

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CARDIO-NEFRO-TORACICHE

Ciclo XXXIII

**Settore Concorsuale: 06/D1 - MALATTIE DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE E
MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO**

**Settore Scientifico Disciplinare: MED/11 - MALATTIE DELL'APPARATO
CARDIOVASCOLARE**

**“STRATEGIA TERAPEUTICA NEI PAZIENTI CON IPERTENSIONE
ARTERIOSA POLMONARE A RISCHIO INTERMEDIO”**

Presentata da: Fabio Dardi

Coordinatore Dottorato

Prof. Gaetano Domenico Gargiulo

Supervisore

Prof. Nazzareno Galiè

Indice

ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	7
IPERTENSIONE POLMONARE.....	7
EPIDEMIOLOGIA	9
GENETICA.....	11
PRESENTAZIONE CLINICA	12
DIAGNOSI	12
TERAPIA	18
IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE.....	20
CLASSIFICAZIONE	20
ANATOMIA PATOLOGICA.....	24
PATOGENESI	26
FISIOPATOLOGIA E COINVOLGIMENTO DEL VENTRICOLO DESTRO.....	28
TERAPIA	29
STUDIO CLINICO.....	36
INTRODUZIONE.....	36
SCOPO DELLO STUDIO.....	43
MATERIALI E METODI.....	43
RISULTATI.....	45
DISCUSSIONE	55
CONCLUSIONI.....	58
BIBLIOGRAFIA.....	60

ABSTRACT

Introduzione

Le linee guida dell'ipertensione polmonare pubblicate dalla Società Europea di Cardiologia ESC¹ nel 2015 propongono una stratificazione del rischio di mortalità a un anno mediante un approccio multiparametrico. Definendo 3 classi di rischio: basso, intermedio e alto; queste sono associate ad un rischio di mortalità stimato ad un anno pari a < 5%, 5-10% e >10% rispettivamente. Questo modello è stato recentemente validato in tre coorti di pazienti affetti da IAP²⁻⁴, tuttavia uno dei limiti di questi studi è che la maggior parte dei pazienti vengono classificati a rischio intermedio. Poiché oggi sono disponibili diverse molecole che agiscono sulla via della prostaciclina con differenti profili di somministrazione, efficacia e safety è fondamentale, per ottimizzare la strategia terapeutica nei pazienti che rimangono a rischio intermedio dopo la terapia iniziale di combinazione con inibitori delle fosfodiesterasi-5 ed antagonisti dell'endotelina, stratificare ulteriormente la categoria di pazienti a rischio intermedio.

Obiettivi

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di validare una sotto-stratificazione dei pazienti a rischio intermedio basandosi sul noto ruolo predittivo dello stroke volume index (SVI) ed integrare tale strategia nell'algoritmo terapeutico dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria, associata a farmaci (IAP-I/E/F), associata a malattie del tessuto connettivo (IAP-MTC) ed associata a cardiopatie congenite (IAP-CC).

Materiali e metodi

I dati di pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (IAP) seguiti presso il centro di malattie vascolari polmonari dell'Università di Bologna, previa approvazione da parte del comitato etico locale, sono stati riportati nel registro elettronico prospettico (ARCA). La diagnosi di IP è stata posta in accordo con le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC)¹. Nello studio sono stati considerati pazienti affetti da IAP idiopatica, ereditaria, associata a farmaci, associata a cardiopatie congenite e associata a malattie del tessuto connettivo naïve da terapia specifica. Per la stratificazione del rischio di mortalità è stata utilizzata una versione semplificata (Tabella 1) della strategia proposta dalle linee guida ESC¹ che prevede l'utilizzo delle seguenti variabili: classe funzionale WHO (*World Health Organization*), distanza percorsa al test del cammino di sei minuti (T6M), pressione atriale destra (PADx), livelli plasmatici del *brain natriuretic peptide* (BNP) o

del *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* (NT-proBNP), saturazione venosa mista (SvO₂) ed indice cardiaco (IC).

Tabella 1: Valutazione semplificata del rischio di mortalità in pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare

Determinanti di prognosi (mortalità 1 anno)	Basso rischio (<5%)	Rischio intermedio (5-10%)	Rischio alto (>10%)
Classe NYHA	I, II	III	IV
T6M	>440 m	165-440 m	<165 m
BNP	< 50 ng/L	50 – 300 ng/L	> 300 ng/L
NT-proBNP	< 300 ng/L	300-1400 ng/L	> 1400 ng/L
o	o	o	o
PADx	< 8 mmHg	8 – 14 mmHg	> 14 mmHg
IC	≥ 2.5 L/min/m ²	≥ 2.0 – 2.4 L/min/m ²	< 2.0 L/min/m ²
o	o	o	o
SvO₂	> 65%	60-65%	< 60%
Definizioni di rischio	Basso rischio (<5%)	Rischio intermedio (5-10%)	Rischio alto (>10%)
	Almeno 3 variabili nel <i>range</i> di basso rischio e nessuna variabile in alto rischio	Mancato raggiungimento di una categoria a basso o alto rischio	Almeno 2 variabili nel <i>range</i> di alto rischio, di cui almeno IC o SvO ₂

WHO: *World Health Organization*; T6M: test dei sei minuti; BNP: *Brain Natriuretic Peptide*; NT-proBNP: *N-terminal pro-BNP*; PADx: pressione atriale destra; IC: indice cardiaco; SvO₂: saturazione venosa mista.

In tutti i pazienti è stata effettuata una valutazione del rischio basale ed a 3-4 mesi dopo l'inizio di terapia specifica. In un secondo momento sono stati poi valutati gli effetti della triplice terapia di combinazione con i farmaci agenti sulla via della prostaciclina (Selexipag vs Treprostinil sottocutaneo vs Epoprostenolo endovenoso) allo scopo di elaborare un algoritmo terapeutico dei pazienti che, dopo la prima linea di terapia, rimangono in una classe di rischio intermedia nonostante la terapia di combinazione con inibitori delle fosfodiesterasi-5 ed antagonisti dell'endotelina.

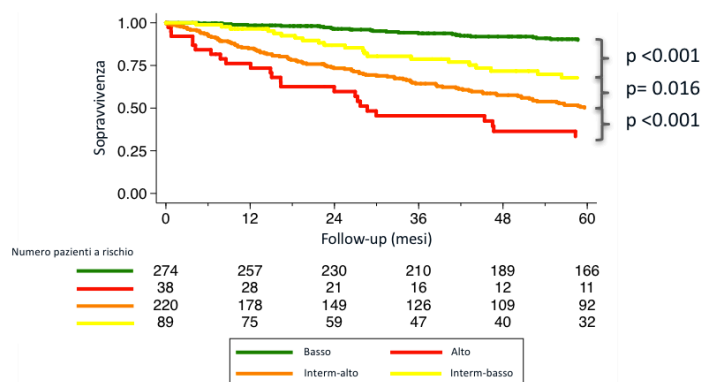
Le variabili continue sono state espresse come mediana (intervallo interquartile) e le variabili categoriali come n (%). La comparazione dei dati è stata fatta grazie al test di Dunn con la correzione di Bonferroni per i confronti a coppie. La predittività di mortalità

dello SVI è stata valutata mediante analisi di Cox. I cut-off ottimali di discriminazione di prognosi per lo SVI sono stati identificati utilizzando le curve ROC. La sopravvivenza è stata sviluppata mediante i grafici di Kaplan-Meier e la significatività per quanto riguarda le differenze tra i diversi sotto gruppi è stata testata mediante il test dei ranghi logaritmici.

Risultati e discussione

Sono stati inclusi nello studio 440 pazienti a rischio intermedio alla valutazione baseline e 309 pazienti a rischio intermedio alla prima valutazione di follow-up. Lo SVI è risultato essere predittivo di mortalità solo alla prima valutazione di follow-up ed il cut-off ottimale è risultato essere 38 ml/m². I pazienti a rischio intermedio al primo follow-up sono stati pertanto sottostratificati in pazienti a rischio intermedio-basso e a rischio intermedio-alto in base a tale valore come indicato nell'immagine 1.

Immagine 1. Mortalità per tutte le cause in base al profilo di rischio raggiunto al primo follow-up.

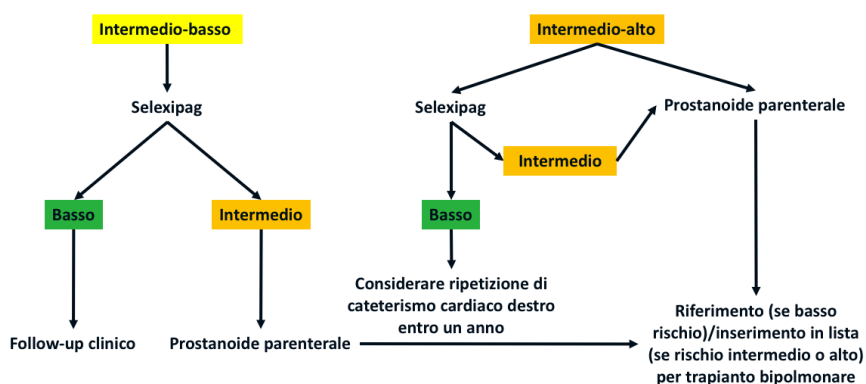


Alla luce di questa sotto-stratificazione del al primo follow-up post terapia abbiamo evidenziato che il profilo emodinamico è sostanzialmente sovrapponibile fra i pazienti che raggiungono un rischio basso od un rischio intermedio-basso ma i primi si differenziano dai secondi essenzialmente per una migliore capacità d'esercizio, una più bassa classe funzionale NYHA e una PADx lievemente inferiore. Andando invece a valutare le caratteristiche basali dei pazienti suddivisi in base al profilo di rischio raggiunto al primo follow-up è emerso che i pazienti che raggiungono un basso profilo di rischio sono significativamente più giovani, meno spesso hanno una forma di IAP-MTC, più spesso sono trattati con duplice terapia iniziale di combinazione e più spesso sono responder ai calcio-antagonisti mentre dal punto di vista emodinamico ed ecocardiografico il quadro è sostanzialmente sovrapponibile. Ciò suggerisce che il mancato raggiungimento di un basso profilo di rischio in questi pazienti possa essere

legato alle comorbidità. Difatti anche la risposta alla prima linea di terapia dal punto di vista emodinamico è sostanzialmente sovrapponibile fra chi raggiunge un profilo di rischio basso ed intermedio-basso mentre risulta significativamente differente il miglioramento in termini di sintomi e di capacità d'esercizio.

Per quanto riguarda l'effetto terapeutico dei 3 principali farmaci che agiscono sulla via della prostaciclina (Selexipag per os, Treprostinil s.c. ed Epoprostenolo e.v.) on top della duplice terapia di combinazione con inibitori delle fosfodiesterasi-5 ed antagonisti dell'endotelina abbiamo evidenziato che, nonostante i 3 gruppi di pazienti non siano omogenei (i pazienti trattati con Selexipag per os erano significativamente più vecchi mentre i pazienti trattati con Epoprostenolo e.v. avevano una maggior compromissione funzionale ed un quadro emodinamico maggiormente compromesso), i pazienti trattati con Epoprostenolo e.v. ottenevano una risposta in termini di aumento di indice cardiaco e di T6M significativamente superiore ai pazienti trattati con Selexipag mentre i pazienti trattati con Treprostinil s.c. presentavano una risposta intermedia. La scelta terapeutica è stata tuttavia corretta dal punto di vista clinico infatti, pur partendo da diversi profili emodinamici e funzionali, il risultato ottenuto con i 3 diversi farmaci che agiscono sulla via della prostaciclina consente di raggiungere mediamente un basso profilo di rischio per i parametri presi in considerazione (PADx, T6M, IC, SvO2) nonostante i valori di RAP evidenzino una severità crescente di malattia vascolare polmonare dai pazienti trattati con Selexipag per os ai pazienti trattati con Epoprostenolo e.v.

In conclusione, unendo i risultati delle caratteristiche delle diverse classi di rischio e delle risposte terapeutiche ottenute con le 3 diverse classi di farmaci è possibile suggerire l'approccio terapeutico descritto nella flow-chart sottostante.



INTRODUZIONE

Ipertensione polmonare

Definizione e classificazione

L'ipertensione polmonare (IP) è una condizione clinica caratterizzata dalla documentazione di valori di pressione arteriosa polmonare media (PAPm) maggiori o uguali a 25 mmHg, misurati tramite cateterismo cardiaco destro a riposo. Tuttavia è stato recentemente proposto di abbassare il cut-off per la diagnosi a 20 mmHg essendo il valore normale della PAPm a riposo di 14 ± 3 mmHg^{5,6}.

La classificazione clinica, sulla base di aspetti patologici, emodinamici, clinici e terapeutici identifica cinque diversi gruppi di IP in cui convergono diverse patologie che hanno come denominatore comune l'incremento dei valori di pressione arteriosa polmonare media (Tabella 3)^{1,7,8}. La classificazione emodinamica, sulla base dei valori di pressione capillare polmonare (PCP) e delle resistenze arteriose polmonari (RAP) identifica l'IP pre-capillare e l'IP post-capillare^{5,9}.

Nell'IP pre-capillare vi è una pressione di incuneamento capillare polmonare (PCP) ≤ 15 mmHg e resistenze arteriose polmonari (RAP) > 3 Wood Units (WU); questa categoria include i gruppi 1, 3, 4 e 5. Viceversa, nell'IP post-capillare, tipica di alcune patologie del cuore sinistro (gruppo 2), la PCP è >15 mmHg ma vi può essere una componente pre-capillare associata qualora le RAP siano > 3 WU.^{10,11}

Tabella 3: Classificazione clinica aggiornata dell'ipertensione polmonare (6th WSPH, Nizza, 2018)

1. Ipertensione arteriosa polmonare

1.1 Idiopatica

1.2 Ereditaria

1.3 Indotta da farmaci e tossici

1.4 Associata a:

1.4.1 Malattie del tessuto connettivo

1.4.2 HIV

<p>1.4.3 Ipertensione portale</p> <p>1.4.4 Cardiopatie congenite</p> <p>1.4.5 Schistosomiasi</p> <p>1.5 Ipertensione arteriosa polmonare con risposta a lungo termine ai calcio-antagonisti</p> <p>1.6 Ipertensione arteriosa polmonare con evidenti segni di coinvolgimento venoso/capillare</p> <p>1.7 Ipertensione polmonare persistente del neonato</p>
<p>2. Ipertensione polmonare dovuta a malattia del cuore sinistro</p> <p>2.1 Scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta</p> <p>2.2 Scompenso cardiaco a frazione d'eiezione conservata</p> <p>2.3 Patologia valvolare</p> <p>2.4 Condizioni congenite/acquisite che causano ipertensione polmonare post-capillare</p>
<p>3. Ipertensione polmonare dovuta a malattie del polmone e/o ipossia</p> <p>3.1 Bronco pneumopatia cronica ostruttiva</p> <p>3.2 Malattie polmonari restrittive</p> <p>3.3 Altre malattie polmonari con pattern misto ostruttivo/restrittivo</p> <p>3.4 Ipossia in assenza di patologie parenchimali polmonari</p> <p>3.5 Anomalie dello sviluppo polmonare</p>
<p>4. Ipertensione polmonare secondaria ad ostruzione dell'arteria polmonare</p> <p>4.1 Cuore polmonare cronico tromboembolico</p> <p>4.2 Altre cause di ostruzione delle arterie polmonari</p>
<p>5. Ipertensione polmonare dovuta a meccanismi multifattoriali non chiari</p> <p>5.1 Disordini ematologici</p> <p>5.2 Disordini sistemici e metabolici</p> <p>5.3 Altri</p> <p>5.4 Cardiopatie congenite complesse</p>

Fondamentale è la definizione di ipertensione arteriosa polmonare (IAP, gruppo 1): quest'ultima comprende una sottopopolazione di pazienti con ipertensione polmonare (IP) caratterizzati emodinamicamente da una forma pre-capillare, con PCP <15 mmHg, e resistenze vascolari polmonari >3 WU. Alla base del gruppo 1 vi è un medesimo substrato istopatologico, definito come "arteriopatia ipertensiva polmonare". Questo processo patologico intrinseco della microcircolazione polmonare è caratterizzato da ipertrofia e

iperplasia della tonaca media, fibrosi intinale, lesioni plessiformi, infiammazione peri-vascolare ed anche interessamento venoso che culmina con una progressiva riduzione di calibro dei vasi polmonari di resistenza. Oltre al rimodellamento vascolare, una componente funzionale di vasocostrizione contribuisce all'innalzamento delle RAP¹². Questo provoca un progressivo aumento delle RAP che si ripercuote sul ventricolo destro, determinandone un sovraccarico, con conseguente ipertrofia, dilatazione e scompenso ventricolare, principale causa di decesso in pazienti affetti da IP.

Epidemiologia

La vera prevalenza dell'IP nella popolazione generale è sconosciuta, probabilmente a causa della classificazione in 5 gruppi e delle molteplici eziologie⁷. Dati epidemiologici comparativi sulla prevalenza dei diversi gruppi di IP non sono ampiamente disponibili, ma l'ipertensione polmonare dovuta a malattia del cuore sinistro (gruppo 2) è la causa più comune di IP. L'epidemiologia dell'IP varia tra i cinque gruppi.

- **Gruppo 1 (IAP):** la prevalenza è di 5 - 25 casi / 1.000.000 e l'incidenza è di 2 - 5 casi / 1.000.000 / anno¹³. L'età media dei pazienti con IAP nel registro REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management; United States, 2006-2007*)¹⁴ e nel registro COMPERA (*Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension; Europe, 2007-2013*)¹⁵ era di 54 e 68 anni, rispettivamente, dato che si discosta rispetto ai 36 anni di media presente nel registro "US National Institutes of Health IPAH" (1980-1985)¹⁶. La grande variabilità nella età media dei pazienti con IAP nei registri contemporanei può essere spiegata da *bias* di arruolamento e dalla diversa accuratezza diagnostica presente nei diversi centri¹⁷. Oltre ad una crescente popolazione di pazienti anziani, l'IAP è caratterizzata da un elevato numero di comorbidità, come ipertensione sistemica (27 – 42 % dei pazienti con IAP), obesità (30 – 38 %), diabete mellito di tipo 2 (14 %) e cardiopatia ischemica (10 – 12 %) ^{18,19}. La prevalenza di IAP nelle donne è di 3,1 volte maggiore rispetto agli uomini²⁰. Pertanto, il sesso femminile è un fattore di rischio per lo sviluppo IAP, questo è anche sostenuto dall'osservazione che la malattia ha una penetranza del 42% nelle donne e del 14% negli uomini portatori di mutazioni del gene *BMPR2* (*bone morphogenetic protein receptor type 2*)²¹. Paradossalmente, il sesso maschile è

indipendentemente associato ad una prognosi peggiore nei pazienti affetti da IAP^{13,22,23}. In uno studio francese, che ha considerato 17 ospedali universitari francesi ed un totale di 674 pazienti (età media SD, 50 +/- 15 anni, 18-85 anni) sono state valutate le percentuali dei diversi sottotipi di IAP, riportate nella tabella che segue (tabella 4)²⁴.

Tabella 4: percentuali dei diversi sottotipi di IP del gruppo1²⁴.

Idiopatica	39,2%
Ereditaria	3,9%
Indotta da farmaci e tossici	9,5%
Associata a malattie del tessuto connettivo	15,3%
Associata a cardiopatie congenite	11,3%
Associata a ipertensione portale	10,4%
Associata ad HIV	6,2%

- **Gruppo 2:** la prevalenza di IP nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica aumenta con il progredire della classe funzionale NYHA. La prevalenza di IP arriva fino al 60% dei pazienti con grave disfunzione del ventricolo sinistro e fino al 70% dei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata. L'IP può essere riscontrata in quasi tutti i pazienti con alterazione della valvola mitralica sintomatica (grave) e fino al 65% di quelli con stenosi aortica sintomatica^{25,26}.

- **Gruppo 3:** diversi studi condotti su pazienti in classe GOLD IV (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) hanno mostrato che fino al 90% di questi presenta una PAPm > 20 mmHg, la maggior parte presenta una PAPm di 20 - 35 mm Hg ed il 3 - 5 % dei pazienti presenta una PAPm > 35 a 40 mmHg^{22,27}. In pazienti con diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica (IPF), che ha sopravvivenza media di solo 2,5 - 3,5 anni, sono stati riportati valori di PAPm > 25 mmHg nell' 8,1 - 14,9 % dei pazienti^{28,29}. Quando vi è fibrosi polmonare combinata ad enfisema (CPFE) i pazienti sono particolarmente inclini allo sviluppo IP, con un'incidenza che si avvicina al 30 - 50%^{30,31}.

- **Gruppo 4:** nel Registro di ipertensione polmonare spagnolo, prevalenza e incidenza di CPCTE sono state 3,2 casi / 1.000.000 e 0,9 casi / 1.000.000 / anno, rispettivamente²³.

Anche se una prevalenza di CPCTE del 3,8% è stata riportata in sopravvissuti di embolia polmonare acuta (EPA), la reale incidenza della CPCTE dopo EPA è dello 0,5 - 2 %³². Stati trombofilici (lupus anticoagulante / anticorpi anti-fosfolipidi, carenza di proteina S e C, resistenza alla proteina C attivata, mutazione del fattore V di Leiden e del gene della protrombina, carenza di antitrombina III ed elevati livelli di fattore VIII) e splenectomia erano presenti rispettivamente nel 31.9 % e 3,4% dei pazienti¹.

-Gruppo 5: l'eterogeneità di questo gruppo impedisce al momento una valutazione appropriata dell'epidemiologia.

Genetica

- **Gruppo 1:** mutazioni eterozigoti di BMPR2 (2q33) si riscontrano in circa il 75% di pazienti con IAP familiare e nel 25% dei pazienti con IAP apparentemente sporadica. BMPR2 codifica per un recettore membro della superfamiglia del fattore di crescita trasformante (*transforming growth factor* TGF- β)³³. BMPR2 modula la proliferazione delle cellule vascolari attraverso le vie intracellulari Smad e *LIM-kinase*. Le mutazioni che interrompono la via di segnalazione di BMP predispongono alla proliferazione cellulare a discapito dell'apoptosi a livello delle piccole arterie polmonari³⁴. Mutazioni di geni che codificano per ALK (*Activin receptor-Like Kinase 1*), endogлина, BMPR1B e SMAD9 sono state identificate in pazienti con IAP e storia personale o familiare di teleangectasia emorragica ereditaria, anche questi geni intervengono nella via metabolica di TGF- β che quindi ha un ruolo centrale nello sviluppo di IP.

L'aumentata espressione di SERT (*SERotonin Transporter*), un trasportatore della serotonina, presente a livello delle arterie polmonari e delle piastrine di pazienti affetti da IAP è stata associata all'iperplasia delle PASMC (*Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells*)³⁵. SERT è codificato da un singolo gene presente a livello del cromosoma 17q11.2, vi sono due polimorfismi di gene: L (*Long*) e S (*Short*) e la variante L è associata ad una maggiore trascrizione del gene rispetto alla variante S.

Uno studio ha dimostrato che la variante L è presente in omozigosi nel 67% dei pazienti affetti da IAP e nel 27% del gruppo di controllo.

-Gruppo 2: al momento non è ancora stato identificato alcun collegamento genetico.

-Gruppo 3: si è ipotizzato che alcuni polimorfismi genetici potrebbero contribuire nel determinare la gravità dell'IP nei pazienti con BPCO ed ipossiemicici.

-Gruppo 4 e 5: al momento non è ancora stato identificato alcun collegamento genetico.

Presentazione clinica

I sintomi dell'IP sono spesso aspecifici e principalmente correlati alla disfunzione ventricolare destra. Inizialmente compaiono sotto sforzo e comprendono: dispnea, astenia, angina e sincope. Tipici del progressivo scompenso ventricolare destro sono invece l'aumentato turgore giugulare, segni di congestione viscerale ed edemi declivi. A causa della rottura di arterie bronchiali ipertrofiche, in alcuni pazienti l'esordio può essere accompagnato da emottisi. In altri casi, la dilatazione dell'arteria polmonare è alla base della comparsa di sintomi da compressione, come la raucedine se è interessato il nervo laringeo ricorrente di sinistra (Sindrome di Ortner) o angor nel caso in cui fosse coinvolto tronco comune della coronaria sinistra.

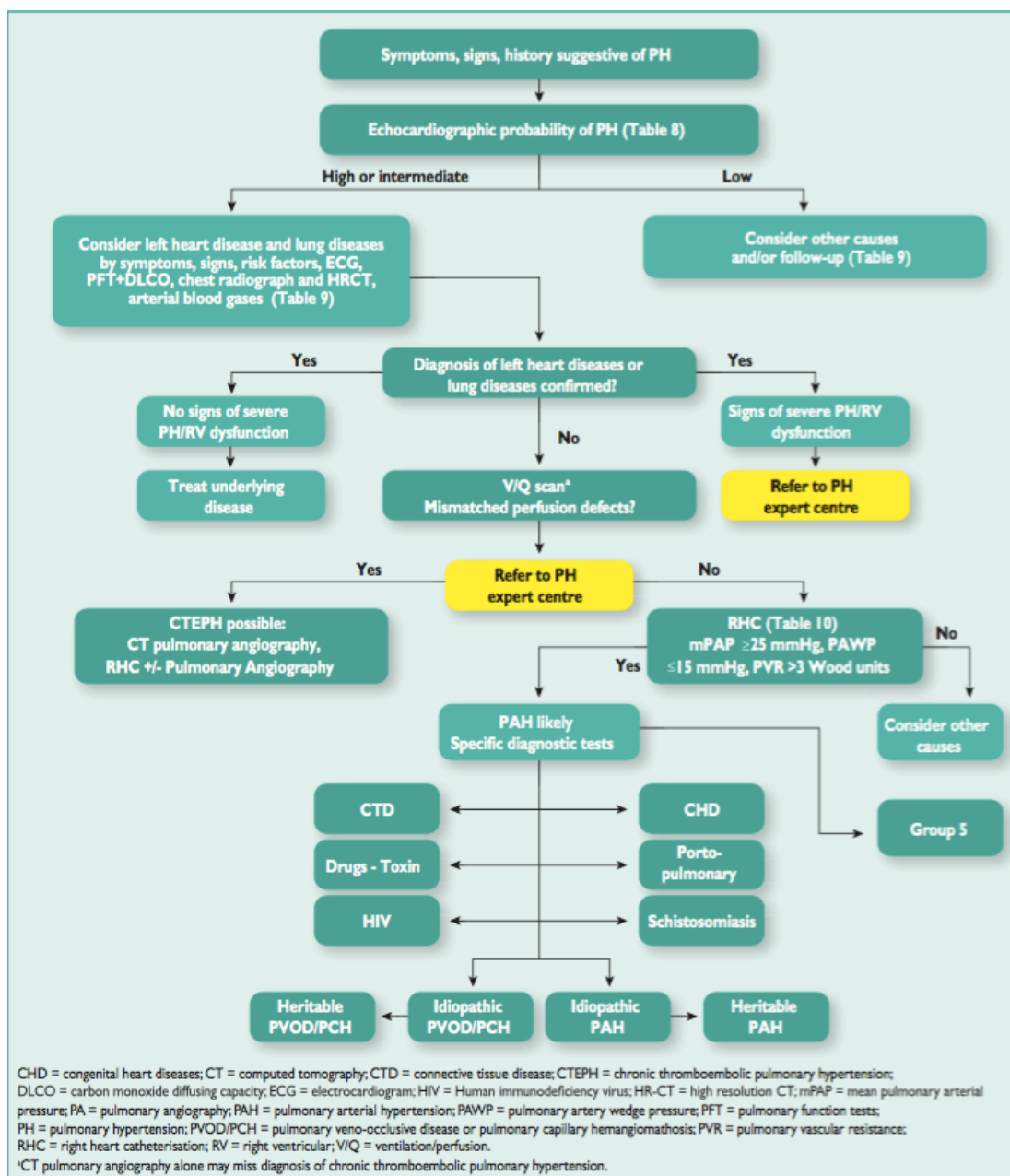
L'esame obiettivo consente spesso di apprezzare reperti auscultatori più o meno specifici, come il rinforzo e lo sdoppiamento fisso della componente polmonare del secondo tono, un soffio pansistolico da rigurgito tricuspide e diastolico da insufficienza polmonare (Soffio di Graham Steel).

Diagnosi

La diagnosi di IP si basa su rilievi clinici ed esami strumentali. Dopo aver documentato la presenza di IP e la sua severità, è fondamentale l'inquadramento nel sottogruppo clinico.

L'algoritmo diagnostico recentemente suggerito dalle linee guida europee della Società Europea di Cardiologia¹ è riportato di seguito (immagine 2):

Immagine 2: Algoritmo diagnostico di ipertensione polmonare¹



- Gli **aspetti elettrocardiografici** suggestivi di IP comprendono: “P polmonari”, deviazione assiale destra, ipertrofia ventricolare destra, sovraccarico ventricolare destro, blocco di branca destra ed allungamento del QT. Sono di frequente riscontro le aritmie sopraventricolari, in particolare flutter e fibrillazione atriale; rare sono invece le forme ventricolari. È bene sottolineare che, a causa della ridotta sensibilità di questa metodica, la presenza di un tracciato normale non consente di escludere la patologia.
- La **radiografia** del torace può essere utile per evidenziare alcuni reperti caratteristici dell’IP: dilatazione dell’arco polmonare e dei rami prossimali dell’arteria polmonare

associata ad brusca “potatura” vascolare in periferia con ingrandimento delle sezioni cardiache di destra.

- L’**ecocardiografia** transtoracica solitamente mostra dilatazione di atrio e ventricolo destro, normali o ridotte dimensioni del ventricolo sinistro ed inspessimento del setto interventricolare³⁶. Essa consente inoltre di stimare la PAP mediante Doppler continuo (anche se in maniera poco precisa: +/- 20 mmHg) e la pressione atriale destra sulla base del diametro e delle variazioni respiratorie della vena cava inferiore. Anche se è difficile quantificare il grado di scompenso cardiaco destro ecocardiograficamente, la posizione e la curvatura del setto interventricolare consente di stimare il post carico del ventricolo destro. Rilievi ecocardiografici associati ad una prognosi infausta sono il versamento pericardico e marcata diminuzione della cavità ventricolare sinistra. Quando l’IP è clinicamente sospetta, l’ecocardiogramma può rafforzare la probabilità e condurre alla diagnosi definitiva attraverso il cateterismo cardiaco destro.
- Il **cateterismo cardiaco destro** (CCdx) rappresenta il *gold standard* diagnostico. Si tratta di un’indagine invasiva, associata a bassa mortalità (0.055%) e morbilità (1.1%) se eseguita in centri esperti³⁷. Le complicanze più frequenti sono rappresentate da ematoma sottocutaneo, pneumotorace, aritmie ed episodi ipotensivi, attribuibili a reazioni riflesse vagali o al test di vasoreattività. Il CCdx consente di porre diagnosi di IP, valutarne la gravità e realizzare il test acuto di vasoreattività polmonare con ossido nitrico (NO). Quest’ultimo consente di identificare i pazienti *responder*, che potranno quindi beneficiare della terapia con alte dosi di calcio-antagonisti. Una risposta positiva al test, è definita come una riduzione della PAPm di un valore maggiore o uguale a 10 mmHg ed il cui valore finale sia comunque ≤ 40 mmHg, è importante considerare anche la portata cardiaca (PC), che deve essere invariata o aumentata.

Meno del 10% dei pazienti affetti da IP risponde a questi criteri, principalmente coloro con IP idiopatica, ereditaria ed associata a farmaci. Per questo motivo i pazienti con altre forme di IP non vengono solitamente sottoposti a test di vasoreattività³⁸.

Attualmente, le indicazioni ad eseguire cateterismo cardiaco destro sono:

- Conferma diagnostica di IP e valutazione del grado di severità.
- Verifica dell’effetto emodinamico della terapia farmacologica.

- Valutazione pre-operatoria in pazienti con shunt congeniti, ed in caso di valutazione all'indicazione al trapianto polmonare nei pazienti con malattie del cuore sinistro (gruppo 2) e del parenchima polmonare (gruppo 3)¹.

I parametri che devono essere rilevati in tutti i pazienti sottoposti a CCDx sono:

la pressione arteriosa polmonare sistemica, diastolica e media (PAP-s/d/m), la pressione atriale destra (PA_{dx}), la pressione capillare polmonare (PCP), la pressione in ventricolo destro (PVD_x), la portata cardiaca (PC) e la saturazione arteriosa dell'Ossigeno nella circolazione sistemica (SatO₂ sis) ed in arteria polmonare (SvO₂). L'interpretazione dei valori ottenuti al CCDx deve avvenire all'interno del contesto clinico e strumentale. Per ottenere risultati di migliore qualità il CCDx deve essere eseguito in centri specializzati seguendo alcune specifiche misure; il trasduttore della pressione esterno deve trovarsi allo zero pressorio, ponendolo nel paziente supino a livello della linea emitoracica, ovvero a metà tra lo sterno anteriore e la superficie del lettino, in quanto questo rappresenta il livello dell'atrio destro³⁹. Il catetere a palloncino, tramite la vena femorale o giugulare, giunge in atrio destro e poi viene portato alle arteriole polmonari rilevando i vari parametri di interesse.

-La pressione capillare polmonare (PCP) o *pulmonary artery wedge pressure*, spesso chiamata anche pressione post-capillare, rappresenta un surrogato della pressione atriale sinistra. Tutte le pressioni dovrebbero essere determinate alla fine di una normale ispirazione oppure facendo delle medie di valori misurati durante cicli respiratori³⁹. La PCP viene calcolata tramite un trasduttore posto a livello di un palloncino localizzato all'apice del catetere di Swan-Ganz, il quale viene gonfiato al raggiungimento delle arteriole polmonari consentendo così la misurazione della pressione presente a valle di questo. A seguito della capacità del circolo di equilibrare la pressione nei vari punti dello stesso, ciò che viene misurato corrisponde alla pressione atriale sinistra e non alla effettiva PCP. Questa precisazione è utile perché in condizioni di stenosi delle vene polmonari o in presenza di quadri di Malattia Veno-Occlusiva Polmonare, la PCP rilevata risulterà normale, in quanto rappresentante la pressione atriale sinistra, pur trattandosi di quadri di IP post-capillare.

La valutazione della PCP è essenziale per la corretta classificazione emodinamica dell'IP in precapillare (PCP ≤ 15 mmHg) e postcapillare (≥ 15 mmHg). Tuttavia, anche pazienti affetti da scompenso cardiaco sinistro con frazione di eiezione conservata (HFpEF)

possono talora presentare valori di PCP ≤ 15 mmHg; in questi soggetti può essere utile ricorrere al Cateterismo Cardiaco Sinistro (CCSn) per la determinazione esatta della Pressione Tele-Diastolica del Ventricolo Sinistro (PTDVSx), elevata in caso di HFpEF.

-La portata cardiaca (PC) deve essere ottenuta dalla media di tre misurazioni eseguite attraverso il metodo di termodiluzione oppure con un'unica misurazione eseguita tramite il metodo di Fick. La termodiluzione è il metodo di scelta in quanto garantisce valori corretti anche in caso di bassa PC e/o di severo rigurgito tricuspidalico; tuttavia il ricorso al metodo di Fick è necessario in particolar modo in presenza di uno shunt sistemico-polmonare, che rende inattendibili i risultati ottenuti dalla termodiluzione⁴⁰.

-Il Gradiente Trans Polmonare (GTP) è calcolabile come (PAPd-PCP).

Da questi parametri è possibile ricavare le resistenze arteriose polmonari (RAP), le resistenze vascolari sistemiche (RVS) e l'indice cardiaco (IC).

-Le RVS possono essere derivate dal rapporto [(PAsm-PADx)/PC].

-Le RAP possono essere derivate dal rapporto GTP/PC. Anche se un valore di RAP di 2 Wood Units (WU) rappresenta il limite superiore di normalità, l'attuale *cut-off* è posto a 3 WU, principalmente in relazione al fatto che è improbabile la presenza di IP in caso di valori inferiori a questo.

-L'IC può essere calcolato come PC/Area di superficie corporea.

-La SvO₂ venosa viene misurata mediante analisi di un prelievo ematico di sangue proveniente dall'arteria polmonare. La SvO₂ riflette la relazione tra il consumo di O₂ dell'intero organismo e la gittata cardiaca⁴¹.

I parametri emodinamici valutati mediante CCDx apportano importanti informazioni prognostiche, sia al momento della diagnosi, sia in corso di valutazioni successive. In particolare, la PADx, l'IC e la SvO₂ sono validi indicatori prognostici e di funzione ventricolare destra^{14,42,43}.

Variabili funzionali e laboratoristiche

Classe funzionale *World Health Organization* (WHO)

La Classe Funzionale (CF) è una misura dei limiti che la malattia impone al paziente; la CF I viene attribuita in assenza di limitazioni all'attività fisica e nel caso in cui la normale attività fisica non provoca sintomi quali sincopi, dispnea, affaticamento e dolore toracico,

la CF II indica una lieve limitazione dell'attività fisica con assenza di sintomi a riposo, la CF III è utilizzata per pazienti con marcata limitazione dell'attività fisica, ma con assenza di sintomi a riposo ed infine la CF IV indica pazienti in cui qualsiasi attività fisica correla con l'insorgenza di sintomi.

La NYHA (*New York Heart Association*) elaborò una scala funzionale per pazienti affetti da patologia cardiaca nel 1928, nel corso del secolo ha subito numerose rielaborazioni fino all'ultima versione risalente al 1994 la quale è tutt'oggi di utilizzo clinico e principale *end point* di numerosi studi. La WHO, durante un incontro di esperti tenutosi nel 1998 ad Evian, in Francia, ha ridefinito la scala di valutazione funzionale NYHA per pazienti affetti da IP; in particolare è stata posta l'attenzione sulla presenza di episodi sincopali che pongono il paziente affetto da IP direttamente all'interno della CF IV³⁶.

Nonostante la variabilità inter osservazionale la classe funzionale WHO rimane uno dei principali predittori di sopravvivenza (sia alla diagnosi che al *follow-up*) ed un importante elemento da considerare nella valutazione dell'efficacia della terapia. La valenza prognostica della classe funzionale WHO è stata confermata anche dai dati ottenuti dal registro americano REVEAL¹⁴.

Test dei Sei Minuti di Marcia

Il test dei 6 minuti di marcia (T6M) rappresenta una prova da sforzo sub massimale, non invasiva, semplice, riproducibile e standardizzata volta alla valutazione delle capacità funzionali dei pazienti affetti da IP. All'inizio e al termine del test, grazie all'utilizzo di un pulsossimetro, viene misurata sia la frequenza cardiaca sia la saturazione percentuale di ossigeno. Viene inoltre misurata la distanza percorsa e la dispnea da esercizio (attraverso la Scala di Borg, un sistema a punteggio che permette di quantificare la percezione del sintomo secondo una scala numerica che va da un minimo di 0 ad un massimo di 10).

Per stabilire la severità della malattia e rilevare l'efficacia terapeutica della terapia farmacologica, particolare importanza assume la capacità d'esercizio valutata al test dei sei minuti di marcia⁴⁴. Una problematica relativa alla validazione del T6M come variabile prognostica risiede nella determinazione dei valori di *cut-off* da prendere in considerazione, diversi obiettivi sono stati proposti tra cui una distanza > 380m, 440m e > 500m^{14,45-48}.

Le linee guida ESC del 2015 utilizzano come valori soglia del T6M una distanza percorsa maggiore di 440m, come suggerito dal V° simposio mondiale sull'ipertensione polmonare⁴⁹, in quanto questo numero è stato ottenuto dall'analisi della coorte di pazienti più ampia⁵⁰. Dai dati provenienti dallo stesso registro emerge che una distanza inferiore a 165 metri è invece associata ad una peggiore prognosi ad un anno. Pur essendo spesso utilizzato come *endpoint* in svariati studi, il test presenta dei limiti riconducibili a peso, età, altezza, sesso e motivazione del paziente.

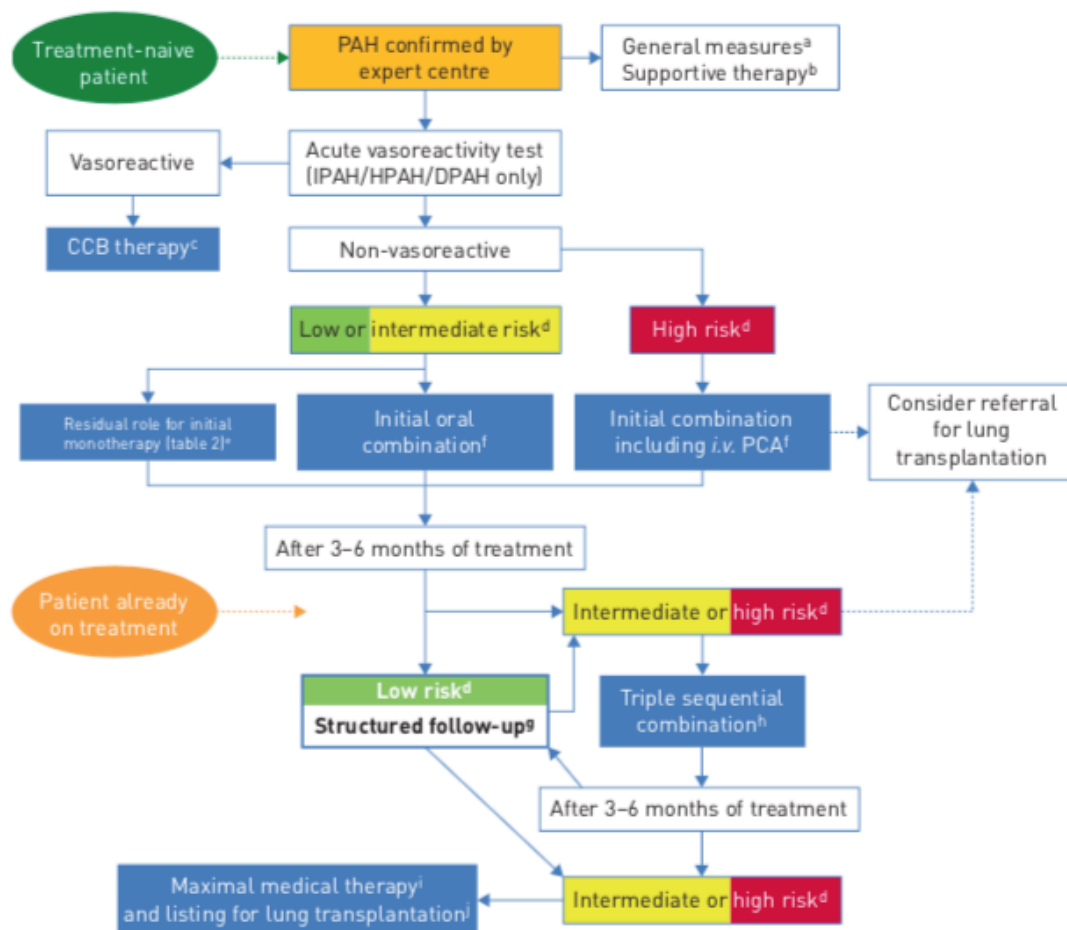
Brain Natriuretic Peptide (BNP) e N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)

I *biomarkers* maggiormente utilizzati nella pratica clinica e negli studi clinici sono il *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) ed il suo precursore *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-pro-BNP). Il BNP è un peptide (32 amminoacidi) biologicamente attiva di un pro-ormone secreto dai cardiomiociti in risposta ad un'aumentata tensione ed aumentato stiramento di parete, l'NT-proBNP (76 amminoacidi) è invece la parte non biologicamente attiva e, a differenza della breve emivita del BNP, è dotato di lunga emivita⁵¹. Sia il BNP che l'NT-proBNP correlano con la disfunzione miocardica ed apportano informazioni prognostiche al momento della diagnosi e durante le valutazioni successive⁵². Il BNP sembra avere una più stretta correlazione con l'emodinamica polmonare e risente meno della funzionalità renale, invece l'NT-proBNP pare essere un miglior predittore prognostico⁵³. Secondo lo studio REVEAL, valori di BNP < 50 pg/mL ed NT-proBNP < 300 pg/mL sono associati ad una migliore prognosi ad un anno, mentre valori di BNP > 180 pg/mL ed NT-proBNP > 1400 pg/mL sono associati ad una prognosi peggiore¹⁴.

Terapia

Il trattamento della IAP si compone di tre diversi aspetti mostrati nella Figura 2.

Figura 2: Algoritmo terapeutico per pazienti affetti da IAP¹



- **Misure generali** (adattamento dell'attività fisica, contraccezione, prevenzione delle infezioni mediante vaccinazione, *counseling* genetico ecc.) e terapia di supporto (diuretici, ossigenoterapia, digossina).
- **Trattamento farmacologico** con calcio-antagonisti ad alto dosaggio nei pazienti *responder* al test acuto di vaso-reattività polmonare, oppure trattamento con terapia specifica di combinazione con l'obiettivo di raggiungere un basso profilo di rischio.
- Le **procedure invasive** (settostomia atriale o trapianto polmonare) devono essere considerate in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici nonostante la massima terapia medica.

La terapia specifica per l'IAP

La terapia specifica per l'IAP nei pazienti *non responder* ha come target principale tre vie metaboliche:

-Endotelina: l'endotelina-1 è un potente fattore vasocostrittore e mitogeno, agisce legando le due isoforme A e B del recettore, espresso a livello delle cellule muscolari lisce dei vasi polmonari⁵⁴. I principali farmaci antagonisti recettoriali dell'endotelina sono: bosentan, ambrisentan, macitentan.

-Ossido Nitrico: è un attivatore della guanilato ciclasi citosolica, che a partire da una molecola di guanosin-trifosfato (GTP) forma il guanosin-monofosfato ciclico (GMPc) mediatore di vasodilatazione. L'inibizione dell'enzima di degradazione del GMPc, la fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) provoca vasodilatazione nelle aree in cui l'enzima è presente, tra cui il circolo polmonare. I principali inibitori delle PDE5 sono: sildenafil, tadalafil, vardenafil.

-Prostaciclina: prodotta principalmente dalle cellule endoteliali, la prostaciclina induce una potente vasodilatazione in tutto il letto vascolare. La molecola è considerata il più forte inibitore dell'aggregazione piastrinica, oltre ad avere un effetto citoprotettivo e antiproliferativo. Nei pazienti con IAP è stata evidenziata un'alterazione nella via di segnalazione della prostaciclina. Per questo motivo, la sintesi di analoghi più stabili con un effetto farmacodinamico simile (prostanoidi) e di agonisti recettoriali, ha apportato un notevole beneficio nella gestione terapeutica dei pazienti con IAP.

IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE

L'ipertensione arteriosa polmonare è una malattia cardiopolmonare cronica e grave, causata da proliferazione e fibrosi delle piccole arterie polmonari che determina un progressivo aumento delle resistenze vascolari polmonari (PVR)^{55,56}. Sebbene la patogenesi della IAP inizi nella circolazione polmonare, lo scompenso cardiaco destro è la principale causa di morbilità e mortalità^{57,58}.

Classificazione

L'ipertensione arteriosa polmonare può essere classificata in Idiopatica, Ereditaria, Indotta da farmaci o tossici, Associata a malattie del tessuto connettivo, HIV, ipertensione portale, cardiopatie congenite e schistosomiasi^{1,8}.

Nel mondo occidentale l' IAP idiopatica è il sottotipo più comune e rappresenta il 30 – 50 % di tutti i casi di IAP, seguita dalla forma associata a malattie del tessuto connettivo (15 – 30 %); poi troviamo la forma associata a cardiopatie congenite (10 – 23%) ed associata ad ipertensione portale (5 – 10%)^{18,24,26}.

Da dati provenienti dal novo registro cinese emerge che la forma associata a cardiopatie congenite sia la più comune, rappresentando il 43% di tutti i casi di IAP⁵⁹. Questo dato tuttavia potrebbe essere legato all'elevata prevalenza di cardiopatie non corrette chirurgicamente o corrette solo tardivamente⁶⁰.

In Brasile, dove la schistosomiasi è endemica, la forma associata a schistosomiasi è il terzo tipo più comune e dopo l'IAP idiopatica ed associata a malattie del tessuto connettivo, rappresenta il 20% di tutti i casi⁵⁸.

L'IAP può presentarsi in contesti diversi ed in funzione delle condizioni cliniche associate si identificano otto sottogruppi.

-L'**IAP idiopatica** (IAP-I) rappresenta una patologia sporadica, senza familiarità e priva di fattori scatenanti identificabili.

-L' **IAP ereditaria** (IAP-E) comprende le forme di IAP in cui si riscontra una mutazione genetica (circa l'11 – 40% dei casi) e le forme di IAP familiari (10%).

Nell'80% dei casi in cui vi è familiarità per IAP, è possibile riscontrare mutazioni della linea germinale del gene per il *Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2 (BMP2)*. Il 5% dei pazienti presenta mutazioni a carico di geni che codificano per altre componenti della super famiglia del TGFβ. Nel 20% dei casi di IAP-E al momento non è possibile identificare mutazioni responsabili.

-L' **IAP associata a farmaci e tossine** (IAP-F): sono state individuato numerose sostanze associate allo sviluppo di IAP, l'associazione può essere certa, probabile o possibile. Queste sostanze sono raggruppate in tabella 5.

Tabella 5. Farmaci e tossine a nota associazione con ipertensione polmonare¹

Associazione definita	Associazione possibile
Aminorex	Cocaina

Fenfluramina	Fenilpropanolamina
Dexfenfluramina	L-triptofano
Benfluorex	Erba di St John
Metamfetamine	Amfetamine
Dasatinib	Interferon- α e - β
Olio di colza tossico	Agenti alchilanti
	Bosutinib
	Antivirali diretti per l'HCV
	Leflunomide
	Indirubina (erba cinese Qing-Dai)

- **IAP associata a malattie del tessuto connettivo (IAP-MTC):** l'IAP è una nota complicanza delle MTC come la sclerosi sistemica, il lupus eritematoso sistemico, la connettivite mista e, più raramente, artrite reumatoide, dermatomiosite e la sindrome di Sjögren. Non sono noti i meccanismi fisiopatologici responsabili dello sviluppo di IAP nei pazienti affetti da MTC. La presenza di anticorpi antinucleo, fattore reumatoide, immunoglobuline G e depositi di frazioni del complemento nella parete dei vasi polmonari suggerisce il coinvolgimento di meccanismi immunologici. La sclerosi sistemica, particolarmente nella sua variante limitata (sindrome CREST), rappresenta la principale MTC associata ad IAP⁶¹. La prevalenza dell'IAP è attestata con certezza solo nella sclerodermia dove si sviluppa nel 7-12% dei pazienti^{62,63}. Nei pazienti con IAP associata a sclerodermia, vi è una prognosi peggiore, infatti se la mortalità a un anno per i pazienti affetti da IAP-I è di circa il 15%¹³, nei pazienti affetti da IAP associata a sclerodermia, questa arriva al 30%⁶⁴.

- **IAP associata a infezione da HIV (IAP-HIV):** la prevalenza dell'HIV- IAP è rimasta stabile nell'ultima decade ed è pari a circa lo 0.5%. Prima dell'avvento della terapia antiretrovirale e delle terapie specifiche per l'IP la sopravvivenza ad un anno era del 50%⁶⁵. Attualmente, grazie ai passi avanti nella terapia antiretrovirale e nella terapia specifica per l'IP la sopravvivenza a 5 anni è arrivata al 70%⁶⁶.

- **IAP associata ad ipertensione portale** (IAP-ipertensione portale): insorge in pazienti con ipertensione portale indipendentemente dalla gravità della patologia epatica e la prevalenza è del 2 – 6 %. La gravità della patologia epatica assieme alla funzionalità cardiaca, condizionano principalmente la prognosi di questi pazienti⁶⁷.

- **IAP associata a cardiopatie congenite** (IAP-CC): si stima che circa il 10% dei pazienti con cardiopatie congenite possa sviluppare IAP⁶⁸, sono a maggior rischio i pazienti in cui si verifica un sovraccarico sia pressorio che volumetrico (ampi difetti inter ventricolari, shunt arterioso), rispetto a quelli in cui vi è un solo sovraccarico volumetrico (shunt atriale). Questo gruppo, può essere ulteriormente classificato in⁶⁹:

1. Sindrome di Eisenmenger: comprende tutti i grandi difetti intra ed extracardiaci che iniziano come shunt sistemico-polmonari e progrediscono con il tempo fino ad un severo innalzamento delle RVP e alla inversione (polmonare- sistemico) o bidirezionalità dello shunt; di solito sono presenti cianosi, eritrocitosi secondaria e coinvolgimento multiorgano.

2. IAP associata a shunt prevalentemente sistemico-polmonari: include difetti di dimensioni moderate o grandi, le RAP sono lievemente o moderatamente aumentate. Lo shunt sistemico-polmonare è ancora prevalente mentre è assente la cianosi a riposo. Questa cardiopatia è ulteriormente classificata in:

-**Correggibile**

-**Non correggibile**

3. IAP associata a difetti piccoli/coincidenti

Elevazione marcata delle RVP in presenza di piccoli difetti cardiaci (in genere difetti del setto interventricolare <1 cm e difetti del setto interatriale <2 cm di diametro effettivo, valutati all'eco), che di per sé non giustificano lo sviluppo di RVP elevate; il quadro clinico è molto simile alla IAP idiopatica (IAP-I). La chiusura dei difetti è controindicata.

4. IAP dopo correzione di cardiopatia congenita

La cardiopatia congenita viene riparata, ma la IAP persiste immediatamente dopo la correzione o si ripresenta / si sviluppa mesi o anni dopo la correzione in assenza di lesioni emodinamiche post-operatorie significative.

- **IAP associata a schistosomiasi:** attualmente tale gruppo potrebbe rappresentare la categoria con maggiore prevalenza in tutto il mondo. La schistosomiasi colpisce di 200 milioni di persone in tutto il mondo, rappresentando la terza infezione da parassita più comune, ed all'incirca l'1% dei pazienti cronicamente infetti, svilupperà IAP⁷⁰.

Anatomia patologica

L'IAP è la forma più grave di IP, classicamente caratterizzata da una diffusa e progressiva ostruzione e obliterazione delle arterie polmonari piccole e medie (<500 µm), in assenza di eventi embolici o alterazioni parenchimali⁷¹.

Nelle arterie muscolari (500 – 70 µm) si riscontra ipertrofia della tonaca media e intima, fibrosi avventiziale, lesioni trombotiche e lesioni plessiformi.

Le arteriole (70 – 20 µm) sono essenziali per l'insorgenza di IP, infatti in tutte le forme di IP si riscontra proprio a questo livello ipertrofia ed iperplasia delle cellule muscolari lisce. La componente capillare, ha diversi gradi di coinvolgimento nelle molteplici forme di IP, è principalmente coinvolta nella malattia veno-occlusiva polmonare (PVOD)⁷².

Le piccole venule pre-settali e le grandi vene settali hanno un coinvolgimento più o meno presente in tutti i tipi di IP⁷³.

Ipertrofia e iperplasia della tonaca media

L'ispessimento della tonaca media, ricca in muscolatura liscia, si riscontra in tutti i gruppi di IP. Il criterio istologico di ipertrofia della tonaca media (che più precisamente corrisponde ad ipertrofia e iperplasia in quanto vi è un aumento del volume e del numero delle cellule muscolari lisce) è soddisfatto quando lo spessore della tonaca media (delimitato da lamina elastica interna e lamina elastica esterna) supera il 10% del diametro totale dell'arteria⁷³.

Fibrosi intimale

La fibrosi intimale è il risultato di proliferazione e reclutamento di fibroblasti, miofibroblasti ed altre cellule del tessuto connettivo con conseguente deposizione di collagene a livello interstiziale⁷³.

L'ispessimento può essere concentrico o eccentrico (questo accade principalmente dopo eventi trombotici). La fibrosi rappresenta una reazione ad uno stimolo luminale (elevate

pressioni o *shear stress*) oppure un processo di cicatrizzazione a seguito di un danno endoteliale⁷⁴.

Una cospicua presenza di fibrosi, con caratteristica disposizione laminare, può essere riscontrata nei diversi sottogruppi di IAP e prende il nome di lesione a “buccia di cipolla”. Riorganizzazione e ricanalizzazione di materiale trombotico sono reperti caratteristici di CPCTE, ma si trovano anche in diversi sottogruppi di IAP, questi assumo l’aspetto di lesioni fibrotiche multicanale che prendono il nome di “*colander like lesions*”.

Lesione plessiforme

Questa lesione è caratterizzata da ispessimento intimale delle piccole arterie polmonari, principalmente localizzato a valle dei punti di ramificazione, seguito da una dilatazione aneurismatica del vaso. Il lume risulta ostruito da un’esuberante proliferazione delle cellule endoteliali che conduce ad una progressiva capillarizzazione nell’ambito di un tessuto ricco di fibroblasti⁷⁵. Si crea così un sistema capillare intra vascolare che drena in vasi venosi e congestionati. Spesso, queste lesioni sembrano originare direttamente dall’arteria oppure sembrano originare dall’avventizia. Una recente ricerca suggerisce che le lesioni plessiformi rappresentino strutture anastomotiche tra vasi bronchiali ed arterie e vene polmonari, questo potrebbe essere un mero tentativo di superare un’ostruzione vascolare al fine di preservare il polmone⁷².

Questa ipotesi, è supportata anche da Ghigna et al. i quali hanno identificato delle strutture vascolari-fibrose (SiMFis) che mettono in comunicazione la circolazione sistemica (bronchiale) con le vene polmonari⁷⁶.

Infiammazione peri vascolare

Infiltrati infiammatori peri vascolari sono di comune riscontro in pazienti affetti da IAP⁷⁷. Gli infiltrati consistono principalmente in linfociti T e B, cellule dendritiche, macrofagi e mastociti⁷⁸. Il riscontro di mediatori pro-infiammatori, le chemochine, rilasciate da cellule endoteliali di pazienti affetti da IAP, indica l’esistenza di un possibile processo di auto-mantenimento ed auto-amplificazione^{75,76,79}. Recenti studi dimostrano che le chemochine con specifica attività chemiotattica nei confronti di linfociti T e macrofagi rappresentano uno stimolo proliferativo per la muscolatura liscia⁷⁷.

Lesioni venose e venulari

È stato recentemente dimostrata la presenza di rimodellamento venoso in una buona parte di pazienti affetti da IAP idiopatica ed ereditaria⁷³. Nel caso di PVOD, le lesioni post-capillari coinvolgono le vene settali e pre-settali, con un rimodellamento fibroso dell'intima che può arrivare ad occludere totalmente il lume. Anche nel CPCTE è stato riscontrato un forte coinvolgimento di vene e venule polmonari⁸⁰. Le somiglianze morfologiche tra IAP, PVOD e CPCTE portano a considerare queste diverse condizioni cliniche come un ampio spettro di malattia dei vasi polmonari accomunato da simili meccanismi patogenetici, ma distinguibile in base al tipo di lesione prevalente⁷³.

Patogenesi

Vari gradi di trombosi, vasocostrizione, proliferazione vascolare e infiammazione cronica contribuiscono all'insorgenza di IAP. La linea cellulare da cui tutto origina rimane ancora ignota, è tuttavia certo il contributo di cellule endoteliali (CE) e delle cellule muscolari lisce dell'arteria polmonare (PAMCs) nell'insorgenza e sviluppo di IP negli esseri umani⁸¹.

Trombosi

Si riscontrano lesioni trombotiche in oltre il 50 % dei pazienti affetti da IAP-I¹². L'attivazione dei sistemi di coagulazione e fibrinolitici è il risultato della disfunzione endoteliale. La trombina sembra giocare un ruolo chiave in questo contesto, infatti sono presenti recettori per la trombina a livello di cellule endoteliali e delle PAMCs⁸².

La trombina determina la trascrizione di geni per l'angiogenesi, compresi VEGF e VEGF-r, per il fattore tissutale (TF), per il fattore di crescita basico dei fibroblasti (bFGF), e per la metallo-proteinasi della matrice-2, questi fattori saranno quindi elevati in pazienti affetti da IAP⁸³.

Vi è una maggiore espressione del TF nel letto vascolare di pazienti affetti da grave IAP. L'attivazione del TF conduce ad un rapido avvio della cascata coagulativa in presenza di danno endoteliale, determina inoltre migrazione e proliferazione delle PAMCs⁸².

Nei pazienti affetti da IAP si riscontrano anche anomalie piastriniche. Oltre a promuovere la trombosi, l'attivazione piastrinica porta al rilascio di granuli contenenti sostanze mitogene e vasocostrittrici, tra cui il VEGF, il bFGF, il fattore di crescita derivato dalle

piastrine (PDGF) e la serotonina, che rappresentano uno stimolo proliferativo per le cellule endoteliali⁸².

Vasocostrizione

Secondo esperienze cliniche provenienti da molteplici registri e da grandi centri di riferimento, la vasocostrizione reversibile svolge un ruolo significativo in meno del 20% dei pazienti affetti da IAP⁸⁴. Il tono vascolare polmonare risente anche della modulazione operata da canali del potassio voltaggio dipendenti e calcio dipendenti. L' inibizione dei canali del potassio voltaggio dipendenti tramite ipossia o farmaci, è in grado di determinare vasocostrizione nelle PSMCs prelevate da pazienti affetti da IAP⁸⁵. È stato anche suggerito che le anomalie nel canale del potassio presenti a livello delle PSMCs siano coinvolte nell'avvio o nella progressione dell'ipertensione polmonare⁸⁶.

Proliferazione vascolare

Una caratteristica tipica del sistema vascolare polmonare dei pazienti affetti da IAP è la proliferazione intimale, che in alcuni vasi arriva a determinare un'occlusione vascolare completa. Un aumento del rilascio, dell'attivazione e della stimolazione cellulare mediata dai fattori di crescita, porta ad una proliferazione e migrazione delle PSMCs e ad un'aumentata sintesi di matrice extracellulare⁵⁵. Le PSMCs di pazienti affetti da IAP presentano un maggior tasso proliferativo ed una maggiore resistenza all'apoptosi. All'alterazione dell'apoptosi concorre un'anormale iperpolarizzazione mitocondriale, l'attivazione di fattori di trascrizione come HIF-1 α ⁸⁷ ed il fattore nucleare delle cellule T attivate (NFAT)⁸⁸ e l'espressione *de novo* di una proteina anti apoptotica, la survivina⁸⁹. Le PSMCs mostrano anche eccessiva proliferazione in risposta al fattore di crescita trasformante β (TGF β)⁹⁰.

La serotonina è un importante componente dei granuli densi piastrinici, viene rilasciata dall'attivazione piastrinica e determina vasocostrizione, ipertrofia ed iperplasia delle cellule muscolari lisce esercitando un effetto mitogeno sulle PSMCs⁹¹. Vi sono evidenze secondo cui il trasportatore della serotonina (SERT) espresso a livello polmonare sia un fattore determinante nel rimodellamento del letto vascolare polmonare stimolando la proliferazione delle PSMCs^{92,93}.

Infiammazione

Nei vasi di pazienti affetti da IAP-E, IAP-MTC e IAP-HIV si riscontrano macrofagi, linfociti T e B. Anche il TNF- α e diverse interleuchine regolate dal fattore nucleare delle cellule-T attivate (NFAT) risultano elevate in pazienti affetti da IAP. Molti pazienti affetti da IAP familiare mostrano un incremento dei livelli di anticorpi antinucleo, di citochine pro-infiammatorie (IL-1 e IL-6), un'aumentata espressione di PDGF polmonare e di proteina infiammatoria macrofagica (MIP-1).

Clinicamente, v'è un'associazione di IAP-I con malattie tiroidee autoimmuni⁸².

Fisiopatologia e coinvolgimento del ventricolo destro

Anomalie strutturali dell'interfaccia alveolo-capillare, dell'atrio sinistro e del ventricolo sinistro (a causa del ridotto precarico) si verificano a seguito di rimodellamento del letto vascolare polmonare nei pazienti affetti da IAP.

La sovra regolazione delle vie di segnalazione neuromorali, di concerto con una ridotta funzionalità renale o epatica è un'importante manifestazione sistemica dell'IAP⁹⁴, mentre una diminuzione in dimensione e forza dei muscoli volontari (quadricipite) e non volontari (diaframma) contribuisce alla manifestazione dei sintomi⁹⁵.

Una diminuita *compliance* arteriosa e aumentati livelli delle PVR sono presenti in tutto lo spettro di IAP, ciò porta ad una progressiva dilatazione del ventricolo destro, ad un'alterata funzione diastolica e ad una riduzione della riserva contrattile¹⁴. Pertanto risulta fondamentale la valutazione ecocardiografica dei volumi delle camere cardiache di destra e della funzione ventricolare⁹⁶. Nell'IAP, il disaccoppiamento tra arteria polmonare e ventricolo destro misurato mediante catetere a trasduzione e risonanza magnetica, consente di predire l'insorgenza di scompenso cardiaco e negli studi clinici corrisponde alla diminuzione della tolleranza allo sforzo⁹⁷. Le caratteristiche fisiopatologiche dei pazienti affetti da IAP-MTC sono peculiari, questi pazienti infatti non sono in grado di aumentare la contrattilità del ventricolo destro quanto i pazienti affetti da IAP-I⁹⁸. La funzione del ventricolo destro differisce tra i diversi sottogruppi di IAP, verosimilmente in funzione di determinanti malattia specifici e non semplicemente in relazione ai livelli di post-carico ventricolare destro¹⁷.

Lo scompenso cardiaco nei pazienti affetti da IP è il risultato di un sovraccarico pressorio cronico ed un sovraccarico volumetrico che nell'insieme concorrono anche all'insorgenza di insufficienza tricuspidalica. Il meccanismo che conduce a scompenso cardiaco destro nei pazienti affetti da IP è complesso⁸². Il sovraccarico pressorio cronico che induce ipertrofia ventricolare destra e una riduzione della contrattilità miocardica è ritenuto essere causa anche di una riduzione del flusso coronarico a livello del ventricolo destro, il quale può essere responsabile di ischemia acuta e cronica⁹⁹. In modelli animali, uno scompenso cardiaco destro acuto secondario a ipertensione polmonare è stato superato incrementando la pressione in aorta, da cui si è ottenuto un incremento del flusso coronarico e quindi della perfusione del ventricolo destro⁸².

Terapia

Misure generali: esercizio fisico effettuato nei limiti imposti dalla malattia, supporto psicosociale, vaccinazioni e misure contraccettive. In questa fase viene sottolineata anche l'importanza di riferire i pazienti presso centri esperti e di effettuare diagnosi mediante cateterismo cardiaco destro.

Infine è importante anche valutare l'indicazione a terapie farmacologiche di supporto, come diuretici, anticoagulanti orali, ossigenoterapia e digitale.

Terapia specifica: comprende i calcio antagonisti e gli agenti farmacologici specifici per l'IAP. Se, nonostante terapia medica ottimale non si raggiungono gli obiettivi terapeutici, devono essere considerate anche procedure invasive come la settostomia atriale o il trapianto di polmone.

Attualmente i principi attivi disponibili per il trattamento specifico dell'ipertensione polmonare agiscono su tre diverse vie di segnalazione molecolare implicate nella patogenesi dell'IAP: la via dell'endotelina, dell'ossido nitrico e della prostaciclina.

Calcio antagonisti

I calcio antagonisti principalmente utilizzati in pazienti *responder* al test acuto di vasoreattività polmonare sono nifedipina, diltiazem ed amlodipina, anche se si avrà una risposta sostenuta nel tempo a questa terapia solo in una piccola percentuale di casi¹⁰⁰.

La scelta del principio attivo si basa sulla frequenza cardiaca a riposo del paziente, se vi è una tendenza alla bradicardia saranno da preferire nifedipina ed amlodipina, se vi è una tendenza alla tachicardia sarà da preferire il diltiazem. La posologia giornaliera deve tendere al massimo dosaggio tollerato, da raggiungere progressivamente fino a 120 – 140 mg per la nifedipina, 20 mg per l'amlodipina e 240 – 720 mg per il diltiazem. Nel caso in cui il paziente non raggiungesse un'adeguata risposta, intesa come raggiungimento di classe funzionale WHO I o II e marcato miglioramento dei parametri emodinamici, occorre considerare l'utilizzo della terapia specifica. I fattori limitanti al raggiungimento della dose massima sono rappresentati da ipotensione ed edemi declivi.

Antagonisti del recettore dell'endotelina

Nel plasma e nei polmoni di pazienti affetti da IAP si riscontra un'eccessiva attivazione della via dell'endotelina ed incremento dei livelli di endotelina-1 (ET-1). L'azione farmacologica sulla via dell'endotelina si basa sulla dimostrazione di un'eccessiva attivazione della stessa, con incremento in particolare dei livelli di ET-1 nel plasma e nei polmoni dei pazienti affetti da IAP⁵⁴. Nonostante non sia chiaro se gli elevati livelli di ET-1 rappresentino una causa o una conseguenza della vasculopatia polmonare¹⁰¹, il riscontro di un'aumentata attivazione di questa via metabolica costituisce comunque un razionale sufficiente al trattamento farmacologico. L'ET-1 determina vasocostrizione e proliferazione cellulare legandosi a due distinte isoforme di recettori localizzati a livello di cellule muscolari lisce vascolari, i recettori dell'endotelina A e B (ETA e ETB). I recettori ETB sono presenti anche nelle cellule endoteliali ed in tale sede mediano vasodilatazione ed hanno effetti antiproliferativi tramite l'ossido nitrico (NO) e la prostaciclina. Nonostante le diversità tra le due isoforme recettoriali, non è al momento documentato un diverso profilo di efficacia tra farmaci selettivi per i recettori ETA e non selettivi.

- **Bosentan**: è un farmaco attivo per via orale, che agisce come antagonista non selettivo dei recettori dell'ET-1 (ETA ed ETB) e costituisce la prima molecola sintetizzata di questa classe.

Cinque diversi studi clinici randomizzati (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 e EARLY) condotti in pazienti affetti da IAP (IAP-I, IAP-MTC ed IAP associata a sindrome di Eisenmenger), ne hanno documentato l'efficacia su capacità di

esercizio, classe funzionale, parametri emodinamici, variabili ecocardiografiche e sul tempo libero da deterioramento clinico¹⁰²⁻¹⁰⁶. Nel 10% dei pazienti trattati con questo farmaco si verifica un incremento degli enzimi di citonecrosi epatica, si tratta di un effetto dose-dipendente, reversibile e verosimilmente dovuto ad un meccanismo di competizione con l'escrezione di sali biliari e conseguente danno epatico da accumulo degli stessi. È raccomandato un monitoraggio mensile dei parametri di citonecrosi epatica (ALT-AST).

- **Ambrisentan**: è un farmaco attivo per via orale, antagonista selettivo dei recettori ETA, valutato in uno studio pilota¹⁰⁷ e in due grandi studi clinici randomizzati (ARIES-1 e -2) che ne hanno dimostrato l'efficacia su sintomi, capacità di esercizio, sulle variabili emodinamiche e sul tempo libero da deterioramento clinico in pazienti affetti da IAP (IAP-I, IAP-MTC ed IAP-HIV)¹⁰⁸ ed in classe funzionale WHO II e III. Con questo farmaco, l'effetto avverso più frequente è rappresentato dalla comparsa di edemi periferici, un aumento degli indici di citonecrosi epatica si registra nello 0.8 – 3% dei pazienti.

- **Macitentan**: è un farmaco attivo per via orale e antagonista non selettivo dei recettori dell'ET-1 (ETA ed ETB). Questo farmaco, sviluppato a partire dal Bosentan, è caratteristico per un maggior tempo di legame con i recettori e per una maggiore penetrazione tissutale. Nello studio clinico randomizzato SERAPHIN è stata valutata l'efficacia a lungo termine del macitentan al dosaggio di 3 mg o di 10 mg, in una popolazione di 742 pazienti con IAP e per una durata media di 100 settimane. Il Macitentan ha documentato la riduzione significativa dell'*end-point* primario (morte, settostomia atriale, trapianto bipolmonare, inizio del trattamento con prostanoidi e peggioramento dell'IP) ed un incremento significativo al test dei sei minuti di marcia sia in pazienti naïve sia in pazienti già in terapia specifica¹⁰⁹. L'effetto indesiderato più frequente è rappresentato da un calo del livello di emoglobina, che ha raggiunto livelli \leq 8 g/dL nel 4.3% dei pazienti in terapia con macitentan a 10 mg/die.

Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 e stimolatori della guanilato ciclasi

L'ossido nitrico (NO) media un effetto di vasodilatazione e inibizione della proliferazione cellulare tramite la guanilato ciclasi solubile (GCs) e il GMP ciclico (GMPc). Questo rappresenta il razionale per l'utilizzo di farmaci che inibiscono l'enzima fosfodiesterasi

di tipo 5 (PDE5), deputato alla degradazione del GMPc, garantendone una maggiore biodisponibilità. Studi sui farmaci inibitori della PDE5 (Sildenafil e Tadalafil) ne hanno evidenziato l'azione come vasodilatatori ed inibitori della proliferazione^{110,111}. Il Riociguat agisce come stimolatore diretto della GCs, stimolando così la produzione del GMPc; questa molecola avrebbe il vantaggio di essere potenzialmente efficace anche in condizioni di deplezione dei livelli endogeni di NO.

- **Sildenafil**: questo farmaco è un potente inibitore selettivo della PDE5, attivo per via orale. Diversi trials clinici randomizzati condotti in pazienti affetti da IAP hanno evidenziato l'impatto positivo della terapia con Sildenafil su capacità di esercizio, sintomatologia e variabili emodinamiche¹¹²⁻¹¹⁵. Lo studio PACES ha valutato gli effetti dell'aggiunta del sildenafil ad una terapia con epoprostenolo, documentando a 12 settimane un miglioramento significativo della capacità funzionale e del tempo libero da deterioramento clinico¹¹⁶. La maggioranza degli effetti collaterali del sildenafil è correlata alla vasodilatazione e comprende cefalea, *flushing* ed epistassi.

- **Tadalafil**: questo farmaco è un inibitore selettivo della PDE5, attivo per via orale in mono somministrazione giornaliera. Lo studio clinico randomizzato PHIRST, effettuato su 406 pazienti di cui il 53% già in terapia con bosentan, ha dimostrato gli effetti favorevoli del tadalafil (40 mg/die) su capacità di esercizio, sintomi, emodinamica e sul tempo libero da deterioramento clinico¹¹⁷. Il profilo di effetti collaterali è simile a quello del sildenafil.

- **Riociguat**: è farmaco che agisce sulla via dell'NO sia in sinergia con l'NO endogeno, sia in maniera diretta, stimolando la GCs indipendentemente dalla disponibilità di NO. Il riociguat da 2.5 mg / 3 volte die è stato valutato nello studio clinico randomizzato PATENT, che ha arruolato 442 pazienti con IAP (di cui il 50% già in terapia con antagonisti recettoriali dell'endotelina o con prostaciclina) e con un periodo medio di valutazione pari a 12 settimane¹¹⁸. Lo studio ha documentato risultati favorevoli della terapia con riociguat sulla capacità di esercizio, sulle variabili emodinamiche, sulla classe funzionale e sul tempo libero da deterioramento clinico; l'incremento della distanza percorsa al test dei sei minuti di marcia è stato mantenuto anche nei pazienti già in terapia

specifica per l'ipertensione polmonare. La combinazione fra riociguat e sildenafil è stata valutata nello studio PATENT-plus ed è attualmente controindicata per l'elevato numero di effetti collaterali associati a tale strategia, in particolare per l'alto tasso di eventi ipotensivi¹¹⁹.

Analoghi della prostaciclina e agonisti del recettore della prostaciclina

La terza via metabolica bersaglio dei farmaci specifici per l'IAP è quella della prostaciclina. Questa molecola viene principalmente prodotta a livello delle cellule endoteliali, è un potente vasodilatatore ed inibitore dell'aggregazione piastrinica, presenta inoltre proprietà antiproliferative e citoprotettive¹²⁰. Il razionale per l'utilizzo di analoghi stabili della prostaciclina in pazienti affetti da IAP è rappresentato dalla documentazione di una ridotta espressione della prostaciclina sintasi nelle cellule endoteliali polmonari e di una diminuzione dei livelli di metaboliti urinari della prostaciclina^{121,122}.

- **Epoprostenolo**: si tratta di una prostaciclina di sintesi con breve emivita (3-5 minuti), stabile a temperatura ambiente per una durata massima di 8 ore, con conseguente necessità di raffreddamento e somministrazione continua attraverso una pompa di infusione e un catetere centrale tunnellizzato. L'efficacia della somministrazione endovenosa continua dell'epoprostenolo è stata testata in 3 studi clinici, non in cieco, effettuati su pazienti affetti da IAP-I e IAP-MTC¹²³⁻¹²⁵. In questi studi l'epoprostenolo ha apportato un miglioramento dei sintomi, della capacità di esercizio e delle variabili emodinamiche, inoltre si tratta dell'unica terapia con dimostrata efficacia nella riduzione della mortalità in pazienti affetti da IAP-I. Una meta-analisi che ha analizzato tutti e 3 gli studi ha documentato una riduzione estremamente significativa della mortalità (pari circa al 70%) mediata dalla terapia con epoprostenolo; si tratta tuttavia di studi fatti su una popolazione di pazienti estremamente compromessi, mediamente in classe funzionale WHO FC IV. Gli effetti collaterali più comuni legati al trattamento cronico con epoprostenolo comprendono flushing, dolore mandibolare e mascellare, diarrea, cefalea, lombalgia, dolore agli arti inferiori ed ai piedi, crampi addominali, nausea e raramente ipotensione. L'incidenza degli effetti collaterali può essere correlata all'aggressività della titolazione della posologia, ma una riduzione della dose è necessaria solo se l'intensità dei sintomi è moderato-severa. Gli eventi avversi collegati al sistema di somministrazione

del farmaco sono più gravi e sono rappresentati da malfunzionamento della pompa, infezioni locali, ostruzione del catetere e sepsi.

- **Treprostinil:** questo farmaco è un analogo dell'epoprostenolo, con stabilità chimica sufficiente per una conservazione a temperatura ambiente in soluzione fisiologica. Queste caratteristiche consentono la somministrazione endovenosa o sottocutanea, attraverso pompe di micro-infusione e piccoli cateteri sottocutanei. L'effetto della somministrazione sottocutanea continua di treprostinil nei pazienti con IAP è stato valutato in uno studio clinico randomizzato che ne ha documentato l'efficacia nel miglioramento della capacità di esercizio, dell'emodinamica e dei sintomi¹²⁶. Il più comune effetto collaterale del treprostinil consiste nel dolore in corrispondenza del sito di infusione, responsabile dell'interruzione del trattamento nell'8% dei casi. Il treprostinil sottocutaneo è approvato per il trattamento dell'IAP, mentre il treprostinil endovena è approvato negli Stati Uniti e in Europa solo per i pazienti intolleranti alla somministrazione per via sottocutanea.

- **Beraprost:** analogo della prostaciclina attivo per via orale e dotato di stabilità chimica. L'efficacia di questo farmaco è stata valutata in due studi clinici randomizzati e controllati, da cui è emerso un aumento della capacità di esercizio dalla durata di 3-6 mesi e nessun miglioramento dal punto di vista emodinamico^{127,128}.

- **Iloprost:** si tratta di un analogo della prostaciclina chimicamente stabile, disponibile per la somministrazione endovenosa, orale e inalatoria attraverso aerosol. L'iloprost inalatorio è stato valutato in uno studio clinico randomizzato (AIR) nel quale inalazioni ripetute di iloprost (2,5-5 µg, 6-9 volte al giorno, per una dose totale giornaliera di 30 µg) sono state confrontate con inalazioni di placebo in pazienti con IAP e CPCTE¹²⁹. Dallo studio è emerso che il farmaco abbia determinato aumento nella capacità di esercizio, miglioramento dei sintomi, riduzione delle RAP e riduzione degli eventi di deterioramento clinico. Complessivamente l'iloprost inalatorio è ben tollerato e gli eventi avversi più frequenti sono flushing, dolore alla mandibola e cefalea. La somministrazione continua endovena dell'iloprost appare essere efficace quanto quella dell'epoprostenolo in pazienti affetti da IAP e CPCTE¹³⁰.

Terapia di combinazione

In virtù dell'utilizzo di una terapia di combinazione (impiego di due o più classi di farmaci contemporaneamente) in patologie come ipertensione sistemica o scompenso cardiaco e della possibilità di agire su tre diverse vie di segnalazione si è pensato di estendere questo approccio terapeutico anche all'IAP. La terapia di combinazione può essere di tipo sequenziale o iniziale (*up-front*). Da una metanalisi di sei studi randomizzati controllati riguardante 858 pazienti, è emerso che la terapia di combinazione comparata con un gruppo di controllo è in grado di ridurre il rischio di deterioramento clinico, aumentare la capacità funzionale e migliorare il quadro emodinamico. La riduzione della mortalità per tutte le cause non è risultata statisticamente significativa, tuttavia l'incidenza di mortalità in questi studi è relativamente bassa, per cui per poter trarre conclusioni definitive sarebbero necessari studi con una popolazione più ampia¹³¹. La terapia di combinazione sequenziale si basa sul raggiungimento di obiettivi terapeutici (*goal oriented therapy*) e sulla possibilità di aggiungere ulteriori terapia fino al raggiungimento di questi. Gli obiettivi terapeutici sono parametri associati ad un basso rischio di mortalità, ovvero una classe funzionale WHO I o II, una normalizzazione dei parametri emodinamici e dei livelli plasmatici di NT-proBNP. È stato confermato un miglioramento della prognosi per i pazienti che raggiungono gli obiettivi rispetto a quelli che non riescono⁴². Per quanto riguarda la terapia di combinazione iniziale il primo studio randomizzato controllato è rappresentato dal BREATHE-2, il quale ha fallito nel dimostrare l'esistenza di alcuna differenza statisticamente significativa tra pazienti trattati inizialmente con epoprostenolo e bosentan rispetto a pazienti trattati solo con epoprostenolo¹⁰⁴. In un recente studio multicentrico, multinazionale, in cieco e controllato con placebo è stato comparato l'utilizzo di tadalafil o ambrisentan in monoterapia con l'utilizzo di tadalafil e ambrisentan in duplice terapia iniziale in un gruppo di pazienti affetti da IAP ed in classe funzionale WHO II e III¹³². Lo studio è risultato positivo per il raggiungimento dell'*end-point* composito per eventi di deterioramento clinico (ospedalizzazione, progressione della IAP, stato clinico non soddisfacente e morte) ed ha mostrato anche miglioramenti in capacità di esercizio e livelli plasmatici di NT-proBNP¹³².

STUDIO CLINICO

Introduzione

Una periodica valutazione del profilo di rischio dei pazienti affetti da malattie croniche come l'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è importante per guidare decisioni terapeutiche e per monitorare l'andamento della patologia e la risposta al trattamento. Attualmente, il rischio di mortalità in pazienti affetti da IAP, può essere stimato mediante l'utilizzo dello score REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management*) oppure seguendo le indicazioni poste dalle linee guida della società europea di cardiologia (ESC) del 2015.

Sopravvivenza media in pazienti affetti da IAP

Dati provenienti dal Registro del *National Institutes of Health* (NIH)¹⁶ antecedenti all'utilizzo della terapia specifica per l'IAP (1980 - 1985) mostrano una prognosi severa e infausta, con una sopravvivenza media di 2,8 anni ed un tasso di sopravvivenza stimato ad uno, tre e cinque anni, rispettivamente del 68%, 48% e 34¹³³. Dati più recenti mostrano l'impatto della terapia specifica sulla prognosi, che risulta significativamente migliorata. Dall'analisi del registro francese il tasso di sopravvivenza ad un anno e tre anni è rispettivamente dell'86% e 55%, questo registro comprende pazienti arruolati tra il 2002 e il 2003 affetti da IAP idiopatica, ereditaria o indotta da farmaci (IAP-I/E/F)¹³. Nel registro americano REVEAL, uno dei più grandi al mondo per quanto riguarda l'IAP, un totale di 2.635 pazienti con tutti i sottotipi di IAP sono stati arruolati tra il 2006 e il 2009 ed il tasso di sopravvivenza ad uno, tre, cinque e sette anni a partire dal momento della diagnosi (cateterismo cardiaco destro) è rispettivamente del 85%, 68%, 57% e 49%¹⁴. I dati provenienti dal registro europeo COMPERA (*Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension*), hanno mostrato un tasso di sopravvivenza in pazienti diagnosticati di IAP-I tra il 2007 ed il 2011 ad uno, due e tre anni rispettivamente del 92%, 83% e 74%. È interessante sottolineare che il registro COMPERA presenti la popolazione più anziana tra i vari registri di IAP con un'età media di 65 ± 15 anni alla diagnosi¹⁵. Infine, ulteriori dati del registro francese ottenuti tra il 2007 ed il 2013 e riguardanti pazienti affetti da IAP trattati direttamente con la terapia di combinazione (antagonista del recettore dell'endotelina e inibitore della fosfodiesterasi

di tipo 5), hanno mostrato un tasso di sopravvivenza ad uno, due e tre anni, rispettivamente del 97%, 94% e 83%¹³⁴.

La principale causa di morte in pazienti affetti da IAP è rappresentata da scompenso cardiaco destro e conseguente insufficienza respiratoria. Mentre negli studi di inizio anni novanta è riportata un'alta prevalenza di morte per scompenso cardiaco destro (73 – 84%), studi più recenti e condotti durante l'era dell'utilizzo di terapia specifica per l'IAP mostrano percentuali inferiori (44 – 50%)^{58,135}. Nel registro americano NIH, riguardante 194 pazienti affetti da IAP-I, le principali cause di morte sono rappresentate da scompenso cardiaco destro (47 %), morte improvvisa (26 %), altre cause (27%, tra cui polmoniti, chirurgia, accidenti cerebrovascolari e farmaci)¹³⁵.

Predittori di sopravvivenza

I marcatori predittivi di sopravvivenza sono ormai ben noti e mostrano analogie sostanziali tra registri provenienti da diverse parti del mondo. I seguenti fattori hanno tutti dimostrato essere predittori indipendenti di sopravvivenza: eziologia^{14,23,136–139}, età^{13–15,136,138,140}, sesso^{13,23,136,138}, bassa capacità di diffusione del monossido di carbonio^{14,137}, capacità d'esercizio^{13,14,140,141} e parametri indicativi della funzionalità cardiaca destra^{13,14,136,140}. Pazienti affetti da IAP-I ed una pressione atriale destra media ≥ 20 mmHg hanno una sopravvivenza media di un mese¹³⁹.

Tabella 5: Valutazione del rischio di mortalità in pazienti affetti da IAP secondo le linee guida ESC del 2015¹.

Determinanti di prognosi (mortalità ad 1 anno stimata)	Basso rischio <5%	Rischio intermedio 5- 10%	Rischio alto >10%
Segni clinici di scompenso cardiaco	assenti	assenti	presenti
Progressione dei sintomi	no	lenta	rapida
Sincopi	no	occasionali	ripetute
CF WHO	I,II	III	IV
T6M	>440m	165-440m	<165m

Test da sforzo cardiopolmonare	peakVO ₂ >15ml/kg/min (>65% del predetto) VE/VCO ₂ slope < 36	peakVO ₂ =11-15ml/kg/min(35-65%) VE/VCO ₂ slope=36-44.9	peakVO ₂ <11 ml/kg/min(<35%) VE/VCO ₂ slope ≥ 45
BNP NT-proBNP	<50 ng/l <300ng/l	50-300 ng/l 300-1400ng/l	>300 ng/l >1400 ng/l
Imaging (Ecocardio, RMC)	area Adx < 18 cm ² no versamento pericardico	area Adx=18-26 cm ² no/minimo versamento pericardico	area Adx > 26 cm ² versamento pericardico
Emodinamica	PADx < 8mmHg IC ≥ 2.5 l/min/m ² SvO ₂ > 65%	PADx = 8-14 mmHg IC= 2.0-2.4 l/min/m ² SvO ₂ = 60-65 %	PADx > 14 mmHg IC < 2.0 l/min/m ² SvO ₂ < 60 %

T6M: Test del cammino dei 6 minuti; WHO: *World Health Organization*; VO₂ peak: picco di consumo di ossigeno; VE/VCO₂ slope: equivalente ventilatorio per unità di anidride carbonica espirata; PADx: pressione atriale destra; IC: indice cardiaco; SvO₂: saturazione di ossigeno nel sangue venoso misto.

-Stratificazione del rischio proposta della linee guida ESC del 2015: secondo le recenti linee guida, la valutazione del rischio di mortalità nei pazienti affetti da IAP si basa sull'analisi di diverse variabili elencate in tabella 5. Seguendo i diversi parametri, è quindi possibile stimare il rischio mortalità del paziente ad un anno in, lieve (< 5%), intermedio (5 – 10%) ed elevato (> 10%). Il rischio di mortalità risente anche di altri fattori, tra cui comorbidità, età, genere, terapia e sottotipo di IAP. È utile sottolineare che le variabili considerate in tabella 5 possono avere comportamenti ed andamenti differenti, ad esempio possono far parte di categorie di rischio differenti ed inoltre i valori soglia sono talora basati sull'opinione di esperti, per cui è il quadro clinico complessivo che dovrebbe guidare le decisioni terapeutiche.

Immagine 4: lo score REVEAL⁷⁸

WHO group I subgroup	CTD-APAH	PoPH-APAH	FPAH	
	+1	+2	+2	
Demographics and comorbidities	Renal insufficiency		Males aged >60 yrs	
	+1		+2	
NYHA/WHO functional class	I	III	IV	
	-2	+1	+2	
Vital signs	SBP <110 mmHg		HR >92 beats·min ⁻¹	
	+1		+1	
6MWD	≥440 m		<165 m	
	-1		+1	
BNP#	<50 pg·mL ⁻¹		<180 pg·mL ⁻¹	
	-2		+1	
Echocardiogram	Pericardial effusion			
	+1			
PFT	DL _{co} 80% pred		DL _{co} 32% pred	
	-1		+1	
RHC	\bar{P}_{ra} >20 mmHg in 1 yr		PVR >32 Wood units	
	+1		+2	
Sum of above				
				+
				6
= Risk score				

SBP: systemic blood pressure; HR: heart rate; PFT: pulmonary function test; RHC: right heart cat.

-Stratificazione del rischio sulla base dello score REVEAL: dati provenienti da 2716 pazienti arruolati nel registro americano REVEAL sono stati analizzati (analisi multivariata secondo il modello di Cox) al fine di stimare il rischio di mortalità ad un anno. La sopravvivenza ad un anno dei pazienti con nuova diagnosi di IAP può essere quindi stimata utilizzando uno *score* di rischio derivato dal registro REVEAL^{78,142}. Questo score è la somma di punti corrispondenti a sottogruppo di IAP, parametri demografici, comorbidità, classe funzionale, parametri vitali (FC e PA), test dei sei minuti, livelli plasmatici di BNP, ecocardiogramma, test di funzionalità polmonare e parametri emodinamici (immagine 4). Questi fattori potrebbero essere usati per un approccio individualizzato e per ottimizzare le strategie terapeutiche. L'equazione prognostica formulata a partire da questo registro è applicabile in ogni momento del corso della malattia e deve prendere in considerazione la più recente valutazione.

Questo studio non ha valutato l'impatto della terapia specifica perché viene considerato direttamente l'effetto di questa sui parametri modificabili (test dei sei minuti, BNP o parametri emodinamici). Tra i diversi parametri analizzati, viene comunque sottolineata

l'efficacia di classe funzionale, test dei sei minuti e BNP nel valutare la prognosi anche se con una minore capacità discriminatoria rispetto allo *score* completo.

Dai dati provenienti da 504 pazienti è emerso che la sopravvivenza ad un anno correla con lo score ottenuto: da 1 a 7 (95%), 8 (92%), 9 (89%), da 10 a 11 (72%) e ≥ 12 (66%). Nello studio sono stati confermati i dati provenienti dal registro NIH secondo cui la pressione atriale destra media, l'indice cardiaco e le resistenze arteriose polmonari sono fattori prognostici. Tuttavia, solo la PADx e le RAP sono risultati essere predittori di rischio indipendenti. Da studi precedenti è emerso che valori elevati di BNP siano associati a prognosi peggiore, dal registro REVEAL è invece emerso solo un significato prognostico positivo per il riscontro di bassi livelli di BNP (< 50 pg/mL). Vi sono altri parametri ad esempio laboratoristici, come livelli sierici di sodio e misure quantitative della funzione renale ed epatica, non analizzati che andrebbero comunque valutati in studi futuri.

Confronto tra i recenti tentativi di validazione della tabella semplificata derivata dalle linee guida ESC del 2015

Nell'anno 2017 sono stati pubblicati 3 studi volti alla validazione di una tabella semplificata derivata dalle linee guida ESC del 2015. Di seguito saranno discusse le caratteristiche del registro Svedese, COMPERA e Francese.

-Registro Svedese: nello studio vengono analizzati pazienti affetti da IAP-I/F, IAP-MTC, IAP-CC ed un quarto gruppo denominato "altro" il quale comprende la forma associata a farmaci e tossine, HIV ed ipertensione portale. Lo studio considera 530 pazienti al basale e 383 al follow up ed individua tre classi di rischio sulla base dei parametri più significativamente correlati alla prognosi elencati nella tabella 13 delle linee guida ESC del 2015 (classe funzionale, test dei sei minuti, NTproBNP, area atriale destra, pressione atriale destra, versamento pericardico, indice cardiaco e saturazione venosa sistemica). Ad ogni variabile è stato attribuito un valore che va da 1 a 3, in particolare 1 se la variabile rientrava nel *range* di basso rischio, 2 per il rischio intermedio e 3 per il rischio alto, la somma è stata poi divisa per il numero di variabili considerate. Questo studio ha mostrato la validità della tabella di rischio proposta nelle recenti linee guida del 2015 nel predire il rischio di mortalità¹⁴¹.

-COMPERA: in questo studio vengono considerati pazienti con nuova diagnosi di IAP (naïve). Un totale di 1588 pazienti è stato analizzato al basale (il 67% con diagnosi di IAP-I/E/F, il 22% con diagnosi di IAP-MTC ed il restante 4% con diagnosi di IAP-CC) e 1355 pazienti sono stati studiati anche al follow-up. Anche in questa analisi, al fine di stratificare il rischio di mortalità, sono stati considerati alcuni dei parametri elencati nella tabella 13 delle linee guida ESC del 2015 (classe funzionale WHO, test dei sei minuti, livelli plasmatici di BNP, pressione atriale destra, indice cardiaco e saturazione venosa mista). I pazienti sono stati così classificati in basso, intermedio ed alto rischio di mortalità utilizzando lo stesso metodo del registro svedese. È emerso che la mortalità a un anno per i pazienti a basso, intermedio ed alto rischio sia del 3, 10 e 21 % rispettivamente comprovando l'accuratezza della tabella 13, sia al basale che al follow-up, nella valutazione del rischio di mortalità in pazienti affetti da IAP¹³⁹.

-Registro Francese: lo scopo dello studio era quello di determinare l'associazione tra il numero di parametri a basso rischio (NYHA I o II, T6M > 440m, PADx < 8 mmHg, IC $\geq 2.5 \text{ L min}^{-1} \text{ m}^{-2}$) raggiunti entro 1 anno dalla diagnosi di IAP con la prognosi a lungo termine. Sono stati considerati pazienti affetti da IAP-I/E/F e naïve da terapia specifica. Lo studio comprendeva 1017 pazienti tutti di età maggiore ai 18 anni, di cui il 75% affetto da IAP-I. Dall'analisi è emerso che il numero di parametri a basso rischio sia al baseline sia raggiunti nel corso del primo anno di malattia è in grado di predire il rischio di morte o di trapianto¹⁴².

La stratificazione del rischio elaborata dallo *score* REVEAL è sicuramente più sofisticata, ma indagosa e di difficile applicazione nella pratica clinica quotidiana, inoltre è arduo stimare in maniera accurata la prognosi del singolo paziente a partire da uno score che considera centinaia di pazienti. Gli studi Svedese, Francese e il COMPERA utilizzano un numero inferiore di variabili e quindi risultano più maneggevoli, anche se possono sembrare meno precisi. Tuttavia, utilizzando degli intervalli di riferimento, i parametri considerati consentono di definire una stratificazione precisa del rischio di mortalità. Ciò che è deficitario in questi ultimi tre studi è la suddivisione nelle classi di rischio intermedio e alto, in quanto viene privilegiata la definizione ed identificazione del basso

rischio. Inoltre, non è ancora stata effettuata una validazione di tale approccio nelle diverse eziologie di ipertensione arteriosa polmonare.

Per superare questi limiti è stata proposta una stratificazione del rischio da parte del centro dell'ipertensione arteriosa polmonare di Bologna volto a definire le 3 classi di rischio validando tale tabella di rischio nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria, associata a farmaci (IAP-I/E/F), associata a malattie del tessuto connettivo (IAP-MTC) ed associata a cardiopatie congenite (IAP-CC). Sono state definite le classi di rischio descritte nella tabella 6.

Tabella 6. Stratificazione semplificata del rischio di mortalità in pazienti affetti da IAP

Determinanti di prognosi (mortalità stimata a 1 anno)	Basso rischio (<5%)	Rischio intermedio (5-10%)	Rischio alto (>10%)
Classe funzionale WHO	I, II	III	IV
T6M	>440 m	165-440 m	<165 m
BNP	< 50 ng/L	50 – 300 ng/L	> 300 ng/L
NT-proBNP	< 300 ng/L	300-1400 ng/L	> 1400 ng/L
o	o	o	o
PADx	< 8 mmHg	8 – 14 mmHg	> 14 mmHg
IC	≥ 2.5 L/min/m ²	≥ 2.0 – 2.4 L/min/m ²	< 2.0 L/min/m ²
o	o	o	o
SvO₂	> 65%	60-65%	< 60%
Criteri di classificazione del rischio	Basso rischio (<5%)	Rischio intermedio (5-10%)	Rischio alto (>10%)
	Almeno 3 variabili nel <i>range</i> di basso rischio e nessuna variabile in alto rischio	Mancato raggiungimento di una categoria a basso o alto rischio	Almeno 2 variabili nel <i>range</i> di alto rischio, di cui almeno IC o SvO ₂

WHO: *World Health Organization*; T6M: test dei sei minuti; BNP: *Brain Natriuretic Peptide*; NT-proBNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*; PADx: pressione atriale destra; IC: indice cardiaco; SvO₂: saturazione venosa mista.

Tale tabella è stata validata su 933 pazienti, di cui 725 naïve da terapia specifica per l'IAP e 208 non naïve con una buona capacità di discriminazione sia nella popolazione generale sia nelle diverse classi eziologiche dell'ipertensione arteriosa polmonare sia alla valutazione baseline che al primo follow-up dopo l'inizio di terapia specifica per l'ipertensione arteriosa polmonare. Tuttavia, come gli studi dei registri COMPERA e Svedese la maggior parte dei pazienti veniva classificata nella classe di rischio intermedia per cui allo scopo di meglio stratificare la prognosi e le conseguenti scelte terapeutiche abbiamo valutato il ruolo dello stroke volume index (la cui è importanza era già emersa dai dati del registro francese) nella sotto-stratificazione della prognosi dei pazienti a rischio intermedio.

Scopo dello studio

L'obiettivo principale dello studio riguarda la validazione dello stroke volume index come parametro applicato ai pazienti a rischio intermedio (secondo la tabella di rischio semplificata validata nel registro ARCA dell'ipertensione arteriosa polmonare di Bologna) per meglio stratificare la prognosi e ottimizzare l'approccio terapeutico in pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria, associata a farmaci (IAP-I/E/F), associata a malattie del tessuto connettivo (IAP-MTC) ed associata a cardiopatie congenite (IAP-CC).

Materiali e metodi

Lo studio è conforme con la dichiarazione di Helsinki. I dati dei pazienti sono stati anonimizzati ed essi (o i loro rappresentanti legali autorizzati) hanno fornito il consenso informato scritto per l'utilizzo dei dati. I dati di pazienti affetti da ipertensione polmonare e seguiti presso il centro di malattie vascolari polmonari dell'Università di Bologna, previa approvazione da parte del comitato etico locale, sono stati registrati nel registro elettronico prospettico (ARCA). Il periodo di osservazione va da febbraio 2003 a

dicembre 2017. La diagnosi di IP è stata posta in accordo con le linee guida della Società Europea di Cardiologia. Nello studio sono stati considerati pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria, associata a farmaci, associata a cardiopatie congenite ed associata a malattie del tessuto connettivo. In tutti i pazienti è stata effettuata una valutazione basale comprendente la classe clinica funzionale (World Health Organization WHO - FC), la capacità di esercizio (test dei 6 minuti, T6M), l'emodinamica (cateterismo cardiaco destro) ed il dosaggio plasmatico del *N terminal- prohormone of brain natriuretic peptide* o del *brain natriuretic peptide* (NT-pro BNP o BNP). I pazienti naïve da terapia specifica per l'IAP sono stati trattati in accordo con le linee guida e rivalutati dopo 3 – 4 mesi di terapia. Dopo la valutazione al basale, il cateterismo cardiaco destro è stato ripetuto in caso di deterioramento della classe funzionale o della capacità di esercizio. La terapia specifica per l'IAP sequenziale di combinazione è stata prescritta in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici, in accordo con una strategia di tipo *goal-oriented treatment*. Pazienti con risposta positiva al test di vasoreattività acuta polmonare sono stati trattati con calcio-antagonisti.

La valutazione del rischio è stata eseguita in accordo con la versione semplificata della strategia per la stratificazione del rischio proposta dalle linee guida ESC/ERS del 2015, descritta nella tabella 6.

In un secondo momento sono stati poi valutati gli effetti della triplice terapia di combinazione con i prostanoidi (Selexipag vs Treprostinil sottocutaneo vs Epoprostenolo endovenoso) allo scopo di elaborare un algoritmo terapeutico dei pazienti che, dopo la prima linea di terapia, rimangono in una classe di rischio intermedia.

Le variabili continue sono state espresse come mediana (intervallo interquartile) e le variabili categoriali come n (%). La comparazione dei dati è stata fatta grazie al test di Dunn considerando la correzione di Bonferroni per i confronti a coppie. La predittività di mortalità dello stroke volume index è stata valutata mediante analisi di Cox. I cut-off ottimali di discriminazione di prognosi per lo stroke volume index sono stati identificati utilizzando le curve ROC. La sopravvivenza è stata sviluppata mediante i grafici di Kaplan-Meier e la significatività per quanto riguarda le differenze tra i diversi sotto gruppi è stata testata mediante il test dei ranghi logaritmici.

La sopravvivenza è stata valutata a partire dalla valutazione basale presso il nostro centro piuttosto che a partire dalla diagnosi di IAP per evitare un possibile bias di sopravvivenza

(immortal time bias). Nell'analisi della sopravvivenza è stata considerata la mortalità per ogni causa. I pazienti persi al follow-up sono stati considerati come vivi alla data dell'ultimo contatto; i pazienti sottoposti a trapianto polmonare sono stati considerati come vivi alla data del trapianto. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il *software* STATA/SE 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Risultati

Sono stati inclusi nello studio 440 pazienti a rischio intermedio alla valutazione baseline, naïve da terapia specifica per l'IAP. Di questi 151 hanno raggiunto un basso profilo di rischio al primo follow-up post-terapia, 17 non hanno risposto alla terapia e sono evoluti verso un'alta classe di rischio, 210 sono rimasti in una classe di rischio intermedia e 62 non sono giunti alla valutazione di primo follow-up (31 sono morti prima, 12 sono stati persi al follow-up, 1 è stato sottoposto a trapianto bipoisonare e 18 non hanno ricevuto la valutazione completa di follow-up per le comorbidità associate). Alla prima valutazione di follow-up sono stati invece inclusi 309 pazienti a rischio intermedio e, di questi, alla valutazione basale 28 erano a basso rischio, 71 erano ad alto rischio e 210 erano a rischio intermedio.

Le caratteristiche basali dei 440 pazienti a rischio intermedio al baseline sono descritte nella tabella 7.

Tabella 7. Caratteristiche basali dei pazienti a rischio intermedio

	Caratteristiche basali
Maschi (%)	31
Età alla diagnosi (anni)	52 (32-66)
Età alla prima valutazione basale (anni)	53 (37-66)
Eziologia (%)	
IAP-I/E/F	58
IAP-MTC	21
IAP-CC	21
NYHA III-IV (%)	76
T6M (m)	384 (306-445)
PADx (mmHg)	7 (4-9)

PAPm (mmHg)	53 (42-65)
PCP (mmHg)	8 (6-10)
PASm (mmHg)	90 (82-99)
IC (l/min/m ²)	2.3 (2.1-2.8)
RAP (W.U.)	11 (7-16)
RAS (W.U.)	21 (17-26)
Sat O ₂ (%)	95 (91-97)
SvO ₂ (%)	66 (60-70)

Legenda: CC, cardiopatie congenite; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IC, indice cardiaco; I/E/F, idiopatica/ereditaria/da farmaci; MTC, malattie del tessuto connettivo; NYHA, New York heart association; PADx, pressione atriale destra; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; PASm, pressione arteriosa sistemica media; PCP; pressione di incuneamento capillare polmonare; RAP, resistenze arteriose polmonari; RAS, resistenze arteriose sistemiche; SatO₂, saturazione arteriosa sistemica; SvO₂, saturazione del sangue venoso misto; T6M, test dei 6 minuti.

Valutazione del ruolo prognostico dello stroke volume index (SVI) nei pazienti a rischio intermedio

La predittività in termini di mortalità per tutte le cause dello SVI è descritta nella tabella 8.

Tabella 8. Analisi univariata di Cox per mortalità per tutte le cause dello stroke volume index.

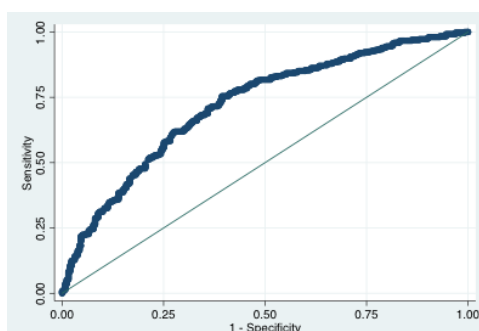
Valutazione al baseline dei pazienti a rischio intermedio naïve da terapia			
	n	HR (95% CI)	p-value
Tutti	440	0.986 (0.970-1.002)	0.085
IAP-I/E/F	254	0.990 (0.968-1.013)	0.391
IAP-MTC	95	0.942 (0.905-0.981)	0.004
IAP-CC	91	0.991 (0.958-1.024)	0.585
Valutazione al primo follow-up dei pazienti a rischio intermedio			
	n	HR (95% CI)	p-value
Tutti	309	0.979 (0.964-0.994)	0.008

IAP-I/E/F	153	0.970 (0.946-0.994)	0.015
IAP-MTC	87	0.931 (0.897-0.966)	<0.001
IAP-CC	69	0.978 (0.945-1.011)	0.188

Legenda: CC, cardiopatie congenite; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; I/E/F, idiopatica/ereditaria/da farmaci; MTC, malattie del tessuto connettivo.

Il cut-off ottimale di discriminazione in termini di mortalità per tutte le cause per lo SVI, alla luce della curva ROC illustrata nell'immagine 5, è risultato essere 38 ml/m² con una sensibilità del 59% ed una specificità del 73%. L'analisi è stata compiuta considerando i pazienti a rischio intermedio al primo follow-up poiché al baseline lo SVI non è risultato essere predittivo di prognosi nella popolazione generale.

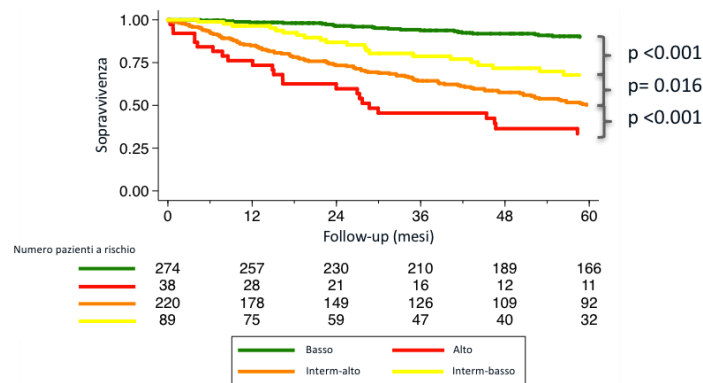
Immagine 5. Curva ROC per lo SVI



Legenda: SVI, stroke volume index. AUC = 0.72

I pazienti a rischio intermedio al primo follow-up sono stati pertanto sottostratificati in pazienti a rischio intermedio-basso e a rischio intermedio-alto in base ad un valore di SVI, rispettivamente, minore o superiore a 38 ml/m². L'analisi di Kaplan-Meier tenendo conto di tale sottostratificazione è illustrata nell'immagine 6.

Immagine 6. Mortalità per tutte le cause in base al profilo di rischio raggiunto al primo follow-up.



Caratteristiche demografiche, funzionali, cliniche, ecocardiografiche ed emodinamiche dei pazienti a seconda dei vari profili di rischio

Di seguito vengono descritte le caratteristiche:

- Al primo follow-up dei pazienti suddivisi in base al profilo di rischio raggiunto al primo follow-up (Tabella 9)
- Alla valutazione basale dei pazienti suddivisi in base al profilo di rischio raggiunto al primo follow-up (Tabella 10)

	Basso	Intermedio-basso	Intermedio-alto	Alto
NYHA III-IV, n (%)	10 (4%) ^{*fff}	52 (58%) [*]	132 (60%) ^{ff}	29 (76%) ^f
T6M (m)	535 (461-594) ^{*fff} n= 266	382 (300-425) ^{*#} n= 83	374 (293-431) ^{+ff} n= 196	270 (171-352) ^{#f+} n= 34
PADx (mmHg)	6 (4-7) ^{*fff}	8 (5-10) ^{*#}	8 (5-10) ^{+ff}	16 (15-18) ^{#f+}
PAPm (mmHg)	41 (33-55) ^{fff}	44 (36-54) [#]	54 (42-66) ^{+ff}	63 (56-67) ^{#f+}
PCP (mmHg)	9 (7-11) [*]	11 (8-13) [*]	9 (7-11)	10 (8-11)
PASm (mmHg)	86 (78-93)	91 (80-98)	85 (77-92)	88 (78-91)
IC (l/min/m ²)	3.4 (2.9-4.0) ^{fff}	3.1 (2.8-3.8) [#]	2.3 (1.9-2.7) ^{+ff}	1.9 (1.6-2.0) ^{#f+}
RAP (W.U.)	5 (4-9) ^{fff}	5 (4-8) [#]	11 (8-17) ^{+ff}	16 (13-21) ^{#f+}
RAS (W.U.)	15 (12-18) ^{fff}	15 (13-18) [#]	20 (16-24) ^{ff}	23 (19-27) ^{#f}
Sat O ₂ (%)	97 (95-98) ^{*fff}	95 (93-97) [*]	94 (90-96) ^{ff}	93 (92-96) ^f

SvO ₂ (%)	74 (70-78) ^{*fff}	67 (62-74) ^{*#}	63 (57-68) ^{‡ff}	53 (47-57) ^{#f‡}
SVI (ml/min/m ²)	42 (37-49) ^{fff}	43 (40-48) [#]	29 (23-33) ^{ff}	22 (18-26) ^{#f}

Legenda: IC, indice cardiaco; NYHA, New York heart association; PADx, pressione atriale destra; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; PAsm, pressione arteriosa sistemica media; PCP; pressione di incuneamento capillare polmonare; RAP, resistenze arteriose polmonari; RAS, resistenze arteriose sistemiche; SatO₂, saturazione arteriosa sistemica; SVI, stroke volume index; SvO₂, saturazione del sangue venoso misto; T6M, test dei 6 minuti. *fff || #+ = p<0.05 tra le rispettive coppie

Tabella 9: caratteristiche al primo follow-up dei pazienti suddivisi in base al profilo di rischio raggiunto dopo la prima linea di terapia.

Tabella 10: caratteristiche alla valutazione basale dei pazienti suddivisi in base al profilo di rischio raggiunto al primo follow-up.

	Basso	Intermedio-basso	Intermedio-alto	Alto
n	274	89	220	38
Maschi (%)	77 (28%)	19 (21%)	69 (31%)	14 (37%)
Età alla diagnosi (anni)	40 (30-58) ^{*fff}	64 (48-73) [*]	54 (31-68) ^{ff}	58 (37-68) ^f
Età alla prima valutazione basale (anni)	43 (32-59) ^{*fff}	64 (49-73) [*]	55 (37-68) ^{ff}	58 (37-68) ^f
Eziologia (%)	^{*ff}	[*]	^{ff}	
IAP-I/E/F	179 (65%)	46 (53%)	107 (49%)	24 (63%)
IAP-MTC	42 (15%)	30 (34%)	57 (26%)	11 (29%)
IAP-CC	53 (20%)	13 (15%)	56 (25%)	3 (8%)
Baseline risk, n (%)	^{*fff}	^{*#}	^{‡ff}	^{#f‡}
- Basso	99 (36%)	9 (10%)	19 (9%)	1 (3%)
- Inter-basso	34 (12%)	23 (26%)	11 (5%)	3 (8%)
- Inter-alto	117 (43%)	45 (51%)	131 (60%)	14 (37%)
- Alto	24 (9%)	12 (13%)	59 (26%)	20 (52%)
Terapia iniziale di combinazione, n (%)	47 (17%)	18 (20%) [#]	22 (10%)	1 (3%) [#]

Responder al TAVR, n (%)	56 (20%) ^{*fff}	7 (8%) [*]	10 (5%) ^{ff}	0 ^f
Responder a lungo termine ai CCB, n (%)	47 (17%) ^{*fff}	2 (2%) [*]	1 (0.5%) ^{ff}	0 ^f
NYHA III-IV, n (%)	138 (50%) ^{*fff}	71 (80%) [*]	167 (76%) ^{ff}	34 (89%) ^f
T6M (m)	465 (402-544) ^{*fff} n= 272	351 (283-401) [*] n= 88	335 (248-418) ^{ff} n= 212	303 (230-356) ^f n= 237
PADx (mmHg)	6 (4-8) ^{fff}	6 (4-10) [#]	7 (4-11) ^{fff}	12 (7-15) ^{#f+}
PAPm (mmHg)	52 (42-63) ^{*fff}	45 (39-58) ^{*#}	56 (46-70) ^{ff}	61 (56-68) ^{#f}
PCP (mmHg)	8 (6-10) [*]	9 (7-11) ^{*#}	8 (6-10)	8 (6-9) [#]
PASm (mmHg)	90 (83-100)	93 (83-104)	90 (83-99)	88 (82-97)
IC (l/min/m ²)	2.5 (2.1-3.1) ^{fff}	2.6 (2.2-3.0) [#]	2.1 (1.7-2.5) ^{ff}	1.9 (1.7-2.3) ^{#f}
RAP (W.U.)	10 (6-14) ^{fff}	8 (6-11) [#]	13 (9-21) ^{ff}	15 (12-21) ^{#f}
RAS (W.U.)	19 (16-24) ^{fff}	19 (15-24) [#]	24 (20-29) ^{ff}	23 (18-28) ^{#f}
Sat O ₂ (%)	96 (94-98) ^{*fff}	95 (93-97) [*]	94 (90-96) ^{ff}	94 (92-96) ^f
SvO ₂ (%)	70 (64-75) ^{*fff}	66 (59-71) ^{*#}	62 (55-69) ^{+ff}	56 (51-63) ^{#f+}
SVI (ml/min/m ²)	32 (25-40) ^{fff}	34 (30-41) [#]	26 (20-31) ^{ff}	24 (18-30) ^{#f}
Area telediastolica del VDx (cm ² /m ²)	16 (14-20)	16 (12-20)	17 (15-20)	18 (15-21)
Area rigurgito tricuspide/area ADx (%)	15 (5-28) ^{fff}	15 (8-38) [#]	23 (8-36) ^{+ff}	38 (19-45) ^{#f+}

Legenda: ADx, atrio destro; CC, cardiopatie congenite; CCB, calcio antagonisti; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IC, indice cardiaco; I/E/F, idiopatica/ereditaria/da farmaci; MTC, malattie del tessuto connettivo; NYHA, New York heart association; PADx, pressione atriale destra; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; PASm, pressione arteriosa sistemica media; PCP; pressione di incuneamento capillare polmonare; RAP, resistenze arteriose polmonari; RAS, resistenze arteriose sistemiche; SatO₂, saturazione arteriosa sistemica; SVI, stroke volume index; SvO₂, saturazione del sangue venoso misto; T6M, test dei 6 minuti; TAVR, test acuto di vasoreattività polmonare; VDx, ventricolo destro. *fff || #+ = p<0.05 tra le rispettive coppie

Di seguito viene descritta l'entità di variazione dei principali parametri clinici ed emodinamici espressa in delta assoluto:

- Suddivise in base al profilo di rischio raggiunto al primo follow-up (Tabella 11)
- Suddivise in base al profilo di rischio alla valutazione basale (Tabella 12)

Tabella 11: variazione assoluta dei principali parametri clinici ed emodinamici in base al profilo di rischio raggiunto al primo follow-up

	Basso	Intermedio-basso	Intermedio-alto	Alto
NYHA III-IV, n (%)	138 (50%) → 10 (4%) ^{*fff}	71 (80%) → 52 (58%) [*]	167 (76%) → 132 (60%) ^{+ff}	34 (89%) → 29 (76%) ^{+f}
T6M (m)	50 (15-97) ^{*fff} n= 265	29 (-4-71) ^{*#} n= 81	33 (1-80) ^{ff+} n= 196	-26 (-75-5) ^{+f+} n= 32
PADx (mmHg)	-1 (-3-1) ^{*f}	1 (-2-3) ^{*#}	0 (-4-2) ^{+ff}	6 (0-9) ^{+f+}
PAPm (mmHg)	-8 (-14- -2) ^{*fff}	-4 (-8-1) [*]	-4 (-9-1) ^{+ff}	2 (-5-6) ^{+f}
PASm (mmHg)	-3 (-12-4)	-2 (-12-4)	-4 (-11-5)	-1 (-8-4)
IC (l/min/m ²)	0.7 (0.2-1.2) ^{fff}	0.6 (0.2-1) [#]	0.3 (0-0.6) ^{+ff}	0 (-0.2-0.2) ^{+f+}
RAP (W.U.)	-3 (-6- -2) ^{*f}	-2 (-4- -1) [*]	-3 (-6- -1) ^{+ff}	0 (-5-3) ^{+f+}
RAS (W.U.)	-5 (-8- -1) ^f	-4 (-8-1) [#]	-3 (-9-0)	-1 (-5-2) ^{+f#}
SvO ₂ (%)	5 (1-10) ^{*fff}	3 (-2-7) ^{*#}	3 (-3-9) ^{ff+}	-2 (-6-3) ^{+f+}

Legenda: IC, indice cardiaco; NYHA, New York heart association; PADx, pressione atriale destra; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; PASm, pressione arteriosa sistemica media; RAP, resistenze arteriose polmonari; RAS, resistenze arteriose sistemiche; SvO₂, saturazione del sangue venoso misto; T6M, test dei 6 minuti. *fff # ++ = p<0.05 tra le rispettive coppie

Tabella 12: variazione assoluta dei principali parametri clinici ed emodinamici in base al profilo di rischio alla valutazione basale

	Basso	Intermedio	Alto	p-value
n	128	378	115	
Maschi (%)	44 (34%)	103 (27%)	32 (28%)	0.296

Età alla diagnosi (anni)	36 (25-49) ^{ff}	51 (32-65) ^{*†}	65 (47-72) ^{ff†}	<0.001
Età alla prima valutazione basale (anni)	38 (28-50) ^{ff}	53 (36-65) ^{*†}	65 (49-72) ^{ff†}	<0.001
Eziologia (%)	^{*ff}	^{*†}	^{ff†}	
IAP-I/E/F	65 (51%)	224 (59%)	67 (58%)	<0.001
IAP-MTC	21 (16%)	79 (21%)	40 (35%)	
IAP-CC	42 (33%)	75 (20%)	8 (7%)	
Terapia iniziale di combinazione, n (%)	6 (5%) ^{*ff}	54 (14%) ^{*†}	28 (24%) ^{ff†}	<0.001
Responder al TAVR, n (%)	25 (20%) ^{ff}	44 (12%) [†]	4 (3%) ^{ff†}	<0.001
Responder a lungo termine ai CCB, n (%)	20 (16%) ^{*ff}	28 (7%) [*]	2 (2%) ^{ff}	<0.001
NYHA III-IV, n (%)	14 (11%) → 11 (9%) ^{*ff}	285 (75%) → 147 (39%) [*]	111 (97%) → 65 (57%) ^{ff}	<0.001
T6M (m)	29 (0-64) ^{ff} n= 124	37 (6-85) n= 350	58 (4-120) ^{ff} n= 100	0.009
PADx (mmHg)	1 (-1-3) ^{ff}	0 (-2-2) [†]	-2 (-8-2) ^{ff†}	<0.001
PAPm (mmHg)	-5 (-12-2)	-5 (-11-0)	-5 (-14-0)	0.438
PASm (mmHg)	-3 (-10-4) ^{ff}	-3 (-10-5) [†]	-7 (-16-1) ^{ff†}	0.006
IC (l/min/m ²)	0.3 (-0.2-0.8) ^{*ff}	0.5 (0.1-1) [*]	0.6 (0.1-1.0) ^{ff}	0.004
RAP (W.U.)	-2 (-4-0) ^{*ff}	-3 (-6- -1) ^{*†}	-5 (-10- -1) ^{ff†}	<0.001
RAS (W.U.)	-2 (-6-1) ^{*ff}	-4 (-8- -1) ^{*†}	-7 (-12- -1) ^{ff†}	<0.001
SvO ₂ (%)	2 (-3-5) ^{*ff}	4 (-1-8) ^{*†}	7 (0-17) ^{ff†}	<0.001

Legenda: CC, cardiopatie congenite; CCB, calcio antagonisti; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IC, indice cardiaco; I/E/F, idiopatica/ereditaria/da farmaci; MTC, malattie del tessuto connettivo; NYHA, New York heart association; PADx, pressione atriale destra; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; PASm, pressione arteriosa sistemica media; PCP; pressione di incuneamento capillare polmonare; RAP, resistenze arteriose polmonari; RAS, resistenze arteriose sistemiche; SatO₂, saturazione arteriosa sistemica; SvO₂, saturazione del sangue venoso misto; T6M, test dei 6 minuti; TAVR, test acuto di vasoreattività polmonare. ^{*ff†} = p<0.05 tra le rispettive coppie.

Risposta alla triplice terapia di combinazione con prostanoidi in base alla classe di farmaco (Selexipag per os vs Tresprostinil sottocutaneo vs Epoprostenolo endovenoso)

Sono stati inclusi 171 pazienti che hanno iniziato la triplice terapia sequenziale di combinazione presso il nostro centro (62 Epoprostenolo, 78 Treprostinil, 31 Selexipag). Di questi 134 hanno avuto una completa rivalutazione dopo 3-6 mesi dal raggiungimento di una dose stabile di prostanoidi (49 Epoprostenolo, 66 Treprostinil, 19 Selexipag). Le cause di mancata rivalutazione sono: decesso (19 pazienti), trapianto bipolmonare (2 pazienti), sospensione del farmaco per eventi avversi (4 pazienti), cause varie (12 pazienti).

Di seguito vengono descritte le caratteristiche:

- Le caratteristiche basali dei pazienti in base alla terza linea di farmaco (Tabella 13)
- Le variazioni assolute e percentuali dei principali parametri funzionali ed emodinamici ottenute con le tre classi di farmaci (Tabella 14)
- Le caratteristiche cliniche, funzionali ed emodinamiche dei pazienti ottenute dopo l'associazione della terza linea di farmaco (Tabella 15)

Tabella 13. Caratteristiche basali dei pazienti in base alla terza linea di farmaco associata

	Selexipag	Treprostinil s.c.	Epoprostenolo e.v.	p-value
n	31	78	62	
Età (anni)	61 (45 ÷ 70) ^{*ff}	43 (37 ÷ 52) ^{ff}	45 (31 ÷ 60) [*]	0.002
Maschi, n (%)	9 (29)	22 (28)	21 (34)	0.757
NYHA III-IV, n (%)	19 (61)	56 (72)	50 (81)	0.131
T6M (m)	456 (340 ÷ 550) [*]	415 (325 ÷ 510) [†]	372 (245 ÷ 417) ^{*†}	0.004
PADx (mmHg)	8 (5 ÷ 10) [*]	9 (7 ÷ 12) [†]	12 (8 ÷ 15) ^{*†}	< 0.001
PAPm (mmHg)	53 (42 ÷ 65) ^{*ff}	64 (53 ÷ 72) ^{ff}	60 (52 ÷ 72) [*]	0.004
PCP (mmHg)	9 (7 ÷ 11)	10 (8 ÷ 12) [†]	9 (7 ÷ 11) [†]	0.015
PASm (mmHg)	85 (77 ÷ 97) [*]	83 (77 ÷ 89)	78 (72 ÷ 87) [*]	0.017
IC (l/min/m ²)	2.4 (2.3 ÷ 2.8)	2.4 (2 ÷ 2.6)	2.1 (1.8 ÷ 2.7)	0.088
RAP (W.U.)	10 (8 ÷ 12.8) ^{*ff}	13 (10.6 ÷ 16.3) ^{ff†}	15.2 (12.1 ÷ 22) ^{*†}	< 0.001
RAS (W.U.)	19 (16 ÷ 22.8)	18.4 (16 ÷ 22)	19.7 (16 ÷ 23.3)	0.723

Sat O ₂ (%)	96 (92 ÷ 97)	94 (92 ÷ 96)	94 (92 ÷ 96)	0.547
SvO ₂ (%)	66 (60 ÷ 70) *	65 (59 ÷ 69) †	58 (50 ÷ 63) *†	< 0.001

Legenda: IC, indice cardiaco; NYHA, New York heart association; PADx, pressione atriale destra; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; PAsm, pressione arteriosa sistemica media; PCP; pressione di incuneamento capillare polmonare; RAP, resistenze arteriose polmonari; RAS, resistenze arteriose sistemiche; SatO₂, saturazione arteriosa sistemica; SvO₂, saturazione del sangue venoso misto; T6M, test dei 6 minuti. *†† = p<0.05 tra le rispettive coppie.

Tabella 14. Variazioni assolute e percentuali dei principali parametri funzionali ed emodinamici ottenute con le tre classi di farmaci

	Selexipag	Treprostinil	Epoprostenolo	p-value
n	19	66	49	
Delta ass. T6M (m)	7 (-10 ÷ 24) *	35 (6 ÷ 75)	66 (11 ÷ 137) *	0.006
Delta ass. PADx (mmHg)	-1 (-5 ÷ 1)	-1 (-3 ÷ 1)	-1 (-4 ÷ 4)	0.526
Delta ass. PAPm (mmHg)	-3 (-15 ÷ 0)	-6 (-11 ÷ -2)	-4 (-10 ÷ 2)	0.260
Delta ass. IC (l/min/m ²)	0.3 (0.1 ÷ 0.4) *	0.5 (0.3 ÷ 0.9)	0.7 (0.3 ÷ 1.1) *	0.009
Delta ass. RAP (WU)	-3.1 (-4.3 ÷ -0.2)	-3.6 (-5.4 ÷ -2.1)	-4.1 (-6.9 ÷ -1.4)	0.142
Delta ass. SvO ₂ (%)	3 (-4 ÷ 6)	3 (0 ÷ 6)	5 (-0.4 ÷ 12)	0.075
Delta rel. T6M (m)	2 (-2 ÷ 9) *	8.4 (1 ÷ 20)	18 (2 ÷ 39) *	0.015
Delta rel. PADx (mmHg)	-14 (-50 ÷ 29)	-17 (-33 ÷ 10)	-11 (-25 ÷ 24)	0.186
Delta rel. PAPm (mmHg)	-5 (-28 ÷ 0)	-10.4 (-15 ÷ -3)	-7 (-14 ÷ 4)	0.216
Delta rel. IC (l/min/m ²)	12 (3 ÷ 21) *	22 (11 ÷ 42)	32.3 (14 ÷ 58) *	0.006
Delta rel. RAP (WU)	-23 (-41 ÷ -3)	-29 (-37 ÷ -17)	-32.3 (-43 ÷ -12)	0.575
Delta rel. SvO ₂ (%)	5 (-6 ÷ 10)	4.3 (0 ÷ 10)	9.2 (-1 ÷ 23)	0.055

Legenda: IC, indice cardiaco; PADx, pressione atriale destra; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; RAP, resistenze arteriose polmonari; SvO₂, saturazione del sangue venoso misto; T6M, test dei 6 minuti. * p < 0.05 tra Selexipag ed Epoprostenolo

Tabella 15. Caratteristiche cliniche, funzionali ed emodinamiche dei pazienti ottenute dopo l'associazione della terza linea di farmaco.

	Selexipag	Treprostinil s.c.	Epoprostenolo e.v.
--	-----------	-------------------	--------------------

n	19	66	49
NYHA III-IV, n (%)	11 (50)	25 (36)	21 (45)
T6M (m)	474 (354 ÷ 577)	468 (396 ÷ 565)	453 (393 ÷ 516)
PADx (mmHg)	6 (4 ÷ 9)	7 (5 ÷ 10)	10 (8 ÷ 14)
PAPm (mmHg)	46 (41 ÷ 54)	57 (49 ÷ 66)	55 (50 ÷ 64)
PCP (mmHg)	9 (8 ÷ 11)	10 (9 ÷ 11)	10 (8 ÷ 12)
PASm (mmHg)	82 (73 ÷ 90)	77 (70 ÷ 83)	74 (72 ÷ 82)
IC (l/min/m ²)	2.8 (2.4 ÷ 3.3)	2.9 (2.6 ÷ 3.4)	2.8 (2.5 ÷ 3.5)
RAP (W.U.)	7.3 (6.7 ÷ 10.2)	9 (7.3 ÷ 11.6)	11 (8.2 ÷ 12.2)
RAS (W.U.)	16.5 (11 ÷ 21.8)	15.1 (11.9 ÷ 17)	13.4 (12 ÷ 15)
Sat O ₂ (%)	94 (93 ÷ 96)	94 (92 ÷ 96)	94 (91 ÷ 96)
SvO ₂ (%)	66 (62 ÷ 71)	69 (63 ÷ 73)	65 (58 ÷ 70)

Legenda: IC, indice cardiaco; NYHA, New York heart association; PADx, pressione atriale destra; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; PASm, pressione arteriosa sistemica media; PCP; pressione di incuneamento capillare polmonare; RAP, resistenze arteriose polmonari; RAS, resistenze arteriose sistemiche; SatO₂, saturazione arteriosa sistemica; SvO₂, saturazione del sangue venoso misto; T6M, test dei 6 minuti

Discussione

Il primo dato emerso dal nostro studio è che lo SVI è in grado di predire la prognosi dei pazienti a rischio intermedio. Il suo ruolo predittivo di prognosi era già stato evidenziato da Weatherald et al. identificando lo stesso cut-off di 38 ml/m² con una AUC analoga a quella del nostro studio. La mancata predittività dello SVI al baseline può essere legato al fatto che la mancata risposta dal punto di vista emodinamico con la prima linea di trattamento è più rilevante dal punto di vista prognostico rispetto all'emodinamica che caratterizza il paziente alla valutazione basale grazie alle efficaci strategie terapeutiche oggi disponibili.

Analizzando le caratteristiche dei pazienti in base al profilo di rischio raggiunto al primo follow-up post terapia ciò che emerge è un profilo emodinamico sostanzialmente sovrapponibile fra i pazienti che raggiungono un rischio basso od un rischio intermedio-basso e i primi si differenziano dai secondi essenzialmente per una migliore capacità d'esercizio, una più bassa classe funzionale NYHA e una PADx lievemente inferiore. I pazienti che si presentano invece in una classe di rischio intermedio-alta e alta presentano

un profilo emodinamico severamente compromesso e, i pazienti ad alto rischio in particolare presentano severi segni di scompenso cardiaco destro e capacità d'esercizio marcatamente ridotta.

Per capire i motivi per cui i pazienti a rischio intermedio-basso non raggiungono un basso profilo di rischio abbiamo analizzato le caratteristiche basali dei pazienti suddivisi in base al profilo di rischio raggiunto al primo follow-up ed è emerso che i pazienti che raggiungono un basso profilo di rischio sono significativamente più giovani, meno spesso hanno una forma di IAP-MTC, più spesso sono trattati con duplice terapia iniziale di combinazione e più spesso sono responder ai calcio-antagonisti mentre dal punto di vista emodinamico ed ecocardiografico il quadro è sostanzialmente sovrapponibile. Ciò suggerisce che il limite al mancato raggiungimento di un basso profilo di rischio non sia una forma più severa di malattia ma probabilmente giocano un ruolo rilevante le comorbidità del paziente. Difatti anche la risposta alla prima linea di terapia dal punto di vista emodinamico è sostanzialmente sovrapponibile fra chi raggiunge un profilo di rischio basso ed intermedio-basso mentre risulta significativamente differente il miglioramento in termini di sintomi e di capacità d'esercizio. Un altro dato che emerge è che la risposta alla terapia non sembra essere influenzata dal profilo di rischio alla valutazione basale ma è difficile trarre certe conclusioni a riguardo poiché abbiamo evidenziato una maggiore risposta terapeutica nei pazienti che si presentano in una classe di rischio alta anche se tale classe di rischio è trattata con una strategia terapeutica più intensa.

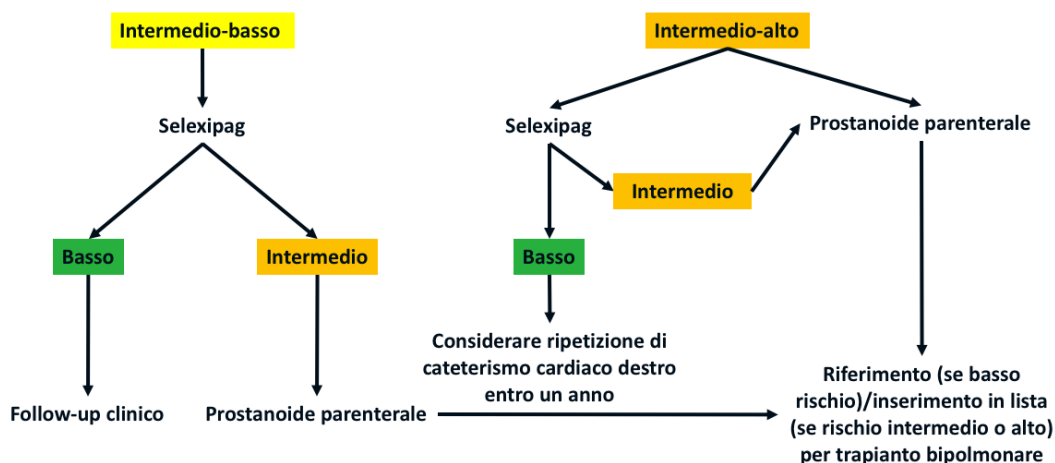
Abbiamo quindi deciso di analizzare quale potesse essere la migliore strategia terapeutica per i pazienti che sono a rischio intermedio dopo la prima linea di trattamento. Tale questione è di primaria importanza nella gestione clinica dei pazienti poiché ad oggi, in un paziente che rimane in una classe di rischio intermedia dopo l'iniziale terapia duplice di combinazione le ulteriori possibilità terapeutiche d'associazione sequenziale sono essenzialmente 3: Selexipag per os, Treprostinil s.c. ed Epoprostenolo e.v. Abbiamo quindi analizzato l'effetto terapeutico delle 3 classi di farmaci on top della duplice terapia di combinazione con inibitori delle fosfodierasi-5 ed antagonisti dell'endotelina. I 3 gruppi di pazienti non erano omogenei in quanto i pazienti trattati con Selexipag per os erano significativamente più vecchi mentre i pazienti trattati con Epoprostenolo e.v. avevano una maggior compromissione funzionale ed un quadro emodinamico

maggiormente compromesso. Nonostante queste differenze abbiamo evidenziato che i pazienti trattati con Epoprostenolo e.v. ottenevano una risposta in termini di aumento di indice cardiaco e di T6M significativamente superiore ai pazienti trattati con Selexipag mentre i pazienti trattati con Treprostinil s.c. presentavano una risposta intermedia. Un ultimo dato che emerge è che, pur partendo da diversi profili emodinamici e funzionali, il risultato ottenuto con i 3 diversi farmaci che agiscono sulla via della prostaciclina consente di raggiungere mediamente un basso profilo di rischio per i parametri presi in considerazione (PADx, T6M, IC, SvO2) nonostante i valori di RAP evidenzino una severità crescente di malattia vascolare polmonare dai pazienti trattati con Selexipag per os ai pazienti trattati con Epoprostenolo e.v.

Mettendo assieme i risultati delle caratteristiche delle diverse classi di rischio e delle risposte terapeutiche ottenute con le 3 diverse classi di farmaci è possibile suggerire l'approccio terapeutico descritto nella flow-chart sottostante. In particolare:

- I pazienti a rischio intermedio-basso dopo la prima linea di trattamento possono essere trattati con Selexipag per os. Qualora questi raggiungano una bassa classe di rischio è indicato un follow-up clinico di routine mentre qualora persistano in una classe di rischio intermedia, dopo aver attentamente escluso che la mancata risposta terapeutica non sia legata prevalentemente alle comorbidità del paziente, è indicata la sostituzione del Selexipag per os con un prostanoido parenterale (Treprostinil s.c. o Epoprostenolo e.v.)
- I pazienti a rischio intermedio-alto dopo la prima linea di trattamento devono preferenzialmente essere trattati con un prostanoido parenterale anche se, soprattutto nei pazienti con comorbidità che ne modificano significativamente la prognosi, può essere effettuato un tentativo di terapia con Selexipag per os. Qualora con la terapia orale si ottenga un basso profilo di rischio è comunque suggeribile ripetere una valutazione emodinamica completa entro un anno poiché data la severità di malattia di questi pazienti e l'entità di risposta ottenibile col Selexipag per os, spesso questi pazienti presentano un profilo di rischio borderline fra il basso e l'intermedio per cui è indicato uno stretto follow-up per evidenziare prima possibile l'eventuale necessità di escalation di terapia.
- I pazienti in triplice terapia massimale con prostanoido parenterale vanno riferiti ad un centro in cui sia effettuabile il trapianto bipolmonare e, qualora il paziente

sia in un profilo di rischi intermedio o alto, va inserito in lista attiva per trapianto dati gli attuali tempi di attesa per ricevere un organo compatibile.



CONCLUSIONI

Lo stroke volume index è in grado di ulteriormente stratificare la prognosi dei pazienti a rischio intermedio al primo follow-up dopo la prima linea di trattamento; il cut-off ottimale è 38 ml/m². I pazienti a rischio intermedio-basso al primo follow-up (con SVI quindi >38 ml/m²) appaiono limitati nel raggiungere un basso profilo di rischio principalmente da una ridotta capacità d'esercizio ed una più alta classe funzionale che sono parametri maggiormente dipendenti dalle comorbidità rispetto al profilo emodinamico. Tuttavia tali pazienti presentano un più alto valore di PADx per cui non è escludibile un peggior adattamento ventricolare destro quindi è comunque indicato, alla luce della valutazione clinica complessiva, associare triplice terapia di combinazione con Selexipag. Nei pazienti invece a rischio intermedio-alto il fattore limitante al raggiungimento di un basso profilo di rischio appare essere legato principalmente all'emodinamica per cui è indicato un trattamento più potente con prostanoide parenterale. Nei casi in cui si decida comunque di effettuare un tentativo di terapia con Selexipag è bene tuttavia effettuare uno stretto follow-up clinico ed emodinamico anche se il paziente raggiunge un basso profilo di rischio allo scopo di evidenziare precocemente un eventuale deterioramento e potenziare la terapia specifica per l'ipertensione arteriosa polmonare.

Bibliografia

1. Galiè, N. *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal* **37**, 67–119 (2016).
2. Kylhammar, D. *et al.* A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal* (2017). doi:10.1093/eurheartj/ehx257
3. Hoeper, M. M. *et al.* Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *European Respiratory Journal* **50**, 1700740 (2017).
4. Boucly, A. *et al.* Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* **50**, 1700889 (2017).
5. Hoeper, M. M. *et al.* Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* **62**, D42–D50 (2013).
6. Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S. & Olschewski, H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal* **34**, 888–894 (2009).
7. Frost, A. E. *et al.* Demographics and Outcomes of Patients Diagnosed With Pulmonary Hypertension With Pulmonary Capillary Wedge Pressures 16 to 18 mm Hg. *Chest* **143**, 185–195 (2013).
8. Simonneau, G. *et al.* Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* **62**, D34–D41 (2013).
9. Vachiéry, J.-L. *et al.* Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. *Journal of the American College of Cardiology* **62**, D100–D108 (2013).

10. Opitz, C. F. *et al.* Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* **68**, 368–378 (2016).
11. Naeije, R., Vachiery, J.-L., Yerly, P. & Vanderpool, R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *European Respiratory Journal* **41**, 217–223 (2013).
12. Pietra, G. G. *et al.* Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* **43**, S25–S32 (2004).
13. Humbert, M. *et al.* Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. *Circulation* **122**, 156–163 (2010).
14. Benza, R. L. *et al.* Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* **122**, 164–172 (2010).
15. Hoeper, M. M. *et al.* Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *International Journal of Cardiology* **168**, 871–880 (2013).
16. Rich, S. Primary Pulmonary Hypertension: A National Prospective Study. *Annals of Internal Medicine* **107**, 216 (1987).
17. Maron, B. A. & Galiè, N. Diagnosis, Treatment, and Clinical Management of Pulmonary Arterial Hypertension in the Contemporary Era: A Review. *JAMA Cardiology* **1**, 1056 (2016).
18. Badesch, D. B. *et al.* Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* **137**, 376–387 (2010).
19. Ling, Y. *et al.* Changing Demographics, Epidemiology, and Survival of Incident Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the Pulmonary Hypertension Registry of the United Kingdom and Ireland. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **186**, 790–796 (2012).
20. Austin, E. D. *et al.* Gender, Sex Hormones and Pulmonary Hypertension. *Pulmonary Circulation* **3**, 294–314 (2013).

21. Larkin, E. K. *et al.* Longitudinal Analysis Casts Doubt on the Presence of Genetic Anticipation in Heritable Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **186**, 892–896 (2012).
22. Andersen, K. H. *et al.* Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **31**, 373–380 (2012).
23. Escribano-Subias, P. *et al.* Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *European Respiratory Journal* **40**, 596–603 (2012).
24. Humbert, M. *et al.* Pulmonary Arterial Hypertension in France: Results from a National Registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **173**, 1023–1030 (2006).
25. Oudiz, R. J. Pulmonary Hypertension Associated with Left-Sided Heart Disease. *Clinics in Chest Medicine* **28**, 233–241 (2007).
26. Badesch, D. B. *et al.* Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* **54**, S55–S66 (2009).
27. Chaouat, A. *et al.* Severe Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **172**, 189–194 (2005).
28. Hamada, K. *et al.* Significance of Pulmonary Arterial Pressure and Diffusion Capacity of the Lung as Prognosticator in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* **131**, 650–656 (2007).
29. Kimura, M. *et al.* Pulmonary Hypertension as a Prognostic Indicator at the Initial Evaluation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration* **85**, 456–463 (2013).
30. Cottin, V. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *European Respiratory Journal* **26**, 586–593 (2005).
31. Cottin, V. *et al.* Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *European Respiratory Journal* **35**, 105–111 (2010).

32. V. Pengo, M.D et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *The New England Journal of Medicine* **350 (22)**, 2257–64 (2004).
33. Cogan, J. D. *et al.* Gross BMPR2 gene rearrangements constitute a new cause for primary pulmonary hypertension. *Genetics in Medicine* **7**, 169–174 (2005).
34. Teichert-Kuliszewska, K. Bone Morphogenetic Protein Receptor-2 Signaling Promotes Pulmonary Arterial Endothelial Cell Survival: Implications for Loss-of-Function Mutations in the Pathogenesis of Pulmonary Hypertension. *Circulation Research* **98**, 209–217 (2006).
35. Long, L. Serotonin Increases Susceptibility to Pulmonary Hypertension in BMPR2-Deficient Mice. *Circulation Research* **98**, 818–827 (2006).
36. McGoon, M. *et al.* Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* **126**, 14S-34S (2004).
37. Hoepfer, M. M. *et al.* Complications of Right Heart Catheterization Procedures in Patients With Pulmonary Hypertension in Experienced Centers. *Journal of the American College of Cardiology* **48**, 2546–2552 (2006).
38. Galiè, N. *et al.* Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *The American Journal of Cardiology* **75**, 55A-62A (1995).
39. Kovacs, G., Avian, A., Pienn, M., Naeije, R. & Olschewski, H. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *American journal of respiratory and critical care medicine* **190**, 252–7 (2014).
40. Hoepfer, M. M. *et al.* Determination of Cardiac Output by the Fick Method, Thermodilution, and Acetylene Rebreathing in Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **160**, 535–541 (1999).
41. Bloos, F. & Reinhart, K. Ossimetria_Venosa_ . 3
42. Nickel, N. *et al.* The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* **39**, 589–596 (2012).

43. McLaughlin, V. V. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* **25**, 244–249 (2005).
44. Peacock, A., Naeije, R., Galié, N. & Reeves, J. T. End points in pulmonary arterial hypertension: the way forward. *European Respiratory Journal* **23**, 947–953 (2004).
45. Savarese, G. *et al.* Do Changes of 6-Minute Walk Distance Predict Clinical Events in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension? *Journal of the American College of Cardiology* **60**, 1192–1201 (2012).
46. Gabler, N. B. *et al.* Validation of 6-Minute Walk Distance as a Surrogate End Point in Pulmonary Arterial Hypertension Trials. *Circulation* **126**, 349–356 (2012).
47. Fritz, J. S. *et al.* Baseline and Follow-up 6-Min Walk Distance and Brain Natriuretic Peptide Predict 2-Year Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* **143**, 315–323 (2013).
48. Hoeper, M. M. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* **26**, 858–863 (2005).
49. McLaughlin, V. V. *et al.* Treatment Goals of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* **62**, D73–D81 (2013).
50. Benza, R. L. *et al.* Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* **122**, 164–72 (2010).
51. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *European Journal of Heart Failure* **6**, 257–260 (2004).
52. Warwick, G., Thomas, P. S. & Yates, D. H. Biomarkers in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* **32**, 503–512 (2008).
53. Leuchte, H. H. *et al.* N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Renal Insufficiency as Predictors of Mortality in Pulmonary Hypertension. *Chest* **131**, 402–409 (2007).
54. Adel Giaid. Expression of endothelin-1 in the lung of patients with pulmonary hypertension. *1993 Jun 17 N Engl J Med*, 1732–9

55. Humbert, M. *et al.* Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* **43**, S13–S24 (2004).
56. Humbert, M. *et al.* Advances in Therapeutic Interventions for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* **130**, 2189–2208 (2014).
57. Vonk-Noordegraaf, A. *et al.* Right Heart Adaptation to Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* **62**, D22–D33 (2013).
58. Tonelli, A. R. *et al.* Causes and Circumstances of Death in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **188**, 365–369 (2013).
59. Jiang, X., Humbert, M. & Jing, Z.-C. Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension and Its Prognosis in the Modern Management Era in Developed and Developing Countries. in *Progress in Respiratory Research* (eds. Humbert, M., Souza, R. & Simonneau, G.) **41**, 85–93 (S. KARGER AG, 2012).
60. Lau, E. M. T., Giannoulatou, E., Celermajer, D. S. & Humbert, M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology* **14**, 603–614 (2017).
61. Authors/Task Force Members *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). *European Heart Journal* **30**, 2493–2537 (2009).
62. Hachulla, E. *et al.* Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis & Rheumatism* **52**, 3792–3800 (2005).
63. Mukerjee, D. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Annals of the Rheumatic Diseases* **62**, 1088–1093 (2003).

64. Tyndall, A. J. *et al.* Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Annals of the Rheumatic Diseases* **69**, 1809–1815 (2010).
65. Petitpretz, P. *et al.* Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* **89**, 2722–2727 (1994).
66. Sitbon O, Yaici A, Cottin V, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in France. *Eur Heart J*, 675–6
67. Le Pavec, J. *et al.* Portopulmonary Hypertension: Survival and Prognostic Factors. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **178**, 637–643 (2008).
68. Engelfriet, P. M. *et al.* Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* **93**, 682–687 (2007).
69. Simonneau, G. *et al.* Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* **43**, S5–S12 (2004).
70. Graham, B. B., Bandeira, A. P., Morrell, N. W., Butrous, G. & Tuder, R. M. Schistosomiasis-Associated Pulmonary Hypertension. *Chest* **137**, 20S-29S (2010).
71. Guignabert, C. & Dorfmüller, P. Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* **34**, 551–559 (2013).
72. Montani, D. *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease. *European Respiratory Journal* **47**, 1518–1534 (2016).
73. Guignabert, C. & Dorfmüller, P. Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* **38**, 571–584 (2017).
74. Voelkel, N. F. & Tuder, R. M. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* **8**, 2129–2138 (1995).
75. Tuder, R. M. *et al.* Development and Pathology of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* **54**, S3–S9 (2009).

76. Ghigna, M.-R. *et al.* *BMP2* mutation status influences bronchial vascular changes in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* **48**, 1668–1681 (2016).
77. Stacher, E. *et al.* Modern Age Pathology of Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **186**, 261–272 (2012).
78. Benza, R. L. *et al.* The REVEAL Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* **141**, 354–362 (2012).
79. Galambos, C., Sims-Lucas, S., Abman, S. H. & Cool, C. D. Intrapulmonary Bronchopulmonary Anastomoses and Plexiform Lesions in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **193**, 574–576 (2016).
80. Perros, F. *et al.* Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* **29**, 937–943 (2007).
81. Budhiraja, R. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. *Circulation* **109**, 159–165 (2004).
82. D. Zipes, P. Libby, R. Bonow, D. Mann, G. Tomaselli. *Braunwald's Heart Disease A Text Book for Cardiovascular Medicine - 11th Edition 2018*.
83. Benisty, J. I. *et al.* Elevated Basic Fibroblast Growth Factor Levels in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* **126**, 1255–1261 (2004).
84. Barst, R. J. *et al.* Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* **43**, S40–S47 (2004).
85. Yu, Y. *et al.* Enhanced expression of transient receptor potential channels in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **101**, 13861–13866 (2004).
86. Hong, Z. Pergolide Is an Inhibitor of Voltage-Gated Potassium Channels, Including Kv1.5, and Causes Pulmonary Vasoconstriction. *Circulation* **112**, 1494–1499 (2005).
87. Bonnet, S. An Abnormal Mitochondrial-Hypoxia Inducible Factor-1 -Kv Channel Pathway Disrupts Oxygen Sensing and Triggers Pulmonary Arterial

- Hypertension in Fawn Hooded Rats: Similarities to Human Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* **113**, 2630–2641 (2006).
88. Bonnet, S. *et al.* The nuclear factor of activated T cells in pulmonary arterial hypertension can be therapeutically targeted. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **104**, 11418–11423 (2007).
89. McMurtry, M. S. Gene therapy targeting survivin selectively induces pulmonary vascular apoptosis and reverses pulmonary arterial hypertension. *Journal of Clinical Investigation* **115**, 1479–1491 (2005).
90. Richter, A. *et al.* Impaired Transforming Growth Factor- β Signaling in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **170**, 1340–1348 (2004).
91. Marcos, E. Serotonin-Induced Smooth Muscle Hyperplasia in Various Forms of Human Pulmonary Hypertension. *Circulation Research* **94**, 1263–1270 (2004).
92. Eddahibi, S. Cross Talk Between Endothelial and Smooth Muscle Cells in Pulmonary Hypertension: Critical Role for Serotonin-Induced Smooth Muscle Hyperplasia. *Circulation* **113**, 1857–1864 (2006).
93. de Caestecker, M. Serotonin Signaling in Pulmonary Hypertension. *Circulation Research* **98**, 1229–1231 (2006).
94. Ryan, J. J. & Archer, S. L. Emerging Concepts in the Molecular Basis of Pulmonary Arterial Hypertension: Part I: Metabolic Plasticity and Mitochondrial Dynamics in the Pulmonary Circulation and Right Ventricle in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* **131**, 1691–1702 (2015).
95. Manders, E. *et al.* The striated muscles in pulmonary arterial hypertension: adaptations beyond the right ventricle. *European Respiratory Journal* **46**, 832–842 (2015).
96. Opotowsky, A. R. *et al.* A Simple Echocardiographic Prediction Rule for Hemodynamics in Pulmonary Hypertension. *Circulation: Cardiovascular Imaging* **5**, 765–775 (2012).
97. Vanderpool, R. R. *et al.* RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart* **101**, 37–43 (2015).
98. Hsu, S. *et al.* Right Ventricular Functional Reserve in Pulmonary Arterial Hypertension CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation* **133**, 2413–2422 (2016).

99. van Wolferen, S. A. *et al.* Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *European Heart Journal* **29**, 120–127 (2007).
100. Sitbon, O. Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* **111**, 3105–3111 (2005).
101. Stewart, D. J. Increased Plasma Endothelin-1 in Pulmonary Hypertension: Marker or Mediator of Disease? *Annals of Internal Medicine* **114**, 464 (1991).
102. Channick, R. N. *et al.* Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebocontrolled study. *The Lancet* **358**, 1119–1123 (2001).
103. Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine* **8**
104. Humbert, M. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *European Respiratory Journal* **24**, 353–359 (2004).
105. Galiè, N. *et al.* Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* **371**, 2093–2100 (2008).
106. Galie, N. Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Circulation* **114**, 48–54 (2006).
107. Galiè, N. *et al.* Ambrisentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* **46**, 529–535 (2005).
108. Galie, N. *et al.* Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation* **117**, 3010–3019 (2008).
109. Pulido, T. *et al.* Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine* **369**, 809–818 (2013).

110. Wharton, J. *et al.* Antiproliferative Effects of Phosphodiesterase Type 5 Inhibition in Human Pulmonary Artery Cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **172**, 105–113 (2005).
111. Tantini, B. *et al.* Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Research in Cardiology* **100**, 131–138 (2005).
112. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine* **10** (2005).
113. Sastry, B. K. S., Narasimhan, C., Reddy, N. K. & Raju, B. S. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* **43**, 1149–1153 (2004).
114. Iversen, K., Jensen, A. S., Jensen, T. V., Vejstrup, N. G. & Sondergaard, L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *European Heart Journal* **31**, 1124–1131 (2010).
115. Singh, T. P., Rohit, M., Grover, A., Malhotra, S. & Vijayvergiya, R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *American Heart Journal* **151**, 851.e1-851.e5 (2006).
116. Simonneau, G. *et al.* Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **33**, 689–697 (2014).
117. Galie, N. *et al.* Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* **119**, 2894–2903 (2009).
118. Ghofrani, H.-A. *et al.* Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine* **369**, 330–340 (2013).
119. Galiè, N., Müller, K., Scalise, A.-V. & Grünig, E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* **45**, 1314–1322 (2015).
120. D A Jones, C W Benjamin and D A Linseman. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular

- smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Molecular Pharmacology* **48 no. 5**, 890–896 (1995).
121. Galiè, N., Manes, A. & Branzi, A. Prostanoids for Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory Medicine* **2**, 123–137 (2003).
 122. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 327:70–5 (1992).
 123. Rubin, L. J. Treatment of Primary Pulmonary Hypertension with Continuous Intravenous Prostacyclin (Epoprostenol): Results of a Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* **112**, 485 (1990).
 124. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* **132**, 425–34. (2000).
 125. A Comparison of Continuous Intravenous Epoprostenol (Prostacyclin) with Conventional Therapy for Primary Pulmonary Hypertension. *THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE* **334**, 6 (1996).
 126. Simonneau, G. *et al.* Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **165**, 800–804 (2002).
 127. Galiè, N. *et al.* Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* **39**, 1496–1502 (2002).
 128. Barst, R. J. *et al.* Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* **41**, 2119–2125 (2003).
 129. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *The New England Journal of Medicine* **8**
 130. Higenbottam, T., Butt, A. Y., McMahon, A., Westerbeck, R. & Sharples, L. Long term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. **5**

131. Galie, N., Palazzini, M. & Manes, A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *European Heart Journal* **31**, 2080–2086 (2010).
132. Galiè, N. *et al.* Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine* **373**, 834–844 (2015).
133. D’Alonzo, G. E. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: Results from a National Prospective Registry. *Annals of Internal Medicine* **115**, 343 (1991).
134. Sitbon, O. *et al.* Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* **47**, 1727–1736 (2016).
135. Delcroix, M. & Naeije, R. Optimising the management of pulmonary arterial hypertension patients: emergency treatments. *European Respiratory Review* **19**, 204–211 (2010).
136. Lee, W.-T. N. *et al.* Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *European Respiratory Journal* **40**, 604–611 (2012).
137. Zhang, R. *et al.* Survival of Chinese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Treatment Era. *Chest* **140**, 301–309 (2011).
138. Gall, H. *et al.* The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **36**, 957–967 (2017).
139. Evans, J. D. W. *et al.* BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* **4**, 129–137 (2016).
140. Thenappan, T. *et al.* Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *European Respiratory Journal* **35**, 1079–1087 (2010).
141. Tamby, M. C. Anti-endothelial cell antibodies in idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* **60**, 765–772 (2005).
142. Sitbon, O. *et al.* Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* **46**, 152–164 (2015).