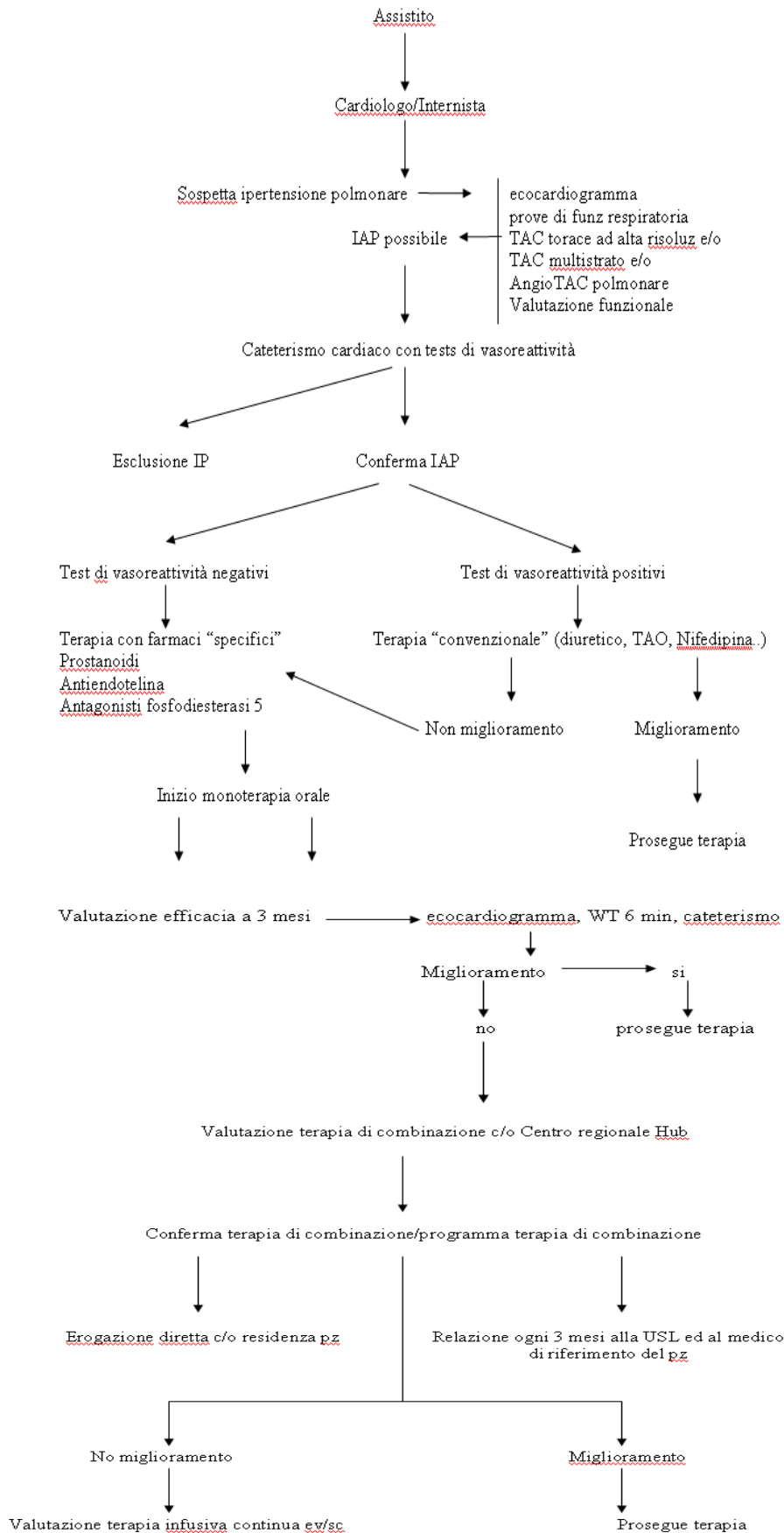
Table 20 Potentially significant drug interactions with PAH-targeted therapies

PAH Drug	Mechanism of interaction	Interacting drug	Interaction
Ambrisentan	?	Cyclosporine Ketoconazole	Caution is required in the co-administration of ambrisentan with ketoconazole and cyclosporine.
Bosentan	CYP3A4 inducer	Sildenafil	Sildenafil levels fall 50%; bosentan levels increase 50%. May not require dose adjustments of either drug.
	CYP3A4 substrate	Cyclosporine	Cyclosporine levels fall 50%; bosentan levels increase 4-fold. Combination contraindicated.
	CYP3A4 substrate	Erythromycin	Bosentan levels increase. May not require dose adjustment of bosentan during a short course.
	CYP3A4 substrate	Ketoconazole	Bosentan levels increase 2-fold.
	CYP3A4 substrate + bile salt pump inhibitor	Glibenclamide	Increase incidence of elevated aminotransferases. Potential decrease of hypoglycaemic effect of glibenclamide. Combination contraindicated.
	CYP2C9 and CYP3A4 substrate	Fluconazole, amiodarone	Bosentan levels considerably increase. Combination potentially contraindicated
	CYP2C9 and CYP3A4 inducers	Rifampicin, phenytoin	Bosentan levels decrease by 58%. Need for dose adjustment uncertain.
	CYP2C9 inducer	HMG CoA reductase inhibitors	Simvastatin levels reduce 50%; similar effects likely with atorvastatin. Cholesterol level should be monitored.
	CYP2C9 inducer	Warfarin	Increases warfarin metabolism, may need to adjust warfarin dose. Intensified monitoring of warfarin recommended following initiation but dose adjustment usually unnecessary.
CYP2C9 and CYP3A4 inducers	Hormonal contraceptives	Hormone levels decrease. Contraception unreliable.	
Sitaxentan	CYP2C9 inhibitor	Warfarin	Inhibits warfarin metabolism, warfarin dose needs to be reduced by 80% when initiating sitaxentan and INR monitoring intensified.
	? inhibition of OATP transporter	Cyclosporine	Increases sitaxentan levels; combination contraindicated.
Sildenafil	CYP3A4 substrate	Bosentan	Sildenafil levels fall 50%; bosentan levels increase 50%. May not require dose adjustments of either drug.
	CYP3A4 substrate	HMG CoA reductase inhibitors	May increase simvastatin/atorvastatin levels through competition for metabolism. Sildenafil levels may increase. Possible increased risk of rhabdomyolysis.
	CYP3A4 substrate	HIV protease inhibitors	Ritonavir and saquinovir increase sildenafil levels markedly. Sildenafil dose-adjustments are usually required.
	CYP3A4 inducer	Phenytoin	Sildenafil level may fell.
	CYP3A4 substrate	Erythromycin	Sildenafil levels increase may not require dose adjustment for a short course.
	CYP3A4 substrate	Ketoconazole	Sildenafil levels increase. May not require dose adjustment.
	CYP3A4 substrate	Cimetidine	Sildenafil levels increase. May not require dose adjustment.
	cGMP	Nitrates Nicorandil	Profound systemic hypotension, combination contraindicated.
Tadalafil	CYP3A4 substrate	Bosentan	Tadalafil plasma levels decreases by 42%, no significant changes in bosentan levels. May not require dose adjustment.
	cGMP	Nitrates Nicorandil	Profound systemic hypotension, combination contraindicated.

cGMP = cyclic guanosine monophosphate; OATP = organic anion transporter proteins. The table is adapted from 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):11–14. Since the original publication of these Guidelines, the drug **Sitaxentan** has been withdrawn from the market due to liver toxicity.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Figura 3. Percorso diagnostico terapeutico dell’Ipertensione arteriosa polmonare



Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

BIBLIOGRAFIA del documento specialistico

- (1) Galie, N., Rubin, L., and editors. Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, pathobiology, assessment and therapy. *J Am Coll Cardiol* 43, S1-S90. 2004. Ref Type: Journal (Full)
- (2) Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., Bertocchi, M., Habib, G., Gressin, V., Yaici, A., Weitzenblum, E., Cordier, J.F., Chabot, F., Dromer, C., Pison, C., Reynaud-Gaubert, M., Haloun, A., Laurent, M., Hachulla, E., and Simonneau, G. (2006). Pulmonary Arterial Hypertension in France: Results from a National Registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 173, 1023-1030.
- (3) Simonneau, G., Galie, N., Rubin, L., Seeger, W., Domenighetti, G., Giblin, L., Langleben, D., Lebrec, D., Speich, R., Rich, S., and Fishman, A. J. Clinical Classification of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43, S5-S12. 2004. Ref Type: Journal (Full)
- (4) Rubin, L.J. (1997). Primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J Med* 336, 111-117.
- (5) Galie, N., Manes, A., Uguccioni, L., Serafini, F., De Rosa, M., Branzi, A., and Magnani, B. (1998). Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 114, 184S-194S.
- (6) D'Alonzo, G.E., Barst, R.J., Ayres, S.M., Bergofsky, E.H., Brundage, B.H., Detre, K.M., Fishman, A.P., Goldring, R.M., Groves, B.M., and Kernis, J.T. (1991). Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med* 115, 343-349.
- (7) Peacock, A.J., Murphy, N.F., McMurray, J.J.V., Caballero, L., and Stewart, S. (2007). An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 30, 104-109.
- (8) Galie, N., Torbicki, A., Barst, R., Dartevelle, P., Haworth, S., Higenbottam, T., Olschewski, H., Peacock, A., Pietra, G., Rubin, L.J., and Simonneau, G. (2004). Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 25, 2243-2278.
- (9) McGoon, M., Gutterman, D., Steen, V., Barst, R., McCrory, D. C., Fortin, T. A., and Loyd, J. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Chest Meeting Abstracts* 126, 14S-34S. 2004. Ref Type: Journal (Full)
- (10) Galie, N., Torbicki, A., Barst, R., Dartevelle, P., Haworth, S., Higenbottam, T., Olschewski, H., Peacock, A., Pietra, G.G., Rubin, L.J., and Simonneau, G. (2006). Pocket Guidelines on The Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, pp. 1-36.
- (11) Rubin, L.J., Mendoza, J., Hood, M., McGoon, M., Barst, R., Williams, W.B., Diehl, J.H., Crow, J., and Long, W. (1990). Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann. Intern. Med* 112, 485-491.
- (12) Barst, R.J., Rubin, L.J., Long, W.A., McGoon, M.D., Rich, S., Badesch, D.B., Groves, B.M., Tapson, V.F., Bourge, R.C., and Brundage, B.H. (1996). A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group [see comments]. *N. Engl. J Med* 334, 296-302.
- (13) Badesch, D.B., Tapson, V.F., McGoon, M.D., Brundage, B.H., Rubin, L.J., Wigley, F.M., Rich, S., Barst, R.J., Barrett, P.S., Kral, K.M., Jobsis, M.M., Loyd, J.E., Murali, S., Frost, A., Girgis, R., Bourge, R.C., Ralph, D.D., Elliott, C.G., Hill, N.S., Langleben, D., Schilz, R.J., McLaughlin, V.V., Robbins, I.M., Groves, B.M., Shapiro, S., and Medsger, T.A., Jr. (2000). Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial [see comments]. *Ann. Intern. Med* 132, 425-434.
- (14) Channick, R.N., Simonneau, G., Sitbon, O., Robbins, I.M., Frost, A., Tapson, V.F., Badesch, D.B., Roux, S., Rainisio, M., Bodin, F., and Rubin, L.J. (2001). Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 358, 1119-1123.
- (15) Langleben, D., Christman, B.W., Barst, R.J., Dias, V.C., Galie, N., Higenbottam, T.W., Kneussl, M., Korducki, L., Naeije, R., Riedel, A., Simonneau, G., Hirsch, A.M., Rich, S., Robbins, I.M., Oudiz, R., McGoon, M.D., Badesch, D.B., Levy, R.D., Mehta, S., Seeger, W., and Soler, M. (2002). Effects of the thromboxane synthetase inhibitor and receptor antagonist terbogrel in patients with primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 143, E4.
- (16) Simonneau, G., Barst, R.J., Galie, N., Naeije, R., Rich, S., Bourge, R.C., Keogh, A., Oudiz, R., Frost, A., Blackburn, S.D., Crow, J.W., and Rubin, L.J. (2002). Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 165, 800-804.
- (17) Rubin, L.J., Badesch, D.B., Barst, R.J., Galie, N., Black, C.M., Keogh, A., Pulido, T., Frost, A., Roux, S., Leconte, I., Landzberg, M., and Simonneau, G. (2002). Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl J Med* 346, 896-903.
- (18) Galie, N., Humbert, M., Vachiery, J.L., Vizza, C.D., Kneussl, M., Manes, A., Sitbon, O., Torbicki, A., Delcroix, M., Naeije, R., Hoeper, M., Chaouat, A., Morand, S., Besse, B., and Simonneau, G. (2002). Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 39, 1496-1502.
- (19) Olschewski, H., Simonneau, G., Galie, N., Higenbottam, T., Naeije, R., Rubin, L.J., Nikkho, S., Sitbon, O., Speich, R., Hoeper, M., Behr, J., Winkler, J., Seeger, W., and for the AIR Study Group (2002). Inhaled Iloprost in Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 347, 322-329.
- (20) Barst, R. J., McGoon, M., Mc Laughlin, V. V., Tapson, V., Rich, S., Rubin, L., Wasserman, K., Oudiz, R., Shapiro, S., Robbins, I., Channick, R., Badesch, B. D., Rayburn, B. K., Flinchbaugh, R., Sigman, J., Arneson, K., Jeffs, R., and for the Beraprost Study Group. Beraprost Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 41[2119], 2125. 2003. Ref Type: Journal (Full)
- (21) Humbert, M., Barst, R.J., Robbins, I.M., Channick, R.N., Galie, N., Boonstra, A., Rubin, L.J., Horn, E.M., Manes, A., and Simonneau, G. (2004). Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur. Respir. J.* 24, 353-359.
- (22) Barst, R.J., Langleben, D., Frost, A., Horn, E.M., Oudiz, R., Shapiro, S., McLaughlin, V., Hill, N., Tapson, V.F., Robbins, I.M., Zwicke, D., Duncan, B., Dixon, R.A., and Frumkin, L.R. (2004). Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir. Crit Care Med* 169, 441-447.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

- (23) Sastry,B.K.S., Narasimhan,C., Reddy,N.K., and Raju,B.S. (2004). Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension*1: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Journal of the American College of Cardiology* 43, 1149-1153.
- (24) Galie,N., Ghofrani,H.A., Torbicki,A., Barst,R.J., Rubin,L.J., Badesch,D., Fleming,T., Parpia,T., Burgess,G., Branzi,A., Grimminger,F., Kurzyna,M., Simonneau,G.. The Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group (2005). Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine* 353, 2148-2157.
- (25) Galie,N., Beghetti,M., Gatzoulis,M.A., Granton,J., Berger,R.M.F., Lauer,A., Chiossi,E., Landzberg,M., and for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy- (2006). Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Circulation* 114, 48-54.
- (26) Barst,R.J., Langleben,D., Badesch,D., Frost,A., Lawrence,E.C., Shapiro,S., Naeije,R., and Galie,N. (2006). Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension With the Selective Endothelin-A Receptor Antagonist Sitaxsentan. *Journal of the American College of Cardiology* 47, 2049-2056.
- (27) McLaughlin,V.V., Oudiz,R.J., Frost,A., Tapson,V.F., Murali,S., Channick,R.N., Badesch,D.B., Barst,R.J., Hsu,H.H., and Rubin,L.J. (2006). Randomized Study of Adding Inhaled Iloprost to Existing Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174, 1257-1263.
- (28) Singh,T., Rohit,M., Grover,A., Malhotra,S., and Vijayvergiya,R. (2006). A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 151, 851.e1-851.e5.
- (29) Galie,N., Manes,A., and Branzi,A. (2003). Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir. Med* 2, 123-137.
- (30) Galie,N., Manes,A., and Branzi,A. (2004). The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc. Res.* 61, 227-237.
- (31) Badesch,D.B., Abman,S.H., Simonneau,G., Rubin,L.J., and McLaughlin,V.V. (2007). Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: Updated ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 131, 1917-1928.
- (32) Hoeper,M., Taha,N., Bekjarova,A., and Spiekerkoetter,E. (2003). Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parenteral prostanoids. *Eur Respir J* 330-334.
- (33) Ghofrani,H.A., Rose,F., Schermuly,R.T., Olschewski,H., Wiedemann,R., Kreckel,A., Weissmann,N., Ghofrani,S., Enke,B., Seeger,W., and Grimminger,F. (2003). Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 42, 158-164.
- (34) Hoeper,M.M., Faulenbach,C., Golpon,H., Winkler,J., Welte,T., and Niedermeyer,J. (2004). Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 24, 1007-1010.
- (35) Hoeper,M.M., Markevych,I., Spiekerkoetter,E., Welte,T., and Niedermeyer,J. (2005). Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 26, 858-863.
- (36) Mathai,S.C., Girgis,R.E., Fisher,M.R., Champion,H.C., Houston-Harris,T., Zaiman,A., and Hassoun,P.M. (2007). Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 29, 469-475.
- (37) Hoeper, M., Leuchte, H., Halank, M., and et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 4[28], 691-694. 2006.
Ref Type: Journal (Full)
- (38) Gruenig, E., Michelakis, E., Vizza, C. D., and Galie, N. Acute administration of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) treated with bosentan produces a significant hemodynamic response: results of the COMPASS-1 study. *European Heart Journal*, in press. 2007. Ref Type: Generic
- (39) Humbert,M., Barst,R., Robbins,I., Channick,R., Manes,A., Rubin,L., Galie,N., Boonstra,A., Badesch,B.D., Frost,A., McLaughlin,V., Simonneau,G., and Rich,S. (2003). Safety & Efficacy of Bosentan Combined with Epoprostenol in Patients with Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 167, A441.
- (40) Simonneau, G., Rubin, L., Galie, N., and et al. Safety and Efficacy of Sildenafil-Epoprostenol Combination Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 175, A300. 2007. Ref Type: Abstract
- (41) Galie, N., Rubin, L., Hoeper, M., Jansa, P., Kusic-Pajic, A., and Simonneau, G. Bosentan improves hemodynamics and delays time to clinical worsening in patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension: results of the EARLY study. *European Heart Journal* 28(Abstract Supplement), 140. 2007. Ref Type: Generic
- (42) Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003 January;21(1):155-76.
- (43) Donti A, Formigari R, Ragni L, Manes A, Galie N, Picchio FM. Pulmonary arterial hypertension in the pediatric age. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007 January;8(1):72-7.
- (44) Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999 April 13;99(14):1858-65.
- (45) Barst R, Ivy D, Widlitz AC, Moore K, Doran A, Nguyen N et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73(4):372-82.
- (46) Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000 August;84(2):E4.
- (47) Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, Pearson DD, Feinstein JA, Gauvreau K et al. Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *The American Journal of Cardiology* 2003 March 1;91(5):632-5.
- (48) Van Loon RLE, Hoendermis ES, Duffels MG, Vonk A, Onat T, Mulder BJ et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am Heart J* 2007;154(4):776-82.
- (49) Galie et al. "Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension" ESC/ERS Guidelines, 2009