



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI
E SANITÀ PUBBLICA

DIRETTORE: Ch.mo Prof. Federico Rea

CLINICA CARDIOLOGICA, AZIENDA OSPEDALE-UNIVERSITÀ DI
PADOVA

DIRETTORE: Ch.mo Prof. Sabino Iliceto

TESI DI LAUREA

**Ipertensione arteriosa polmonare:
dati epidemiologici e di sopravvivenza
di centro di riferimento Hub**

Relatore:

Ch.ma Prof.ssa Martina Perazzolo Marra

Correlatore:

Dott.ssa Laura De Michieli

Laureando:

Francesco Caioni

Anno accademico 2021/2022

Indice

RIASSUNTO	ix
ABSTRACT	xi
1 INTRODUZIONE	1
1.1 Cenni storici ed epidemiologia	1
1.2 Definizioni e classificazioni	2
1.2.1 Definizione emodinamica	2
1.2.2 Classificazione clinica	3
1.3 Processo diagnostico	5
1.3.1 Corteo sintomatologico	5
1.3.2 Esame obiettivo	5
1.3.3 Esami ematochimici	5
1.3.4 Elettrocardiogramma	6
1.3.5 Ecocardiografia	6
1.3.6 Cateterismo cardiaco destro	7
1.3.7 Test genetico	9
1.3.8 Algoritmo diagnostico	10
1.4 ipertensione arteriosa polmonare - Gruppo 1	12
1.4.1 Valutazione della severità	12
1.4.2 Terapia della PAH	14
1.4.3 Terapia specifica PAH	16
1.4.4 PAH secondaria a patologie del connettivo	26
1.4.5 Patologia veno-occlusiva polmonare ed emangiomatosi capillare polmonare	27
1.4.6 Ipertensione polmonare indotta da farmaci/sostanze	31
1.5 Ipertensione Polmonare associata a patologie del cuore di sinistra - Gruppo 2	32
1.5.1 Patogenesi di PH-LHD	32

1.5.2	Diagnosi di PH-LHD	32
1.5.3	Terapia di PH-LHD	32
1.6	Ipertensione polmonare causata da patologie polmonari e/o ipossia - Gruppo 3	34
1.6.1	Classificazione PH di gruppo 3	34
1.6.2	Diagnosi di PH di gruppo 3	35
1.6.3	Terapia di PH di gruppo 3	35
1.7	PH causata da tromboembolismo cronico e/o da altre patologie con ostruzione delle arterie polmonari - Gruppo 4	36
1.7.1	Epidemiologia di CTEPH	36
1.7.2	Diagnosi di CTEPH	36
1.7.3	Terapia di CTEPH	38
1.8	Ipertensione polmonare causata da meccanismi multifattoriali o non chiari - gruppo 5	41
1.9	Nuove linee guida 2022	41
1.10	Database di pazienti con ipertensione polmonare in Europa	49
1.10.1	Database francese	50
1.10.2	Database Giessen	50
1.10.3	Database Latvian	50
1.10.4	Database spagnolo	50
1.10.5	Database COMPERA	51
2	SCOPO DELLO STUDIO	53
3	MATERIALI E METODI	55
3.1	Popolazione dello studio	55
3.2	Raccolta dati	56
3.3	Analisi statistica	61
4	RISULTATI	63
4.1	Caratteristiche della popolazione	63
4.2	Valutazione dei pazienti di gruppo 1 (PAH)	66
4.2.1	Classificazione del rischio secondo le linee guida 2015	66
4.2.2	Parametri ecocardiografici	67
4.2.3	Parametri emodinamici al RHC	69
4.2.4	Terapia alla prima e ultima visita e dati di outcome	70
4.2.5	Analisi delle variabili in relazione all'outcome di interesse	71

4.3	Confronto dei risultati della banca dati di Padova con quelli dei database europei	73
4.3.1	Confronto delle caratteristiche generali e dei fattori di rischio al momento della diagnosi	73
4.3.2	Confronto dei sottogruppi di PAH alla diagnosi	74
4.3.3	Confronto di classi funzionali, 6MWT e BNP alla diagnosi	74
4.3.4	Confronto dei parametri emodinamici all'RHC alla diagnosi	75
4.3.5	Confronto della terapia specifica per PAH impostata alla diagnosi	76
4.3.6	Confronto tra dati di mortalità e sopravvivenza e periodo di follow up medio	77
5	DISCUSSIONE	79
5.1	Caratteristiche generali e comorbidità alla diagnosi	79
5.2	Sottogruppi di PAH	80
5.3	Stratificazione del rischio dei pazienti con PAH	80
5.4	Parametri ecocardiografici ed emodinamici alla diagnosi	81
5.5	Terapia specifica per PAH	82
5.6	Dati di outcome	83
5.7	Limiti dello studio	84
6	Conclusioni	87
	Bibliografia	89

Acronimi

6MWT 6 minute walking test

AF Atrial Fibrillation

BAL Broncho-Alveolar Lavage

BAS Balloon Atrial Septostomy

BPA Balloon Pulmonary Angioplasty

CABG Coronary Artery Bypass Grafting

CAD Coronary Artery Disease

CCBs Calcium Channel Blockers

CPFE Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema

CTD Connective Tissue Disease

CTEPH Chronic Thrombo-Embolic Pulmonary Hypertension

DPAH Drug-induced Pulmonary Arterial Hypertension

ECMO ExtraCorporeal Membrane Oxygenation

ERA Endothelin Receptor Antagonist

HPAH Heritable Pulmonary Arterial Hypertension

IPAH Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

PAH Pulmonary Arterial Hypertension

PAPm mean Pulmonary Arterial Pressure

PAPs Systolic Pulmonary Arterial Pressure

PCI Percutaneous Coronary Intervention

PCWP Pulmonary Capillary Wedge Pressure

PDE-5i Phosphodiesterase type 5 inhibitor

PEA Pulmonary Endarterectomy

PH Pulmonary Hypertension

PH-LHD Pulmonary hypertension due to left heart disease

PPHN Persistent PH of the Newborn

PVOD/PCH Pulmonary Veno-occlusive Disease/Pulmonary Capillary Hemangiomatosis

PVR Pulmonary Vascular Resistance

RAP Right Atrial Pressure

RHC Right Heart Catheterization

SSc Systemic Sclerosis

TIA Supraventricular Tachycardia

TIA Transient Ischemic Attack

TRV peak Tricuspid Regurgitant Velocity

RIASSUNTO

Introduzione

Con il termine ipertensione polmonare (Pulmonary Hypertension, PH) viene definita una condizione clinica nella quale, al cateterismo cardiaco destro (Right Heart Catheterization, RHC) a riposo, viene riscontrata una pressione polmonare arteriosa media (Pulmonary Artery mean Pressure, PAPm) superiore ad un certo cutoff, definito pari o superiore a 25 mmHg fino ad Agosto 2022. La classificazione clinica dell'ipertensione polmonare prevede la divisione in cinque gruppi: ipertensione arteriosa polmonare (Pulmonary Arterial Hypertension, PAH), PH legata a patologie del cuore sinistro, PH legata a patologie polmonari e/o ad ipossia, PH da tromboembolismo cronico o da altre cause di ostruzione delle arterie polmonari ed PH causata da meccanismi multifattoriali o non chiari.

Scopo dello studio

Lo studio proposto in questa tesi mira alla valutazione dei dati epidemiologici e di sopravvivenza dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare di gruppo 1 seguiti presso l'Azienda Ospedale-Università di Padova. Inoltre, è stato eseguito un confronto dei dati raccolti con quelli di altri database europei.

Materiali e metodi

Studio retrospettivo osservazionale di pazienti valutati presso la UOC Cardiologia dell'Azienda Ospedale-Università di Padova nel periodo compreso tra dicembre 2015 e giugno 2022. Sono state raccolte variabili demografiche, cliniche, di imaging, di RHC e di sopravvivenza. L'outcome principale valutato è stato l'endpoint combinato di morte o trapianto polmonare.

Risultati

Dalla 116 pazienti inizialmente valutati, sono stati esclusi 11 pazienti con diagnosi di PH di gruppo 2. La coorte finale era quindi di 105 soggetti: 74(66%) con diagnosi di PH di gruppo 1, 8 (7%) con diagnosi di PH di gruppo 3, 22 (20%) con

diagnosi di PH di gruppo 4 e 8 (7%) con diagnosi di PH di gruppo 5. Relativamente ai pazienti con PAH di gruppo 1, focus di questo studio, l'età media alla diagnosi era pari a 63 anni, mentre 58 erano femmine. Per quanto riguarda i sottogruppi rilevati all'interno del gruppo 1, la classe maggiormente rappresentata era quella di pazienti affetti da PH legata a patologie del connettivo, con 33 (45%) pazienti, seguita da PAH idiopatica (IPAH), con 11 (15%) pazienti. La WHO-FC rilevata alla diagnosi comprende 47 (64%) soggetti in classe I o II, 21 (28%) soggetti in classe III e 4 (5%) soggetti in classe IV. L'approccio terapeutico con farmaci specifici al momento della diagnosi consisteva in 48 (65%) pazienti in singola terapia vasodilatatoria, 14 (20%) pazienti in duplice terapia vasodilatatoria e 2 (3%) pazienti in triplice terapia vasodilatatoria; all'ultima visita disponibile per ciascun paziente, coloro in singola terapia risultavano 33 (52%), in duplice terapia 15 (24%) e in triplice terapia 6 (9,4%). Il follow-up mediano è risultato di 33 mesi (18-46); durante tale periodo, 20 (27%) pazienti hanno avuto almeno 1 ricovero per scompenso cardiaco e 21 (28%) sono deceduti o sono stati sottoposti a trapianto polmonare (n=3). I pazienti deceduti/sottoposti a trapianto polmonare hanno dimostrato valori significativamente maggiori di resistenze vascolari polmonari (p value=0.014); un cutoff popolazione-specifico di 7.3 UW era in grado di individuare i pazienti con sopravvivenza peggiore all'analisi di Kaplan Meier (log rank 0.006). Il database padovano è stato poi confrontato con altri registri europei: il registro francese, il registro spagnolo, il registro COMPERA, il registro Giessen ed il registro Latvian. Il sottogruppo maggiormente rappresentato in questi registri è la IPAH, mentre l'approccio terapeutico più utilizzato è la monoterapia vasodilatatoria.

Conclusioni

Nella presente coorte di Pazienti con PAH, la componente maggiormente rappresentata era quella di pazienti con PAH legata a malattie del connettivo, differentemente dai maggiori registri internazionali in cui la maggioranza dei pazienti è affetta da IPAH. Per quanto riguarda la classe funzionale, i pazienti analizzati presentano condizioni cliniche migliori, essendo più frequentemente in classe funzionale I-II, rispetto ai registri europei in cui la classe III è quella più rappresentata. Come specchio delle modifiche delle Linee Guida Internazionali, nella nostra coorte si è assistito a un progressivo maggiore utilizzo della terapia di combinazione. Infine, dai nostri dati, è emerso un importante significato prognostico dei valori di PVR nel medio termine.

ABSTRACT

Introduction

Pulmonary Hypertension (PH) is defined as a Pulmonary Artery Mean Pressure (PAPm) equal to or greater than 25 mmHg at right heart catheterization at rest (updated to greater than 20 mmHg in August 2022). Pulmonary hypertension can be further classified into 5 groups: Pulmonary Arterial Hypertension (PAH), PH associated with left heart disease, PH associated with lung diseases and/or hypoxia, PH associated with pulmonary artery obstruction and PH with unclear and/or multifactorial mechanisms.

Aim of the study

The present study was designed to investigate epidemiological and survival data of patients with group 1 PAH, followed at the Pulmonary Hypertension Outpatient Clinic of the University Hospital of Padova. In addition, we performed a comparison of the data collected with those of other European databases.

Methods

Retrospective observational study of patients evaluated at the overmentioned Outpatient Clinic in the time range between December 2015 and June 2022. Demographic, clinical, imaging, RHC, and survival variables were collected. The main outcome evaluated was the combined endpoint of death or lung transplantation.

Results

From 116 patients initially evaluated, 11 patients with PH associated with left heart disease were excluded. Of the remaining 105 subjects, PH classification was as follows: 74 (66%) patients with group 1 PH, 8 (7%) with group 3 PH, 22 (20%) with group 4 and 8 (7%) with group 5. Regarding patients with group 1 PAH, the focus of this study, the median age at diagnosis was 63 years old, while 78% were female. Regarding the subgroups within group 1 PH, the most represented subtype

was that of PH associated with connective tissue diseases, with 33 (45%) patients, followed by idiopathic PAH (IPAH), with 11 (15%) patients. The therapeutic approach with specific medications, at diagnosis, consisted of 48 (65%) patients on single vasodilator therapy, 14 (20%) patients on dual vasodilator therapy and 2 (3%) patients on triple vasodilator therapy; at the last visit available for each patient, those in single therapy were 33 (52%), in dual therapy 15 (24%) and triple therapy 6 (9.4%). During a median follow-up was 33 months (18-46), 20 (27%) patients had at least one hospitalization for heart failure and 21 (28%) died or underwent lung transplant (n = 3). Deceased / lung transplant patients demonstrated significantly higher pulmonary vascular resistance (PVR) values (p value=0.014); a population-specific cutoff of 7.3 UW was able to identify patients with worst survival with Kaplan Meier analysis (log rank 0.006). The Paduan database findings were then compared with other European registers: the French register, the Spanish register, the register COMPERA, the Giessen register and the Latvian register. The subgroup most represented in these registers was IPAH, while the therapeutic approach most used was a single vasodilatory therapy.

Discussion and conclusion

In the present cohort of patients with PAH, the most represented subgroup was that of patients with PAH associated to connective tissue diseases, differently than in other international registries where the majority of patients have IPAH. As for the functional class, our patients demonstrated better clinical conditions, being more frequently in functional class I-II, compared to the European registers in which class III is the most represented. As suggested in the most recent International Guidelines, in our cohort we found a progressively increasing use of combination therapy. Finally, PVR emerged as an important determinant of mid-term prognosis in our PAH patients.

INTRODUZIONE

Con il termine ipertensione polmonare (Pulmonary Hypertension, PH), secondo le linee guida ESC/ERS 2015, viene definita una condizione nella quale al cateterismo cardiaco destro (Right Heart Catheterization, RHC) a riposo viene riscontrata una pressione polmonare arteriosa media (Pulmonary Artery mean Pressure, PAPm) pari o superiore a 25 mmHg.[24]. Tale condizione può essere associata a multiple copatologie.

1.1 Cenni storici ed epidemiologia[9]

I primi studi riguardo l'ipertensione polmonare risalgono al 1961, anno nel quale un report del WHO Expert Committee on Chronic Cor Pulmonale definì che la PAPm misurata in pazienti in clinostatismo generalmente non supera i 15 mmHg e può arrivare ad un massimo di 20 mmHg, con una relazione età dipendente. Nel 1973, al primo World Symposium on Pulmonary Hypertension, venne definito quindi il limite di PAPm a riposo misurata al RHC come pari a 25 mmHg; in tale contesto questo valore limite venne scelto considerando principalmente pazienti affetti da PH primaria e soprattutto estrapolato in maniera empirica ed arbitraria, considerando i soli valori di PAPm riscontrati al RHC.

Una review del 2009 ha infine analizzato i dati raccolti da 1187 RHC di soggetti sani individuando il valore normale di PAPm a riposo pari a 14.0 ± 3.3 mmHg, tale misura è inoltre indipendente dal sesso e dall'etnia ed è influenzata principalmente dall'età del soggetto. Considerando tali valori è stato quindi ridefinito, con un approccio scientifico e non più solamente arbitrario, il valore limite di PAPm a riposo pari a 20 mmHg.

È necessario ad ogni modo sottolineare che il solo valore di PAPm non definisce in toto il processo patologico, poiché quest'ultimo può avere svariate cause, e soprattutto necessita di essere affiancato dalla misurazione anche di altri valori al RHC, come la Resistenza Vascolare Polmonare (Pulmonary Vascular Resistance,

PVR) e la Pressione di incuneamento capillare (Pulmonary Capillary Wedge Pressure, PCWP).

Tali valori permettono, assieme alla PAPm, di classificare i sottotipi di PH e di indirizzare la diagnosi.

L’ipertensione polmonare è comunque una malattia rara, con prevalenze di 97 casi su milione e con un rapporto femmine/maschi di 1,8.[14]

1.2 Definizioni e classificazioni

1.2.1 Definizione emodinamica[14]

In base ai valori riscontrati al RHC l’ipertensione polmonare viene divisa in:

- Pre-capillare, se riscontrata PCWP minore di 15 mmHg.
Tale contesto comprende quindi la PAH (gruppo 1), PH secondaria a patologie polmonari (gruppo 3), CTEPH (gruppo 4) e PH causata da meccanismi multifattoriali (gruppo 5)
- Post-capillare, se riscontrata PCWP superiore a 15 mmHg.
Tale gruppo comprende principalmente la PH causata da patologie del cuore di sinistra (gruppo2).

Definition	Characteristics ^a	Clinical group(s) ^b
PH	PAPm \geq 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	PAPm \geq 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	DPG $<$ 7 mmHg and/or PVR \leq 3 WU ^c	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG \geq 7 mmHg and/or PVR $>$ 3 WU ^c	

CO: cardiac output; DPG: diastolic pressure gradient (diastolic PAP – mean PAWP); mPAP: mean pulmonary arterial pressure; PAWP: pulmonary arterial wedge pressure; PH: pulmonary hypertension; PVR: pulmonary vascular resistance; WU: Wood units. ^aAll values measured at rest; see also section 8.0. ^bAccording to Table 4. ^cWood Units are preferred to dynes.s.cm⁻⁵.

Figura 1: Definizione emodinamica della PH in base ai valori di PAPm, PAWP e PVR[14]

1.2.2 Classificazione clinica

Tale classificazione punta a dividere le varie condizioni cliniche associate alla PH in 5 gruppi[14]:

- Gruppo 1, ipertensione arteriosa polmonare (Pulmonary Arterial Hypertension, PAH)

PAH è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di PH pre-capillare e PVR maggiore di 3 WU, in assenza di altre cause di PH pre-capillare, come patologie polmonari, tromboembolismo o altre patologie rare.

In Europa la prevalenza ed incidenza di PAH sono rispettivamente in un range di 15-60 soggetti per milione e 5-10 casi per milione per anno. Circa il 50% delle PAH sono idiopatiche (Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension, IPAH), indotte da farmaci (Drug-induced Pulmonary Arterial Hypertension, DPAH) o ereditarie (Heritable Pulmonary Arterial Hypertension, HPAH); il resto comprende PAH associata a condizioni specifiche, prime fra tutte le malattie del connettivo (Connective Tissue Disease, CTD), come la sclerosi sistemica. L'età media di diagnosi di PAH è tra i 50 e 65 anni.[40] [47] [25]

- Gruppo 2, Ipertensione Polmonare causata da patologie del cuore di sinistra (Pulmonary hypertension due to left heart disease, PH-LHD)

Tale gruppo rappresenta quello più comune; molti studi hanno inoltre dimostrato che la prevalenza di PH in pazienti con scompenso cardiaco aumenta in maniera direttamente proporzionale rispetto alla progressione della WHO-FC. In tale gruppo i pazienti presentano per il 60% dei casi scompenso sinistro con deficit sistolico ed il 70% scompenso con frazione di eiezione preservata.

Ipertensione polmonare può essere osservata, oltre che in pazienti con scompenso cardiaco, anche in soggetti con severa valvulopatia mitralica e/o stenosi aortica sintomatica. [3] [20] [65]

- Gruppo 3, Ipertensione polmonare causata da patologie polmonari e/o da ipossia.

PH di grado lieve è comune in pazienti con malattie polmonari interstiziali o COPD severa; PH di grado severo è invece più comune in pazienti con fibrosi cistica ed enfisema. [56] [6]

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE

- Gruppo 4, Ipertensione polmonare da tromboembolismo cronico (Chronic Thrombo-Embolic Pulmonary Hypertension, CTEPH) o da altre cause di ostruzione delle arterie polmonari.

Studi riportano la prevalenza ed incidenza di CTEPH rispettivamente pari a 3.2 casi per milione e 0.9 casi per milione per anno. Pregressi episodi di embolia polmonare sono stati invece riportati in circa il 74.8% dei soggetti dell'International CTEPH Registry. [49] [48]

- Gruppo 5, Ipertensione polmonare causata da meccanismi multifattoriali o non chiari

1. Pulmonary arterial hypertension	3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia
1.1 Idiopathic 1.2 Heritable 1.2.1 BMPR2 mutation 1.2.2 Other mutations 1.3 Drugs and toxins induced 1.4 Associated with: 1.4.1 Connective tissue disease 1.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection 1.4.3 Portal hypertension 1.4.4 Congenital heart disease (Table 6) 1.4.5 Schistosomiasis	3.1 Chronic obstructive pulmonary disease 3.2 Interstitial lung disease 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern 3.4 Sleep-disordered breathing 3.5 Alveolar hypoventilation disorders 3.6 Chronic exposure to high altitude 3.7 Developmental lung diseases (Web Table III)
1'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis	4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions
1'.1 Idiopathic 1'.2 Heritable 1'.2.1 EIF2AK4 mutation 1'.2.2 Other mutations 1'.3 Drugs, toxins and radiation induced 1'.4 Associated with: 1'.4.1 Connective tissue disease 1'.4.2 HIV infection	4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension 4.2 Other pulmonary artery obstructions 4.2.1 Angiosarcoma 4.2.2 Other intravascular tumors 4.2.3 Arteritis 4.2.4 Congenital pulmonary arteries stenoses 4.2.5 Parasites (hydatidosis)
1". Persistent pulmonary hypertension of the newborn	5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms
2. Pulmonary hypertension due to left heart disease	5.1 Haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy 5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders 5.4 Others: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension
2.1 Left ventricular systolic dysfunction 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction 2.3 Valvular disease 2.4 Congenital/acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies 2.5 Congenital/acquired pulmonary veins stenosis	
	BMPR2: bone morphogenetic protein receptor, type 2; EIF2AK4: eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4; HIV: human immunodeficiency virus.

Figura 2: Classificazione clinica della PH[14]

1.3 Processo diagnostico

[14]

1.3.1 Corteo sintomatologico

I sintomi riportati da soggetti con PH sono aspecifici e comprendono principalmente dispnea da sforzo, astenia, dolore toracico, cefalea, sincope e tosse. In alcuni pazienti la sintomatologia può essere causata da complicanze meccaniche, come emottisi legata alla rottura delle arterie bronchiali oppure disfonia legata alla compressione del nervo laringeo ricorrente di sinistra.

Il corteo sintomatologico dei pazienti con PH ne permette la divisione in base alla WHO Functional Classification (WHO-FC):

- Classe 1: il paziente non manifesta limitazioni nelle attività quotidiane e la normale attività fisica non determina lo sviluppo di sintomi;
- Classe 2: il paziente manifesta leggere limitazioni nelle attività quotidiane e durante l'attività fisica sviluppa sintomi eccessivi rispetto all'intensità;
- Classe 3: il paziente manifesta marcata limitazione nelle attività quotidiane ed attività fisica di minima intensità porta allo sviluppo di sintomi
- Classe 4: il paziente non riesce ad effettuare alcuna attività fisica senza che si sviluppino sintomi; dispnea ed astenia possono svilupparsi anche a riposo.

L'aumento della WHO-FC è uno degli indicatori prognostici di peggioramento e progressione della patologia più allarmanti.

1.3.2 Esame obiettivo

All'esame obiettivo i pazienti possono presentare turgore giugulare, edemi declivi, estremità fredde, reflusso epato-giugulare, epatomegalia ed ascite. All'ascultazione possono essere rilevati rinforzo del secondo tono, terzo tono aggiunto o terzo tono polmonare.

1.3.3 Esami ematochimici [14]

Gli esami ematochimici non sono utili nella diagnosi vera e propria, bensì vengono utilizzati solo a livello di diagnosi differenziale tra le varie forme di PH e

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE

per valutare il coinvolgimento d'organo. Gli esami di routine indicati quindi comprendono:

- BNP e nt-proBNP, per valutare il grado di coinvolgimento cardiaco ed il sovraccarico destro;
- Transaminasi e creatinina, per valutare il danno epatico e renale a seguito del coinvolgimento d'organo secondario della malattia oppure come effetto collaterale della terapia;
- TSH, fT3 e fT4, per valutare il coinvolgimento tiroideo;
- Ricerca degli anticorpi anti-nucleo (ANA), come gli anti-centromero, anti-topoisomerasi ed anti-RNA polimerasi III, associati a patologie del connettivo.

1.3.4 Elettrocardiogramma

L'elettrocardiogramma di un soggetto con PH può riportare segni di ipertrofia ventricolare destra con deviazione assiale destra ed onde P polmonari; complicanze come aritmie sopraventricolari, ad esempio fibrillazione atriale e flutter atriale, e prolungamento del complesso QRS e del tratto QT possono svilupparsi in casi più avanzati e/o in forme severe. È necessario sottolineare che un ECG normale non necessariamente esclude la patologia.

1.3.5 Ecocardiografia

L'ecocardiogramma è un esame di routine utilizzato per valutare le conseguenze della PH a livello cardiaco e stimare la pressione sistolica in arteria polmonare (Pulmonary Artery systolic Pressure, PAPs) alle misurazioni del doppler continuo. In base ai valori rilevati con tale test è possibile indirizzare il soggetto all'esecuzione di un RHC, che successivamente potrà permettere la diagnosi di PH e la valutazione dell'eventuale terapia specifica. La stima della PAPs è basata principalmente sul picco di velocità del rigurgito tricuspidalico (peak Tricuspid Regurgitant Velocity, TRV) misurato al doppler continuo. Il valore di TRV deve ad ogni modo essere associato alla misurazione di altri valori all'ecocardiografia, dato che può risultare non pienamente affidabile: ad esempio, infatti, in pazienti con severa insufficienza tricuspidalica il TRV può essere sottostimato e quindi non utilizzabile per la stima della PAPs.

Oltre al TRV è necessario quindi tenere conto anche della pressione in atrio destro (Right Atrial Pressure, RAP), a sua volta stimata rilevando il diametro della vena cava (VCI) e la relativa variazione respiratoria: ad esempio un diametro minore di 2.1 cm associato a variazione respiratoria minore del 50% suggerisce RAP nel range da 0 a 5 mmHg.

A: The ventricles ^a	B: Pulmonary artery ^a	C: Inferior vena cava and right atrium ^a	Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo 'PH signs' ^a	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
Right ventricle/left ventricle basal diameter ratio >1.0	Right ventricular outflow Doppler acceleration time <105 msec and/or midsystolic notching	Inferior cava diameter >21 mm with decreased inspiratory collapse (<50% with a sniff or <20% with quiet inspiration)	≤2.8 or not measurable	No	Low
Flattening of the interventricular septum (left ventricular eccentricity index >1.1 in systole and/or diastole)	Early diastolic pulmonary regurgitation velocity >2.2 m/sec	Right atrial area (end-systole) >18 cm ²	2.9-3.4	No	Intermediate
			2.9-3.4	Yes	
	PA diameter >25 mm.		>3.4	Not required	High

PA: pulmonary artery. ^aEchocardiographic signs from at least two different categories (A/B/C) from the list should be present to alter the level of echocardiographic probability of pulmonary hypertension.

Figura 3: A destra è riportata la probabilità di PH in pazienti sintomatici in base ai valori di picco della velocità del rigurgito tricuspidalico (peak Tricuspid Regurgitant Velocity, TRV) e alla rilevazione di segni suggestivi di PH all'ecocardiografia, riportati nella tabella a sinistra.[14]

Echocardiographic probability of PH	Without risk factors or associated condition for PAH or CTEPH ^d	Class ^a	Level ^b	With risk factors or associated conditions for PAH or CTEPH ^c	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Low	Alternative diagnosis should be considered	IIa	C	Echo follow-up should be considered	IIa	C	
Intermediate	Alternative diagnosis, echo follow-up, should be considered	IIa	C	Further assessment of PH including RHC should be considered ^e	IIa	B	[45, 46]
	Further investigation of PH may be considered ^e	IIb					
High	Further investigation of PH (including RHC ^c) is recommended	I	C	Further investigation of PH ^a including RHC is recommended	I	C	

CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Echo: echocardiographic; PAH: pulmonary arterial hypertension; PH: pulmonary hypertension; RHC: right heart catheterization. ^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence. ^cReference(s) supporting recommendations. ^dThese recommendations do not apply to patients with diffuse parenchymal lung disease or left heart disease. ^eDepending on the presence of risk factors for PH group 2, 3 or 5. Further investigation strategy may differ depending on whether risk factors/associated conditions suggest higher probability of PAH or CTEPH – see diagnostic algorithm.

Figura 4: Gestione diagnostica del paziente sintomatico in base alla stima di ipertensione polmonare all'ecocardiografia [14]

1.3.6 Cateterismo cardiaco destro

Il cateterismo cardiaco destro (Right Heart Catheterization, RHC) è richiesto per confermare la diagnosi di PH e/o eseguire il test di vasoreattività in pazienti

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE

selezionati. L'indicazione principale di tale test è quella di conferma della diagnosi di PH in pazienti di gruppo 1, in modo da supportare la scelta di iniziare la terapia specifica.

I valori generalmente rilevati comprendono:

- Pressione in atrio destro;
- Pressione arteriosa polmonare sistolica, media e diastolica;
- Pressione di incuneamento capillare (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP): tale valore è un surrogato della pressione in atrio sinistro ed è considerata patologica se maggiore di 15 mmHg;
- Resistenza venosa polmonare (Pulmonary Vascular Resistance, PVR): ritenuta patologica se maggiore di 3 WU;
- Saturazione in vena cava superiore, vena cava inferiore ed arteria polmonare;
- Indice cardiaco.

Test di vasoreattività Il test di vasoreattività viene effettuato contestualmente al RHC ed è utilizzato per identificare pazienti idonei al trattamento con vasodilatatori Ca-antagonisti ad alte dosi. Esso consiste nella somministrazione di NO a 10-20 parti per milione ed ha esito positivo solo se viene rilevata una diminuzione della PAPm maggiore di 10 mmHg, che scende almeno sotto i 40 mmHg, associata alla non diminuzione dell'indice cardiaco. È importante sottolineare che tale test viene effettuato solo in casi selezionati, ovvero pazienti con PAH idiopatica, ereditaria o indotta da sostanze.

Ripetute deflazioni ed inflazioni del palloncino dovrebbero essere evitate a livello delle arteriole polmonari terminali poiché associate a rischio di rottura delle stesse.

Il cateterismo del cuore sinistro in aggiunta a quello destro dovrebbe essere eseguito in pazienti selezionati, con fattori di rischio per patologie delle coronarie o con scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata.

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
RHC is recommended to confirm the diagnosis of pulmonary arterial hypertension (group 1) and to support treatment decisions	I	C	
In patients with PH, it is recommended to perform RHC in expert centres (see section 12) as it is technically demanding and may be associated with serious complications	I	B	[69]
RHC should be considered in pulmonary arterial hypertension (group 1) to assess the treatment effect of drugs (Table 16)	IIa	C	
RHC is recommended in patients with congenital cardiac shunts to support decisions on correction (Table 24)	I	C	
RHC is recommended in patients with PH due to left heart disease (group 2) or lung disease (group 3) if organ transplantation is considered	I	C	
When measurement of PAWP is unreliable, left heart catheterization should be considered to measure LVEDP	IIa	C	
RHC may be considered in patients with suspected PH and left heart disease or lung disease to assist in the differential diagnosis and support treatment decisions	IIb	C	
RHC is indicated in patients with CTEPH (group 4) to confirm the diagnosis and support treatment decisions	I	C	

CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure; PAWP: pulmonary artery wedge pressure; PH: pulmonary hypertension; RHC: right heart catheterization. ^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence. ^cReference(s) supporting recommendations.

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Vasoreactivity testing is indicated only in expert centres	I	C	[69]
Vasoreactivity testing is recommended in patients with IPAH, HPAH and PAH associated with drugs use to detect patients who can be treated with high doses of a CCB	I	C	[84, 85]
A positive response to vasoreactivity testing is defined as a reduction of mean PAP >10 mmHg to reach an absolute value of mean PAP <40 mmHg with an increased or unchanged cardiac output	I	C	[85, 86]
Nitric oxide is recommended for performing vasoreactivity testing	I	C	[85, 86]
Intravenous epoprostenol is recommended for performing vasoreactivity testing as an alternative	I	C	[85, 86]
Adenosine should be considered for performing vasoreactivity testing as an alternative	IIa	C	[87, 88]
Inhaled iloprost may be considered for performing vasoreactivity testing as an alternative	IIb	C	[89, 90]
The use of oral or intravenous CCBs in acute vasoreactivity testing is not recommended	III	C	
Vasoreactivity testing to detect patients who can be safely treated with high doses of a CCB is not recommended in patients with PAH other than IPAH, HPAH and PAH associated with drugs use and is not recommended in PH groups 2, 3, 4 and 5	III	C	

CCB: calcium channel blocker; HPAH: heritable pulmonary arterial hypertension; IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension; PAP: pulmonary arterial pressure; PAH: pulmonary arterial hypertension. ^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence. ^cReference(s) supporting recommendations.

Figura 5: La tabella di sinistra rappresenta le indicazioni per il cateterismo cardiaco destro, quella di sinistra riporta le indicazioni per il test di vasoreattività [14]

1.3.7 Test genetico

Indirizzato alla ricerca di specifiche mutazioni causanti la malattia ed indicato in particolare in pazienti con PAH idiopatica, PAH familiare o in caso di PVOD/PCH, sottoclassi altamente associate a sviluppo di mutazioni.

In soggetti con PAH idiopatica vengono principalmente indagate mutazioni del gene BMPR2: se tale mutazione non viene identificata in soggetti con IPAH con meno di 40 anni o con PAH associata a storia familiare di teleangectasia emorragica ereditaria è necessario indagare anche mutazioni dei geni ACVRL1 e ENG. In pazienti con PVOD/PCH (Pulmonary Veno-occlusive Disease/Pulmonary Capillary Hemangiomatosis) è indicato invece il test per mutazioni di EIF2AK4.

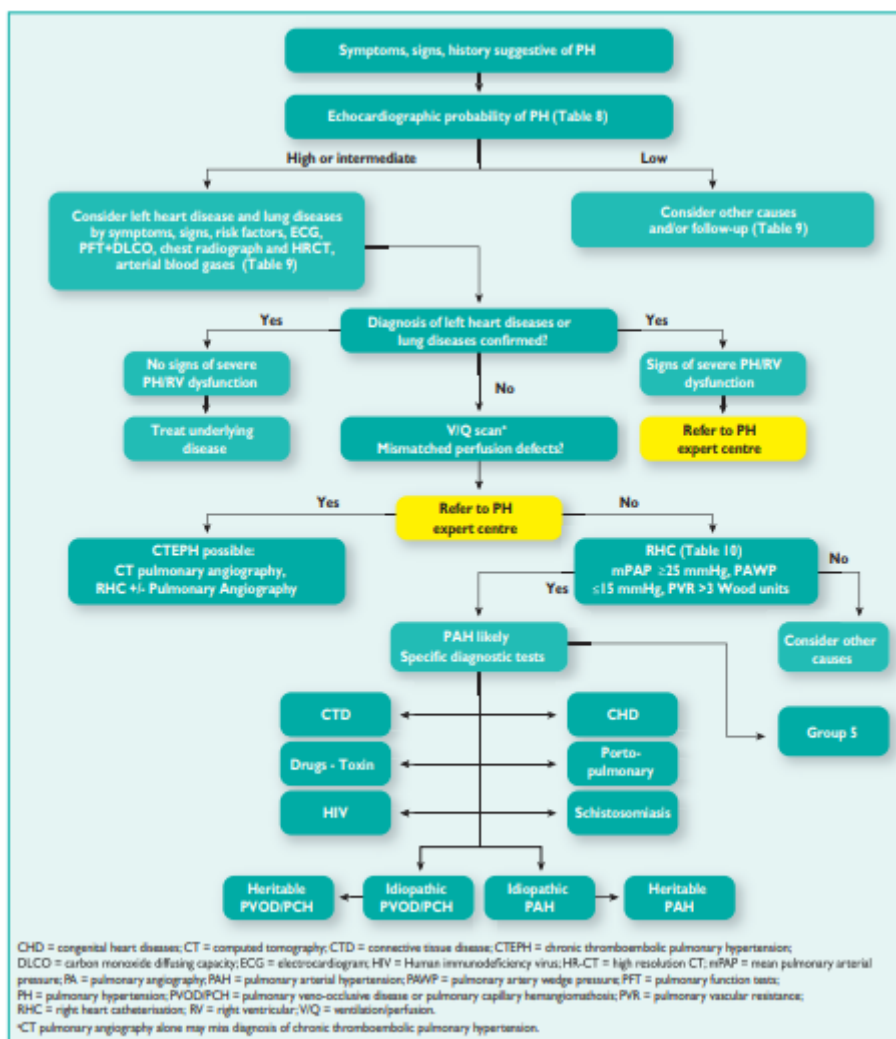


Figura 6: Algoritmo diagnostico [14]

1.3.8 Algoritmo diagnostico

Il sospetto di PH si sviluppa a seguito della rilevazione di segni e sintomi clinici compatibili con PH ed a seguito dell'indagine ecocardiografica. Indagini particolarmente approfondite dovrebbero essere inoltre effettuate in pazienti con fattori di rischio per PH, come storia familiare, malattie del connettivo (CTD), coronaropatie, infezione da HIV, ipertensione portale o storia di assunzione di sostanze causanti PH.

In caso di alta o intermedia probabilità di PH è necessario indagare la presenza di patologie del cuore di sinistra (gruppo 2) o polmonari (gruppo 3) con test di funzionalità polmonare e TC del torace. Una volta identificate tali eventualità, viene quindi trattata la patologia di base. In caso di bassa probabilità di PH invece non sono necessari indagini aggiuntive.

In caso di mancata diagnosi di patologie polmonari o a carico del cuore sinistro, vi è indicazione all'esecuzione di una scintigrafia ventilo-perfusoria (V/Q scan) per indagare la presenza di CTEPH; la diagnosi di CTEPH viene confermata da angioTC, angiografia selettiva dei vasi polmonari e all'RHC.

1.4 ipertensione arteriosa polmonare - Gruppo 1

1.4.1 Valutazione della severità [14]

A livello clinico i pazienti possono presentare caratteristiche simili agli altri gruppi, legate principalmente al progressivo sviluppo di scompenso cardiaco destro, associate a segni e sintomi tipici delle copatologie presenti. La WHO-FC rimane uno dei parametri più importanti per la valutazione della progressione della patologia.

Esami ematochimici I marker biochimici da indagare sono principalmente:

- BNP e NT-proBNP, per la valutazione del coinvolgimento cardiaco
- Marker di danno organico secondario, come creatinina, albumina e transaminasi

Ecocardiografia Per quanto riguarda l'approccio ecocardiografico è necessario sottolineare che, nel contesto della PAH, la PAPs stimata a riposo di solito non è rilevante ai fini prognostici e/o per valutare cambiamenti nella terapia: un suo aumento o diminuzione, infatti, non necessariamente sono associati a peggioramento o miglioramento della condizione. Durante la valutazione ecocardiografica è comunque necessario valutare l'area di tutte le camere cardiache, il rigurgito tricuspidalico e la contrattilità del ventricolo destro.

Cateterismo cardiaco destro Il RHC permette di ottenere informazioni importanti sotto il profilo prognostico, come la pressione in atrio destro, l'indice cardiaco e la saturazione di ossigeno. Il RHC inoltre dovrebbe essere indicato prima di ogni cambiamento di terapia o in previsione di esso.

6 minute walking test Il 6 minute walking test (6MWT) consiste nel far camminare il paziente su una superficie piana per 6 minuti e successivamente valutare i metri totali percorsi, la saturazione minima e la frequenza cardiaca massima raggiunti; è uno dei test più utili per verificare lo stato clinico del paziente, poiché facile da effettuare, poco costoso e dà indicazioni sulla prognosi del paziente. Esso è comunque condizionato dal sesso, età, altezza, peso ed altre comorbidità del paziente, quindi deve essere interpretato nel contesto clinico. Non ci sono soglie applicabili in maniera indistinta, tuttavia i cut off più utilizzati generalmente comprendono:

- Rischio basso, se percorsi almeno 440 metri;
- Rischio intermedio, se percorsi tra 440 e 165 metri
- Rischio elevato, se percorsi meno di 165 metri

Determinants of prognosis ^a (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak $\dot{V}O_2$ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/ $\dot{V}CO_2$ slope <36	Peak $\dot{V}O_2$ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/ $\dot{V}CO_2$ slope 36–44.9	Peak $\dot{V}O_2$ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/ $\dot{V}CO_2$ slope \geq 45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm ² pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI \geq 2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

6MWD: 6-minute walking distance; BNP: brain natriuretic peptide; CI: cardiac index; CMR: cardiac magnetic resonance; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; pred.: predicted; RA: right atrium; RAP: right atrial pressure; SvO₂: mixed venous oxygen saturation; VE/ $\dot{V}CO_2$: ventilatory equivalents for carbon dioxide; $\dot{V}O_2$: oxygen consumption; WHO: World Health Organization. ^aMost of the proposed variables and cut-off values are based on expert opinion. They may provide prognostic information and may be used to guide therapeutic decisions, but application to individual patients must be done carefully. One must also note that most of these variables have been validated mostly for IPAH and the cut-off levels used above may not necessarily apply to other forms of PAH. Furthermore, the use of approved therapies and their influence on the variables should be considered in the evaluation of the risk. ^bOccasional syncope during brisk or heavy exercise, or occasional orthostatic syncope in an otherwise stable patient. ^cRepeated episodes of syncope, even with little or regular physical activity.

Figura 7: Valutazione del rischio di mortalità in pazienti con PAH secondo il modello a tre stadi[14]

Una volta valutati i parametri presenti in tabella è possibile quindi classificare i pazienti in tra stadi:

- Rischio basso: con mortalità annuale minore del 5%; di solito tali pazienti presentano patologie non progressive con WHO-FC I e 6MWT maggiore di 440 metri.
- Rischio intermedio: con una mortalità annuale tra il 5% e il 10%; presentano WHO-FC III con disfunzione ventricolare destra, ma non ancora in scompenso.
- Alto rischio: con mortalità annuale maggiore del 10%; spesso sono pazienti con WHO-FC IV, segni di severa disfunzione ventricolare destra o scompenso cardiaco e segni di insufficienza d'organo.

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE

Ad ogni modo, indipendentemente dal rischio, in pazienti con PAH vi è indicazione a regolare follow up ogni 3-6mesi, con valutazione clinica, ecocardiografica ed ematochimica.

1.4.2 Terapia della PAH [14]

Il trattamento della PAH si è evoluto molto negli ultimi anni e comprende un approccio multimodale, che, oltre alla terapia strettamente farmacologica, deve tenere conto anche del contesto socio-psicologico del soggetto.

L'obiettivo della terapia della PAH è quello di raggiungere lo stato di più basso rischio possibile, con buona qualità di vita e capacità sotto sforzo (rilevabili ad esempio con l'aumento dei metri percorsi al 6MWT); ovviamente è necessario tenere conto delle caratteristiche complessive del paziente, considerando anche età e comorbidità.

Misure generali

Soggetti con PAH necessitano di indicazioni riguardo le attività di tutti i giorni, cambiamenti dello stile di vita e supporto psicologico.

Attività fisica Le linee guida del 2019 sostengono che pazienti con PAH dovrebbero essere incoraggiati ad uno stile di vita attivo, nei limiti della sintomatologia; i principali consigli sono quelli di evitare eccessiva attività fisica ed iniziare la riabilitazione sotto supervisione. Un studio randomizzato infatti ha dimostrato un soggettivo miglioramento della qualità di vita e della capacità sotto sforzo in pazienti che avevano preso parte a programmi di training specifici. [42] [12]

Gravidanza, controllo delle nascite e terapia ormonale post-menopausale Una delle indicazioni più importanti nelle pazienti di sesso femminile è di evitare la gravidanza, poiché associata a maggior rischio di morte improvvisa, aborto e sviluppo di scompenso cardiaco. [7]

La terapia ormonale con solo progesterone è un giusto approccio come contraccettivo, poiché vengono evitati gli effetti collaterali della terapia estrogenica. [45]

Terapia di supporto

Anticoagulanti orali [10] Vi è un'elevata prevalenza di lesioni vascolari di tipo trombotico nelle analisi post-mortem dei pazienti con IPAH, associate anche ad anomalie della coagulazione e delle vie fibrinolitiche.

Evidenze a favore l'utilizzo di anticoagulanti orali in PAH comunque comprendono solo particolari casi, quali IPAH, HPAH e PAH causata da anoressizzanti. Generalmente pazienti in terapia con prostanoidi endovena sono indipendentemente trattati con anticoagulanti per prevenire il rischio di trombosi del catetere.

Diuretici Essendo tale patologia strettamente associata allo scompenso destro, con ritenzione di liquidi ed aumento della pressione venosa l'utilizzo dei diuretici è consigliato per alleviare la sintomatologia.

Se somministrati è necessario tenere sottocontrollo al follow up anche la funzione renale, la ionemia e il volume ematico, per evitare lo sviluppo di IRA pre-renale.

Ossigenoterapia La somministrazione di ossigeno è stata dimostrata capace di ridurre la PVR in pazienti con PAH, tuttavia non sono stati dimostrati miglioramenti a lungo termine. Basando il trattamento con ossigeno facendo riferimento a quello utilizzato nei pazienti con BPCO, esso è indicata nel caso in cui la pressione parziale di ossigeno a livello arterioso scenda sotto i 60 mmHg oppure in caso di saturazione sotto il 97%. [66]

Valutazione dell'anemia e dei livelli di ferro Deficit di ferro sono comuni nei pazienti con PAH, in particolare nel 43% dei pazienti con IPAH e nel 46% dei pazienti con sindrome di Eisenmenger. In tutti questi casi sono stati riscontrati un'aumento della mortalità e riduzione della capacità sotto sforzo, indipendentemente dall'entità dell'anemia. Durante il follow up è quindi indicata anche la valutazione della sideremia e dei parametri collegati, poiché è altresì indicata terapia con supplemento di ferro. [54]

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Diuretic treatment is recommended in PAH patients with signs of RV failure and fluid retention	I	C	[178]
Continuous long-term O ₂ therapy is recommended in PAH patients when arterial blood O ₂ pressure is consistently <8 kPa (60 mmHg) ^d	I	C	[179]
Oral anticoagulant treatment may be considered in patients with IPAH, HPAH and PAH due to use of anorexigens	IIb	C	[84, 171, 175-177]
Correction of anaemia and/or iron status may be considered in PAH patients	IIb	C	[184]
The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-2 receptor antagonists, beta-blockers and ivabradine is not recommended in patients with PAH unless required by co-morbidities (i.e. high blood pressure, coronary artery disease or left heart failure)	III	C	

HPAH: heritable pulmonary arterial hypertension; IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension; O₂: oxygen; PAH: pulmonary arterial hypertension; RV: right ventricular. ^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence. ^cReference(s) supporting recommendations. ^dSee also recommendations for PAH associated with congenital cardiac shunts.

Figura 8: Indicazioni per terapia di supporto [14]

1.4.3 Terapia specifica PAH

[14]

Ca-antagonisti

I principali Ca-antagonisti (Calcium Channel Blockers, CCBs) utilizzati nel trattamento della PAH sono Nifedipina (120-240 mg), Amlodipina (sopra 20 mg) e Diltiazem (240-720 mg).

Sono particolarmente indicati nei pz che rispondono al test di vasodilatazione con NO al RHC, indicato per IPAH, HPAH e DPAH (principali classi patologiche a cui quindi è indirizzata la monoterapia con CCB).

Tali pz devono essere seguiti in follow up stretto nei primi mesi di terapia per valutare efficacia e sicurezza dei farmaci, con visita completa a 3-4 mesi con RHC. Se a seguito di tale terapia il pz non dimostra alcun miglioramento, come passaggio a WHO-FC I o II oppure miglioramento parametri emodinamici prossimi

alla normalizzazione, è necessaria la terapia di combinazione con farmaci specifici per PAH.

Pz che risultano negativi al test di vasodilatazione con NO o che non hanno effettuato tale test non presentano indicazione specifica all'uso di tali farmaci, a causa dei potenziali effetti collaterali.

La scelta della tipologia di farmaco dipende principalmente dal valore di frequenza cardiaca a riposo del pz: se il paziente è più tendente alla tachicardia si preferisce il Diltiazem, altrimenti l'Amlodipina o la Nifedipina.

Gli effetti collaterali di tali farmaci comprendono principalmente ipotensione e lo sviluppo di edemi declivi.

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
High doses of CCBs are recommended in patients with IPAH, HPAH and DPAH who are responders to acute vasoreactivity testing	I	C	[84, 85]
Close follow-up with complete reassessment after 3–4 months of therapy (including RHC) is recommended in patients with IPAH, HPAH and DPAH treated by high doses of CCBs	I	C	[84, 85]
Continuation of high doses of CCBs is recommended in patients with IPAH, HPAH and DPAH in WHO-FC I or II with marked haemodynamic improvement (near normalization)	I	C	[84, 85]
Initiation of specific PAH therapy is recommended in patients in WHO-FC III or IV or those without marked haemodynamic improvement (near normalization) after high doses of CCBs	I	C	[84, 85]
High doses of CCBs are not indicated in patients without a vasoreactivity study or non-responders unless standard doses are prescribed for other indications (e.g. Raynaud's phenomenon)	III	C	

CCB: calcium channel blocker; DPAH: drug-induced PAH; HPAH: heritable PAH; IPAH: idiopathic PAH; PAH: pulmonary arterial hypertension; RHC: right heart catheterization; RV: right ventricular; WHO-FC: World Health Organization functional class.

Figura 9: Indicazioni alla terapia con CCBs in pazienti positivi al test di vasoreattività [14]

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE

Antagonisti del recettore dell'endotelina

Gli Antagonisti del recettore dell'endotelina (Endothelin Receptor Antagonist, ERA) vengono utilizzati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare vista l'aumentata attivazione del sistema dell'endotelina, dimostrata essere presente sia a livello del plasma che a livello del tessuto polmonare (è ancora non chiaro se l'aumento dell'endotelina 1 sia causa o conseguenza della PAH).

Ambrisentan Ambrisentan è stato dimostrato efficace nel trattare i sintomi e migliorare i parametri emodinamici e la prognosi.

Bosentan Migliora la frequenza cardiaca, i parametri emodinamici e quelli all'ecografia. Circa il 10% dei pazienti ha mostrato un aumento delle aminotransferasi in maniera dose dipendente e reversibile dopo riduzione o sospensione del farmaco, per tale ragione il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere effettuato mensilmente in tali soggetti.

Macitentan Riduce significativamente la morbilità e mortalità. Per quanto riguarda gli effetti collaterali non è stata rilevata tossicità epatica, bensì lo sviluppo di anemia, con riduzione dell'emoglobina sotto 8 gr/dl in circa il 4,3% dei pazienti trattati con 10 mg di macitentan.

Inibitori della fosfodiesterasi 5

Gli Inibitori della fosfodiesterasi 5 (Phosphodiesterase type 5 inhibitor, PDE-5i) sono una classe di farmaci che induce vasodilatazione tramite l'attivazione della pathway NO/cGMP.

Comprendono Sildenafil (20 mg), Tadalafil (2.5 fino a 40 mg/die) e Vardenafil; il più utilizzato è il Sildenafil (REVATIO), che migliora la capacità respiratoria, i sintomi ed i parametri emodinamici. Gli effetti collaterali sono legati principalmente alla vasodilatazione indotta, che può quindi portare cefalea, arrossamenti cutanei ed epistassi.

Riociguat

Attiva le stesse pathway degli inibitori delle fosfodiesterasi 5, ma andando a stimolare la produzione di cGMP.

L'effetto collaterale più comune nei pazienti trattati con riociguat è la sincope. La combinazione di riociguat ed inibitori fosfodiesterasi 5 è controindicata per lo sviluppo di ipotensione. [16]

Analoghi della prostaciclina e agonisti del recettore della prostaciclina

La prostaciclina è un potente vasodilatatore ed inibitore dell'aggregazione piastrinica; disregolazioni delle pathway metaboliche della prostaciclina associate ad una diminuzione dell'espressione della prostaciclina sintetasi sono state dimostrate essere presenti nelle arterie polmonari dei pazienti con PAH. [13]

Beraprost L'utilizzo di Beraprost non è associato a incrementi nel lungo termine dei parametri emodinamici, bensì permette un miglioramento delle capacità sotto sforzo persistente per 3-6 mesi.

Epoprostenol Prostaciclina sintetica con breve emivita (3-5 minuti) somministrata con pompa di infusione su catetere tunnellizzato permanente; tale farmaco necessita anche di raffreddamento prima della somministrazione e rimane stabile a temperatura ambiente per 8 ore.

La dose iniziale di Epoprostenol è di 2-4 ng/kg/min con successivi progressivi aumenti fino a valori tra 20-40 ng/kg/min. L'incremento della posologia del farmaco è limitata dagli effetti collaterali, che generalmente comprendono flushing, cefalea, diarrea e dolore alle gambe. L'interruzione brusca della somministrazione endovenosa è da evitare, poiché potrebbe indurre ipertensione arteriosa da rebound con peggioramento della sintomatologia, fino a morte.

L'utilizzo di Epoprostenol è associato a miglioramento dei sintomi, capacità sotto sforzo, parametri emodinamici e riduzione della mortalità del 70% sia in pazienti con WHO-FC III e IV, sia in pazienti con PAH associata a sclerodermia. [53] [1]

Treprostinil Analogo dell'Epoprostenol somministrabile anche a temperatura ambiente per via intramuscolo o sottocutanea. Il trattamento sottocutaneo prevede dosi iniziali di 1-2 ng/kg/min con aumento progressivo limitato dall'insorgenza di effetti collaterali; la dose ottimale va dai 20 ng/kg/min agli 80 ng/kg/min e varia molto da paziente a paziente.

L'effetto collaterale più comune di tale farmaco è il dolore nel sito di infusione, che può portare a discontinuità del trattamento.

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE

Iloprost Analogo della prostaciclina somministrabile per via endovenosa, orale o aerosol (da 6 a 9 volte al giorno, con 2.5-5 µg/inalazione fino a 30 µg/die). Uno studio RCT ha dimostrato come pazienti precedentemente trattati con Bosentan presentano miglioramenti della capacità sotto sforzo a seguito dell'aggiunta di Iloprost. [41]

Selexipag Agonista selettivo dei recettori della prostaciclina somministrato per via orale. Studi RCT hanno dimostrato che Selexipag in monoterapia o in combinazione con ERAs o PDE-5i è capace di ridurre del 40% mortalità e morbilità. [11]

Measure/treatment		Class ^a -level ^b						Ref. ^c	
		WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV			
Calcium channel blockers		I	C ^d	I	C ^d	-	-	[84, 85]	
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan	I	A	I	A	IIb	C	[194]	
	Bosentan	I	A	I	A	IIb	C	[196-200]	
	Macitentan ^e	I	B	I	B	IIb	C	[201]	
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C	[205-208]	
	Tadalafil	I	B	I	B	IIb	C	[211]	
	Vardenafil ^g	IIb	B	IIb	B	IIb	C	[212]	
Guanylate cyclase stimulators	Riociguat	I	B	I	B	IIb	C	[214]	
Prostacyclin analogues	Epoprostenol	Intravenous ^e	-	-	I	A	I	A	[220-222]
		Iloprost	Inhaled	-	-	I	B	IIb	C
		Intravenous ^g		-	-	IIa	C	IIb	C
	Treprostinil	Subcutaneous	-	-	I	B	IIb	C	[233]
		Inhaled ^g	-	-	I	B	IIb	C	[237]
		Intravenous ^f	-	-	IIa	C	IIb	C	[234]
		Oral ^g	-	-	IIb	B	-	-	[238-240]
Beraprost ^g	-	-	IIb	B	-	-	[218]		
IP receptor agonists	Selexipag (oral) ^g	I	B	I	B	-	-	[241, 248]	

EMA: European Medicines Agency; PAH: pulmonary arterial hypertension; RCT: randomized controlled trial; WHO-FC: World Health Organization functional class. ^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence. ^cReference(s) supporting recommendations. ^dOnly in responders to acute vasoreactivity tests = class I, for idiopathic PAH, heritable PAH and PAH due to drugs; class IIa, for conditions associated with PAH. ^eTime to clinical worsening as primary endpoint in RCTs or drugs with demonstrated reduction in all-cause mortality. ^fIn patients not tolerating the subcutaneous form. ^gThis drug is not approved by the EMA at the time of publication of these guidelines.

Figura 10: Indicazioni sull'efficacia della monoterapia in pazienti con PAH in base alle WHO-FC [14]

Terapie di combinazione

La terapia di combinazione è stata dimostrata essere efficace nel ridurre il rischio di peggioramento clinico, aumentare i metri precorsi al 6MWT e ridurre PAP, RAP e PVR nei pazienti con PAH, poiché vengono colpiti in maniera selettiva più pathway coinvolte nel processo patogenetico.

Gli approcci utilizzati in questo campo sono principalmente di due tipologie:

- Sequential combination therapy, approccio più utilizzato nella pratica clinica, che prevede il passaggio progressivo dalla monoterapia alla terapia di associazione tramite l'aggiunta progressiva di un secondo e terzo farmaco in base ai valori prognostici e clinici; la terapia è dunque ritenuta adeguata solo se vengono raggiunti determinati obiettivi.
- Initial combination therapy, basata sull'utilizzo fin da subito di terapie di combinazione in prevenzione di possibili complicanze, come scompenso cardiaco o ipertensione maligna. Recenti studi hanno dimostrato una diminuzione statisticamente significativa della PVR in pazienti trattati fin da subito con terapia di combinazione Epoprostenol/Bosentan rispetto al gruppo di controllo trattato in monoterapia con il solo Bosentan.[29] Ulteriori studi pilota in pazienti con PAH severa e WHO-FC III-IV hanno dimostrato evidenze preliminari di efficacia a lungo termine della triplice terapia.[57]

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE

Measure/treatment	Class ^a -Level ^b						Ref. ^c
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Ambrisentan + tadalafil ^d	I	B	I	B	IIb	C	[247]
Other ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C	-
Bosentan + sildenafil + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	[246]
Bosentan + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C	[198, 245]
Other ERA or PDE-5i + s.c. treprostinil			IIb	C	IIb	C	-
Other ERA or PDE-5i + other i.v. prostacyclin analogues			IIb	C	IIb	C	-

Measure/treatment	Class ^a -Level ^b						Ref. ^c
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Macitentan added to sildenafil ^d	I	B	I	B	IIa	C	[201]
Riociguat added to bosentan	I	B	I	B	IIa	C	[214]
Selexipag ^e added to ERA and/or PDE-5i ^d	I	B	I	B	IIa	C	[241, 248]
Sildenafil added to epoprostenol	-	-	I	B	IIa	B	[209]
Treprostinil inhaled added to sildenafil or bosentan	IIa	B	IIa	B	IIa	C	[237]
Iloprost inhaled added to bosentan	IIb	B	IIb	B	IIb	C	[230, 231]
Tadalafil added to bosentan	IIa	C	IIa	C	IIa	C	[211]
Ambrisentan added to sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[249]
Bosentan added to epoprostenol	-	-	IIb	C	IIb	C	[250]
Bosentan added to sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[251, 252]
Sildenafil added to bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[252]
Other double combinations	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Other triple combinations	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Riociguat added to sildenafil or other PDE-5i	III	B	III	B	III	B	[215]

Figura 11: A sinistra le indicazioni per la initial combination therapy, mentre a destra quelle per la sequential combination therapy [14]

Management dello scompenso cardiaco destro[14]

Pazienti con PAH possono necessitare trattamenti di tipo intensivo, sia per lo sviluppo di scompenso cardiaco sia per il coinvolgimento d'organo; studi hanno dimostrato che la mortalità tra pazienti con PAH in terapia intensiva arriva a circa il 41%. I segnali iniziali di scompenso cardiaco destro e quindi le indicazioni per il ricovero di tali soggetti comprendono principalmente tachicardia ed ipotensione associati a diminuzione della saturazione di ossigeno, aumento dei lattati e oliguria/anuria. La terapia in tali soggetti prevede quindi l'individuazione della causa di base e il trattamento della stessa, associata alla normalizzazione della volemia, con l'utilizzo di diuretici, riduzione del post-carico ed aumento dell'output cardiaco, principalmente con l'utilizzo di dobutamina.

L'utilizzo dell'ossigenazione extracorporea a membrana (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation, ECMO) dovrebbe essere considerata solo in casi selezionati, in particolare nei pazienti con scompenso cardiaco prossimi al ricovero o al trapianto.

Trapianto

L'utilizzo di nuove terapie farmacologiche ha permesso di diminuire la richiesta di trapianto nei pazienti con PAH, anche se questa scelta è sempre da tenere in considerazione in pazienti con WHO-FC III o IV. Le indicazioni al trapianto di polmoni o cuore di conseguenza sono strettamente legate alla condizione clinica e alla mancata risposta alla terapia a dosi massimali del paziente; il sottgruppo a prognosi peggiore e quindi maggiormente indirizzato al trapianto è la PVOD/PCH, in cui, ancora ad oggi, il trattamento farmacologico non dà risultati soddisfacenti.

Il trapianto di polmoni bilaterale è quello maggiormente indicato dai International Society for Heart and Lung Trasplantation [5]; pazienti con Sindrome di Eisenmenger per la presenza di shunt singoli possono essere trattati con trapianti di polmone isolato[5]. Il trapianto cuore-polmoni è stato suggerito nei pazienti con PH associata a difetti del setto interventricolare, anche se nuovi studi sembrano supportare più a favore del trapianto di polmoni bilaterale. [4]

La soopravvivenza a 5 anni post-trapianto è di circa il 52-75%, con miglioramento clinico e della qualità di vita; [61] dati più recenti hanno anche dimostrato una sopravvivenza a 10 anni del 45-66%. [62]

Settostomia atriale con palloncino

La Settostomia atriale con palloncino (Balloon Atrial Septostomy, BAS) procedura consiste nel creare un passaggio a livello del setto interatriale, che vada a determinare uno shunt da destra a sinistra e quindi una diminuzione della pressione a livello delle camere di destra. Il BAS è anche associato ad aumento del precarico ventricolare sinistro e quindi anche dell'output cardiaco e del trasporto di ossigeno. [55] [32]

BAS dovrebbe essere evitato in pazienti in stato terminale, come soggetti con pressione in atrio destro maggiore di 20 mmHg e saturazione di ossigeno minore dell'85% in aria ambiente.

Tale procedura è indicata in lista d'attesa per trapianto, in caso di risposta alla terapia medica non soddisfacente oppure come terapia palliativa.

Measure/treatment	Class ^a -Level ^b						Ref. ^c
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Hospitalization in ICU is recommended in PH patients with high heart rate (>110 beats/min), low blood pressure (systolic blood pressure <90 mmHg), low urine output and rising lactate levels due or not due to co-morbidities	-	-	-	-	I	C	[257]
Inotropic support is recommended in hypotensive patients			I	C	I	C	
Lung transplantation is recommended soon after inadequate clinical response on maximal medical therapy	-	-	I	C	I	C	[270]
BAS may be considered where available after failure of maximal medical therapy	-	-	IIb	C	IIb	C	[253, 254]

BAS: Balloon atrial septostomy; ICU: intensive care unit; PH: pulmonary hypertension; WHO-FC: World Health Organization functional class. ^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence. ^cReference(s) supporting recommendations.

Figura 12: Indicazioni per unità di terapia intensiva, settostomia atriale con palloncino e trapianto in pazienti con PAH in base alla WHO-FC [14]

Algoritmo terapeutico

Una volta effettuata diagnosi di PAH in un centri di riferimento è necessario innanzitutto valutare lo stato del paziente e l'eventuale necessità di terapia di supporto. Come riportato in figura 13, in pazienti con sospetta PAH, HPAH o PAH associata all'utilizzo di farmaci o sostanze può essere effettuato il test di vasoreattività al cateterismo, in modo da valutare la terapia ad alte dosi con CCB; l'efficacia del trattamento deve comunque essere confermata dopo 3-4 mesi dall'inizio del trattamento.

Se il paziente risulta negativo al test di vasoreattività o non rientra nei sopracitati sottogruppi è necessario valutare lo stato clinico del paziente in base alle WHO-FC:

- WHO-FC II o III (rischio basso o intermedio): viene impostata o un iniziale monoterapia oppure una terapia orale in combinazione
- WHO-RC IV (rischio alto): viene impostata una terapia di combinazione che includa gli analoghi della prostaciclina.

In caso di mancata risposta alla terapia, sia nel paziente a basso rischio che in quello ad alto rischio, è indicato il passaggio a doppia o triplice terapia, fino all'inserimento in lista di trapianto.

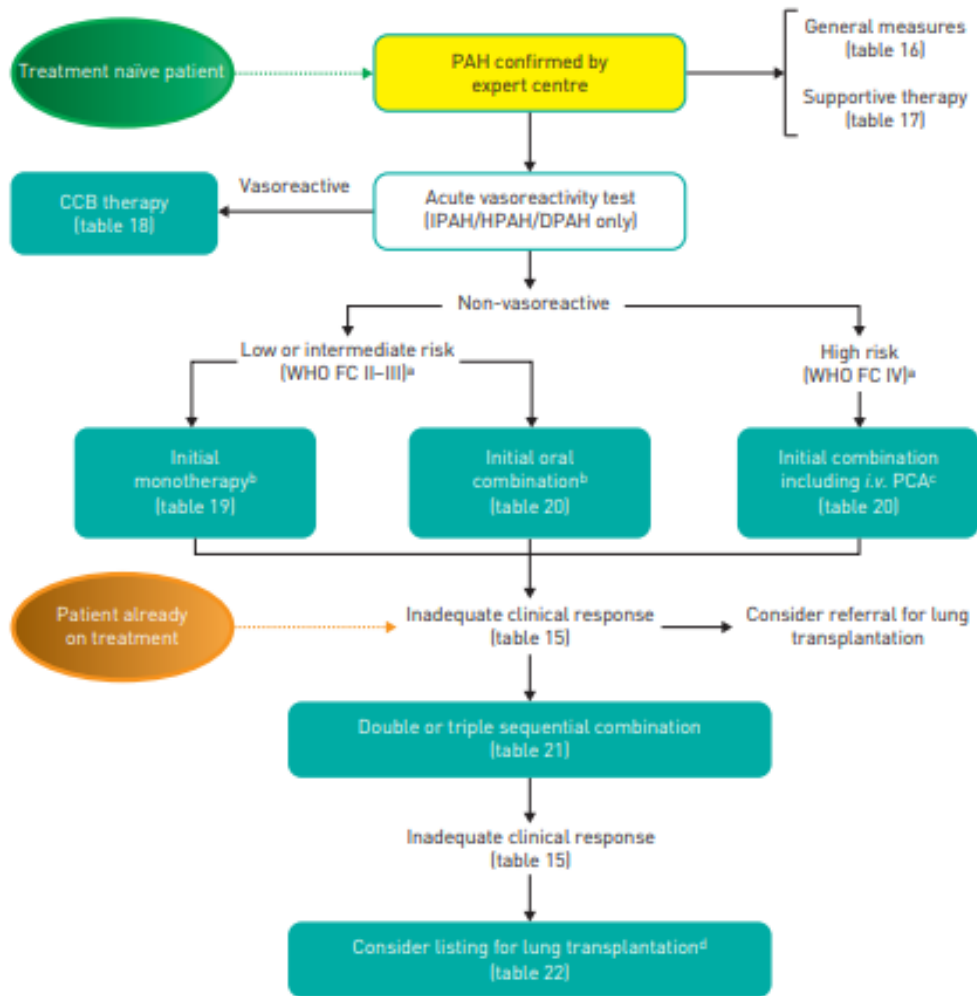


FIGURE 2 Evidence based treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension patients (for group 1 patients only; see description in the text). CCB: calcium channel blockers; DPAH: drug-induced PAH; HPAH: heritable PAH; IPAHA: idiopathic PAH; i.v.: intravenous; PAH: pulmonary arterial hypertension; PCA: prostacyclin analogues; WHO-FC: World Health Organization functional class. ^aSome WHO-FC III patients may be considered high risk (see Table 13). ^bInitial combination with ambrisentan plus tadalafil has proven to be superior to initial monotherapy with ambrisentan or tadalafil in delaying clinical failure. ^cIntravenous epoprostenol should be prioritised as it has reduced the 3 months rate for mortality in high risk PAH patients also as monotherapy. ^dConsider also balloon atrial septostomy.

Figura 13: Algoritmo terapeutico [14]

Trattamento delle complicanze

Aritmie Rispetto ai pazienti con patologie del cuore di sinistra, nei soggetti con PAH presentano le aritmie ventricolari maligne, come la tachicardia ventricolare, il flutter ventricolare o la fibrillazione ventricolare, sono più rare. Uno studio a riguardo comprende 231 pazienti con PH (PAH o CTEPH) seguiti per un periodo di 6 anni: nel follow up nessuno dei soggetti ha sviluppato aritmie sopraventricolari, mentre le tachiaritmie sopraventricolari, come flutter atriale o fibrillazione atriale (Atrial Fibrillation, AF), sono state rilevate con un'incidenza

annuale pari a circa il 2.8%. [60]

Le aritmie sopraventricolari, come la AF, sono associate a buona prognosi, mentre in caso di FA persistente la mortalità si riduce ed arriva fino ad essere maggiore dell'80% a 2 anni; in quest'ottica il riscontro di aritmie sopraventricolari rappresenta un'indicazione all'utilizzo della terapia anticoagulante orale.

Emottisi Tale complicanza rappresenta un potenziale rischio di morte per pazienti con PAH, in particolare soggetti con HPAH, ma anche nella PH associata a patologie del cuore di sinistra e nella CTEPH.

Complicanze meccaniche Le complicanze meccaniche nei pazienti con PAH si sviluppano principalmente per la progressiva dilatazione dell'arteria polmonare, che può portare fino alla sua rottura o dissezione, ma anche alla compressione di strutture a livello intratoracico, come le vene polmonari, i bronchi principali e i nervi laringei ricorrenti.

Segni e sintomi sono moltipli e comprendono dolore toracico simil-anginoso, dispnea, edema polmonare regionale, fino alla morte improvvisa. [68]

1.4.4 PAH secondaria a patologie del connettivo

Tale sottogruppo comprende tutte le PH secondarie a patologie di carattere reumatico, prime fra tutte la sclerosi sistemica (Systemic Sclerosis, SSc) e LES, ma anche artrite reumatoide, dermatomiosite e sindrome di Sjogren. Lo sviluppo di PAH in questi soggetti è soprattutto legato a patologie polmonari interstiziali o causato da patologie polmonari vascolari, che possono colpire le arteriole precapillari o le venule postcapillari (PVOD). [18]

Diagnosi di ipertensione polmonare legata a CTD

Epidemiologia A livello epidemiologico è il secondo tipo più presente dopo la IPAH, tra le PAH; la patologia maggiormente riscontrata è la SSc, nella sua variante limitata; in tal senso diversi studi riportano una prevalenza di PH precapillare rilevata emodinamicamente in circa il 5-12 % dei pazienti con SSc. [21]

Rispetto alla IPAH, i pazienti con PH associata a patologie del connettivo sono prevalentemente donne, con un'età media maggiore di 60 anni e con patologie concomitanti, come malattie polmonari interstiziali o malattie del cuore di

sinistra. Rispetto alla IPAH, la mortalità nei pazienti con SSc associata a PAH è di circa 2.9 volte maggiore.

Sintomi ed esami ematochimici La sintomatologia è molto simile a quella riscontrata nelle altre forme di PAH, associata a volte ai sintomi e segni specifici di SSc, come calcinosi della cute a livello delle estremità, discromie cutanee ed artralgie.

Gli esami ematochimici specifici, oltre a quelli già citati nel contesto della pura PH, prevede l'analisi sierologica con ANA, anticorpi anti-centromero, anti-topoisomerasi ed anti-RNA polimerasi III.

Imaging Come nelle altre forme di PH, l'ecocardiografia è importantissima nel follow up e nella valutazione del paziente asintomatico, associata alla spirometria e agli esami ematochimici.

Il RHC è indicato in caso di sospetta PAH valutata all'ecocardiogramma, per confermare la diagnosi, determinare la severità e l'eventuale componente del cuore sinistro nella genesi della PH.

Terapia dell'ipertensione polmonare legata a CTD

Il trattamento dei pazienti con PAH associata a CTD dovrebbe seguire lo stesso iter dei pazienti con IPAH, poiché molti studi hanno rilevato l'efficacia di bosentan, macidentan, sildenafil e riociguat. In particolare l'utilizzo di epoprostenol ha dimostrato l'aumento della capacità sotto sforzo ed il miglioramento della sintomatologia, della WHO-FC e dei parametri al RHC a 3 mesi. [2]

L'anticoagulazione orale è indicata in caso di predisposizioni trombofiliche, anche se pare essere meno efficace rispetto ai pazienti con IPAH a causa del maggiore rischio di sanguinamento. [46]

1.4.5 Patologia veno-occlusiva polmonare ed emangiomatosi capillare polmonare

L'ipertensione polmonare legata a patologia veno-occlusiva polmonare ed emangiomatosi capillare polmonare (Pulmonary Venous Occlusive Disease/Pulmonary Capillary Hemangiomatosis, PVOD/PCH) è una condizione molto rara, in cui tali due patologie sono associate a PH e presentano caratteristiche cliniche e patologiche sovrapponibili; recenti studi infatti dimostrano che l'emangiomatosi capillare polmonare potrebbe essere una

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
In patients with PAH associated with CTD, the same treatment algorithm as for patients with IPAH is recommended	I	C	[46]
Resting echocardiography is recommended as a screening test in asymptomatic patients with SSc, followed by annual screening with echocardiography, DLCO and biomarkers	I	C	[46]
RHC is recommended in all cases of suspected PAH associated with CTD	I	C	[46, 327]
Oral anticoagulation may be considered on an individual basis and in the presence of thrombophilic predisposition	IIb	C	[175, 339]

CTD: connective tissue disease; DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension; PAH: pulmonary arterial hypertension; RHC: right heart catheterization; SSc: systemic sclerosis. ^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence. ^cReference(s) supporting recommendations.

Figura 14: Indicazioni per PAH associata a CTD [14]

condizione secondaria all'ostruzione post-capillare che si sviluppa nella patologia veno-occlusiva polmonare, piuttosto che una patologia a sè stante. [35]

La vera incidenza della PVOD/PCH rimane sconosciuta, poiché molto spesso viene classificata come PAH, si stima infatti che circa il 10% delle condizioni cliniche associate a PAH possano invece rientrare nelle PVOD/PCH. [37]

Diagnosi di PVOD/PCH

La diagnosi di PVOD/PCH può essere stabilita tenendo conto del sospetto clinico, dell'esame obiettivo e broncoscopico e delle caratteristiche radiologiche.

La presentazione clinica è spesso indistinguibile dalla PAH, con dispnea sotto sforzo ed astenia, tuttavia ippocratismo digitale e crepitii alle basi polmonari all'ascultazione sono segni clinici meno presenti nella PAH e più caratteristici della PVOD/PCH. [44] Diversi studi su classi di pazienti riportano anche che la

PVOD rispetto alla PAH possa causare un'ipossia più severa ed indurre valori più bassi di DLCO; tali condizioni possono essere ricondotte alla presenza di edema polmonare interstiziale cronico e di proliferazione capillare polmonare, tipica di tale sottogruppo. [44]

Imaging Alla RX del torace possono essere evidenziati Kerley B lines, segno di ispessimento dei setti interlobulari, linfadenopatia ed infiltrato interstiziale periferico. [44] La TC può invece rilevare la presenza di opacità "ground-glass", ispessimento delle linee settali subpleuriche e linfadenopatia mediastinica. [44]

Broncoscopia con lavaggio broncoalveolare L'utilizzo del broncoscopia con lavaggio broncoalveolare (Broncho-Alveolar Lavage, BAL) è giustificato dall'associazione di PVOD/PCH con emorragia alveolare occulta; infatti studi retrospettivi hanno evidenziato un aumento della cellularità ed un alta percentuale di macrofagi carichi di emosiderina. [52]

Cateterismo cardiaco destro La presentazione emodinamica della PVOD è molto simile a quella della IPAH con PCWP nella norma, poichè la patogenesi non coinvolge le vene di grosso calibro, bensì le vene di piccolo calibro e i capillari. Il test di vasoreattività può portare allo sviluppo di edema polmonare acuto.

La diagnosi può essere confermata anche senza ricerca istologica se viene riscontrata una mutazione biallelica di EIF2AK4.

Terapia di PVOD/PCH

La PVOD/PCH rappresenta una delle malattie associate a PH a prognosi peggiore e con scarse opzioni terapeutiche, che devono dunque essere intraprese con grande precauzione e solo in centri di alto livello e con elevata esperienza nel trattamento della PH. [44] Il trattamento di base consiste nell'utilizzo di diuretici, ossigenoterapia e lievi aumenti progressivi di epoprostenol somministrato endovena, in modo da evitare lo sviluppo di effetti collaterali, primo fra tutti l'edema polmonare. [44] [43]

L'unica scelta terapeutica curativa è il trapianto polmonare, quindi pazienti con diagnosi di PVOD/PCH devono essere subito indirizzati ad un centro trapianti per la valutazione dell'eligibilità.

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
A combination of clinical findings, physical examination, bronchoscopy and radiological findings is recommended to diagnose PVOD/PCH	I	C	[92, 371, 378]
Identification of a bi-allelic <i>EIF2AK4</i> mutation is recommended to confirm a diagnosis of heritable PVOD/PCH without histological confirmation	I	B	[28, 376]
Referral of eligible patients with PVOD/PCH to a transplant centre for evaluation is indicated as soon as the diagnosis is established	I	C	[371]
Patients with PVOD/PCH should be managed only in centres with extensive experience in PH due to the risk of lung oedema after the initiation of PAH therapy	IIa	C	[371, 373, 379]

PAH: pulmonary arterial hypertension; PCH: pulmonary capillary haemangiomas; PH: pulmonary hypertension; PVOD: pulmonary veno-occlusive disease. ^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence. ^cReference(s) supporting recommendations.

Figura 15: Indicazioni per PVOD/PCH [14]

1.4.6 Ipertensione polmonare indotta da farmaci/sostanze

Numerosi sostanze sono stati identificate come predisponenti allo sviluppo di ipertensione polmonare o comunque facilitarne la progressione. Ad oggi solo alcuni farmaci, come l'Aminorex o la Fenfluramina, sono stati identificati come associati all'ipertensione polmonare in maniera certa, mentre altre sostanze e farmaci, come le anfetamine o il Dasatinib, presentano solo una probabile associazione e sono quindi soggetto di ulteriori studi.

Definite	Likely	Possible
<ul style="list-style-type: none"> • Aminorex • Fenfluramine • Dexfenfluramine • Toxic rapeseed oil • Benfluorex • Selective serotonin reuptake inhibitors^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Amphetamines • Dasatinib • L-tryptophan • Methamphetamines 	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaine • Phenylpropanolamine • St John's Wort • Amphetamine-like drugs • Interferon α and β • Some chemotherapeutic agents such as alkylating agents (mitomycine C, cyclophosphamide)^b

^aIncreased risk of persistent pulmonary hypertension in the newborns of mothers with intake of selective serotonin reuptake inhibitors; ^bAlkylating agents are possible causes of pulmonary veno-occlusive disease.

Figura 16: Aumentato rischio di di ipertensione polmonare in base a farmaci e sostanze [14]

1.5 Ipertensione Polmonare associata a patologie del cuore di sinistra - Gruppo 2

Tale sottogruppo di PH è maggiormente evidente in pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata o ridotta, questi infatti sono soggetti che rispetto a quelli con PAH presentano sintomi più severi, minore capacità di tolleranza sotto sforzo ed in generale outcome peggiori.

Spesso i soggetti coinvolti presentano quindi comorbidità di rilevanza cardiologica, prima fra tutte la sindrome metabolica.

1.5.1 Patogenesi di PH-LHD

La PH si sviluppa in questi soggetti principalmente a causa di un deficit diastolico a livello del ventricolo di sinistra, che determina aumento delle pressioni di riempimento e in progresso di tempo un aumento del rigurgito a livello della valvola mitrale sotto sforzo e perdita di compliance a livello dell'atrio sinistro.

A tale condizione di deficit cardiologico di genere puramente meccanico possono spesso associarsi condizioni che permettono la progressione della malattia, come vasocostrizione polmonare, diminuzione della disponibilità dell'NO ed aumento dell'espressione dell'endotelina.

Il risultato di tali alterazioni nel tempo porta ad un aumento della PAWP e della PAPm ed infine a scompenso cardiaco destro per aumento del preload ventricolare destro.

1.5.2 Diagnosi di PH-LHD

Nei pazienti con patologie del cuore sinistro PH può essere facilmente sospettata valutando alla visita di follow up la condizione clinica associata all'indagine ecocardiografica ed all'ecg. Tale condizione clinica deve essere sospettata quindi ogni volta che il paziente si presenta con segni e sintomi riconducibili a sindrome delle apnee notturne, COPD, pregressa embolia polmonare e fattori di rischio di PAH.

1.5.3 Terapia di PH-LHD

Gli obiettivi principali della terapia in questi pazienti devono essere:

Clinical presentation	Echocardiography	Other features
Age >65 years	Structural left heart abnormality <ul style="list-style-type: none"> • Disease of left heart valves • LA enlargement (>4.2 cm) • Bowing of the IAS to the right • LV dysfunction • Concentric LV hypertrophy and/or increased LV mass 	ECG <ul style="list-style-type: none"> • LVH and/or LAH • AF/Afib • LBBB • Presence of Q waves
Symptoms of left heart failure	Doppler indices of increased filling pressures <ul style="list-style-type: none"> • Increased E/e' • >Type 2-3 mitral flow abnormality 	Other imaging <ul style="list-style-type: none"> • Kerley B lines • Pleural effusion • Pulmonary oedema • LA enlargement
Features of metabolic syndrome	Absence of <ul style="list-style-type: none"> • RV dysfunction • Mid systolic notching of the PA flow • Pericardial effusion 	
History of heart disease (past or current)		
Persistent atrial fibrillation		

AF: atrial flutter; Afib: atrial fibrillation; ECG: electrocardiogram; IAS: inter-atrial septum; LA: left atrium; LAH: left atrial hypertrophy/dilatation; LBBB: left bundle branch block; LV: left ventricle; LVH: left ventricular hypertrophy; PA: pulmonary artery; RV: right ventricle.

Figura 17: Fattori suggestivi di PH-LHD [14]

- Ottimizzazione delle condizioni di base della patologia cardiaca nel contesto clinico, come la riparazione di valvole non funzionanti e/o terapia per il trattamento dello scompenso cardiaco a bassa frazione di eiezione
- Ricerca di ulteriori condizioni associabili a PH al di fuori del solo contesto cardiologico, come COPD o embolia polmonare, e trattarle.

Per quanto riguarda il trattamento puramente di tipo farmacologico, molti studi hanno evidenziato come l'utilizzo di prostanoidi, ERAs o PDE-5 inibitori possano migliorare le capacità sotto sforzo, i sintomi ed i parametri emodinamici; tuttavia non sono presenti sufficienti evidenze a supporto dell'utilizzo di tali farmaci nei pazienti con PH-LHD.[64] Anche l'utilizzo di Riociguat è stato analizzato ed in uno studio multicentrico in cui ad un gruppo di controllo veniva somministrato placebo, mentre in quello dei casi 3 dosi diverse di riociguat (0.5, 1 e 2 mg t.i.d.), non ha riportato alcuna diminuzione significativa della PAPm, nonostante siano stati comunque riscontrati miglioramenti della sintomatologia, dell'indice cardiaco e diminuzione la PVR.

Di conseguenza nessun farmaco approvato per PAH è indicato per il trattamento nella PH-LHD ad oggi.

1.6 Ipertensione polmonare causata da patologie polmonari e/o ipossia - Gruppo 3

Le patologie polmonari maggiormente associate a PH sono COPD, patologie polmonari di tipo interstiziale e sindrome combinata fibrosi–enfisema (Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema, CPFE). La severità della PH è direttamente proporzionale alla severità della patologia alla base ed è associata a diminuzione della capacità sotto sforzo e peggioramento dell'ipossiemia.

1.6.1 Classificazione PH di gruppo 3

Terminology	Haemodynamics (right heart catheterization)
COPD/IPF/CPFE without PH	PAPm <25 mmHg
COPD/IPF/CPFE with PH	PAPm ≥25 mmHg
COPD/IPF/CPFE with severe PH	PAPm >35 mmHg, or PAPm ≥25 mmHg in the presence of a low cardiac output (CI <2.5 L/min/m ² , not explained by other causes)

CI: cardiac index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; PAP: pulmonary artery pressure; PAPm: mean pulmonary arterial pressure; PH: pulmonary hypertension.

Figura 18: Classificazione PH causata da patologie polmonari [14]

Nel caso di PH severa è necessario innanzitutto escludere la presenza di patologie del cuore sinistro e PH dovuta a tromboembolismo, in secondo luogo è necessario valutare l'effettiva componente polmonare nello sviluppo della PH. In quest'ottica infatti molti pazienti possono presentare più patologie associate a PH, ad esempio PAH sottostante, che richiede necessariamente l'affidamento del soggetto ad un centro di riferimento.

1.6.2 Diagnosi di PH di gruppo 3 [14]

Sintomatologia Il corteo sintomatologico è molto simile a quello degli altri gruppi, ma può essere di difficile analisi, visto che è complesso differenziare segni e sintomi della patologia polmonare rispetto a quelli causati dalla PH. In tali soggetti quindi la presenza di edemi periferici non indica necessariamente la presenza di scompenso cardiaco, dato che questo può essere causato anche dagli effetti dell'ipossia ed ipercapnia sul sistema RAAS. In generale di conseguenza, in pazienti in cui si è già a conoscenza della patologia polmonare di base che presentano sintomi più severi rispetto a quelli che ci si aspetterebbe dai test di funzionalità polmonare, è necessario indagare anche la presenza di PH con ecocardiografia.

Ecocardiografia Rappresenta la tecnica più utilizzata per la valutazione della PH in pazienti in cui vi è sospetto clinico. Nei pazienti in cui vengono rilevati segni di scompenso ventricolare destro o PH severa al dopplet è necessario il RHC per confermare la diagnosi.

Cateterismo cardiaco destro Tale metodica non è indicata nei pazienti con patologie polmonari, a meno di prevedere interventi terapeutici a seguito del RHC, come trapianto di polmoni o sospetto di diagnosi alternativa all'interno del contesto della PH, come PAH o CTEPH.

1.6.3 Terapia di PH di gruppo 3

[14] Ad oggi non è presente una terapia vera e propria per questo tipo di pazienti, dato che anche la somministrazione di ossigeno permette solo di migliorare parzialmente la sintomatologia e ridurre la progressione della patologia, soprattutto nei pazienti con PH associata a COPD; in tal caso, tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che i valori di PAP di solito non tornano ai valori normali, poichè le alterazioni strutturali a livello dei vasi polmonari rimangono inalterate. [67] I farmaci approvati per la PAH non sono indicati nella PH causata da patologie polmonari.

Infine, le indicazioni terapeutiche principali in questo gruppo di PH sono di trattare la patologia di base con farmaci adeguati e di somministrare ossigenoterapia in base all'ipossiemia.

1.7 PH causata da tromboembolismo cronico e/o da altre patologie con ostruzione delle arterie polmonari - Gruppo 4

Tale sottogruppo comprende in maniera preponderante la CTEPH, poiché le altre manifestazioni sono legate a patologie molto più rare. CTEPH è una malattia in cui lo sviluppo di PH è determinato da un rimodellamento dei vasi venosi polmonari a causa del tromboembolismo cronico.

1.7.1 Epidemiologia di CTEPH

CTEPH è stata rilevata in circa il 0.1-0.9 % di pazienti con un pregresso evento di embolia polmonare [33], anche se l'esatta prevalenza ed incidenza annuale è ancora non perfettamente rilevata e si pensa possa colpire circa 5 soggetti per milione per anno. [51]

1.7.2 Diagnosi di CTEPH

[14]

Sintomatologia

Il quadro clinico nella CTEPH precoce è aspecifico ed a volte anche assente, quindi la diagnosi precoce è molto difficoltosa e di solito avviene a circa 14 mesi dall'insorgenza dei primi sintomi. [50] L'esordio dei sintomi può essere molto simile alle altre forme di PH, anche se nel corso della patologia edemi periferici ed emottisi si sviluppano più frequentemente; nella diagnosi differenziale delle forme più severe a rapida insorgenza è necessario tenere presente anche l'embolia polmonare acuta.

Algoritmo diagnostico

La diagnosi di CTEPH si basa sulla ricerca di specifici fattori dopo almeno 3 mesi di terapia anticoagulante, in modo da discriminare tale condizione da un'embolia polmonare subacuta.

I fattori discriminanti la CTEPH sono:

- PAPm di almeno 25 mmHg con PCWP inferiore a 15 mmHg

- Mismatch ventilo/perfusori alla scintigrafia polmonare
- Segni diagnostici specifici per CTEPH rilevati alla angio-TC o RMN, come stenosi ad anello o occlusioni complete. Molto spesso pazienti con ostruzioni unilaterali complete possono presentare normale emodinamica a riposo, nonostante la presenza della sintomatologia.

Scintigrafia polmonare ed angio-TC Il gold standard per la diagnosi di CTEPH rimane la scintigrafia ventilo/perfusoria polmonare, che se negativa permette di escludere la diagnosi con relativa certezza, data le elevate sensibilità (96-97%) e specificità (90-95 %) del test. [63] Alterazioni di perfusione possono presentarsi con un pattern "a mosaico", con diverse aree più scure che corrispondono a zone di minor perfusione. Tale pattern è molto frequente nel CTEPH, ma può essere rilevato anche in circa il 12% dei pazienti con PAH. [63]

Associata alla scintigrafia polmonare l'angio-TC permette di confermare ulteriormente la diagnosi e identificare alcune complicazioni, come dilatazioni dell'arteria polmonare ed ipertrofia delle collaterali delle arterie bronchiali, ma anche patologie di tipo bronchiale e/o interstiziale e malformazioni vascolari.

Cateterismo cardiaco destro A seguito di scintigrafia polmonare e angio-TC, RHC è indispensabile per la valutazione della PVR, indicatore prognostico a lungo termine e per la valutazione pre- e post- operatoria.

Angiografia polmonare selettiva Tale indagine è l'ultimo passo per la conferma diagnostica e permette di rilevare stenosi ad anello, alterazioni della parete dei vasi e occlusioni vascolari complete.

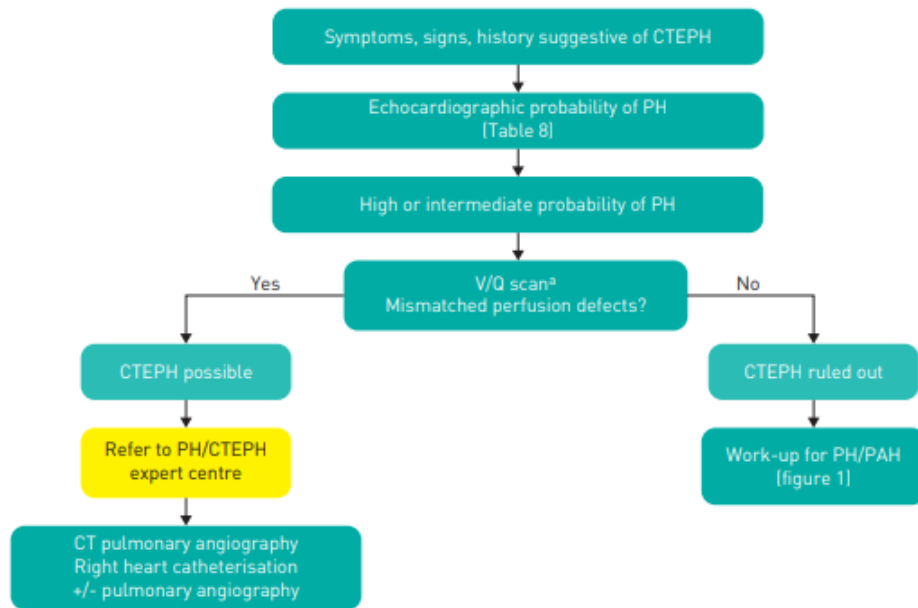


FIGURE 3 Diagnostic algorithm for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. CT: computed tomography; CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PAH: pulmonary arterial hypertension; PH: pulmonary hypertension; V/Q: ventilation/perfusion. ^aCT pulmonary angiography alone may miss diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Figura 19: Algoritmo diagnostico per CTEPH [14]

1.7.3 Terapia di CTEPH

[14]

Terapia chirurgica

La tromboendoarteriectomia polmonare (Pulmonary Endarterectomy, PEA) è il trattamento di scelta, dato che la maggior parte dei pazienti a seguito dell'intervento chirurgico presenta miglioramento sostanziale della sintomatologia, con passaggio da WHO-FC III e IV a classe I e II, e normalizzazione dei valori emodinamici. [39] [36]

I criteri per l'inclusione nel trattamento chirurgico dipendono da diversi fattori, tra cui la competenza del centro e soprattutto lo stato del paziente; Generalmente i soggetti indirizzati alla PEA presentano WHO-FC preoperatoria dalla II alla IV. Le controindicazioni all'intervento chirurgico non comprendono né l'età avanzata né cut off per la funzionalità ventricolare destra o la PVR.

A seguito della PEA, i pazienti dovrebbero essere seguiti almeno per 6-12 mesi con almeno una valutazione emodinamica, in centri di riferimento per CTEPH.

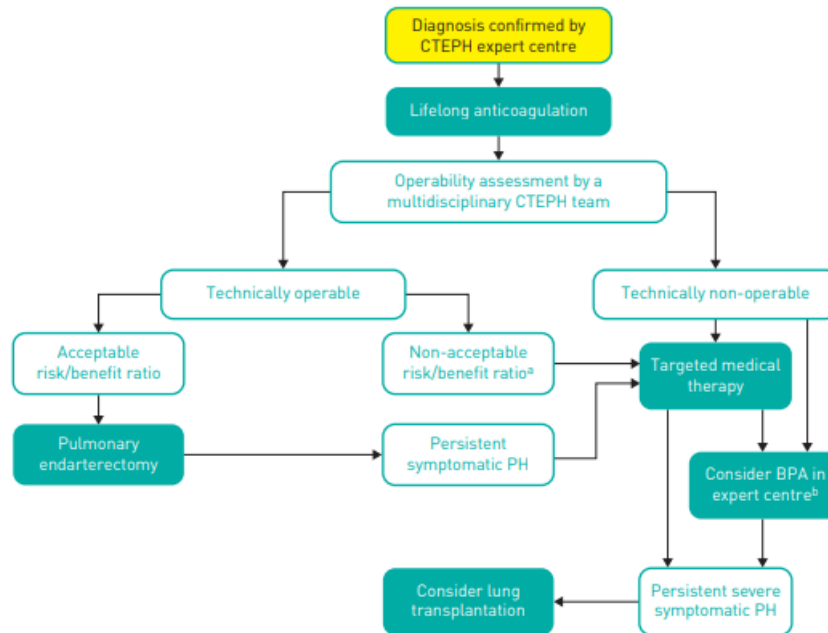


FIGURE 4 Treatment algorithm for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. BPA: balloon pulmonary angioplasty; CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PH: pulmonary hypertension. ^aTechnically operable patients with non-acceptable risk/benefit ratio can be considered also for BPA. ^bIn some centers medical therapy and BPA are initiated concurrently.

Figura 20: Algoritmo terapeutico per CTEPH [14]

Terapia medica

Il trattamento medico ottimale per CTEPH consiste nell'utilizzo della terapia anticoagulante, diuretica e nell'ossigenoterapia in caso di scompenso cardiaco o ipossiemia.

Terapia anticoagulante La terapia anticoagulante a vita è raccomandata anche a seguito di PE, anche se non sono presenti nuovi studi riguardo l'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO).

Terapia specifica La terapia farmacologica specifica utilizzata nella PAH è stata oggetto di numerosi studi per il suo possibile utilizzo anche nella CTEPH ed uno dei farmaci che ha riportato maggiori risultati terapeutici è il Riociguat. Uno studio in tal senso ha riportato infatti un aumento medio della 6MWD di 39 metri ed una diminuzione della PVR in 261 pazienti trattati con Riociguat con CTEPH non operabile o con PH ricorrente dopo PEA. [19] Riociguat è quindi indicato in tutti i pazienti sintomatici che presentano CTEPH persistente o ricorrente dopo trattamento chirurgico oppure CTEPH inoperabile.

L'utilizzo off-label di farmaci approvati per PAH potrebbe essere considerato in pazienti sintomatici che sono stati classificati come inoperabili da un centro di riferimento per CTEPH.

Angioplastica polmonare con palloncino

In base a recenti analisi l'utilizzo dell'Angioplastica polmonare con palloncino (Balloon Pulmonary Angioplasty, BPA) è stato ridimensionato e viene indicato solo in pazienti tecnicamente non operabili o con rapporto rischio-beneficio per PEA non favorevole. Nuovi studi hanno infatti evidenziato che limitando il numero di gonfiaggi del palloncino per sessione a 1/2 segmenti di vasi polmonari e con l'utilizzo di imaging intravascolare è possibile sia diminuire la PAPm e limitare lo sviluppo di edema polmonare a circa il 2% dei pazienti. [19][28] [59]

1.8 Ipertensione polmonare causata da meccanismi multifattoriali o non chiari - gruppo 5

Tale sottogruppo include diverse malattie causanti PH, le quali possono presentare dei fattori in comune, come la vasocostrizione polmonare, vasculopatia proliferativa, compressione ab estrinseco o scompenso cardiaco destro.

I pazienti di gruppo 5 necessitano una diagnosi immediata e un trattamento della patologia di base, mentre quello della PH è di secondaria importanza. Non sono ancora presenti studi riguardo l'utilizzo di farmaci specifici per PAH nel contesto della PH da gruppo 5.

5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms
5.1 Haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy
5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis
5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
5.4 Others: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension

Figura 21: Classificazione clinica gruppo 5 [14]

1.9 Nuove linee guida 2022[24]

Le nuove linee guida su diagnosi e trattamento dell'ipertensione polmonare sono state pubblicate ad agosto 2022, di conseguenza la presente tesi è stata elaborata sulla base delle linee guida precedenti, che risalgono al 2015. In tale sezione verranno comunque messe in evidenza le differenze di maggior importanza riportate nelle nuove linee guida.

Una delle differenze di maggior rilievo introdotta nelle nuove linee guida sono i nuovi cut off di PAPm e PVR rilevate al cateterismo per la diagnosi di ipertensione polmonare. Le indicazioni 2022 infatti indicano come limite superiore nel soggetto sano PAPm pari a 20 mmHg e PVR pari a 2 WU; tali valori sono stati accertati

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE

Definition	Haemodynamic characteristics
PH	mPAP >20 mmHg
Pre-capillary PH	mPAP >20 mmHg PAWP \leq 15 mmHg PVR >2 WU
lpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR \leq 2 WU
CpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR >2 WU
Exercise PH	mPAP/CO slope between rest and exercise >3 mmHg/L/min

CO, cardiac output; CpcPH, combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension; lpcPH, isolated post-capillary pulmonary hypertension; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; PH, pulmonary hypertension; PVR, pulmonary vascular resistance; WU, Wood units.

Some patients present with elevated mPAP (>20 mmHg) but low PVR (\leq 2 WU) and low PAWP (\leq 15 mmHg); this haemodynamic condition may be described by the term 'unclassified PH' (see text for further details).

Figura 22: Nuovi cut off per la definizione emodinamica di ipertensione emodinamica[24]

da studi su soggetti sani ed indagando il ruolo prognostico dell'aumento di PAPm nei pazienti.[30] [31]

La classificazione clinica è stata parzialmente rivista rispetto a quella delle linee guida del 2015, sebbene mantenga la stessa struttura e scopi. Le differenze principali a questo livello sono principalmente tre:

- La IPAH è stata ulteriormente suddivisa, in modo da andare ad inglobare sia i pazienti positivi al test di vasodilatazione che quelli negativi; a tal proposito è comunque necessario sottolineare che pazienti per il quale tale test è indicato, e che dunque giovano della terapia con CCBs, sono presenti anche nella HPAH e nella DPAH.
- Le varianti PVOD/PCH e l'ipertensione persistente del neonato (Persistent PH of the Newborn, PPHN) sono state inglobate nel gruppo 1.
- Il termine "sleep-disordered breathing" è stato sostituito con il termine "hypoventilation syndromes" in quanto la sola apnea ostruttiva del sonno non è causa di ipertensione polmonare, diversamente dai pazienti con problemi di ipoventilazione in generale.

<p>GROUP 1 Pulmonary arterial hypertension (PAH)</p> <p>1.1 Idiopathic</p> <p>1.1.1 Non-responders at vasoreactivity testing</p> <p>1.1.2 Acute responders at vasoreactivity testing</p> <p>1.2 Heritable^a</p> <p>1.3 Associated with drugs and toxins^a</p> <p>1.4 Associated with:</p> <p>1.4.1 Connective tissue disease</p> <p>1.4.2 HIV infection</p> <p>1.4.3 Portal hypertension</p> <p>1.4.4 Congenital heart disease</p> <p>1.4.5 Schistosomiasis</p> <p>1.5 PAH with features of venous/capillary (PVOD/PCH) involvement</p> <p>1.6 Persistent PH of the newborn</p> <p>GROUP 2 PH associated with left heart disease</p> <p>2.1 Heart failure:</p> <p>2.1.1 with preserved ejection fraction</p> <p>2.1.2 with reduced or mildly reduced ejection fraction^b</p> <p>2.2 Valvular heart disease</p> <p>2.3 Congenital/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH</p> <p>GROUP 3 PH associated with lung diseases and/or hypoxia</p> <p>3.1 Obstructive lung disease or emphysema</p> <p>3.2 Restrictive lung disease</p> <p>3.3 Lung disease with mixed restrictive/obstructive pattern</p> <p>3.4 Hypoventilation syndromes</p> <p>3.5 Hypoxia without lung disease (e.g. high altitude)</p> <p>3.6 Developmental lung disorders</p>	<p>GROUP 4 PH associated with pulmonary artery obstructions</p> <p>4.1 Chronic thrombo-embolic PH</p> <p>4.2 Other pulmonary artery obstructions^c</p> <p>GROUP 5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms</p> <p>5.1 Haematological disorders^d</p> <p>5.2 Systemic disorders^e</p> <p>5.3 Metabolic disorders^f</p> <p>5.4 Chronic renal failure with or without haemodialysis</p> <p>5.5 Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy</p> <p>5.6 Fibrosing mediastinitis</p> <p>HF, heart failure; HIV, human immunodeficiency virus; PAH, pulmonary arterial hypertension; PCH, pulmonary capillary haemangiomatosis; PH, pulmonary hypertension; PVOD, pulmonary veno-occlusive disease.</p> <p>^aPatients with heritable PAH or PAH associated with drugs and toxins might be acute responders.</p> <p>^bLeft ventricular ejection fraction for HF with reduced ejection fraction: $\leq 40\%$; for HF with mildly reduced ejection fraction: 41–49%.</p> <p>^cOther causes of pulmonary artery obstructions include: sarcomas (high or intermediate grade or angiosarcoma), other malignant tumours (e.g. renal carcinoma, uterine carcinoma, germ-cell tumours of the testis), non-malignant tumours (e.g. uterine leiomyoma), arteritis without connective tissue disease, congenital pulmonary arterial stenoses, and hydatidosis.</p> <p>^dIncluding inherited and acquired chronic haemolytic anaemia and chronic myeloproliferative disorders.</p> <p>^eIncluding sarcoidosis, pulmonary Langerhans's cell histiocytosis, and neurofibromatosis type 1.</p> <p>^fIncluding glycogen storage diseases and Gaucher disease.</p>
--	--

Figura 23: Rivisitazione della classificazione clinica dell'ipertensione polmonare[24]

Definite association	Possible association
Aminorex	Alkylating agents (cyclophosphamide, mitomycin C) ^a
Benfluorex	Amphetamines
Dasatinib	Bosutinib
Dexfenfluramine	Cocaine
Fenfluramine	Diazoxide
Methamphetamines	Direct-acting antiviral agents against hepatitis C virus (sofosbuvir)
Toxic rapeseed oil	Indirubin (Chinese herb Qing-Dai)
	Interferon alpha and beta
	Leflunomide
	L-tryptophan
	Phenylpropanolamine
	Ponatinib
	Selective proteasome inhibitors (carfilzomib)
	Solvents (trichloroethylene) ^a
	St John's Wort

Figura 24: Nuove associazioni tra farmaci e sostanze con lo sviluppo di ipertensione polmonare[24]

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE

Per quanto riguarda il gruppo 1, è stata anche rivista la divisione dei farmaci e sostanze che possono causare ipertensione polmonare: rispetto alle linee guida del 2015 è stata eliminata la classe dei farmaci "probabilmente associati" e le sostanze in essa contenute divise in base ai risultati dei nuovi studi. In particolare il Dasatinib e le metanfetamine sono passate nel gruppo dei farmaci associati in maniera certa all'ipertensione polmonare, mentre le anfetamine ed il L-triptofano sono passati nella classe delle sostanze possibilmente associate. Nella classe dei farmaci certamente associati ad ipertensione polmonare, inoltre, non sono più presenti gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina, ma è stato inserito l'olio di colza tossico.[24]

Determinants of prognosis	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
Points assigned	1	2	3	4
WHO-FC	I or II ^a	-	III	IV
6MWD, m	>440	320-440	165-319	<165
BNP or NT-proBNP, ^b ng/L	<50 <300	50-199 300-649	200-800 650-1100	>800 >1100

© ESC/ERS 2022

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO-FC, World Health Organization functional class.
Risk is calculated by dividing the sum of all grades by the number of variables and rounding to the next integer.
^aWHO-FC I and II are assigned 1 point as both are associated with good long-term survival.

Figura 25: Valutazione della mortalità nel paziente con PAH secondo il nuovo modello a 4 strati [24]

Nella figura 25 è riportato il nuovo modello semplificato di valutazione del rischio nel paziente con PAH, che, rispetto a quello proposto dalle linee guida ESC/ERS 2015 [14], prevede un'ulteriore divisione della classe di rischio intermedia in intermedio-basso rischio ed intermedio-alto rischio. Nelle nuove linee guida viene infatti sottolineato che nel vecchio modello i tassi di mortalità ad un anno osservati nella popolazione erano effettivamente più alti rispetto a quelli attesi ed arrivavano fino al 20% per la classe di rischio intermedio (mortalità ad un anno prevista compresa tra il 5 ed il 10%) ed oltre il 20% per la classe ad alto rischio (mortalità prevista ad un anno maggiore del 10%).

Il vantaggio principale dell'utilizzo del modello a quattro stadi è quindi la maggiore facilità nella discriminazione della classe intermedia, che permette di guidare le decisioni terapeutiche in maniera più sicura.

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended to evaluate disease severity in patients with PAH with a panel of data derived from clinical assessment, exercise tests, biochemical markers, echocardiography, and haemodynamic evaluations ^{212,213,216,249,292,293,295,296,302,307}	I	B
Achieving and maintaining a low-risk profile on optimized medical therapy is recommended as a treatment goal in patients with PAH ^{210,212,213,216,298,300,303,309,310}	I	B
For risk stratification at the time of diagnosis, the use of a three-strata model (low, intermediate, and high risk) is recommended, taking into account all available data, including haemodynamics ^{292,293,295}	I	B
For risk stratification during follow-up, the use of a four-strata model (low, intermediate-low, intermediate-high, and high risk) based on WHO-FC, 6MWD, and BNP/NT-proBNP is recommended, with additional variables taken into account as necessary ^{280,308}	I	B
In some PAH aetiologies and patients with comorbidities, optimization of therapy should be considered on an individual basis, while acknowledging that a low-risk profile is not always achievable ^{293,294,299,311}	IIa	B

© ESC/ERS 2022

Figura 26: Raccomandazioni per la valutazione della severità ed il rischio di morte nel paziente con PAH[24]

L'utilizzo del modello a quattro strati infine è maggiormente indicato nel follow up del paziente con PAH, piuttosto che al momento della diagnosi, in cui il modello a tre strati è ancora raccomandato. Quest'ultimo anche è stato parzialmente modificato, in particolare è stata aggiunta la MRI come tecnica di imaging per la misurazione più accurata delle camere cardiache, sono stati aggiornati i cut off di BNP e NT-proBNP ed aggiunto il parametro TAPSE/sPAP valutabile all'ecocardiografia.

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE

Determinants of prognosis (estimated 1-year mortality)	Low risk (<5%)	Intermediate risk (5–20%)	High risk (>20%)
Clinical observations and modifiable variables			
Signs of right HF	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms and clinical manifestations	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^a	Repeated syncope ^b
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWD ^c	>440 m	165–440 m	<165 m
CPET	Peak VO ₂ >15 mL/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44	Peak VO ₂ <11 mL/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope >44
Biomarkers: BNP or NT-proBNP ^d	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Echocardiography	RA area <18 cm ² TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0.19–0.32 mm/mmHg Minimal pericardial effusion	RA area >26 cm ² TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg Moderate or large pericardial effusion
cMRI ^e	RVEF >54% SVI >40 mL/m ² RVESVI <42 mL/m ²	RVEF 37–54% SVI 26–40 mL/m ² RVESVI 42–54 mL/m ²	RVEF <37% SVI <26 mL/m ² RVESVI >54 mL/m ²
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 L/min/m ² SVI >38 mL/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 L/min/m ² SVI 31–38 mL/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 L/min/m ² SVI <31 mL/m ² SvO ₂ <60%

© ESC/EAS 2022

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; CI, cardiac index; cMRI, cardiac magnetic resonance imaging; CPET, cardiopulmonary exercise testing; HF, heart failure; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PAH, pulmonary arterial hypertension; pred., predicted; RA, right atrium; RAP, right atrial pressure; sPAP, systolic pulmonary arterial pressure; SvO₂, mixed venous oxygen saturation; RVESVI, right ventricular end-systolic volume index; RVEF, right ventricular ejection fraction; SVI, stroke volume index; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; VE/VCO₂, ventilatory equivalents for carbon dioxide; VO₂, oxygen uptake; WHO-FC, World Health Organization functional class.

^aOccasional syncope during heavy exercise or occasional orthostatic syncope in a stable patient.

^bRepeated episodes of syncope even with little or regular physical activity.

^cObserve that 6MWD is dependent upon age, height, and burden of comorbidities.

^dTo harmonize with the four-strata model shown in Table 18, the BNP and NT-proBNP cut-off levels have been updated from the 2015 version based on data from the REVEAL registry, acknowledging that the European validation studies have used the original cut-off levels: 374, 292, 293, 294, 295, 296, 300.

^ecMRI parameters adapted from Section 6.2.2.2.

Figura 27: Valutazione del rischio nei pazienti con PAH secondo il nuovo modello a 3 stadi[24]

Nella figura 28 sono riportate le nuove indicazioni, in particolare per quanto riguarda l'esecuzione del test di vasodilatazione in corso di RHC: le nuove linee guida riportano con livelli di evidenza I l'utilizzo di Iloprost ed Epoprostenol, oltre che al NO, durante tale test. L'utilizzo di adenosina non è più raccomandato a causa dei frequenti effetti collaterali.[27] Molto importanti sono anche le nuove indicazioni sull'utilizzo dell'ecocardiografia, che, come già detto, rappresenta un esame di facile esecuzione, utilizzato in maniera estensiva nel follow up, non invasivo e dai bassi costi. Viene ribadita l'importanza della stima della PAPs mediante la valutazione del TRV, con cut off fissato a 2,8 m/s (come da linee guida 2015).

Per quanto riguarda il paziente con SSc, data la preponderanza nello sviluppo di ipertensione polmonare rispetto ad altre malattie reumatologiche, sono state redatte indicazioni specifiche per la sua gestione. Mentre nelle linee guida del 2015 si faceva riferimento solo ad un controllo annuale con ecocardiografia e valutazione della DLCO e dei valori biumorali, secondo le nuove linee guida nel paziente con

New or revised	Recommendation in 2015 version	Class ^a	Recommendation in 2022 version	Class ^a
Right heart catheterization and vasoreactivity testing – Recommendation Table 1				
N			It is recommended that RHC comprises a complete set of haemodynamics and is performed following standardized protocols	I
R	Adenosine should be considered for performing vasoreactivity testing as an alternative Inhaled iloprost may be considered for performing vasoreactivity testing as an alternative	IIa	Inhaled nitric oxide, inhaled iloprost, or i.v. epoprostenol are recommended for performing vasoreactivity testing	I
Diagnostic strategy – Recommendation Table 2				
N			It is recommended to assign an echocardiographic probability of PH, based on an abnormal TRV and the presence of other echocardiographic signs suggestive of PH (see Table 10)	I
N			It is recommended to maintain the current threshold for TRV (>2.8 m/s) for echocardiographic probability of PH according to the updated haemodynamic definition	I
N			Based on the probability of PH by echocardiography, further testing should be considered in the clinical context (i.e. symptoms and risk factors or associated conditions for PAH/CTEPH)	IIa
N			In symptomatic patients with intermediate echocardiographic probability of PH, CPET may be considered to further determine the likelihood of PH	IIb

Figura 28: Nuove indicazioni riguardo l'esecuzione del test di vasoreattività e l'utilizzo dell'ecocardiografia al follow up[24]

Screening and improved detection of pulmonary arterial hypertension and chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension – Recommendation Table 3				
N			In patients with SSc, an annual evaluation of the risk of having PAH is recommended	I
R	Resting echocardiography is recommended as a screening test in asymptomatic patients with SSc, followed by annual screening with echocardiography, DLCO, and biomarkers	I	In adult patients with SSc of >3 years' disease duration, an FVC ≥40%, and a DLCO <60%, the DETECT algorithm is recommended to identify asymptomatic patients with PAH	I
N			In patients with SSc, where breathlessness remains unexplained following non-invasive assessment, RHC is recommended to exclude PAH	I
N			Assessing the risk of having PAH, based on an evaluation of breathlessness, in combination with echocardiogram or PFTs and BNP/NT-proBNP, should be considered in patients with SSc	IIa
N			Policies to evaluate the risk of having PAH should be considered in hospitals managing patients with SSc	IIa
R	RHC is recommended in all cases of suspected PAH associated with CTD	I	In symptomatic patients with SSc, exercise echocardiography or CPET, or CMR may be considered to aid decisions to perform RHC	IIb
N			In patients with CTD with overlap features of SSc, an annual evaluation of the risk of PAH may be considered	IIb

Figura 29: Nuove indicazioni riguardo la gestione del paziente con SSc, a destra le nuove indicazioni messe a confronto con quelle del 2015 a sinistra[24]

SSc e dispnea inspiegata è indicata l'esecuzione di RHC per escludere PAH, previa esclusione di altre cause di dispnea attraverso esami non invasivi.

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE

Initial oral drug combination therapy for patients with idiopathic, heritable, or drug-associated pulmonary arterial hypertension without cardiopulmonary comorbidities – Recommendation Table 9				
R	Ambrisentan + tadalafil	I	Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil is recommended	I
N			Initial combination therapy with macitentan and tadalafil is recommended	I
R	Other ERA + PDE-5i	IIa	Initial combination therapy with other ERAs and PDE5is should be considered	IIa
N			Initial combination therapy with macitentan, tadalafil, and selexipag is not recommended	III

Figura 30: Nuove raccomandazioni per la terapia di combinazione all’inizio del trattamento di IPAH, HPAH e DPAH [24]

Per quanto riguarda la terapia specifica della PAH, le linee guida 2022 indicano di iniziare il trattamento già con combinazioni di farmaci, in particolare, secondo le nuove direttive, la combinazione più efficace è quella Tadalafil (PDE5i) con Ambrisentan o Macitentan (ERA). In aggiunta, la combinazione Tadalafil, Macitentan e Selexipag non è raccomandata come terapia iniziale.

Sequential drug combination therapy for patients with idiopathic, heritable, or drug-associated pulmonary arterial hypertension – Recommendation Table 10				
N			It is recommended to base treatment escalations on risk assessment and general treatment strategies (see treatment algorithm)	I
R	Macitentan added to sildenafil	I	The addition of macitentan to PDE5is or oral/inhaled prostacyclin analogues is recommended to reduce the risk of morbidity/mortality events	I
N			The addition of oral treprostinil to ERA or PDE5i/riociguat monotherapy is recommended to reduce the risk of morbidity/mortality events	I
R	Bosentan added to sildenafil	IIb	The addition of bosentan to sildenafil is not recommended to reduce the risk of morbidity/mortality events	III
R	Riociguat added to bosentan	I	The addition of riociguat to bosentan should be considered to improve exercise capacity	IIa

Figura 31: Nuove raccomandazioni per la terapia di combinazione a seguito del trattamento iniziale nel paziente con IPAH, HPAH e DPAH[24]

A seguito dell’impostazione della terapia iniziale possono essere aggiunti altri farmaci in caso di peggioramento dei parametri emodinamici o laboratoristici o della qualità di vita. A tal proposito, le nuove raccomandazioni prevedono l’aggiunta di analoghi della prostaciclina per ridurre il rischio di mortalità e morbilità; passa invece da un grado di raccomandazione I a IIa, l’aggiunta di Riociguat al Bosentan, combinazione quindi raccomandata solo in caso si volesse migliorare le capacità sottosforzo.

In figura 32 è riportato il nuovo algoritmo terapeutico, che in base alla valutazione del rischio, rispettivamente con il modello a tre stadi al momento

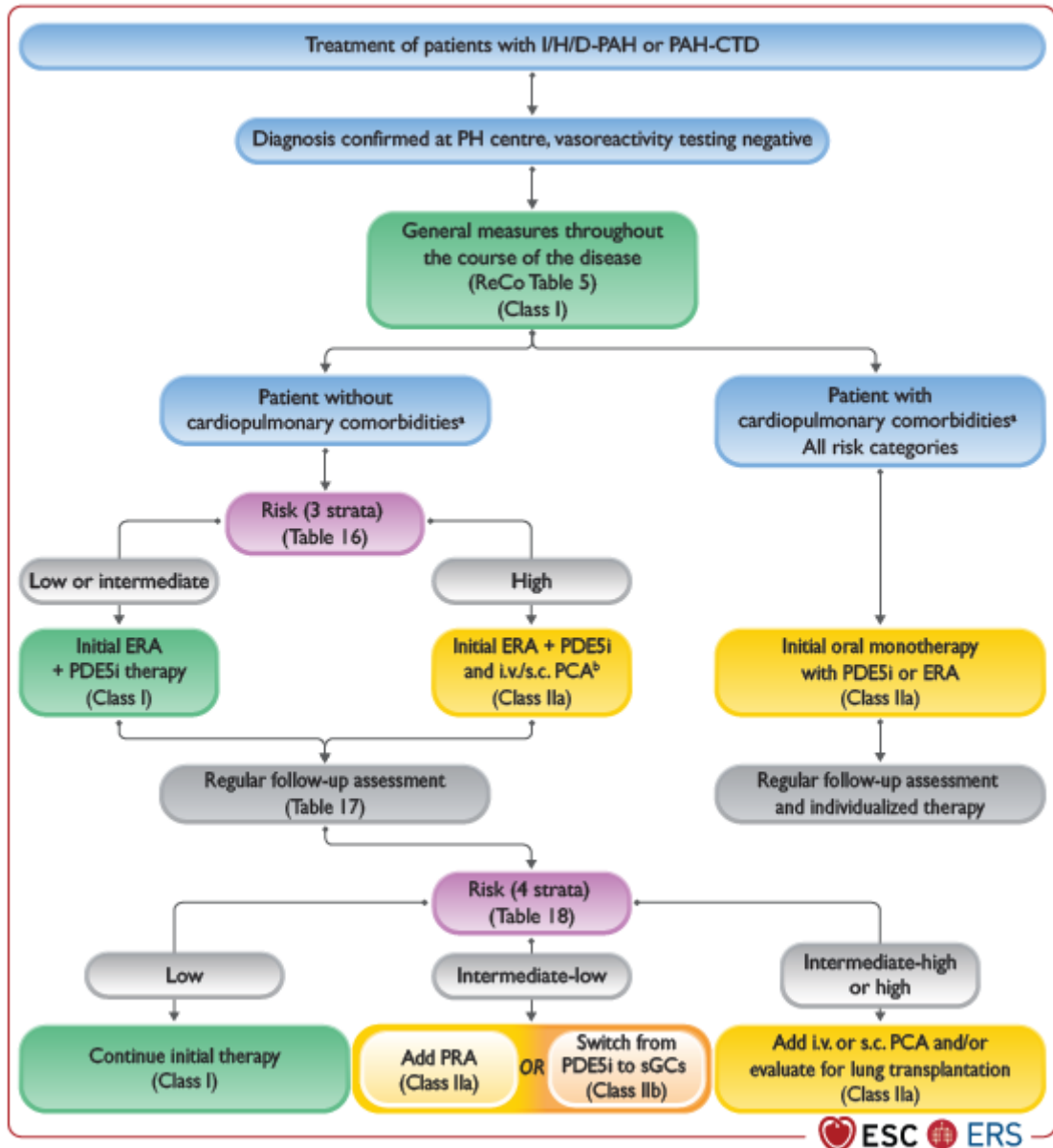


Figura 32: Algoritmo terapeutico in base alla valutazione del rischio[24]

della diagnosi e con il modello a quattro stadi in follow up, permettono di regolare il trattamento.

1.10 Database di pazienti con ipertensione polmonare in Europa

Negli ultimi anni, data la rarità della patologia e la relativa necessità di centri di terzo livello per la sua valutazione, i database costruiti sono in numero esiguo. Essendo Padova un centro di terzo livello per tale patologia, e quindi avendo

dati a sufficienza, si è scelto di costruire un database per raggruppare le analisi effettuate e per confrontare i valori rilevati con quelli delle raccolte europee. I database europei principalmente tenuti in considerazione negli studi più recenti e quindi analizzati nella presente tesi sono cinque: il database francese[26], il database spagnolo[8], il database Latvian[58], il database Giessen[17] ed il database COMPERA[23].

I database analizzati sono soprattutto studi multicentrici, tranne il database Latvian che invece è una raccolta unicentrica e presenta una numerosità campionaria paragonabile a quella del database di Padova, ed il database Giessen. I criteri di inclusione sono simili per tutti i database e richiedono la conferma della diagnosi di PAH tramite RHC con rilevazione di PAPm superiore a 25 mmHg e PAWP minore di 15 mmHg. Sia nelle raccolte di dati europee che in quella padovana i pazienti inclusi nello studio sono sia soggetti con diagnosi già determinata prima dell'inizio dello studio sia con diagnosi effettuata nel corso del periodo stesso di analisi e successivamente inseriti in corso d'opera. [58]

1.10.1 Database francese[26]

La banca dati francese è frutto di uno studio multicentrico che comprende 17 ospedali universitari francesi e raccoglie 674 pazienti con diagnosi di ipertensione polmonare al cateterismo cardiaco destro da almeno 5 anni, arruolati tra ottobre 2002 ed ottobre 2003. La sopravvivenza ad 1 anno è pari all'88%.

1.10.2 Database Giessen[17]

Il database Giessen è uno studio monocentrico in cui sono stati registrati 2067 soggetti con diagnosi di ipertensione polmonare tra il 2008 ed ottobre 2011. La sopravvivenza ad 1 anno è pari all'88%.

1.10.3 Database Latvian[58]

Il database Latvian è frutto di uno studio monocentrico, in cui sono stati presi in carico 174 pazienti con diagnosi di ipertensione polmonare tra settembre 2007 e dicembre 2016. La sopravvivenza ad 1 anno è pari all'88%.

1.10.4 Database spagnolo[8]

La banca dati spagnola è uno studio multicentrico in cui sono stati arruolati 1028 pazienti con diagnosi di ipertensione polmonare al cateterismo tra gennaio 1998 e

giugno 2008. La sopravvivenza ad 1 anno è pari all'87%.

1.10.5 Database COMPERA[23]

Il database COMPERA è frutto di uno studio multicentrico, che comprende 1588 pazienti con diagnosi di ipertensione polmonare raccolti da centri europei. I pazienti sono stati arruolati a partire da gennaio 2009 fino a dicembre 2016. La sopravvivenza a 5 anni è pari al 69%.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio proposto in questa tesi mira alla valutazione dei dati epidemiologici e di sopravvivenza dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare di gruppo 1 presi in carico dalla UOC di Cardiologia dell'Azienda Ospedale-Università di Padova nel periodo compreso tra dicembre 2015 e giugno 2022.

Gli obiettivi specifici dello studio sono:

- Raccolta di dati anamnestici, clinici, strumentali, laboratoristici, terapeutici e di sopravvivenza per ogni paziente seguito.
- Elaborazione e analisi dei dati raccolti, per evidenziare in particolare le diverse tipologie di pazienti seguiti, il loro profilo clinico-strumentale, l'approccio terapeutico, e l'eventuale presenza di variabili associate ad una sopravvivenza peggiore durante il follow-up a medio termine.
- Confronto dei dati raccolti quelli di altri registri europei: il registro francese, il registro spagnolo, il registro COMPERA, il registro Latvian ed il registro Giessen.

MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione dello studio

Per la realizzazione di questa tesi è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo, nel quale sono stati valutati i pazienti con diagnosi di ipertensione polmonare e seguiti presso l'Ambulatorio Specialistico di Ipertensione Polmonare e quello Cardio-Reumatologico dell'Azienda Ospedale-Università di Padova, nel periodo compreso tra dicembre 2015 e giugno 2022.

I criteri di inclusione dei pazienti prevedono unicamente la diagnosi di ipertensione polmonare, dimostrata al RHC, nel periodo di studio. Non sono stati analizzati i pazienti affetti da PH di Gruppo 2. L'analisi finale si è focalizzata in particolare sui pazienti affetti da PAH, riportando solo i dati di frequenza delle altre forme (Gruppo 3-4-5) tra i nostri pazienti.

Le fonti delle informazioni utili alla stesura del database sono state il sistema informatico di gestione clinica e le cartelle cartacee dell'Azienda Ospedale-Università di Padova. Per tutti i parametri raccolti, laddove possibile, si è fatto riferimento ai referti ufficiali prodotti dai vari specialisti coinvolti (cardiologi, pneumologi, radiologi, medici di medicina di laboratorio).

I dati sono stati successivamente inseriti in un form appositamente progettato all'interno dell'ambiente offerto dalla piattaforma RedCap.[22] I pazienti sono stati identificati mediante l'utilizzo delle prime due lettere del nome e del cognome e da un numero intero progressivo, in modo da garantire la privacy delle informazioni collezionate. La raccolta dei dati è stata quindi organizzata valutando i dati dei pazienti al momento della diagnosi di PH o alla prima visita effettuata nel periodo di follow up. Successivamente gli stessi parametri sono stati rivalutati a distanza di 1 anno, 3 anni e 5 anni; in tale lasso di tempo sono stati anche registrati eventuali ricoveri, peggioramenti clinici senza la necessità di ricovero, trapianti (trapianto polmonare bilaterale o trapianto cuore-polmoni) e data e causa di morte.

I valori riportati nella sezione dell'ecocardiografia o del cateterismo cardiaco destro sono stati reperiti dei referti ufficiali o dai valori specifici riportati nei referti delle visite ambulatoriali.

3.2 Raccolta dati

Dati anagrafici

- Nome del paziente (prime due lettere)
- Cognome del paziente (prime due lettere)
- Data di nascita (gg-mm-aaaa)
- Sesso (M/F)
- Etnia
- Data della diagnosi di PH (gg-mm-aaaa)

Dati generali alla prima visita

- Data della prima visita (gg-mm-aaaa)
- Altezza (cm)
- Peso (kg)
- Pressione arteriosa sistolica (mmHg)
- Pressione arteriosa diastolica (mmHg)
- Frequenza cardiaca (bpm)

Fattori di rischio cardiovascolare e comorbidità

- Ipertensione arteriosa sistemica (sì/no), paziente con precedente diagnosi di ipertensione arteriosa, indipendentemente dal trattamento.
- Abitudine tabagica pregressa o attuale (sì/no)
- Patologia coronarica (sì/no): paziente con storia di patologia coronarica (Coronary Artery Disease, CAD) con almeno stenosi del 50%, precedente infarto miocardico o precedente rivascolarizzazione coronarica percutanea (Percutaneous coronary intervention, PCI) o con bypass (Coronary Artery Bypass Grafting, CABG)

- Patologia cerebrovascolare (sì/no): paziente con progressa TIA (Transient Ischemic Attack) o stroke
- Paziente con fibrillazione atriale, flutter o TIA (Supraventricular Tachycardia) (sì/no)
- Dislipidemia (sì/no)
- Diabete mellito (sì/no)
- Insufficienza renale cronica (sì/no): paziente con eGFR minore di 60 ml/min/1.73m²
- COPD/asma (sì/no), paziente con precedente diagnosi di asma o COPD, indipendentemente dal trattamento.

Classificazione dell'ipertensione polmonare Seguendo la classificazione riportata precedentemente

Profilo di rischio secondo le linee guida ESC

- Segni clinici di scompenso cardiaco destro (assenti/ presenti/ non disponibili)
- Progressione dei sintomi
 - No, assenza di progressione di malattia
 - Lenta, con aumento della WHO-FC in più di 6 mesi
 - Rapida, con aumento della WHO-FC in meno di 6 mesi
 - Non disponibile
- Presenza di sincope
 - No
 - Occasionale, che si sviluppa durante l'esercizio fisico sostenuto o pesante o sincope ortostatica in pazienti altrimenti stabili
 - Ripetuta, con episodi anche durante l'attività fisica leggera o regolare
 - Non disponibile
- FC-WHO (I-II/III/IV/non disponibile)
- 6MWT

CAPITOLO 3. MATERIALI E METODI

- >440 m
- 440-165 m
- <165 m
- non disponibile
- Test cardiopolmonari
 - Picco $\text{VO}_2 > 15 \text{ ml/min/kg}$ (>65% del valore predetto), VE/VCO_2 slope < 36
 - Picco VO_2 tra 11 e 15 ml/min/kg (35-65 % del valore predetto), Ve/VCO_2 slope tra 36 e 44.9
 - Picco $\text{VO}_2 < 11 \text{ ml/min/kg}$ (<35 % del valore predetto), VE/VCO_2 slope > 45
- Livelli di NT-proBNP plasmatici
 - $\text{BNP} < 50 \text{ ng/ml}$, $\text{NT-proBNP} < 300 \text{ ng/l}$
 - $\text{BNP} 50\text{-}300 \text{ ng/l}$, $\text{NT-proBNP} 300\text{-}1400 \text{ ng/l}$
 - $\text{BNP} > 300 \text{ ng/l}$, $\text{NT-proBNP} > 1400 \text{ ng/l}$
- Imaging
 - Area dell'atrio destro < 18 cm², assente versamento pericardico
 - Area dell'atrio destro 18-26 cm², minimo o assente versamento pericardico
 - Area dell'atrio destro > 26 cm² con versamento pericardico
- Parametri emodinamici
 - Pressione in atrio destro < 8 mmHg, Indice cardiaco > 2.5 l/min/m², $\text{SvO}_2 > 65\%$
 - Pressione in atrio destro 8-14 mmHg, Indice cardiaco 2.0-2.4 l/min/m², $\text{SvO}_2 60\text{-}65\%$
 - Pressione in atrio destro > 14 mmHg, Indice cardiaco < 2.0 l/min/m², $\text{SvO}_2 < 60\%$

Elettrocardiogramma (ECG) I tracciati sono stati raccolti in sede di visita ambulatoriale e successivamente caricati nella piattaforma REDCap in modo anonimizzato.

Ecocardiogramma

- Data di esecuzione dell'ecocardiogramma
- Volume telediastolico ventricolare sinistro indicizzato (ml/m^2)
- Diametro telediastolico ventricolare sinistro (cm)
- Frazione di eiezione ventricolare sinistra (%)
- Spessore del setto interventricolare (mm)
- E/e'
- Volume sistolico atriale destro indicizzato (ml/m^2)
- Area sistolica atriale destra (cm^2)
- Area telediastolica ventricolare destra indicizzata (cm^2/m^2)
- Ipertrofia ventricolare destra (sì/no)
- TAPSE (mm): Tricuspid annular plane excursion
- Presenza di valvulopatia aortica o mitralica severa (sì/no)
- Rigurgito tricuspidalico (assente/ lieve/ moderato/ severo)
- PAPs stimata (mmHg)
- Tempo di accelerazione a livello del tratto di efflusso ventricolare destro (ms)
- Velocità del rigurgito polmonare protodiastolico (m/s)
- Diametro dell'arteria polmonare (mm)
- Rapporto del diametro basale tra ventricolo destro e sinistro > 1.0 (sì/no)
- Appiattimento del setto interventricolare
- Right ventricular outflow doppler midsystolic notching (sì/no)
- Diametro della vena cava inferiore > 21 mm con diminuzione del collasso inspiratorio (sì/no)
- Versamento pericardico (assente/ lieve/ moderato/ severo)

Cateterismo cardiaco destro

- Data di esecuzione del cateterismo
- Pressione atriale destra (mmHg)
- PAPm (mmHg)
- PAPs (mmHg)
- PCWP (mmHg)
- Resistenze arteriolari polmonari non indicizzate (WU)
- Indice cardiaco ($l/min \cdot m^2$)
- Saturazione d'ossigeno nel sangue venoso (%), calcolato secondo la seguente formula = $(3 \cdot \text{saturazione vena cava superiore} + \text{saturazione vena cava inferiore})/4$
- Se è stato eseguito il test di vasoreattività (sì/no): se il test è stato effettuato è necessario indicare anche l'esito (positivo/negativo)

Analisi di laboratorio

- NT-proBNP (ng/l)
- BNP (ng/l)
- Creatinina (ng/dl)
- Emoglobina (g/dl)

Terapia vasodilatatoria In tale porzione della banca dati è stata riportata la terapia specifica per l'ipertensione polmonare del paziente, comprendente l'indicazione della classe farmacologica, del farmaco specifico e delle relative dosi. I farmaci in questione comprendono:

- Ca-antagonisti
- Antagonisti del recettore dell'endotelina
- Inibitori della fosfodiesterasi 5
- Riociguat

- Analoghi della prostaciclina
- Agonisti del recettore della prostaciclina
- Nessuna terapia

Tale sezione prevede anche l'indicazione di eventuali trattamenti chirurgici in caso di diagnosi di CTEPH: endoarteriectomia polmonare ed angioplastica polmonare con palloncino.

Terapie concomitanti In tale sezione sono stati indicati i farmaci assunti dal paziente al di fuori di quelli relativi alla sola ipertensione polmonare; sono stati compresi: diuretici dell'ansa, antagonisti dell'aldosterone, ACE-inibitori, Sartani, Antagonisti del recettore dell'angiotensina, β -bloccanti, Ca-antagonisti, Warfarin, DOACs (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) e farmaci antiaggreganti (Cardioaspirina, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasurgel).

Ricoveri

- Data del ricovero
- Causa del ricovero: sono stati considerate le principali cause di ricovero in questo tipo di pazienti, che comprendono scompenso cardiaco, peggioramento della sintomatologia (ad esempio lo sviluppo di dispnea) ed infezioni. In caso di ricovero con diagnosi di scompenso cardiaco è necessario indicare anche se il paziente ha avuto bisogno di terapie più avanzate (sì/no), come ad esempio l'ECMO.
- Intubazione endotracheale (sì/no)
- Aumento della terapia (sì/no): in caso di esito positivo è necessario specificare anche le variazioni del caso: se si tratta di un cambiamento nel regime monoterapeutico, un passaggio alla terapia di combinazione o l'introduzione di prostanoidi.

3.3 Analisi statistica

Le variabili continue sono state riportate come mediana e 25° - 75° percentile (IQR). Le variabili categoriali sono state espresse come numero assoluto e in percentuale. Le differenze tra le variabili categoriali sono state valutate mediante il test Chi-quadro o il test esatto di Fisher, a seconda dei casi. Per il confronto delle

CAPITOLO 3. MATERIALI E METODI

variabili continue tra due gruppi, è stato utilizzato il test t di Student non appaiato per campioni indipendenti per le variabili normalmente distribuite e il test U di Mann-Whitney è stato utilizzato per variabili non normalmente distribuite. Sono stati condotti modelli di analisi di regressione al fine di valutare il valore predittivo dei parametri funzionali ed emodinamici nei confronti dell'outcome di interesse. L'analisi di Kaplan-Meier è stata utilizzata per stimare le distribuzioni di sopravvivenza in base ai parametri scelti, in particolare in base al valore di PVR con un valore di cut-off popolazione-specifico derivato da curva ROC. Il modello di Cox è stato utilizzato per identificare i predittori di eventi avversi durante il follow-up. Si è scelto un massimo di due variabili per il modello per evitare overfitting in base al numero di eventi avversi verificatisi. Sono stati riportati gli hazard ratio (HR) con intervalli di confidenza al 95% (95% IC). I dati sono stati analizzati utilizzando SPSS versione 27.0 (IBM). Per tutte le analisi statistiche, $p < 0.05$ è stato considerato significativo.

RISULTATI

4.1 Caratteristiche della popolazione

Nel periodo compreso tra gennaio 2015 e giugno 2022 sono stati valutati presso il nostro Ambulatorio Specialistico per l'Ipertensione Polmonare un totale di 116 pazienti; successivamente, 11 pazienti con diagnosi di PH di gruppo 2 sono stati esclusi da questa analisi. Abbiamo quindi incluso inizialmente 105 soggetti; in particolare, come riportato nel grafico 33, 74 (66%) con diagnosi di PH di gruppo 1, 8 (7%) con diagnosi di PH di gruppo 3, 22 (20%) con diagnosi di PH gruppo 4 e 8 (7%) con diagnosi di PH di gruppo 5.

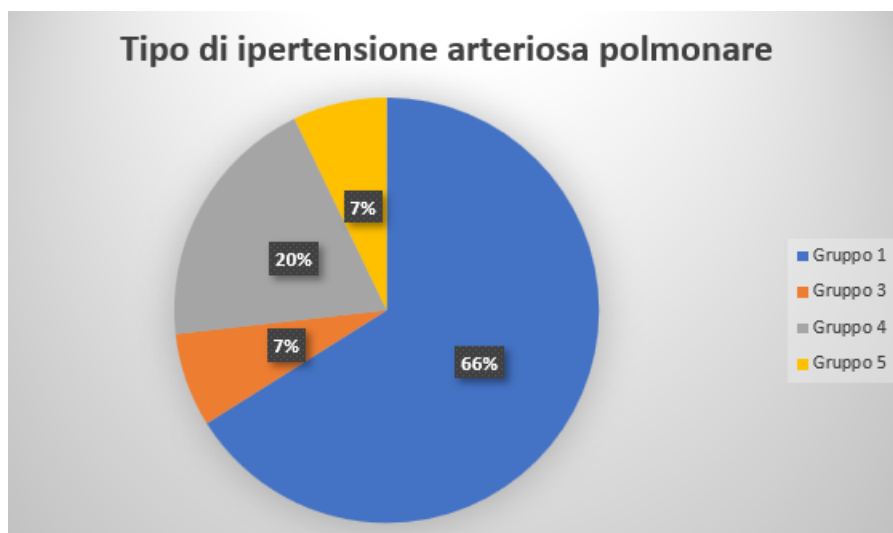


Figura 33: Divisione della coorte in base al gruppo di ipertensione polmonare

A partire da tale coorte di studio sono stati approfonditi i 74 soggetti con diagnosi di PH di gruppo 1. Nella tabella I sono riportate le principali caratteristiche demografiche dei pazienti in studio: i pazienti di sesso femminile sono 58 (78%), mentre per quanto riguarda la razza sono stati rilevati 69 (93%)

CAPITOLO 4. RISULTATI

soggetti caucasici , 3 (4%) soggetti asiatici e 2 (3%) soggetti africani. La mediana della distanza tra prima visita disponibile nella raccolta e la diagnosi è pari a 5 mesi (-45,0), mentre la mediana dell'età di diagnosi è pari a 63 (47, 71).

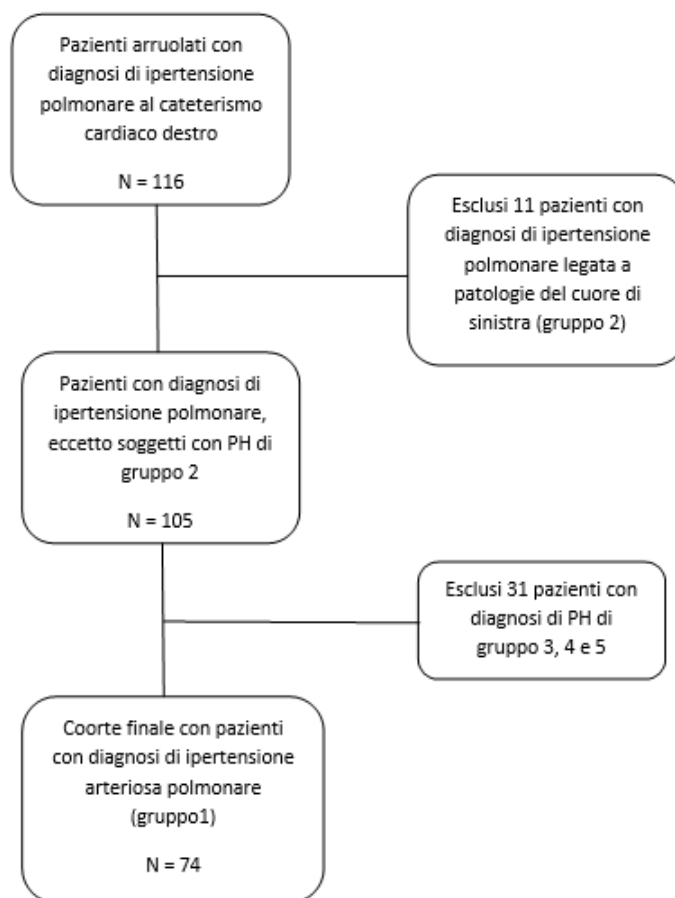


Figura 34: Flow chart dello studio

	N=74
Distanza diagnosi-prima visita disponibile, mesi mediana (IQR)	-5 (-45,0)
Età alla diagnosi, mediana (IQR)	63 (47,71)
Sesso femminile, n (%)	58 (78)
Caucasici, n (%)	69 (93)
Asiatici, n (%)	3 (4)
Africani, n (%)	2 (3)

Tabella I: Caratteristiche demografiche

Per quanto riguarda le comorbidity cardiovascolari rilevate all'anamnesi in sede di prima visita comprendono: 25 (34%) pazienti con ipertensione arteriosa, 23 (31%) pazienti con attuale o pregressa abitudine o tabagica, 8 (11%) pazienti con

coronaropatia, 3 (4%) pazienti con vasculopatia cerebrale, 13 (18%) pazienti con fibrillazione atriale, flutter o tachicardia sovra-ventricolare, 19 pazienti (26%) con dislipidemia, 14 (19%) pazienti diabetici, 9 (12%) con insufficienza renale cronica e 10 (14%) con asma e/o BPCO.

Comorbidità alla prima visita	
Iperensione arteriosa, n (%)	25 (34)
Tabagismo attuale o pregresso, n (%)	23 (31)
Coronaropatia, n (%)	8 (11)
Vasculopatia cerebrale, n (%)	3 (4)
Fibrillazione atriale-flutter-TSV, n (%)	13 (18)
Dislipidemia, n (%)	19 (26)
Diabete mellito, n (%)	14 (19)
Insufficienza renale cronica, n (%)	9 (12)
BPCO-asma, n (%)	10 (14)

Tabella II: Comorbidità alla prima visita

In base alla classificazione clinica dei pazienti con PH di gruppo 1, i pazienti di tale coorte sono ulteriormente stati divisi in 11 (15%) soggetti con PAH idiopatica, 1 (1%) soggetto con PAH ereditaria, 1 (1%) con PAH indotta da farmaci o tossine, 33 (45%) soggetti con PAH associata a malattie del connettivo, 2 (3%) soggetti con PAH associata a HIV, 11 (15%) soggetti con PAH associata a ipertensione portale, 4 (5%) soggetti con PAH associata a cardiopatia congenita, 5 (7%) soggetti con PAH long-term responders Ca-antagonists, 5 (7%) soggetti con PVOD/PCH ed 1 (1%) soggetto con PAH in corso di definizione diagnostica.

Classificazione clinica gruppo 1	74
PAH idiopatica, n (%)	11 (15)
PAH ereditaria, n (%)	1 (1)
PAH indotta da farmaci o tossine, n (%)	1 (1)
PAH associata a:	
Malattie del connettivo, n (%)	33 (45)
HIV, n (%)	2 (3)
Ipertensione portale, n (%)	11 (15)
Cardiopatia congenita, n (%)	4 (5)
PAH long-term responders Ca-antagonists, n (%)	5 (7)
PAH con PVOD/PCH, n (%)	5 (7)
PAH in corso di definizione diagnostica, n (%)	1 (1)

Tabella III: Classificazione clinica del gruppo 1

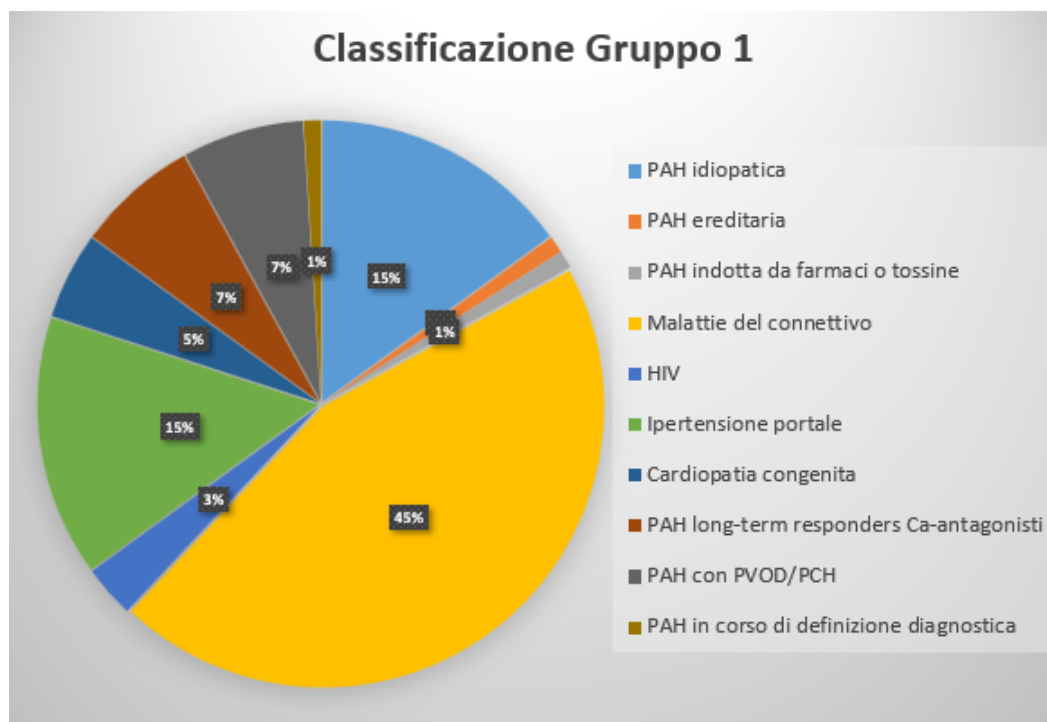


Figura 35: Divisione dei pazienti in base al sottogruppo di PAH

4.2 Valutazione dei pazienti di gruppo 1 (PAH)

4.2.1 Classificazione del rischio secondo le linee guida 2015 [14]

Per quanto riguarda la classificazione del rischio, i segni clinici di scompenso cardiaco destro sono presenti in 42 pazienti (57%) su 70 indagati, mentre la progressione dei sintomi è stata rilevata come assente (condizione clinica stazionaria) in 37 pazienti (50%), progressione lenta in 17 pazienti (23%) e progressione rapida in 11 pazienti (15%) su un totale di 65 pazienti disponibili. La presenza di sincope è stata indagata in un totale di 66 soggetti, in cui 61 (82%) non hanno presentato sincope, 4(5%) soggetti hanno presentato sincope occasionale, mentre 1 (1%) soggetto ha presentato sincope ripetuta. La classificazione WHO-FC rilevata in 72 soggetti mostra come 47 (64%) soggetti presentavano classe I-II, 21 (28%) soggetti presentavano classe III e 4 (5%) soggetti presentavano classe IV. Il 6MWT è stato effettuato in 13 soggetti ed ha riportato 1 (1%) soggetto con oltre 440 metri percorsi, 10 (14%) soggetti con metri percorsi tra 165 e 440 e 2 (3%) soggetti con meno di 165 metri percorsi.

L'analisi dei peptidi natriuretici BNP e NTproBNP è presente in 33 pazienti

Classificazione del rischio secondo le Linee guida del 2015	N disponibile	n, (%)
Peptidi natriuretici	33	
BMP < 50 ng/L - NTproBNP < 300 ng/L		7 (10)
BNP 50-300 ng/L - NTproBNP 300-1400 ng/L		10 (14)
BNP > 300 ng/L - NTproBNP > 1400 ng/L		16 (22)
Dati ecocardiografici	46	
RA < 18 cm ² , no versamento pericardico		16 (22)
RA 18-26 cm ² , no o lieve versamento pericardico		14 (19)
RA > 26 cm ² , presenza di versamento pericardico		16 (22)
Dati del cateterismo cardiaco	47	
RAP < 8 mmHg, CI > 2.5 L/min/m ² , SvO ₂ > 65%		31 (42)
RAP 8-14 mmHg, CI 2.0-2.4 L/min/m ² , SvO ₂ 60-65%		10 (14)
RAP > 14 mmHg, CI < 2.0 L/min/m ² , SvO ₂ < 60%		6 (8)

Tabella IV: Classificazione del rischio secondo le Linee guida 2015[14]

ed è risultata con valori di BNP maggiori di 300 ng/L e valori di NTproBNP maggiori di 1400 ng/L in 16 (22%) pazienti, compresa tra valori di BNP di 50 e 300 ng/L e compresa tra valori di NTproBNP di 300 e 1400 ng/L in 10 (14%) pazienti e inferiore a valori di BNP di 50 ng/L ed inferiore a valori di NTproBNP di 300 ng/L in 7 (10%) soggetti. I dati ecocardiografici riportati in 46 pazienti dimostrano la presenza di atrio destro con area maggiore di 18 cm² e senza versamento pericardico in 16 (22%) soggetti, area dell'atrio destro compresa tra 18 e 26 cm² con assente o lieve versamento pericardico in 14 (19%) pazienti e area dell'atrio destro maggiore di 26 cm² con presenza di versamento pericardico in 16 (22%) pazienti. I dati al cateterismo disponibili in 47 pazienti riportano in 31 (42%) soggetti la presenza di RAP minore di 8 mmHg, IC maggiore o uguale di 2.5 L/min/m² e SvO₂ maggiore 65%, in 10 (14%) soggetti la presenza di RAP compresa tra 8 e 14 mmHg, IC compreso tra 2.0 e 2.4 L/min/m² e SvO₂ compreso tra 60% e 65% e 6 (8%) soggetti con RAP maggiore di 14 mmHg, IC minore di 2.0 L/min/m² e SvO₂ minore del 60%.

4.2.2 Parametri ecocardiografici

Vengono qui riportati i dati ecocardiografici alla prima visita, per i pazienti per cui è stato possibile reperirli. Il volume telediastolico ventricolare sinistro indicizzato è disponibile in 56 pazienti con una media pari a 49 ml/m², la frazione di eiezione del ventricolo sinistro è presente in 59 pazienti con una media pari al 61%, lo

CAPITOLO 4. RISULTATI

spessore del setto interventricolare è disponibile in 56 pazienti ed in media è pari a 11 mm, il rapporto E/e' è disponibile in 34 pazienti ed in media pari a 9. Il volume atriale sinistro indicizzato è presente in 48 pazienti con una media di 28 ml/m², il volume atriale destro indicizzato è presente in 45 pazienti con una media pari a 43 ml/m², l'area dell'atrio destro è rilevabile in 42 pazienti con una media di 21 cm². L'area telediastolica ventricolare destra è disponibile in 54 pazienti con una media di 16 cm²/m², la frazione di accorciamento ventricolare (FAC) è disponibile in 43 pazienti con una media del 32%, la TAPSE è rilevata in 57 pazienti con una media di 19 mm. La PAPS stimata è disponibile in 70 pazienti con una media di 54 mmHg. Il diametro dell'arteria polmonare è stato indagato in 22 pazienti e presenta in media un valore di 30 mm, l'ipertrofia ventricolare destra è stata indagata in 64 pazienti e rilevata in 14 di essi, mentre l'appiattimento del setto interventricolare è stato indagato in 49 pazienti e rilevato in 32 (43%). Per quanto riguarda le patologie della valvola tricuspide rilevate all'ecocardiografia sul totale della coorte in esame i risultati sono i seguenti: 41 (55%) hanno riportato insufficienza tricuspidalica lieve, 24 (32%) insufficienza tricuspidalica moderata e 12 (16) insufficienza tricuspidalica severa. La presenza di versamento pericardico è stata indagata sull'intera coorte in esame ed è stato rilevato in 16 (22%) pazienti.

Ecocardiogramma	N disponibile	Valori
VTDi V _{sx} (ml/m ²)	56	49 (37, 56)
Fe V _{sx} (%)	59	61 (57, 68)
Spessore SIV (mm)	56	11 (9, 12)
E/e'	34	9 (6, 12)
Volume Atrio sinistro indicizzato (ml/m ²)	48	28 (22, 39)
Volume Atrio destro indicizzato (ml/m ²)	45	43 (29, 69)
Area atrio destro (cm ²)	42	21 (16, 30)
ATD V _{dx} (cm ² /m ²)	54	16 (14, 19)
FAC (%)	43	32 (25, 36)
TAPSE (mm)	57	19 (16, 24)
PAPS stimata (mmHg)	70	54 (36, 70)
Diametro arteria polmonare (mm)	22	30 (28, 34)
Ipertrofia ventricolo dx	64	14 (10)
IT lieve	74	41 (55)
IT moderata	74	24 (32)
IT severa	74	12 (16)
Appiattimento SIV	49	32 (43)
Presenza di versamento pericardico	74	16 (22)

Tabella V: Parametri ecocardiografici alla diagnosi. Nei valori sono riportati le mediane dei parametri con i rispettivi IQR e percentuali rispetto al totale.

4.2.3 Parametri emodinamici al RHC

I valori riscontrati al cateterismo cardiaco destro di controllo non sono stati registrati in tutti i pazienti, data la mancata presenza dei referti nell'archivio elettronico di Galileo o per l'esecuzione dello stesso fuori regione. I dati emodinamici registrati in database, quindi, sono stati ricavati solo dai cateterismi effettuati all'interno dell'Azienda-Ospedale-Università di Padova, tenendo in considerazione i referti ufficiali e i dati riportati in lettera.

La pressione atriale destra è disponibile in 44 pazienti con una mediana di 5 mmHg, la PAPm è disponibile in 58 pazienti con una mediana di 46 mmHg, la PAp è disponibile in 48 pazienti con una mediana di 75 mmHg e la PAWP è disponibile in 54 pazienti con una mediana di 10 mmHg. Le resistenze arteriolari medie sono disponibili in 54 pazienti con una mediana di 7 WU, mentre l'indice cardiaco è disponibile in 52 pazienti con una mediana di 2,57 L/min/m².

Cateterismo	N disponibile	
Pressione atrio dx (mmHg)	44	5 (5, 8)
PAPm (mmHg)	58	46 (35, 52)
PAPs (mmHg)	48	75 (60, 90)
PAWP (mmHg)	54	10 (8, 13)
PVR (WU)	54	7 (5, 9)
Indice cardiaco (L/min/m ²)	52	2.57 (2.13, 3.15)

Tabella VI: Dati del cateterismo cardiaco destro. Nelle colonne sono riportati, da sinistra verso destra, i parametri indagati, il numero dei pazienti disponibili in database e la mediana dei valori, con tra parentesi lo scarto interquartile

4.2.4 Terapia alla prima e ultima visita e dati di outcome

La terapia impostata alla prima visita nella coorte di pazienti con PH di gruppo 1 comprende 11 (15%) pazienti in terapia con Ca-channel blockers, 41 (55%) pazienti in terapia con antagonisti del recettore dell'endotelina, 26 (35%) pazienti in terapia con inibitori della PDE5, 1 (1%) paziente in terapia con Riociguat e 2 (3%) pazienti in terapia in Selexipag.

Terapia alla prima visita	
Ca-channel blockers (CCBs), n(%)	11 (15)
Antagonisti recettore endotelina (ERA), n(%)	41 (55)
Inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDEi), n(%)	26 (35)
Riociguat, n(%)	1 (1)
Selexipag, n(%)	2 (3)

Tabella VII: Farmaci utilizzati nella terapia impostata alla prima visita

In generale, dei pazienti analizzati 48 (65%) sono in singola terapia vasodilatatoria, 14 (20%) sono in duplice terapia vasodilatatoria e 2 (3%) in triplice terapia vasodilatatoria. All'ultima visita disponibile invece 33 (52%) pazienti sono in monoterapia, 15 (24%) in duplice terapia e 6 (9,4%) in triplice.

Terapia	Prima visita n (%)	Ultima visita n (%)
Singola terapia vasodilatatoria	48 (65)	33 (52)
Duplice terapia vasodilatatoria	14 (20)	15 (24)
Triplice terapia vasodilatatoria	2 (3)	6 (9,4)

Tabella VIII: Terapia vasodilatatoria alla prima visita ed all'ultima visita disponibile

La mediana dei follow up dei pazienti è di 33 mesi, i soggetti con almeno un'ospedalizzazione per scompenso cardiaco o peggioramento dei sintomi sono pari a 20 (27%), i pazienti deceduti nel periodo di studio sono pari a 19 (25%), mentre i pazienti trapiantati sono 3 (4%).

4.2.5 Analisi delle variabili in relazione all'outcome di interesse

In relazione all'outcome di interesse (mortalità e/o trapianto polmonare o cuore-polmoni), non si sono riscontrate differenze significative in termini di diagnosi (sottogruppo di PAH di Gruppo 1) e parametri ecocardiografici tra coloro in cui l'evento si è verificato e coloro in cui non si è verificato. Per quanto riguarda i parametri emodinamici, i pazienti in cui l'evento avverso si è verificato presentavano valori di PVR significativamente maggiori rispetto a coloro in cui non si è verificato [9.3 (7.1-14.4) versus 6.6 (4.1-8.0) UW, $p=0.014$].

Nella figura 36 vengono valutate la distribuzione di PVR, espresse in WU, nei pazienti deceduti e/o trapiantati rispetto ai non trapiantati e/o vivi. Alla regressione di Cox, il valore di PVR come variabile continua è risultato un determinante di outcome di interesse [HR 1.091, IC 95% 1.017-1.172, $p=0.016$] anche dopo correzione per l'età alla diagnosi [HR 1.096, IC 95% 1.018-1.179, $p=0.015$].

Utilizzando le coordinate della curva ROC, è stato derivato un cutoff di 7.3 UW sulla base del quale sono state costruite le curve di Kaplan Meier riportate in figura 37 in cui si può apprezzare una sopravvivenza significativamente peggiore nei pazienti con PVR superiori al cutoff (log rank 0.006). La sopravvivenza cumulativa a 60 mesi dei pazienti con PVR maggiore di 7,3 WU (curva rossa) è circa del 50%, mentre quella dei pazienti con PVR minore di 7,3 WU è poco inferiore del 90%. La presenza di $PVR > 7.3$ UW è risultata un determinante di outcome di interesse anche quando corretto per età alla diagnosi [HR 5.6, IC 95% 1.5-21.1, $p=0.010$].

CAPITOLO 4. RISULTATI

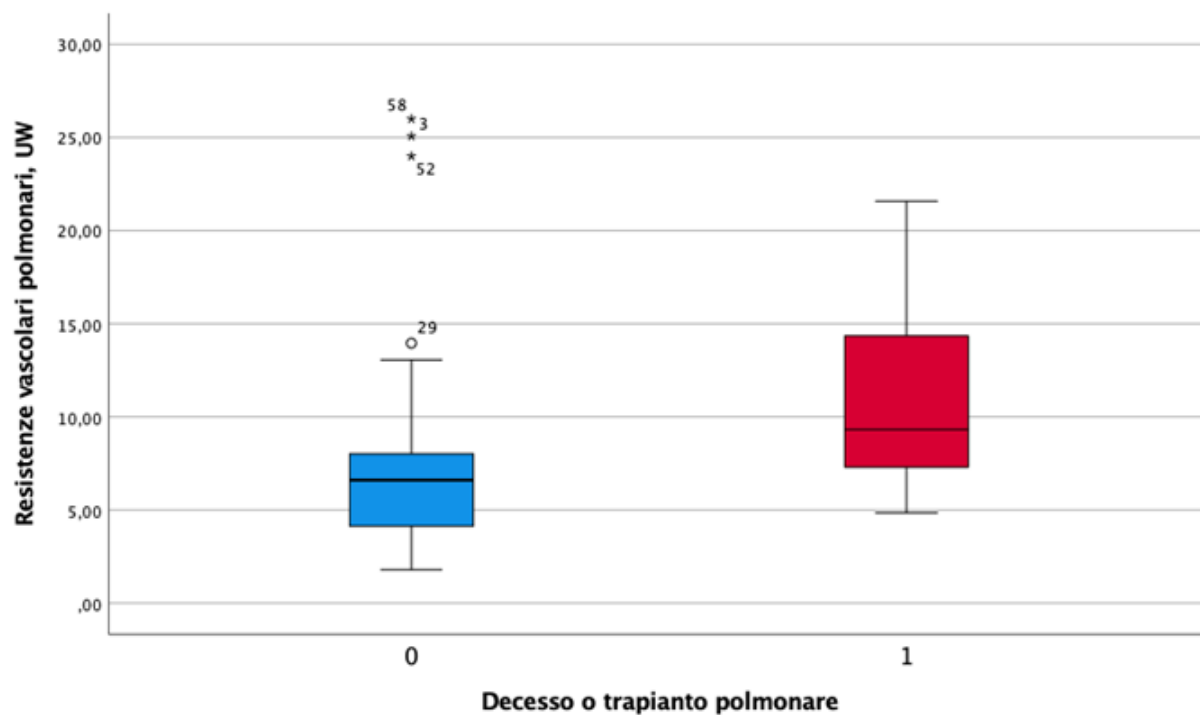


Figura 36: Distribuzione della PVR nei pazienti deceduti e/o trapiantati rispetto ai non trapiantati e/o vivi

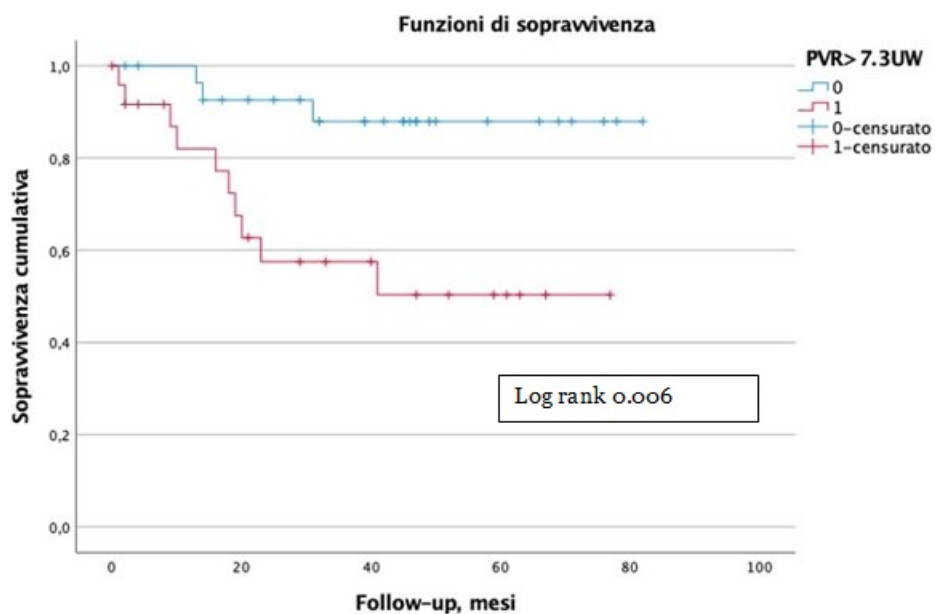


Figura 37: Curve di kaplan-meier dei pazienti con PVR minore di 7,3 WU (curva blu) e maggiore di 7,3 WU (curva rossa)

4.3 Confronto dei risultati della banca dati di Padova con quelli dei database europei

Le banche dati tenute in considerazione nel confronto con i dati ricavati dal database di Padova sono cinque: il database francese[26], il database spagnolo[8], il database Latvian[58], il database Giessen[17] ed il database COMPERA[23].

La numerosità dei casi di PAH dei vari database è pari a 866 soggetti nel database spagnolo[8], 1283 nel database COMPERA[23], 674 nel database francese[26], 685 per il database Giessen[17] e 130 nel database Latvian[58]. Il database Latvian[58] ed il database spagnolo[8] oltre a pazienti con PAH presentano anche pazienti con CTEPH, rispettivamente 44 e 162, che soddisfano gli stessi criteri emodinamici di inclusione nello studio. Ad ogni modo i pazienti con PAH rappresentano in ambedue le banche dati la maggioranza dei casi, con il 75% dei casi nel database Latvian[58] ed l'84% dei casi nel database spagnolo[8].

4.3.1 Confronto delle caratteristiche generali e dei fattori di rischio al momento della diagnosi

Nei database europei, come in quello di Padova, la popolazione è rappresentata nella maggioranza dal sesso femminile, con percentuali del 71% del database spagnolo[8], del 65% del database francese[26], del 64% nel database COMPERA[23], del 55% nel database Giessen[17] e del 73% del database Latvian[58]. L'età media alla diagnosi è variabile: 59 anni del database Giessen[17] e del database Latvian[58], 50 anni del database francese[26], 45 del database spagnolo[8] e 64 del database COMPERA[23].

Database	Età (anni)	Sesso femminile (%)
Padova	63	78
Latvian[58]	59	73
Spagnolo[8]	45	71
Francese[26]	50	65
COMPERA[23]	64	64
Giessen[17]	59	55

Tabella IX: Confronto di età e sesso tra i database europei e quello di Padova

4.3.2 Confronto dei sottogruppi di PAH alla diagnosi

Il sottogruppo di PAH prevalente in tutti i database fa capo alla IPAH, in particolare con il 36% del database spagnolo[8], 39% del database francese[26], 41% del database Latvian[58], 43% del database Giessen[17], fino al 67% nel database COMPERA[23]. Il secondo sottogruppo più presente è quello della PAH associata a patologie del connettivo, che registra percentuali del 18% nel database spagnolo[8] e nel database Latvian[58], del 21% nel database Giessen[17], del 15% nel database francese[26] e 22% nel database COMPERA[23].

Database	Diagnosi PAH (% sul totale)	Diagnosi di IPAH (% sul totale di PAH)	Diagnosi di CTD-PAH (% sul totale di PAH)
Padova	66	15	45
Latvian[58]	75	41	18
Spagnolo[8]	84	36	18
Francese[26]	100	39	15
COMPERA[23]	100	67	22
Giessen[17]	33	43	21

Tabella X: Confronto dei sottogruppi di PAH alla diagnosi tra i database europei e quello di Padova

4.3.3 Confronto di classi funzionali, 6MWT e BNP alla diagnosi

La WHO-FC è stata indagata valutando le percentuali rispetto al totale delle classi funzionali I-II, III e IV.

Il database Latvian[58] riporta il 26% dei pazienti in classe I o II, il 65% dei pazienti in classe III ed il 7% dei pazienti in classe IV. Il database spagnolo [8] riporta il 31% dei pazienti in classe I o II, il 58% dei pazienti in classe III e l'11% dei pazienti in classe IV. Il database francese [26] riporta il 25% dei pazienti in classe I o II, il 63% dei pazienti in classe III ed il 12% dei pazienti in classe IV. Il database COMPERA [23] riporta l'11% dei pazienti in classe I o II, il 70% dei pazienti in classe III ed il 15% dei pazienti in classe IV. Il database Giessen riporta il 19% dei pazienti in classe I o II, il 59% dei pazienti in classe III ed il 22% dei pazienti in classe IV.

Per quanto riguarda il 6MWD, i risultati riportati sono i seguenti: 325 metri per il database Giessen[17], 363 per il database spagnolo[8], 298 per il database

COMPERA[23], 329 per il database francese[26] e 322 per il database Latvian[58].

L'analisi del BNP è stata indagata solo in due raccolte dati, ovvero il database Latvian[58] ed il database COMPERA[23], riportando valori medi tra tutti i pazienti disponibili rispettivamente di 204 ng/L e 236 ng/L

Database	WHO-FC (% I-II/III/IV)	BNP (ng/L)	6MWT (metri)
Padova	64/28/5	-	-
Latvian[58]	26/65/7	204	322
Spagnolo[8]	31/58/11	-	363
Francese[26]	25/63/12	-	329
COMPERA[23]	11/70/15	236	298
Giessen[17]	19/59/22	-	325

Tabella XI: Confronto della classe funzionale, 6MWD e BNP alla diagnosi

4.3.4 Confronto dei parametri emodinamici all'RHC alla diagnosi

I parametri riportati al cateterismo cardiaco destro nel database europei sono i seguenti: il database Latvian [58] riporta RAP media di 11 mmHg, PAPm media di 49 mmHg, PAWP media di 12 mmHg, PVR media di 8 WU e IC medio di 2,5 L/min/m²; il database spagnolo[8] riporta RAP media di 9 mmHg, PAPm media di 54 mmHg, PVR media di 12 WU e IC medio di 2,3 L/min/m² (il database spagnolo non presenta valori di PAWP, poiché pazienti con valori superiori a 15 mmHg erano già stati rimossi dalla coorte in analisi all'inizio dello studio); il database francese[26] riporta RAP media di 8 mmHg, PAPm media di 55 mmHg, PAWP media di 8 mmHg, PVR media di 11 WU e IC medio di 2,5 L/min/m²; il database COMPERA[23] riporta RAP media di 8 mmHg, PAPm media di 45 mmHg, PAWP media di 9 mmHg, PVR media di 9,8 WU e IC medio di 2,3 L/min/m²; il database Giessen[17] riporta RAP media di 8 mmHg, PAPm media di 51 mmHg, PAWP media di 8 mmHg, PVR media di 10,5 WU e IC medio di 2,3 L/min/m².

Database	RAP (mmHg)	PAPm (mmHg)	PAWP (mmHg)	PVR (WU)	IC (L/min/m ²)
Padova	5	46	10	7	2.57
Latvian[58]	11	49	12	8	2.5
Spagnolo[8]	9	54	-	12	2.3
Francese[26]	8	55	8	11	2.5
COMPERA[23]	8	45	9	9.8	2.3
Giessen[17]	8	51	8	10.5	2.3

Tabella XII: Confronto dei valori al cateterismo: medie dei parametri dei database europei e mediane di quelli registrati nel database di Padova

4.3.5 Confronto della terapia specifica per PAH impostata alla diagnosi

La valutazione della terapia specifica per PAH al momento della diagnosi è stata effettuata in tre banche dati, il database Giessen[17], il database COMPERA[23] ed il database Latvian[58]. I risultati per quanto riguarda il database Giessen riportano il 72% dei pazienti in monoterapia, il 15% dei pazienti in duplice terapia, il 2% dei pazienti in triplice terapia, mentre l'11% non è stato trattato con terapie specifiche. Nel database COMPERA invece presenta l'81% dei pazienti in monoterapia ed il restante 19% in terapie di combinazione, non specificando se duplice o triplice terapia. Il database Latvian presenta al momento della diagnosi di PAH il 100% dei pazienti in monoterapia, quindi nessun paziente ha ricevuto terapie di combinazione o terapie a base di prostaciclina.

Database	Monoterapia (%)	Terapia di combinazione (% duplice e triplice terapia)	Nessuna terapia specifica (%)
Padova	62	23 (20, 3)	15
Giessen[17]	72	17 (15, 2)	11
COMPERA[23]	81	19	0
Latvian[58]	100	0	0

Tabella XIII: Confronto delle modalità terapeutiche al momento della diagnosi tra il database di Padova ed i database Giessen, COMPERA e Latvian

I farmaci specifici utilizzati sia in monoterapia che nella duplice e triplice terapia sono stati indagati in maniera analoga alla banca dati di Padova anche nel database COMPERA[23], con i seguenti risultati: il 4% dei pazienti assumeva CCBs, il 55% dei pazienti assumeva ERA, il 75% dei pazienti assumeva PDE-

5i oppure Riociguat ed il 5% assumeva PCA. Per quanto riguarda invece il database Latvian[58], quest'ultimo riporta il 71% dei pazienti in terapia con CCBs (Sildenafil) ed il 28% in terapia con ERA (18% in Bosentan ed il 10% in Ambrisentan).

Database	ERA (%)	CCBs (%)	PDE5i- Riociguat (%)	PCA (%)	Selexipag (%)
Padova	55	15	27	-	3
COMPERA[23]	55	4	75	5	-
Latvian[58]	28	71	-	-	-

Tabella XIV: Confronto dei farmaci utilizzati nella terapia al momento della diagnosi tra il database di Padova ed i database COMPERA e Latvian

4.3.6 Confronto tra dati di mortalità e sopravvivenza e periodo di follow up medio

La sopravvivenza ad 1 anno è pari all'88% nel database Latvian[58], nel database francese[26] e nel database Giessen[17] e pari all'86% nel database spagnolo[8].

La sopravvivenza a 3 anni è stata indagata nel database spagnolo[8], in cui è pari al 75%, nel database Giessen[17], in cui è pari al 72% e nel database Latvian[58], in cui è pari al 73%.

Il database COMPERA[23] ha invece analizzato dati di sopravvivenza più a lungo termine: la sopravvivenza a 5 anni riportata è infatti pari al 69%, comparabile con quella riportata dal database Giessen pari al 59%.

Database	Sopravvivenza ad 1 anno (%)	Sopravvivenza a 3 anni (%)	Sopravvivenza a 5 anni (%)
Latvian	88	73	58
Spagnolo	86	75	-
Francese	88	-	-
COMPERA	-	-	69
Giessen	88	72	59

Tabella XV: Confronto delle sopravvivenze a 1, 3 e 5 anni tra i database europei

DISCUSSIONE

L'Azienda Ospedale-Università di Padova rappresenta un centro di riferimento di terzo livello per quanto riguarda lo studio e la gestione dell'ipertensione polmonare, con particolare riferimento alla PAH (gruppo 1). Quest'ultima è, infatti, una patologia rara che necessita di gestione clinica e terapeutica dedicata e ultraspecialistica[24]. Abbiamo condotto tale studio retrospettivo con lo scopo di evidenziare le caratteristiche cliniche e strumentali dei pazienti afferenti al nostro ambulatorio, nonché analizzare i dati relativi alla sopravvivenza e ad eventuali determinanti di outcome peggiore. Successivamente, è stato condotto un confronto sistematico dei dati riguardanti la PAH tra il database padovano ed i maggiori database europei.

5.1 Caratteristiche generali e comorbidità alla diagnosi

In riferimento alla tabella I, abbiamo confermato anche nella nostra popolazione che il sesso femminile è preponderante nei pazienti con PAH[14] e che l'età media alla diagnosi è intorno ai 60 anni. Le comorbidità più frequentemente rilevate al momento della diagnosi fanno capo all'ipertensione arteriosa e la dislipidemia, registrate rispettivamente nel 34% e 26% dei pazienti; le comorbidità meno osservate invece fanno capo alla vasculopatia cerebrale e la coronaropatia.

Confrontando i dati raccolti con quelli delle banche dati europee, è possibile evincere dalla tabella IX che anche nei database europei[8][26][58][23][17], come in quello di Padova, la popolazione è rappresentata nella maggioranza dal sesso femminile, mentre l'età media alla diagnosi è medio-avanzata.

Tale analisi permette di confermare che l'ipertensione polmonare, soprattutto la PAH, si sviluppi in maniera età-dipendente e che il sesso femminile sia quello maggiormente colpito.[14]

5.2 Sottogruppi di PAH

Per quanto concerne i sottogruppi di PAH, i nostri dati mostrano come la forma più frequente tra i nostri pazienti sia quella di ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del connettivo, in circa il 45% dei pazienti analizzati. I secondi sottogruppi più rappresentati sono invece la IPAH e quella associata ad ipertensione portale, entrambe presenti in circa il 15% dei pazienti. Considerando i database europei, in riferimento alla tabella X, il sottogruppo di PAH prevalente in tutti i database fa capo alla IPAH, mentre il secondo sottogruppo più presente è quello della PAH associata a patologie del connettivo[58][17][8][26][23]. Per quanto riguarda il database di Padova i sottogruppi presentano distribuzioni differenti rispetto ai database europei, con una decisa maggioranza di casi di PAH legata a patologie del connettivo.

Tale differenza può essere spiegata in molti modi, per esempio considerando sia possibili bias di selezione tra i diversi centri oppure differenze vere e proprie nell'epidemiologia dei casi. Inoltre, la maggior parte dei database europei presi in considerazione nello studio non sono recenti (il più attuale è il database Latvian[58] del 2018), e la differente distribuzione delle tipologie di pAH potrebbe anche essere correlata a un affinamento del processo diagnostico. Inoltre, è importante tenere in considerazione l'approccio multidisciplinare adottato nel contesto padovano verso tali pazienti. Soggetti con malattie del connettivo con sospetto di PAH, specialmente coloro con sclerosi sistemica, vengono inviati ad ulteriore valutazione all'ambulatorio cardio-reumatologico, in modo da permettere un'analisi completa della condizione clinica generale del soggetto e permettere diagnosi precoci, come peraltro consigliato dalle nuove linee guida ESC/EUR 2022[24].

5.3 Stratificazione del rischio dei pazienti con PAH

La classificazione funzionale secondo le classi WHO-FC è, come già accennato, fondamentale sia alla prima visita sia nel follow-up per la stratificazione prognostica, poiché rispecchia la capacità funzionale e la qualità di vita del paziente[14]. I pazienti dello studio padovano, come riportato nella tabella IV, nella maggior parte dei casi osservati sono in classe I o II. Nella valutazione di BNP e NT-proBNP la maggior parte dei pazienti osservati presentava valori elevati, oltre i 300 ng/L di BNP ed oltre 1400 ng/L di NT-proBNP, anche se questi dati sono presenti in una minoranza dei pazienti (introducendo un bias di selezione per il dosaggio di questi marcatori). Per quanto riguarda invece la distanza percorsa al

6MWT, la maggior parte dei pazienti è in classe di rischio intermedia, con una distanza percorsa tra 165 e 440 metri.

I database europei riportano in generale valori con WHO-FC maggiori rispetto al database di Padova, come visibile in tabella XI. Prendendo per esempio il database Latvian[58], che sia per numerosità campionaria che per attualità è quello maggiormente comparabile con il database di Padova, la maggior parte dei pazienti in classe III, mentre quello padovano i classe I e II. La differenza principale presente tra il database padovano e i database europei[58][17][8][26][23] nella valutazione della WHO-FC risiede quindi tra le classi I-II e III, che, tuttavia, dal punto di vista del paziente, rappresenta un grosso cambiamento nello stile e, soprattutto, nella qualità di vita. Questo dato potrebbe essere spiegato dal fatto che al nostro ambulatorio afferiscono anche pazienti con patologia reumatologica in fase di screening, perciò in uno stadio più precoce della malattia.

Per quanto riguarda il 6MWT e la valutazione del BNP, gli approcci utilizzati nelle raccolte dati europee sono diversi da quello di Padova, in cui, invece che calcolare la media dei valori è stato deciso di dividere i pazienti in classi e verificare la numerosità di ogni classe. Ad ogni modo le medie rilevate nei database europei[58][17][23][8][26] rientrano nell'intervallo maggiormente rappresentato nel database padovano, sia per quanto riguarda il 6MWT, sia per i valori di BNP.

5.4 Parametri ecocardiografici ed emodinamici alla diagnosi

I dati rilevati all'ecocardiografia riportano parametri del cuore sinistro nella norma, con FE conservata[34]; per quanto riguarda il cuore di destra invece la mediana dei valori dell'area dell'atrio destro risulta elevata, mentre l'appiattimento del setto interventricolare, segno specifico di ipertensione polmonare [24] è stato rilevato in circa il 43% dei pazienti. Per valutare la funzione sistolica del ventricolo destro sono stati analizzati i valori di TAPSE e FAC: benché sia presente un valore medio di TAPSE pari a 19 mm, e quindi in range di normalità, i valori medi di FAC mediana rilevati sono risultati sotto il limite minimo del 35%[34]. La PAPs stimata all'ecocardiografia risulta elevata, con una mediana di 54 mmHg, mentre il diametro medio dell'arteria polmonare è ai limiti superiori di norma.[34]. Il versamento pericardico, segno di congestione sistemica, è stato rilevato in circa il 22% dei pazienti al momento della diagnosi.

I dati rilevati al cateterismo cardiaco destro nella coorte di studio padovana riportano che nei pazienti con PAH, in generale, si riscontra un aumento della PAPm, con una mediana pari a 46 mmHg, e PAWP sotto il limite indicato dalle linee guida [14], quindi coerente con la diagnosi di PAH come patologia a genesi prettamente precapillare. La RAP è lievemente elevata rispetto al normale, mentre il parametro PVR presenta valori ben oltre i 2 WU indicati nelle nuove linee guida 2022[24] e quindi compatibile con la diagnosi di PAH.

I parametri emodinamici alla diagnosi rilevati nei database europei, riportati in tabella XII, sono relativamente comparabili e rispecchiano l'andamento della patologia stessa. I valori medi di PAPm alla diagnosi di PAH sono molto simili tra loro, con un valore minimo registrato nel database Latvian[58], pari a 49 mmHg, e un valore massimo rilevato nel database francese[26], pari a 55 mmHg. I dati di PAPm registrati al cateterismo tra il database di Padova e quelli europei sono simili, di conseguenza tale valore sembra non risentire della differenza di numerosità campionaria e di sottogruppo tra le varie raccolte.

La PAWP è inferiore a 15 mmHg in tutti i database da criteri di inclusione, dato che se fosse aumentata farebbe propendere più verso una diagnosi di ipertensione polmonare di tipo post-capillare piuttosto che precapillare, come nel caso della PAH. I valori medi di PVR sono oltre i 2 WU in tutti i database, in particolare nel registro Giessen[17] che riporta una media pari a 10,5 WU.

5.5 Terapia specifica per PAH

La terapia specifica per la PAH mira a raggiungere e mantenere una buona qualità di vita ed un profilo di rischio medio-basso. Nei pazienti del database padovano, l'approccio terapeutico maggiormente utilizzato, soprattutto alla diagnosi, è la monoterapia e particolarmente l'utilizzo di farmaci come ERA e PDE-5i. La terapia di combinazione alla diagnosi è utilizzata nel 23% dei pazienti, ma sale al 33% all'ultima visita disponibile; la combinazione specifica di farmaci utilizzata è soprattutto ERA + PDE-5i: tale coppia di farmaci, anche come terapia iniziale della PAH, è fortemente raccomandata [24] nei pazienti senza altre comorbidità cardiovascolari. Anche la percentuale di pazienti in triplice terapia di combinazione è risultata in aumento durante il follow-up. A sostegno di tale tesi, uno studio di GALIÈ, Nazzareno, et al [15] ha dimostrato una diminuzione degli eventi legati a scompenso cardiaco nei pazienti con ipertensione polmonare

trattati con ambrisentan associato a tadalafil, piuttosto che con l'utilizzo degli stessi in monoterapia.

La valutazione della terapia specifica per PAH al momento della diagnosi è stata effettuata in tre raccolte: il database Giessen[17], il database COMPERA[23] ed il database Latvian[58].

Ciò che più risalta dalla tabella XIII è che la monoterapia rappresenta ancora la scelta di trattamento più utilizzata, per quanto sia nelle linee guida del 2015[14] che in quelle del 2022[24] venga supportato l'utilizzo delle terapie di combinazione. Questa evidenza può essere spiegata in parte dall'età media dei pazienti, per la maggior parte anziani, in cui è stato probabilmente scelto di mantenere la monoterapia per evitare effetti collaterali ed aumentare la compliance; infatti, in questa tipologia di pazienti, si consiglia comunque di iniziare con una terapia singola, per rivalutare il paziente in breve tempo e valutare se l'effetto del singolo farmaco è sufficiente o meno. Detto ciò, è comunque evidenziabile il maggiore utilizzo delle terapie di combinazione nell'ambito padovano rispetto ai database COMPERA[23], Latvian[58] e Giessen[17], in cui tuttavia l'arruolamento dei pazienti è iniziato rispettivamente nel 2009, nel 2007 e nel 2008, periodo in cui le evidenze a favore della terapia di combinazione up front erano più deboli.

Il maggiore utilizzo di terapie di combinazione, in relazione anche alla maggiore attualità del database padovano rispetto a quelli europei analizzati, può essere giustificato con l'introduzione di nuovi farmaci o di nuove tipologie di somministrazione[14], come il Treprostinil ed il Selexipag, che vanno ad agire sulla via della prostaciclina, ma che sono somministrabili per via inalatoria, transdermica ed orale e non soltanto per via endovenosa. In questo modo il paziente può essere quindi trattato con farmaci molto efficaci, ma senza il bisogno di accessi venosi.

Per quanto riguarda invece i farmaci specifici per PAH utilizzati al momento della diagnosi (tabella XIV), rispetto al database COMPERA[23], il database padovano, a fronte di un uguale utilizzo di ERA, presenta un maggiore utilizzo di CCBs e l'utilizzo di Selexipag, farmaco invece non indagato nel database COMPERA[23].

5.6 Dati di outcome

I tassi di sopravvivenza hanno riportato in generale dati molto simili tra i vari database. Nel periodo di follow up i pazienti deceduti/sottoposti a trapianto

sono pari a 21 (28%); considerando la mediana del periodo di follow up di 33 mesi, i valori riscontrati nel database padovano sono comparabili con i dati di sopravvivenza a 3 anni rilevati nei database Latvian [58], spagnolo[8] e Giessen [17] (tabella XV).

In figura 36 è riportata la distribuzione della PVR in base alla presenza o assenza dell'outcome di interesse. A questo livello sono evidenziabili differenze statisticamente rilevanti tra le due classi di pazienti, a maggior ragione se si fa riferimento alle curve di Kaplan-Meier riportate in figura 37, in cui i pazienti con PVR maggiore di 7,3 WU presentano sopravvivenze cumulative minori. Alla regressione logistica, il valore di resistenze sopra il cutoff scelto è risultato determinante di mortalità anche dopo correzione per età.

Tali valori rinforzano il ruolo prognostico della PVR nei pazienti con ipertensione polmonare e soprattutto in pazienti con PAH. Recenti studi di Maron et al.[38] a riguardo hanno dimostrato una simile associazione tra PVR e sopravvivenza cumulativa nei pazienti con PAPm maggiore di 19 mmHg e PCWP minore di 15 mmHg; in particolare, all'aumento della PVR, è stato osservato un aumento dei ricoveri per scompenso cardiaco e della mortalità.

5.7 Limiti dello studio

Lo studio analizzato nella presente tesi mostra alcuni limiti da tenere necessariamente in considerazione nell'analisi finale e nella discussione dei risultati ottenuti.

In primo luogo, tale studio ha previsto una ricerca ed un'analisi retrospettiva dei dati. La qualità delle informazioni raccolte dipende, quindi, strettamente dalla loro disponibilità e completezza nel programma informatico e nelle cartelle cliniche. Nel caso specifico, i dati raccolti sono parzialmente discontinui, specialmente riguardo il cateterismo. Alcuni pazienti in analisi hanno infatti effettuato il cateterismo cardiaco destro e/o l'ecocardiografia al di fuori dell'Azienda Ospedale-Università di Padova; in tali contesti non è stato possibile reperire i referti completi dei dati, perciò, si è fatto riferimento ai soli referti effettuati all'interno dell'Azienda Ospedale-Università di Padova. Soprattutto per quanto riguarda i cateterismi, in alcuni pazienti questa procedura è stata ripetuta durante il follow-up ma, per la discontinuità dei dati e le differenze temporali, si è preferito tenere

in considerazione solo gli esami eseguiti alla diagnosi.

In secondo luogo, come già detto, il database di Padova contiene dati al momento della diagnosi di PH e nei successivi anni di follow up (in particolare ad 1 anno, a 3 anni ed a 5 anni dalla data di diagnosi); tuttavia per la presente tesi sono stati tenuti in considerazione solo i dati registrati al momento della prima visita, poiché i dati ulteriormente inseriti sono risultati troppo discontinui. Ciò ha quindi limitato l'utilizzo dell'intero database per il confronto con le altre raccolte dati europee. Ad ogni modo, questo database retrospettivo rappresenta la base per poter condurre, in futuro, una raccolta dati prospettica e puntuale per permettere ulteriori analisi dati e confronti.

In terzo luogo, lo studio retrospettivo ha limitato la comparazione dei pazienti in molti contesti, primo fra tutti la valutazione della sopravvivenza e mortalità della coorte in studio. Molti pazienti, infatti, al momento della registrazione erano già deceduti e presentavano una data di diagnosi di ipertensione polmonare ai limiti del periodo di analisi, rendendo difficile il confronto con i pazienti con diagnosi più recente. Questi ultimi, infatti, oltre a presentare dati più completi al follow up, sono stati trattati diversamente, alla luce delle nuove indicazioni terapeutiche riguardo ipertensione polmonare e scompenso cardiaco.

A tal riguardo, sarà importante impostare un progetto di studio prospettico a partire dal nuovo database, in modo da avere dati di mortalità e sopravvivenza con periodi di follow-up precisi e dati laboratoristici e strumentali raccolti al momento della visita di follow-up ambulatoriale.

Infine, i pazienti con PH di Gruppo 3-4-5 non sono stati inclusi in questa analisi, anche per il loro numero esiguo. Saranno necessari ulteriori studi e registri che si concentrino su tali sottogruppi.

Conclusioni

L'ipertensione arteriosa polmonare è una patologia rara ed a prognosi spesso infausta, poiché coinvolge sia il distretto polmonare che quello cardiaco ed è frequentemente secondaria ad altre patologie di rilievo.

Nella presente tesi sono stati valutati retrospettivamente i dati dei pazienti valutati presso l'Ambulatorio Specialistico di Ipertensione Polmonare della UOC di Cardiologia dell'Azienda Ospedale-Università di Padova in un periodo di 7 anni; tali soggetti sono stati analizzati sotto il punto di vista demografico, diagnostico, strumentale, terapeutico e di sopravvivenza. La maggior parte dei pazienti esaminati presenta una diagnosi di ipertensione polmonare di gruppo 1, ovvero ipertensione arteriosa polmonare; in particolare la forma prevalente rilevata all'interno di tale gruppo è la PAH associata a malattie del connettivo. Tale forma è una delle più complesse, poiché maggiormente associata allo sviluppo di complicanze sistemiche e potenzialmente a genesi anche multifattoriale, per la concomitante presenza, ad esempio, di malattie polmonari interstiziali o del cuore sinistro.

Il database redatto ha inoltre permesso di confrontare i dati raccolti riguardo l'ipertensione arteriosa polmonare nel contesto padovano con quelli presenti in altri database europei e di valutarne le principali differenze. I dati emodinamici ed ecocardiografici sono comparabili tra i dati di Padova e quelli dei registri europei. È emersa una differenza importante nella frequenza di PAH associata a patologie del connettivo, maggiore nel database padovano rispetto a tutti gli altri database europei, in cui la maggioranza dei pazienti è affetta da IPAH. Le spiegazioni di tale differenza possono comprendere bias diagnostici o differenze epidemiologiche, ma soprattutto è necessario tenere in considerazione l'approccio multidisciplinare a tali pazienti nell'ambito padovano, dove esiste un ambulatorio Cardio-Reumatologico dedicato.

In ultima analisi, l'approccio terapeutico con terapie di combinazione (duplice e triplice terapia vasodilatatoria) è risultato più frequente nei nostri pazienti

CAPITOLO 6. CONCLUSIONI

rispetto ad altri database analizzati, sia per quanto riguarda il trattamento impostato al momento della diagnosi, che quello rilevato all'ultima visita registrata in database. Questo può essere in prima istanza riconducibile all'aggiornamento delle Linee Guida e alle nuove possibilità terapeutiche di cui i nostri pazienti stanno recentemente usufruendo; i database utilizzati per confronto sono stati infatti redatti meno recentemente. Ciò permette di sottolineare come il trattamento dei pazienti presso il nostro centro sia attuale e in linea con le raccomandazioni recenti. Le ultime raccomandazioni ESC/ERS 2022[24] rafforzano l'indicazione della terapia di combinazione anche al momento della diagnosi, a fronte di un approccio iniziale in monoterapia sempre meno consigliato nei pazienti con PAH. Pertanto, sarà interessante analizzare ulteriori dati prospettici in relazione a queste nuove indicazioni. Infine, la sopravvivenza dei nostri pazienti è risultata simile a quella dei database europei analizzati e tra i determinanti di un outcome peggiore è emerso principalmente il ruolo delle resistenze vascolari polmonari, sia come valore continuo sia utilizzando un cutoff popolazione-specifico derivato dai nostri dati.

Studi prospettici e sistematici permetteranno di analizzare il ruolo prognostico di ulteriori variabili anche in relazione alla diversa diagnosi di partenza e al profilo terapeutico.

Bibliografia

- [1] David B Badesch et al. «Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial». In: *Annals of internal medicine* 132.6 (2000), pp. 425–434.
- [2] David B Badesch et al. «Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial». In: *Annals of internal medicine* 132.6 (2000), pp. 425–434.
- [3] David B Badesch et al. «Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension». In: *Journal of the American College of Cardiology* 54.1_Supplement_S (2009), S55–S66.
- [4] Cliff K Choong et al. «Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience». In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 129.3 (2005), pp. 661–669.
- [5] Jason D Christie et al. «The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult lung and heart-lung transplant report—2011». In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 30.10 (2011), pp. 1104–1122.
- [6] Vincent Cottin et al. «Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity». In: *European Respiratory Journal* 26.4 (2005), pp. 586–593.
- [7] Alexander G Duarte et al. «Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience». In: *Chest* 143.5 (2013), pp. 1330–1336.
- [8] Pilar Escribano-Subias et al. «Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry». In: *European Respiratory Journal* 40.3 (2012), pp. 596–603.

BIBLIOGRAFIA

- [9] Adaani Frost et al. «Diagnosis of pulmonary hypertension». In: *European Respiratory Journal* 53.1 (2019).
- [10] VALENTIN Fuster et al. «Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis.» In: *Circulation* 70.4 (1984), pp. 580–587.
- [11] Sean Gaine et al. «Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension». In: *European Respiratory Journal* 50.2 (2017).
- [12] Nazzareno Galiè 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)». In: *European heart journal* 30.20 (2009), pp. 2493–2537.
- [13] Nazzareno Galiè, Alessandra Manes e Angelo Branzi. «Prostanoids for pulmonary arterial hypertension». In: *American Journal of Respiratory Medicine* 2.2 (2003), pp. 123–137.
- [14] Nazzareno Galiè 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)». In: *European heart journal* 37.1 (2016), pp. 67–119.
- [15] Nazzareno Galiè et al. «Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension». In: *New England Journal of Medicine* 373.9 (2015), pp. 834–844.
- [16] Nazzareno Galiè et al. «PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension». In: *European Respiratory Journal* 45.5 (2015), pp. 1314–1322.
- [17] Henning Gall et al. «The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: survival in pulmonary hypertension subgroups». In: *The journal of heart and lung transplantation* 36.9 (2017), pp. 957–967.
- [18] Mohamed A Gashouta, Marc Humbert e Paul M Hassoun. «Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension». In: *La Presse Médicale* 43.10 (2014), e293–e304.

- [19] Hossein-Ardeschir Ghofrani et al. «Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension». In: *New England Journal of Medicine* 369.4 (2013), pp. 319–329.
- [20] Marco Guazzi e Ross Arena. «Pulmonary hypertension with left-sided heart disease». In: *Nature Reviews Cardiology* 7.11 (2010), pp. 648–659.
- [21] Eric Hachulla et al. «Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study». In: *Arthritis & Rheumatism* 52.12 (2005), pp. 3792–3800.
- [22] Paul A Harris et al. «The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners». In: *Journal of biomedical informatics* 95 (2019), p. 103208.
- [23] Marius M Hoeper et al. «Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model». In: *European Respiratory Journal* 50.2 (2017).
- [24] Marc Humbert et al. «2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by 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 for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG).» In: *European Heart Journal* (ago. 2022). ehac237. ISSN: 0195-668X. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237. eprint: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-pdf/doi/10.1093/eurheartj/ehac237/45500976/ehac237.pdf>. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>.
- [25] Marc Humbert et al. «Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry». In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 173.9 (2006), pp. 1023–1030.
- [26] Marc Humbert et al. «Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry». In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 173.9 (2006), pp. 1023–1030.
- [27] Zhi-Cheng Jing et al. «Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension». In: *European Respiratory Journal* 33.6 (2009), pp. 1354–1360.

BIBLIOGRAFIA

- [28] Masaharu Kataoka et al. «Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension». In: *Circulation: cardiovascular interventions* 5.6 (2012), pp. 756–762.
- [29] Kristina Kemp et al. «Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study». In: *The Journal of heart and lung transplantation* 31.2 (2012), pp. 150–158.
- [30] Gabor Kovacs et al. «Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review». In: *European Respiratory Journal* 34.4 (2009), pp. 888–894.
- [31] Gabor Kovacs et al. «Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review». In: *European Respiratory Journal* 39.2 (2012), pp. 319–328.
- [32] Marcin Kurzyna et al. «Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension». In: *Chest* 131.4 (2007), pp. 977–983.
- [33] Irene M Lang et al. «Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding». In: *European Respiratory Journal* 41.2 (2013), pp. 462–468.
- [34] Roberto M Lang et al. «Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging». In: *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 16.3 (2015), pp. 233–271.
- [35] Sylvie Lantuéjoul et al. «Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases». In: *The American journal of surgical pathology* 30.7 (2006), pp. 850–857.
- [36] Michael M Madani et al. «Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution’s experience of more than 2,700 patients». In: *The Annals of thoracic surgery* 94.1 (2012), pp. 97–103.
- [37] Jess Mandel, Eugene J Mark e Charles A Hales. «Pulmonary veno-occlusive disease». In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 162.5 (2000), pp. 1964–1973.

- [38] Bradley A Maron et al. «Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study». In: *The Lancet Respiratory Medicine* 8.9 (2020), pp. 873–884.
- [39] Eckhard Mayer et al. «Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry». In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 141.3 (2011), pp. 702–710.
- [40] Michael D McGoon et al. «Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries». In: *Journal of the American College of Cardiology* 62.25S (2013), pp. D51–D59.
- [41] Vallerie V McLaughlin et al. «Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension». In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 174.11 (2006), pp. 1257–1263.
- [42] Derliz Mereles et al. «Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension». In: *Circulation* 114.14 (2006), pp. 1482–1489.
- [43] David Montani et al. «Pulmonary veno-occlusive disease». In: *European Respiratory Journal* 33.1 (2009), pp. 189–200.
- [44] David Montani et al. «Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology». In: *Medicine* 87.4 (2008), pp. 220–233.
- [45] Karen M Olsson e Xavier Jais. «Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension». In: *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Vol. 34. 05. Thieme Medical Publishers. 2013, pp. 681–688.
- [46] Karen M Olsson et al. «Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA)». In: *Circulation* 129.1 (2014), pp. 57–65.
- [47] AJ Peacock et al. «An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension». In: *European Respiratory Journal* 30.1 (2007), pp. 104–109.
- [48] Vittorio Pengo et al. «Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism». In: *New England Journal of Medicine* 350.22 (2004), pp. 2257–2264.

BIBLIOGRAFIA

- [49] Joanna Pepke-Zaba et al. «Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) results from an international prospective registry». In: *Circulation* 124.18 (2011), pp. 1973–1981.
- [50] Joanna Pepke-Zaba et al. «Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) results from an international prospective registry». In: *Circulation* 124.18 (2011), pp. 1973–1981.
- [51] Joanna Pepke-Zaba et al. «Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy». In: *European Respiratory Journal* 41.4 (2013), pp. 985–990.
- [52] A Rabiller et al. «Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease». In: *European Respiratory Journal* 27.1 (2006), pp. 108–113.
- [53] Lewis J Rubin et al. «Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol) results of a randomized trial». In: *Annals of internal medicine* 112.7 (1990), pp. 485–491.
- [54] G Ruiter et al. «Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension». In: *European Respiratory Journal* 37.6 (2011), pp. 1386–1391.
- [55] Julio Sandoval et al. «Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension: a therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment». In: *Journal of the American College of Cardiology* 32.2 (1998), pp. 297–304.
- [56] Werner Seeger et al. «Pulmonary hypertension in chronic lung diseases». In: *Journal of the American College of Cardiology* 62.25S (2013), pp. D109–D116.
- [57] Olivier Sitbon et al. «Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study». In: *European Respiratory Journal* 43.6 (2014), pp. 1691–1697.
- [58] Andris Skride et al. «Characteristics and survival data from Latvian pulmonary hypertension registry: comparison of prospective pulmonary hypertension registries in Europe». In: *Pulmonary Circulation* 8.3 (2018), pp. 1–9.

- [59] Koichiro Sugimura et al. «Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension». In: *Circulation journal* (2011), pp. 1112131507–1112131507.
- [60] Joern Tongers et al. «Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension». In: *American heart journal* 153.1 (2007), pp. 127–132.
- [61] Yoshiya Toyoda et al. «Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension». In: *The Annals of thoracic surgery* 86.4 (2008), pp. 1116–1122.
- [62] Elbert P Trulock et al. «Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart–lung transplantation report—2007». In: *The Journal of heart and lung transplantation* 26.8 (2007), pp. 782–795.
- [63] Nina Tunariu et al. «Ventilation–perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension». In: *Journal of nuclear medicine* 48.5 (2007), pp. 680–684.
- [64] Jean-Luc Vachiéry et al. «Pulmonary hypertension due to left heart diseases». In: *Journal of the American College of Cardiology* 62.25S (2013), pp. D100–D108.
- [65] Alec Vahanian et al. «Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)». In: *Giornale italiano di cardiologia (2006)* 14.3 (2013), pp. 167–214.
- [66] Emmanuel Weitzenblum et al. «Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease». In: *American Review of Respiratory Disease* 131.4 (1985), pp. 493–498.
- [67] Emmanuel Weitzenblum et al. «Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease». In: *American Review of Respiratory Disease* 131.4 (1985), pp. 493–498.

BIBLIOGRAFIA

- [68] Joanna Żyłkowska et al. «Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension». In: *Chest* 142.6 (2012), pp. 1406–1416.