

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO NEFRO TORACICHE

Ciclo 36

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

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

CONFRONTO DELLE DIFFERENTI STRATEGIE TERAPEUTICHE NEI PAZIENTI
CON CUORE POLMONARE CRONICO TROMBOEMBOLICO

Presentata da: Alessandro De Lorenzis

Coordinatore Dottorato

Niccolò Daddi

Supervisore

Nazzareno Galie`

Esame finale anno 2024

Sommario

1. RIASSUNTO	2
1.1 Background	2
1.2 Scopo dello studio	2
1.3 Materiali e metodi	2
1.4 Risultati	4
1.5 Conclusioni	7
2 INTRODUZIONE	8
2.1 Ipertensione polmonare	8
2.1.1 Definizione	8
2.1.2 Classificazioni	8
2.1.3 Diagnosi	11
2.1.4 Terapia	14
2.2 Cuore polmonare cronico tromboembolico	14
3 STUDIO CLINICO	35
3.1 Background	35
3.2 Scopo dello studio	36
3.3 Materiali e metodi	37
3.4 Analisi statistica	41
3.5 Risultati	42
3.5.1 Caratteristiche della popolazione	42
3.5.2 Efficacia della terapia medica	44
3.5.3 Effetto della PEA	46
3.5.4 Effetto della BPA	49
3.5.5 Confronto in termini di efficacia tra terapia medica, BPA e PEA	49
3.5.6 Sopravvivenza	53
4 DISCUSSIONE	55
5 CONCLUSIONI	58
6 BIBLIOGRAFIA	59

1. RIASSUNTO

1.1 Background

Il cuore polmonare cronico tromboembolico (CTEPH, Chronic ThromboEmbolic Pulmonary Hypertension) è una condizione patologica caratterizzata da ipertensione polmonare pre-capillare, definita da una pressione arteriosa polmonare media (PAPm) ≥ 20 mmHg, una pressione polmonare di incuneamento capillare (PCP) ≤ 15 mmHg e resistenze arteriose polmonari (RAP) ≥ 2 WU, misurate mediante cateterismo cardiaco e dalla concomitante presenza di difetti di perfusione all'interno della circolazione arteriosa polmonare dopo almeno 3 mesi di terapia anticoagulante (per essere distinto da un embolia polmonare subacuta) (1).

Il quadro di strategie terapeutiche attualmente disponibili per la gestione del CTEPH è variegato, l'intervento chirurgico di endoarterectomia polmonare (PEA, Pulmonary endoarterectomy), è potenzialmente curativo e deve essere sempre preso in considerazione come prima scelta. Nei pazienti non candidabili alla chirurgia e in quelli in cui l'intervento chirurgico non ha portato ad una normalizzazione del profilo emodinamico le strategie terapeutiche prevedono la possibilità di una terapia interventistica (BPA, Balloon Pulmonary Angioplasty) nonché la terapia medica specifica per l'ipertensione arteriosa polmonare, eventualmente in associazione.

1.2 Scopo dello studio

Il nostro studio prevede un'accurata analisi delle suddette strategie terapeutiche, con l'obiettivo di:

- 1 Confermare la superiorità del trattamento, sia esso chirurgico, medico o interventistico, rispetto al non trattamento;
- 2 Analizzare e confrontare fra di loro l'efficacia clinica, funzionale ed emodinamica delle diverse strategie terapeutiche;
- 3 Analizzare le curve di sopravvivenza delle diverse strategie terapeutiche.

1.3 Materiali e metodi

Tutti i pazienti con diagnosi di CTEPH afferiti a questo Policlinico entro il 31/08/2022 sono stati sottoposti ad una valutazione seriata, comprendente:

- Valutazione basale (al momento della diagnosi) con esame clinico generale, attribuzione della classe funzionale NYHA/WHO (World Health Organization), valutazione della capacità di esercizio mediante test del cammino dei 6 minuti (6 Minute Walk Distance, 6MWD), esami ematochimici, ECG, TC torace con e senza mezzo di contrasto, angiografia polmonare e valutazione emodinamica, al fine di definire l'eventuale indicazione chirurgica a PEA nei pazienti operabili o a terapia medica/interventistica nei pazienti non operabili o con ipertensione polmonare residua post-PEA ($PAPm \geq 20$ mmHg, $PCP \leq 15$ mmHg e $RAP > 2$ WU).
- Ri-valutazione dei parametri clinici, funzionali ed emodinamici prima e dopo l'applicazione o variazione di qualsiasi strategia terapeutica ritenuta più idonea.

Al fine di confrontare l'efficacia clinica, funzionale ed emodinamica delle diverse strategie terapeutiche (in particolare del primo intervento terapeutico effettuato presso questo centro) abbiamo quindi classificato i pazienti in 5 sottogruppi terapeutici: “nessuna terapia” (None : gruppo storico), “terapia medica specifica (Medical)”, “Terapia medica precedente all'intervento di PEA (med- PEA)”, “Terapia medica precedente all'intervento di BPA (Med-BPA)” e PEA senza terapia medica precedente (PEA).

1.4 Risultati

I pazienti con CTEPH arruolati sono stati in totale 467, e sono stati discussi nell'ambito di un meeting multidisciplinare finalizzato a selezionare la strategia terapeutica più idonea al singolo caso. In particolare, a seguito della discussione collegiale (Tab. 1,2):

- 201 pazienti sono risultati operabili;
- 266 pazienti sono risultati inoperabili di cui:
 - 23 non sottoposti ad alcun trattamento specifico se non di supporto
 - 183 trattati con terapia specifica per la PAH
 - 60 risultati candidati idonei a procedure di tipo interventistico (BPA).

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio dei pazienti con CTEPH

	Totale	Medical	Med_PEA	Med_BPA	PEA	None	p-value
N	467	183	108	60	93	23	
Età alla diagnosi (y)	68 (53-75)	74 (63-80)*±¥	65 (51-71)*	69 (53-74)±	63 (45-71)¥	70 (53-75)	<0.001
Sesso Maschile, n (%)	184 (39.4)	63 (34.4)	46 (42.6)	25 (41.7)	39 (41.9)	11 (47.8)	0.490
6MWD (n) 6MWD (m)	430 383 (280-480)	159 355 (242-442)±¥	107 405 (290-503)	58 416 (346-530)±	84 412 (288-520)¥	22 333 (222-432)	<0.001
WHO-FC, n (%) WHO-FC I-II WHO-FC III WHO-FC IV	465 137 (29.4) 318 (68.4) 10 (2.2)	182 52 (28.6) 128 (70.3) 2 (1.1)	107 36 (33.7) 67 (62.6) 4 (3.7)	60 16 (26.7) 44 (73.3) 0 (0)	93 26 (28.0) 64 (68.8) 3 (3.2)	23 7 (30.4) 15 (65.2) 1 (4.4)	0.615
BNP or NT-proBNP, n (%) - Basso BNP (<50 ng/l) or NT-proBNP (<300 ng/l) - Intermedio BNP (50-300 ng/l) or NT-proBNP (300- 1400 ng/l) - Elevato BNP (>300 ng/l) or NT-proBNP (>1400 ng/l)	239 29 (12.1) 100 (41.8) 110 (46.0)	133 19 (14.3) 46 (34.6) 68 (51.1)	29 3 (10.3) 14 (48.3) 12 (41.4)	44 3 (6.8) 23 (52.3) 18 (40.9)	30 3 (10.0) 16 (53.3) 11 (36.7)	3 1 (33.3) 1 (33.3) 1 (33.3)	0.364
Terapia al Basaline, n (%) - Nessuna - Mono - Duplice - Triplice	467 421 (90.2) 33 (7.0) 12 (2.6) 1 (0.2)	183 164 (89.6) 12 (6.6) 7 (3.8) 0 (0)	108 91 (84.3) 13 (12) 3 (2.8) 1 (0.9)	60 50 (83.4) 8 (13.3) 2 (3.3) 0 (0)	93 / / / /	23 / / / /	0.406
Terapia al termine del follow-up, n (%) - Nessuna - Mono - Duplice - Triplice	467 158 (33.8) 237 (50.8) 64 (13.7) 8 (1.7)	183*¥ 0 139 (76) 36 (19.7) 8 (4.3)	108*□f 61 (56.5) 41 (38) 6 (5.5) 0	60□@ 0 41 (68.3) 19 (31.7) 0	93¥@f 74 (79.6) 16 (17.2) 3 (3.2) 0	23 / / / /	<0.001
Risk stratification, n (%) - Basso - Intemedio - Alto	467 72 (15.4) 304 (65.1) 91 (19.5)	183* 16 (8.7) 122 (66.7) 45 (24.6)	108* 27 (24.8) 64 (59.6) 17 (15.6)	60 10 (16.7) 40 (66.7) 10 (16.6)	93 16 (17.2) 63 (67.7) 14 (15.1)	23 3 (13.0) 15 (65.2) 5 (21.7)	0.027

Legenda. BNP: brain natriuretic peptide; BPA: balloon pulmonary angioplasty; NT-proBNP: N-terminal pro-hormone BNP; PEA: pulmonary endarterectomy; 6MWD: 6-minutes walk distance; WHO-FC: Classe funzionale secondo World Health Organization. *p<0.05 Medical vs Med_PEA, ±p<0.05 Medical vs Med_BPA, ¥p<0.05 Medical vs PEA, □p<0.05 Med_PEA vs Med_BPA, @p<0.05 Med_BPA vs PEA, fp<0.05 Med_PEA vs PEA.

Tabella 2. Caratteristiche emodinamiche dei pazienti con CTEPH

	Tutti	Medical	Med_PEA	Med_BPA	PEA	None	P-value
N	467	183	108	60	93	23	
FC (/min)	80 (70-90)	80 (70-88)	80 (70-90)	75 (69-85)	80 (70-90)	83 (73-91)	0.203
RAP (mmHg)	7 (5-10)	7 (5-10)	7 (5-11)	7 (5-9)	7 (5-11)	6 (4-11)	0.788
mPAP (mmHg)	47 (40-55)	46 (37-54)	48 (42-58)	45 (40-51)	48 (41-55)	45 (37-54)	0.051
PAWP (mmHg)	9 (7-11)	9 (7-11)	9 (7-11)	8 (7-10)	10 (7-11)	9 (7-10)	0.259
PASm(mmHg)	95 (86-105)	96 (86-106)	93 (85-100)	96 (88-108)	96 (88-105)	95 (82-105)	0.172
IC (L/min/m ²)	2.4 (2.0-2.8)	2.3 (2.0-2.8)	2.3 (1.9-2.8)	2.6 (2.2-3.0)	2.4 (2.1-2.9)	2.4 (2.1-3.3)	0.220
PVR (WU)	8.7 (6.1-12.2)	8.4 (6-12.7)	9.0 (6.6-12.4)	8 (5.3-11.5)	9.1 (6.2-12.2)	8 (5.6-11.3)	0.345
SVR (WU)	20.2 (16.5-25.3)	21.5 (16.9-26.7)	20.0 (15.7-24.7)	18.6 (15.7-26.6)	19.8 (16.7-24.0)	19.6 (14.4-24.5)	0.146
SvO ₂ (%)	63 (58.6-68.7)	62.7 (58.6-68.5)±	62.7 (58.6-67.4)□	67.3 (61.5-71.1)±□@	63.8 (56.3-67.8)@	61.8 (52.7-72.5)	0.021
PAC (mL/mmHg)	0.99 (0.71-1.40)	0.96 (0.68-1.45)	0.96 (0.72-1.31)	1.09 (0.76-1.50)	0.99 (0.69-1.42)	1.10 (0.76-1.52)	0.533

Legenda. BPA: balloon pulmonary angioplasty; IC: Indice cardiaco; FC: Frequenza cardiaca; mPAP: Pressione arteriosa polmonare media; PAC: Compliance dell'arteria polmonare; PASm: Pressione arteriosa sistolica media; PAWP: pulmonary artery wedge pressure, pressione incuneamento polmonare; PEA: pulmonary endarterectomy; PVR: Resistenze vascolari polmonari; RAP: Pressione atriale destra; SvO₂: Saturazione dell'ossigeno in arteria polmonare; SVR: Resistenze vascolari sistemiche. ±p<0.05 Medical vs Med_BPA, □p<0.05 Med_PEA vs Med_BPA, @p<0.05 Med_BPA vs PEA.

Per quanto riguarda, la sopravvivenza (calcolata a partire dal cateterismo diagnostico) e considerando come “evento” la mortalità da qualunque causa (Fig. 1) è emersa una superiorità statisticamente significativa:

- del trattamento chirurgico con PEA rispetto al solo trattamento medico (p-value = 0,001);
- del trattamento interventistico con BPA rispetto a quello medico esclusivo (p-value =0.036).

La nostra analisi conferma la superiorità della PEA per i pazienti operabili, in quanto determina un'eccellente sopravvivenza e il maggior miglioramento clinico ed emodinamico rispetto alle altre opzioni terapeutiche, ad eccezione di BPA, rispetto alla quale la PEA sembra avere solo un'emodinamica superiore (Tab. 3).

La BPA si è dimostrata superiore alla sola terapia medica in termini di sopravvivenza confermando che è obbligatorio prendere in considerazione questa opzione per pazienti inoperabili.

La terapia medica da sola si è rivelata l'opzione di trattamento meno vantaggiosa determinando il più basso guadagno di sopravvivenza. Va notato che questi pazienti erano più compromessi dal punto di vista emodinamico e clinico sia a livello basale che dopo il trattamento; e proprio questo peggior livello clinico è uno dei motivi di esclusione dagli altri e più invasivi trattamenti terapeutici.

Infine, abbiamo confermato che i pazienti storici che non sono stati sottoposti ad alcun

treatment have had the worst survival (Figure 2). Therefore, any treatment is still better than no treatment, although there were minor improvements with medical therapy alone.

Figura 1. Confronto tra la sopravvivenza dei pazienti con CTEPH tra terapia medica, terapia chirurgica (PEA/med PEA) e interventistica (MED BPA).

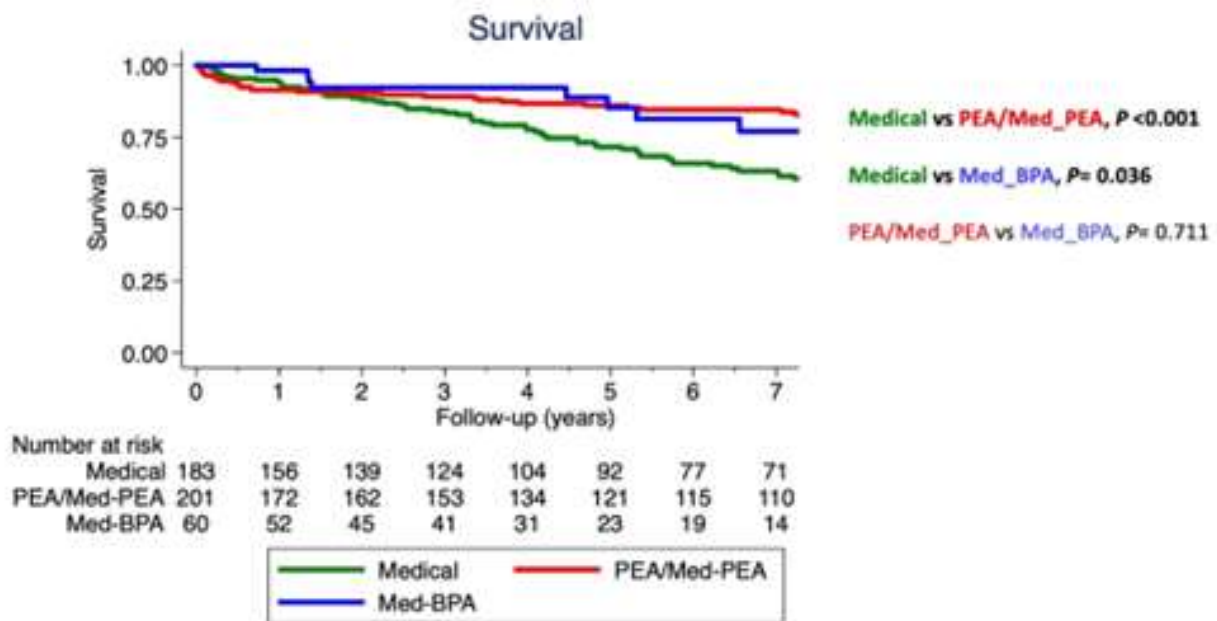


Figura 2. Confronto tra la sopravvivenza dei pazienti con CTEPH tra i 5 gruppi considerati.

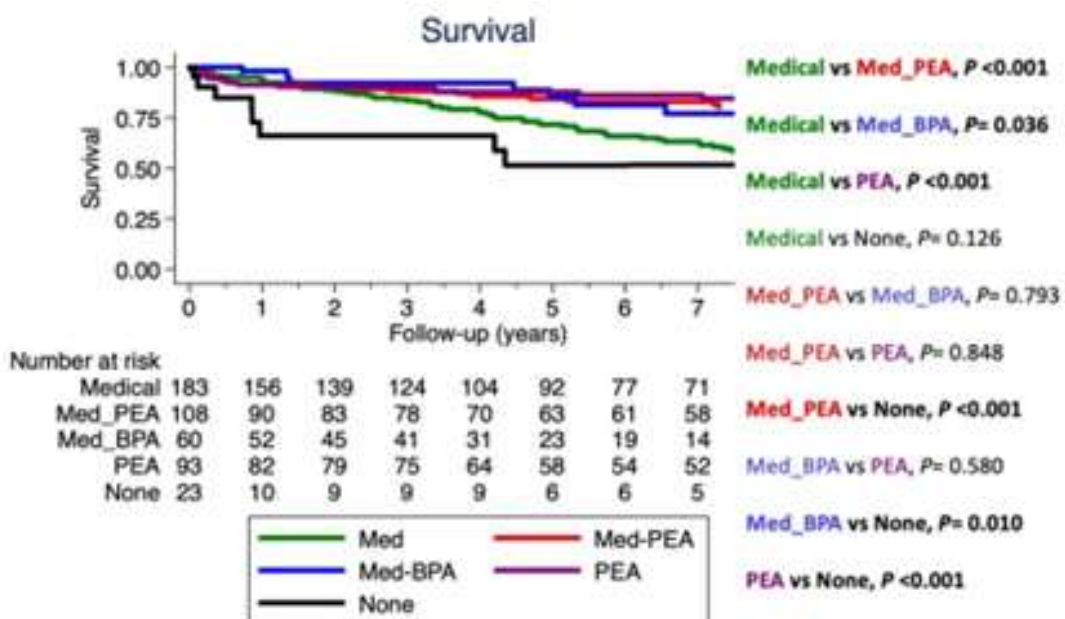


Tabella 3. Confronto tra i cambiamenti clinici ed emodinamici pre e post trattamento.

	Medical	PEA	BPA	p-value
N	301	161	49	
Miglioramento del Rischio, n (%)	142 (47)¥	108 (67)¥	27 (55)	<0.001
Miglioramento WHO-FC, n (%)	171 (57)¥°	146 (91)¥	42 (86)°	<0.001
RAP (mmHg)	0 (-3÷2)¥	-2 (-5÷-1)¥*	0 (-1÷2)*	<0.001
mPAP (mmHg)	-4 (-10÷1)¥°	-20 (-29÷-12)¥*	-7 (-11÷-3)*°	<0.001
IC (L/min/m ²)	0.3 (0÷0.6)	0.3 (-0.2÷0.7)	0.4 (-0.1÷0.7)	0.689
PVR (WU)	-2 (-3.8÷-0.7)¥	-4.5 (-7.4÷-2.2)¥*	-1.8 (-3.9÷-0.8)*	<0.001
SvO ₂ (%)	2 (-2.4÷6.2)¥	4 (-1.1÷10)¥*	-1 (-4.9÷4.4)*	<0.001
PAC (mL/mmHg)	0.21 (0.06÷0.48)¥°	1.23 (0.61÷1.92)¥*	0.54 (0.19÷1.09)*°	<0.001
Pre-/post- intervallo di tempo (mesi)	3.9 (3.2÷6.1)¥°	8.1 (6.6÷10.1)¥	13.5 (5.5÷23)°	<0.001
6MWD (n)	260¥	140¥	45	0.003
6MWD (m)	29 (-3÷78)	10 (-25÷49)	12 (-5÷45)	

Legenda. BPA: balloon pulmonary angioplasty; IC: Indice Cardiaco; mPAP: Pressione arteriosa polmonare media; PAC: Compliance dell'arteria polmonare; PEA: pulmonary endarterectomy; PVR: Resistenze vascolari polmonari; RAP: Pressione atriale destra; SvO₂: Saturazione dell'ossigeno in arteria polmonare 6MWD: 6-minute walking distance; WHO-FC: World Health Organization functional class. ¥p<0.05 Medical vs PEA, °p<0.05 Medical vs BPA, *p<0.05 PEA vs BPA.

1.5 Conclusioni

Un adeguato management terapeutico del CTEPH deve necessariamente partire da un'attenta analisi del paziente con valutazione approfondita da parte di un team multidisciplinare, che avrà il compito di scegliere la corretta strategia terapeutica per il paziente.

Il nostro studio conferma la superiorità dell'intervento di PEA rispetto alle altre strategie terapeutiche nel determinare un miglioramento dei parametri clinici, funzionali ed emodinamici nei pazienti affetti da CTEPH operabili.

E' interessante notare come nei pazienti che non possono beneficiare dell'intervento chirurgico, per inoperabilità o per persistenza/ricorrenza di ipertensione polmonare dopo PEA, hanno una possibilità di trattamento interventistico mediante BPA, procedura venutasi a consolidare negli ultimi anni, che risulta in grado di offrire migliori risultati rispetto alla sola terapia medica.

Nonostante un impatto meno significativo, anche la sola terapia medica si è dimostrata in grado di portare ad un miglioramento nei pazienti con CPETH.

2. INTRODUZIONE

2.1 Ipertensione polmonare

2.1.1 Definizione

L'ipertensione polmonare (PH, Pulmonary Hypertension) è un disturbo fisiopatologico che può coinvolgere molteplici condizioni cliniche e può complicare molte malattie cardiovascolari e respiratorie.

Secondo le più recenti linee guida ESC pubblicate nel 2022, l'ipertensione polmonare si definisce dal punto di vista emodinamico come un aumento della pressione arteriosa polmonare media (PAPm) ≥ 20 mmHg a riposo, valutata mediante cateterismo cardiaco destro ⁽¹⁾. Inoltre, è essenziale considerare altri parametri emodinamici come la resistenza vascolare polmonare (PVR, Pulmonary Vascular Resistance) e la pressione di incuneamento capillare polmonare (PAWP, Pulmonary Artery Wedge Pressure) al fine di discriminare se la PAP elevata dovuta a una malattia vascolare polmonare da quella dovuta a cardiopatia sinistra, a un'elevata portata cardiaca o ad un aumento della pressione intratoracica ⁽¹⁾.

2.1.2 Classificazioni

Classificazione emodinamica

Secondo varie combinazioni di PAPm, PAWP e PVR, sono state delineate diverse definizioni emodinamiche (mostrate nella Tabella 4).

L'ipertensione polmonare pre-capillare è definita da una PAPm > 20 mmHg, PAWP < 15 mmHg e PVR > 2 Wood Units (WU).

Invece la forma post-capillare è definita da una PAPm > 20 mmHg e PAWP > 15 mmHg; la resistenza vascolare polmonare viene utilizzata per distinguere i pazienti con una forma post-capillare con componente pre-capillare significativa (PVR > 2 WU - PH post- e pre-capillare combinata [CpcPH]) da i pazienti con forma isolata (PVR ≤ 2 WU - PH post-capillare isolata [IpcPH]).

Nelle ultime linee guida è stato reintrodotta il concetto dell'ipertensione polmonare da sforzo, definita da una pendenza PAPm/gittata cardiaca (CO, cardiac output) > 3 mmHg/L/min tra riposo ed esercizio. La pendenza mPAP/CO dipende dall'età e il suo limite superiore di normalità varia da 1,6 a 3,3 mmHg/L/min: una pendenza mPAP/CO > 3 mmHg/L/min non è fisiologica nei soggetti di età compresa tra < 60 anni e può essere raramente presente in soggetti sani di età compresa tra > 60 anni⁽²⁾.

Tabella 4. Definizioni emodinamiche di ipertensione polmonare.

Definizione	Caratteristiche emodinamiche
IP	PAPm >20 mmHg
IP pre-capillare	PAPm >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg RVP >2 UW
IP post-capillare isolata (IpcPH)	PAPm >20 mmHg PAWP >15 mmHg RVP ≤2 UW
IP combinata pre- e post-capillare (CpcPH)	PAPm >20 mmHg PAWP >15 mmHg RVP >2 UW
IP da sforzo	Pendenza PAPm/PC >3 mmHg/l/min tra condizioni di riposo e sotto sforzo

IP, ipertensione polmonare; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; PAWP, pressione di incuneamento capillare polmonare; PC, portata cardiaca; RVP, resistenze vascolari polmonari; UW, unità Wood.

Classificazione clinica

La classificazione clinica dell'ipertensione polmonare comprende più condizioni cliniche suddivise in cinque gruppi in base alla loro simile presentazione clinica, alle simili caratteristiche patologiche, emodinamiche nonché alla simile strategia di trattamento.

Il gruppo 1 comprende tutte le forme di ipertensione arteriosa polmonare (PAH, Pulmonary Artery Hypertension): diverse condizioni in cui l'aumento dei valori di PAP sono dovuti ad un rimodellamento vascolare polmonare; gruppo 2 che comprende i pazienti affetti da ipertensione polmonare a causa di una cardiopatia del cuore sinistro; il gruppo 3 comprende i casi di PH dovuti a malattie polmonari e/o ipossia; il gruppo 4 identifica i pazienti affetti da ostruzioni dell'arteria polmonare e in particolare il cuore polmonare cronico tromboembolico o ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH chronic thromboembolic pulmonary Hypertension) e infine il gruppo 5 incorpora tutte le forme di PH con meccanismi poco chiari e/o multifattoriali.

Una versione completa e aggiornata della classificazione clinica è presentata nella Tabella 5⁽¹⁾.

Tabella 5. *Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare.*

GRUPPO 1 Ipertensione arteriosa polmonare (IAP) <ul style="list-style-type: none">1.1 Idiopatica<ul style="list-style-type: none">1.1.1 Pazienti che non rispondono al test di vasoreattività1.1.2 Pazienti che rispondono al test acuto di vasoreattività1.2 Ereditaria^a1.3 Associata all'assunzione di farmaci o tossine^a1.4 Associata a:<ul style="list-style-type: none">1.4.1 Malattie del tessuto connettivo1.4.2 Infezione da HIV1.4.3 Ipertensione portale1.4.4 Cardiopatie congenite1.4.5 Schistosomiasi1.5 IAP con caratteristiche di coinvolgimento venoso/capillare (MVOP/PCH)1.6 IP persistente del neonato
GRUPPO 2 IP associata a malattie del cuore sinistro <ul style="list-style-type: none">2.1 Scompenso cardiaco:<ul style="list-style-type: none">2.1.1 con frazione di eiezione preservata2.1.2 con frazione di eiezione ridotta o lievemente ridotta^b2.2 Valvulopatie2.3 Condizioni cardiovascolari congenite/acquisite che causano IP post-capillare
GRUPPO 3 IP associata a malattia polmonare e/o ipossiemia <ul style="list-style-type: none">3.1 Malattia polmonare ostruttiva o enfisema3.2 Malattia polmonare restrittiva3.3 Malattia polmonare con pattern misto ostruttivo e restrittivo3.4 Sindromi da ipoventilazione3.5 Ipossia non associata a malattia polmonare (es. esposizione ad elevate altitudini)3.6 Anomalie dello sviluppo polmonare
GRUPPO 4 IP associata ad ostruzioni dell'arteria polmonare <ul style="list-style-type: none">4.1 IP cronica tromboembolica4.2 Altri tipi di ostruzione dell'arteria polmonare^c
GRUPPO 5 IP con meccanismi non chiari e/o multifattoriali <ul style="list-style-type: none">5.1 Malattie ematologiche^d5.2 Malattie sistemiche^e5.3 Malattie metaboliche^f5.4 Insufficienza renale cronica con necessità o meno di emodialisi5.5 Microangiopatia trombotica tumorale polmonare5.6 Mediastinite fibrosante

HIV, virus dell'immunodeficienza umana; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare; MVOP, malattia veno-occlusiva polmonare; PCH, emangiomasiosi capillare polmonare.

^aI pazienti con IAP ereditaria o associata all'assunzione di farmaci o tossine possono essere responsivi al test acuto di vasoreattività.

^bFrazione di eiezione ventricolare sinistra nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta: $\leq 40\%$; nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta: 41-49%.

^cAltre cause di ostruzione dell'arteria polmonare comprendono: sarcoma (di grado intermedio-alto o angiosarcoma), altri tumori maligni (es. carcinoma renale, tumore dell'utero, tumore a cellule germinali del testicolo), tumori non maligni (es. leiomioma dell'utero), arteriti in assenza di malattia del tessuto connettivo, stenosi congenite delle arterie polmonari, Echinococcosi.

^dCompresa l'anemia emolitica cronica ereditaria o acquisita e le patologie mieloproliferative croniche.

^eCompresa la sarcoidosi, l'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans e la neurofibromatosi di tipo 1.

^fCompresa le malattie da accumulo di glicogeno e la malattia di Gaucher.

2.1.3 Diagnosi

La diagnosi di ipertensione polmonare parte da un sospetto clinico basato sui sintomi e sull'esame obiettivo e si avvale quindi di una serie completa di indagini diagnostiche per confermare la diagnosi e valutarne la gravità funzionale ed emodinamica.

Un sospetto di ipertensione polmonare deve essere preso in considerazione nella diagnosi differenziale della dispnea da sforzo, della sincope, dell'angina, in particolare nei pazienti senza apparenti fattori di rischio, sintomi o segni di disturbi cardiovascolari e respiratori comuni.

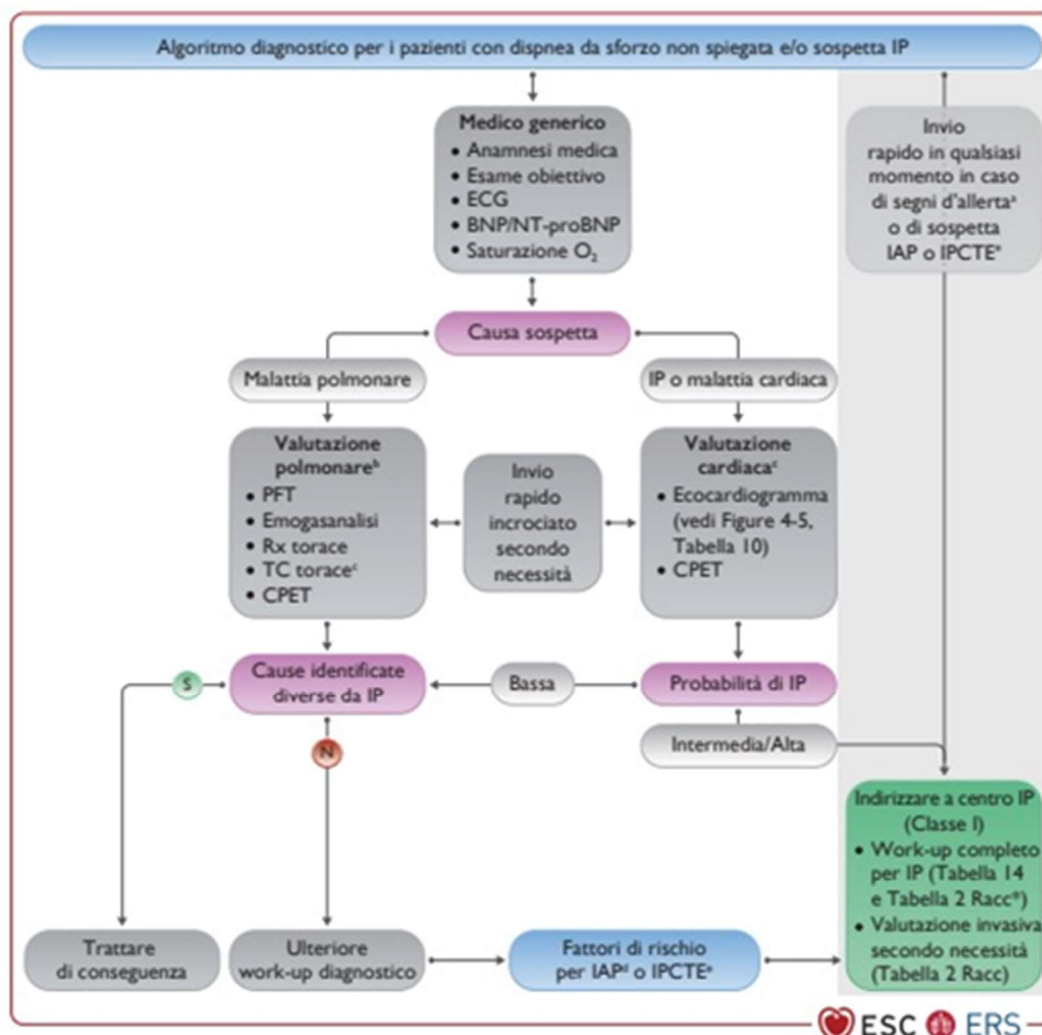
Inoltre particolare attenzione andrebbe rivolta ai pazienti con condizioni associate e/o fattori di rischio per lo sviluppo dell'ipertensione arteriosa polmonare come soggetti con storia familiare positiva, malattie del tessuto connettivo, infezione da HIV, ipertensione portale o una storia di assunzione di farmaci o tossine note per indurre ipertensione polmonare.

L'algoritmo diagnostico proposto dalle ultime linee guida ESC è mostrato nella Figura 3⁽¹⁾.

I pazienti inizialmente sono spesso valutati dai medici generici per sintomi non specifici. La valutazione iniziale dovrebbe includere una anamnesi medica completa, un esame obiettivo, un esame del sangue per determinare BNP / NT-proBNP e ECG a riposo.

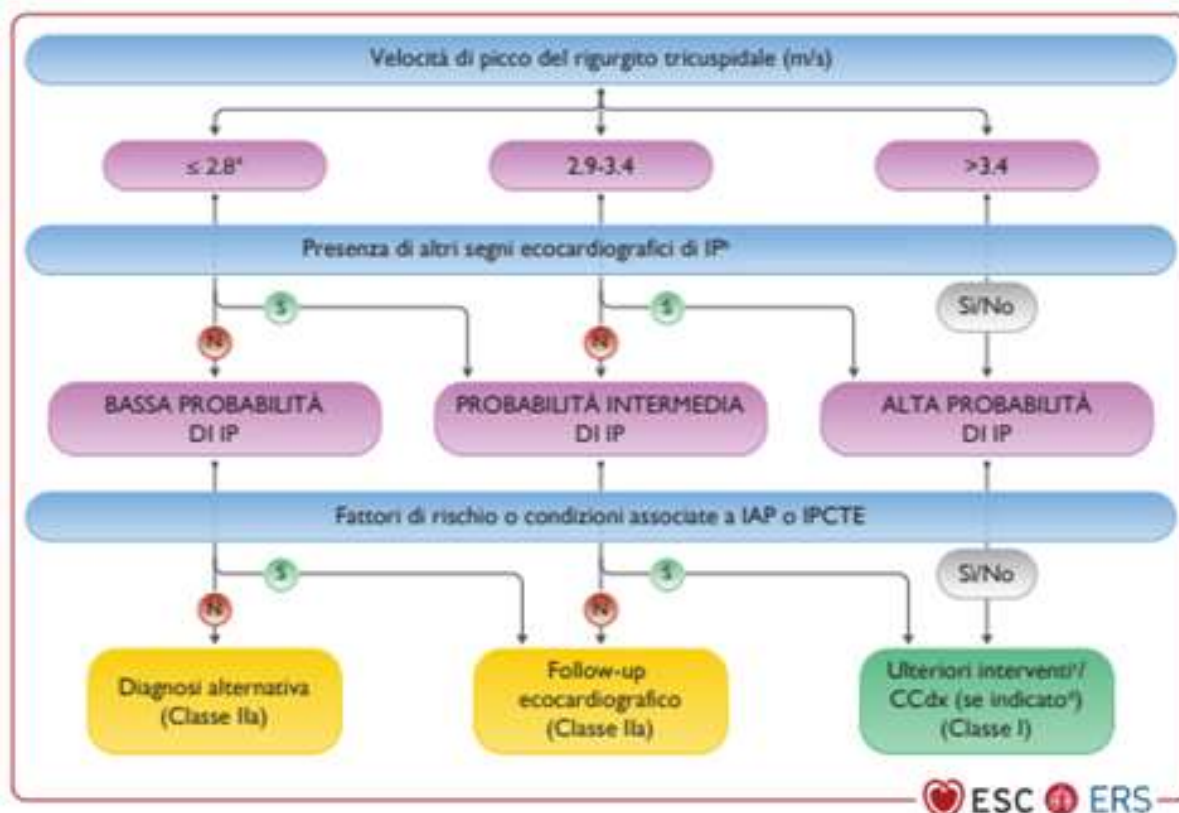
Successivamente in base al sospetto clinico possono essere chiesti approfondimenti sia tramite test polmonari che cardiaci non invasivi. In particolare, l'ecocardiografia è un passaggio fondamentale nell'algoritmo diagnostico (Fig. 4) in quanto assegna un livello di probabilità di ipertensione polmonare e potrebbe aiutare a identificare altri disturbi cardiaci che potrebbero determinare una forma di ipertensione polmonare post capillare.

Figura 3. Algoritmo diagnostico sospetta ipertensione polmonare



BNP, peptide natriuretico di tipo B; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; ECG, elettrocardiogramma; EP, embolia polmonare; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; N, no; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PFT, test di funzionalità polmonare; S, sì; TC, tomografia computerizzata. *Racc Tabella 2, Tabella 2 delle raccomandazioni della versione integrale delle linee guida; Tabella 10 della versione integrale delle linee guida, Tabella 8 delle Linee Guida Pocket; Tabella 14 della versione integrale delle linee guida. a I segni d'allerta comprendono: rapida progressione dei sintomi, capacità di esercizio marcatamente ridotta, pre-sincope o sincope dopo sforzo lieve, segni di scompenso cardiaco destro. b Valutazione polmonare e cardiaca specialistica in base alla pratica locale. c Come da indicazioni; in caso di sospetta IP si raccomanda di eseguire un'angio-TC polmonare. d Comprendono malattie del tessuto connettivo (in particolare la sclerosi sistemica), ipertensione portale, infezione da HIV, storia familiare di IAP. e Storia di EP, dispositivi intravascolari permanenti, malattie infiammatorie intestinali, trombocitemia essenziale, splenectomia, terapia sostitutiva dell'ormone tiroideo ad alte dosi e tumori maligni.

Figura 4. Probabilità ecocardiografica di ipertensione polmonare.



CCdx, cateterismo cardiaco destro; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; LHD, malattia del cuore sinistro; N, no; S, si; Tabella 10 della versione integrale delle linee guida, Tabella 8 delle Linee Guida Pocket; TRV, velocità di rigurgito tricuspideale. a Oppure non misurabile. Il valore soglia di 2.8 m/s per la TRV non è stato modificato secondo la definizione emodinamica aggiornata di IP. b Per la variazione di livello di probabilità ecocardiografica di IP devono necessariamente essere presenti segni riconducibili ad almeno due categorie differenti (A/B/C) della Tabella. c Può essere necessario eseguire ulteriori test (es. di imaging, CPET). d Il CCdx deve essere eseguito quando si ritenga che possa fornire utili informazioni o che possa influenzare le scelte terapeutiche (es. in caso di sospetta IAP o IPCTE) ma può non essere indicato nei pazienti senza fattori di rischio o condizioni associate per IAP o IPCTE (es. in caso di IP lieve o di LHD o patologia polmonare predominante).

Quando l'ecocardiografia suggerisce una probabilità intermedia/alta la diagnosi, si prosegue con ulteriori esami diagnostici (TC ad alta risoluzione del torace, prove di funzionalità respiratoria, ecc...) per valutare la presenza di una malattia del ventricolo sinistro (gruppo 2) o una patologia del parenchima polmonare (gruppo 3). Qualora queste indagini dovessero risultare non dirimenti si prosegue con l'esecuzione di una scintigrafia ventilazione/perfusione (scintigrafia V/Q), e se questa risultasse positiva, il paziente andrà quindi inviato ad un centro di riferimento. In quest'ultimo caso è possibile sospettare un CTEPH (gruppo 4 della classificazione) che dovrà essere poi confermato con il cateterismo cardiaco destro ed

eventuale angiografia polmonare tradizionale o tramite angio TC del torace con mdc. In caso di scintigrafia negativa il sospetto diagnostico vira verso una forma di ipertensione arteriosa polmonare (PAH) che dovrà essere confermata da un cateterismo cardiaco destro e ulteriori indagini laboratoristiche.

2.1.4 Terapia

Il trattamento della PAH si compone di tre principali step:

- Misure generali (attività fisica limitata, contraccezione per evitare la gravidanza, prevenzione delle infezioni respiratorie, counselling genetico ecc.) e terapia di supporto (diuretici, ossigenoterapia, digossina).
- Trattamento farmacologico con calcio-antagonisti ad alto dosaggio nei pazienti responder al test acuto di vasoreattività polmonare e con terapia specifica nei pazienti non responder.
- Nel caso di risposta inadeguata alla terapia farmacologica, può essere presa in considerazione la terapia di combinazione. I pazienti giovani già in terapia medica massimale dovrebbero intraprendere, in assenza di controindicazioni, un programma di screening per inserimento in lista di trapianto bipolmonare.

2.2 Cuore polmonare cronico tromboembolico

Introduzione

Il cuore polmonare cronico tromboembolico (CTEPH, Chronic ThromboEmbolic Pulmonary Hypertension) è una patologia multifattoriale dalla patogenesi ancora poco chiara, favorita sia dai fenomeni tromboembolici acuti e cronici, ma anche imputabile a processi di rimodellamento vascolare intrinseco, che in ultima sintesi determinano un incremento delle resistenze vascolari nel letto arterioso polmonare. In assenza di eventi tromboembolici acuti chiaramente identificabili, la fisiopatologia del CTEPH potrebbe anche essere sostenuta da eventi misconosciuti, oltre che da fenomeni di trombosi in situ a carico delle arterie polmonari. Come già anticipato, è stato istologicamente documentato che ad obliterare grossi e piccoli vasi contribuiscono non solo i fattori plasmatici (ipercoagulabilità, eritrociti alterati, elevata conta piastrinica, varianti del fibrinogeno resistenti alla lisi), che determinano la formazione di occlusioni trombotiche, ma anche processi attivi di rimodellamento vascolare⁽³⁾.

Da un punto di vista epidemiologico la maggior parte dei pazienti con un pregresso episodio di

embolia polmonare acuta (EP) non svilupperà alcun reliquato, grazie soprattutto alla terapia anticoagulante, la cui durata dopo un evento acuto deve essere di almeno tre mesi. Nonostante ciò, tra lo 0.4 e 6.2% dei pazienti con eventi tromboembolici acuti può sviluppare un quadro di CTEPH ⁽⁴⁾. Un registro europeo e canadese ha mostrato che il 75% dei pazienti con CTEPH ha un'anamnesi caratterizzata da un episodio di EP ⁽³⁾, mentre in Giappone le percentuali di EP antecedente al CTEPH sembrano variare dal 15 al 33% ^{(5) (6)}. Risulta quindi che in una considerevole percentuale di pazienti non è possibile risalire ad un evento tromboembolico acuto anamnastico. Il fenomeno associato alla persistenza di alterazioni funzionali dopo un episodio di embolia polmonare è indicato come “sindrome post-embolica” ⁽⁷⁾, che comprende sia il CTEPH che la malattia cronica tromboembolica (CTED, Chronic ThromboEmbolic Disease).

Per definire un quadro di CTEPH è necessario rilevare una PAPm ≥ 20 mmHg tramite cateterismo cardiaco destro, una PCP ≤ 15 mmHg e RAP ≥ 2 UR, contestualmente a difetti di perfusione nella circolazione arteriosa polmonare, identificati mediante indagini radiologiche ⁽¹⁾. La diagnosi di CTEPH richiede almeno 3 mesi di efficace terapia anticoagulante per essere distinta da un'embolia polmonare subacuta non trattata. Anche se tutti i pazienti con sindrome post-embolica possono lamentare sintomi invalidanti, il CTEPH è sicuramente la manifestazione più severa ed è associato ad un importante deterioramento della qualità di vita e ad una significativa compromissione della sopravvivenza se non trattato adeguatamente ^{(8) (9) (10) (11)}.

Nel CTEPH, come accennato precedentemente, si hanno un cronico incremento del post-carico ed un progressivo stress di parete del ventricolo destro. La risposta iniziale a questo sovraccarico pressorio è rappresentata dall'ipertrofia ventricolare destra, ottenuta con un ispessimento della parete e con un aumento delle dimensioni cellulari tramite l'aggiunta di sarcomeri ^{(12) (13)}. Questo processo è il risultato dell'intrinseca capacità delle cellule muscolari cardiache di rilevare e rispondere al carico meccanico. All'inizio, l'aumento dello spessore parietale si traduce in un diminuito stress di parete e in un miglioramento della funzione di pompa, con la funzione del ventricolo destro che viene ad assomigliare sempre di più a quella del ventricolo sinistro ⁽¹⁴⁾. Questi cambiamenti vanno complessivamente sotto il nome di rimodellamento “adattivo”. Questo processo di adattamento non riguarda esclusivamente i pazienti con CTEPH, ma anche quelli con CTED e può permettere al ventricolo destro di conservare, benchè per breve tempo, la sua funzione ⁽¹⁴⁾. Col passare del tempo, però, si verificherà un inevitabile deterioramento della capacità del ventricolo di sostenere il sovraccarico cronico di pressione, che aumenta ulteriormente durante l'esercizio fisico. Per di

più, il progressivo rimodellamento dell'inizialmente pervio letto polmonare arteriolare comporta un continuo incremento del carico sul ventricolo destro, portando ad un suo rimodellamento "maladattivo"⁽¹⁵⁾. Quest'ultimo è caratterizzato da un'ipertrofia eccentrica, da una dilatazione del ventricolo destro, da una riduzione della sua forza contrattile, da una disfunzione diastolica e da fibrosi miocardica⁽¹²⁾. La dilatazione del ventricolo destro aumenta la tensione parietale con conseguente aumento della richiesta di ossigeno e diminuzione della perfusione, in un circolo vizioso che compromette ulteriormente la capacità contrattile del ventricolo destro e ne aumenta la dilatazione. La riduzione della frazione d'iezione del ventricolo destro, la riduzione del flusso polmonare e il conseguente sotto-riempimento del ventricolo sinistro comportano un'ipotensione sistemica e peggiorano la perfusione coronarica⁽¹⁵⁾. Ne deriva una disfunzione progressiva che, in ultima istanza, esita in uno scompenso ventricolare destro, che rappresenta la principale causa di morte nel CTEPH⁽⁸⁾.

La disfunzione diastolica del ventricolo destro, con aumentata rigidità parietale, alterato riempimento e allungamento del rilasciamento isovolumetrico, fibrosi miocardica diffusa e irrigidimento dei sarcomeri è un evento relativamente precoce nella malattia, in quanto i pazienti con CTEPH tendono a manifestare un'alterazione della funzione diastolica quando ancora la funzione sistolica del ventricolo destro è relativamente preservata⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾.

L'intervento di endoarterectomia polmonare (PEA, Pulmonary EndoArterectomy) migliora la funzione ventricolare destra nei pazienti con CTEPH, indicando come il rimodellamento patologico che ha luogo nella malattia possa, entro certi limiti, essere reversibile⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾. Tuttavia, i pazienti con severa disfunzione ventricolare destra hanno, dopo un intervento di PEA, un più alto rischio di mortalità precoce⁽²⁰⁾. Il miglioramento funzionale richiede tempo, al contrario dei cambiamenti emodinamici, che sono immediati⁽²¹⁾. Anche l'angioplastica delle arterie polmonari (BPA, Balloon Pulmonary Angioplasty) può migliorare la funzione ventricolare destra⁽²²⁾⁽²³⁾, anche se i dati al proposito sono meno consolidati rispetto a quanto non siano per la PEA⁽²⁴⁾.

Epidemiologia

I dati attuali provenienti dai registri mostrano un'incidenza di 3-30/1.000.000 nella popolazione generale. L'età media dei pazienti alla diagnosi è di 63 anni, in assenza di differenze di incidenza significative per quanto riguarda il sesso maschile e quello femminile⁽²⁵⁾. I casi pediatrici sono rari⁽²⁶⁾.

Nonostante il CTEPH non si presenti con i classici fattori di rischio del tromboembolismo

venoso, è stato dimostrato che la patologia può emergere come una complicanza a lungo termine di un singolo episodio o episodi ricorrenti di EP, con un'incidenza cumulativa di 0.1-9.1% nei primi due anni dall'evento⁽²⁵⁾. Secondo il Registro Europeo dei pazienti con CTEPH, pregressi episodi di EP sono presenti nel 75% di tutti i pazienti con CTEPH, mentre pregressi episodi di trombosi venosa profonda (TVP) sono documentati nel 56% dei casi⁽³⁾. Nonostante gran parte dei casi di CTEPH possa derivare da eventi embolici acuti, uno screening di routine dopo un episodio di EP non è attualmente⁽¹⁾.

Patogenesi

Storicamente il CTEPH è sempre stato considerato una sequela dell'EP conseguente a fenomeni di tromboembolismo venoso⁽²⁷⁾. Questo è sempre stato oggetto di accese discussioni dal 1953, quando Owen et al, tra i primi, cominciarono a pensare che alla base di questa rara forma di ipertensione polmonare fossero multipli emboli asintomatici⁽²⁸⁾.

Come dimostrato da Sabiston e Wagner⁽²⁹⁾, la base fisiopatologica del CTEPH non può essere ascritta esclusivamente all'ostruzione meccanica delle arterie polmonari o alla chiusura del letto vascolare, poiché situazioni analoghe come la pneumectomia e la legatura delle arterie polmonari non causano simili aumenti pressori. In particolare, per poter osservare, nell'EP, un aumento della PAPm a riposo, è necessario che l'occlusione interessi più del 70% del letto vascolare⁽³⁰⁾, anche se è probabile che sotto sforzo questi cambiamenti emodinamici siano evidenti per percentuali di occlusione inferiori⁽³¹⁾.

A conferma dell'ipotesi di Owen era che quasi tutti i pazienti con EP acuta che progredivano poi a CTEPH presentavano un aumento della pressione arteriosa polmonare di 40 mmHg rispetto ai valori normali a riposo⁽³²⁾. Considerando che un ventricolo destro normale non è in grado, acutamente, di generare tali variazioni pressorie, in tutti questi pazienti il CTEPH doveva essere presente già prima dell'episodio di EP ritenuto causativo (forse causato, appunto, da precedenti emboli silenti). Questo aspetto è stato affrontato di recente anche da Guerin et al⁽³³⁾, che hanno seguito 146 pazienti reduci da un episodio di EP acuta dopo averli adeguatamente scoagulati. Su un follow up mediano di 26 mesi, 8 dei 146 pazienti hanno sollevato, per via di anomalie ecocardiografiche e sintomi persistenti, un sospetto di CTEPH poi confermato al cateterismo cardiaco destro in 7 pazienti (4.8%, 95% CI 2.3–9.6%). Tuttavia, al momento dell'episodio indice di EP, solo due pazienti avevano una pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs) < 50 mmHg; negli altri 5 pazienti la PAPs variava tra 62 e 102 mmHg. Visto che, come precedentemente accennato, un ventricolo destro non "adattato" non è

in grado di generare tali valori di pressione sistolica, il CTEPH doveva essere pre-esistente – e quindi non diagnosticato – all’episodio di EP indice in 5 pazienti. Quest’ipotesi è stata poi confermata sottoponendo le angio-TC iniziali di questi pazienti al giudizio di radiologi più esperti: tutti i pazienti con CTEPH confermato nel follow up avevano, già alla presentazione, almeno due segni della malattia. Lo studio di Guerin et al ha quindi portato ad abbassare l’incidenza di CTEPH dopo un episodio di EP acuta dal 4.8% (riportato in letteratura) all’1.5% (2 casi su 146). In considerazione, quindi, della bassa incidenza di CTEPH dopo un episodio di embolia polmonare acuta, l’esecuzione sistematica di una scintigrafia V/Q nel follow up dei pazienti con pregressa EP per identificare un eventuale CTEPH non è raccomandata ⁽¹⁵⁾.

L’ipotesi di Owen, secondo cui alla base del CTEPH sarebbero multiple embolie polmonari ricorrenti, è stata, in realtà, più volte smentita in letteratura, grazie anche ad esperimenti in vivo sul cane ⁽³⁴⁾: soltanto l’occlusione di più dell’80% del letto vascolare polmonare con materiale inerte (piombo) era in grado di indurre un CTEPH negli animali che sopravvivevano.

L’ipotesi che dunque trova più consenso nella letteratura attuale identifica alla base del CTEPH un meccanismo multifattoriale ⁽¹⁵⁾, in cui, accanto all’occlusione meccanica delle arterie polmonari prossimali (principali, lobari e segmentarie) si ha una vasculopatia progressiva dei piccoli vasi, in grado di condizionare, oltre che lo sviluppo, la progressione della malattia ⁽³⁵⁾.

Rimane però ancora da capire perché, dopo un episodio acuto di EP, una minoranza dei pazienti sviluppi il CTEPH. L’aspetto micro- e macroscopico delle lesioni trombotiche è completamente diverso nell’EP acuta e nel CTEPH ⁽¹⁵⁾: nel primo caso i trombi freschi appaiono rossi, facilmente scollabili dalla parete arteriosa e costituiti in gran parte da eritrociti e piastrine saldati da un reticolo di fibrina. Nel CTEPH, invece, i trombi, di vecchia data, sono gialli, tenacemente adesi alla parete vascolare e costituiti da collagene, elastina, cellule infiammatorie, vasi di ricanalizzazione e, benché più raramente, da lesioni calcifiche ⁽³⁵⁾. L’organizzazione e l’involuzione fibrotica di questo materiale trombotico (descritta all’angiografia polmonare sotto forma di “bande e reti”) altera il flusso ematico conducendo, in ultima istanza, al CTEPH ⁽³⁶⁾.

E’ probabile che diversi fattori siano coinvolti nella fallimentare risoluzione del trombo in acuto. Ad esempio, un maggior rischio di evoluzione a CTEPH si ha in presenza di emboli di grosse dimensioni⁽³⁷⁾, forse a causa dell’incapacità del sistema fibrinolitico di dissolvere in maniera completa la lesione. Altri fattori di rischio sembrano essere la ricorrenza degli episodi embolici e un’inadeguatezza del sistema anticoagulante⁽³⁸⁾. In ogni caso, come illustrato precedentemente, questi fattori non bastano a spiegare la genesi del CTEPH nella maggior

parte dei pazienti lasciando la strada aperta ad altre ipotesi interpretative.

Molteplici fattori di rischio sono stati correlati al CTEPH, come un sottostante disordine ematologico o autoimmune (ad esempio la sindrome da anticorpi antifosfolipidi o il lupus anticoagulant), la presenza di una neoplasia e di altre comorbidità come gli shunts ventricoloatriali, l'infezione dei fili dei pacemaker, la splenectomia, il gruppo sanguigno non 0, la terapia sostitutiva tiroidea ⁽¹⁵⁾. Possibili eziologie sono l'aumentata ipercoagulabilità, la ridotta capacità fibrinolitica e la presenza di polimorfismi genetici in grado di determinare una resistenza alla fibrinolisi. Sembrano coinvolte nella genesi del CTEPH anche l'infiammazione e un'alterazione dell'angiogenesi; tuttavia, non ci sono metodi efficaci per predire quali pazienti con embolia polmonare acuta siano a più alto rischio di sviluppare il CTEPH ⁽³⁹⁾.

Clinica

Dopo un episodio acuto o episodi ricorrenti di embolia polmonare, i pazienti possono lamentare una progressiva dispnea da sforzo, emottisi e/o segni di disfunzione ventricolare destra, come astenia, cardiopalmo, sincopi o edemi ⁽¹⁾. Tra l'evento acuto e le manifestazioni cliniche del CTEPH possono passare da pochi mesi a molti anni, delineando il cosiddetto honeymoon period. e correlati allo sviluppo di ipertensione polmonare. I pazienti possono rimanere asintomatici per molti anni per poi sviluppare dispnea da sforzo, tosse cronica non produttiva, dolore toracico atipico, tachicardia, episodi sincopali o cor pulmonale. Di difficile individuazione sono i segni clinici, che includono il riscontro di pulsazioni palpabili in sede parasternale sinistra, il rinforzo della componente polmonare del secondo tono con o senza sdoppiamento fisso, il soffio sistolico da rigurgito tricuspideale. La presenza di soffi vascolari nei campi polmonari periferici, soprattutto inferiori, può essere considerata un rarissimo reperto patognomonico di CTEPH, causato dalle turbolenze del flusso sanguigno nelle aree suboccluse dai trombi. Questo segno può essere riscontrato in meno del 10% dei pazienti, presentando un'elevata specificità a fronte di una scarsa sensibilità ⁽¹²⁾.

Nelle fasi più avanzate della malattia, possono essere riscontrati segni clinici di scompenso cardiaco destro, come il turgore delle vene giugulari, edemi declivi, ascite e acrocianosi.

Il deterioramento clinico è in genere correlato alla perdita della capacità funzionale del ventricolo destro. La diagnosi precoce del CTEPH rimane, dunque, ancora difficile, con un tempo medio di 14 mesi tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi (in centri esperti) ⁽⁴⁰⁾.

Diagnosi

L'iter diagnostico del CTEPH si è progressivamente trasformato negli anni, combinando una serie di metodiche di indagine più o meno invasive.

La puntualizzazione diagnostica deve mirare a soddisfare i seguenti obiettivi:

- determinare il grado di ipertensione polmonare e verificare la presenza di una compromissione cardiaca e quindi il riscontro di parametri emodinamici pari a PAPm a riposo maggiore o uguale a 20 mmHg, una PCP minore o uguale a 15 mmHg e resistenze arteriose polmonari ≥ 2 UW;
- differenziare tra una vasculopatia dei grandi e piccoli vasi con specifici esami di imaging;
- verificare l'accessibilità chirurgica dei residui tromboembolici e valutare l'eventuale operabilità del paziente⁽¹³⁾.

I criteri per fare diagnosi di CTEPH sono⁽¹⁾:

- Riscontro di una PAPm ≥ 20 mmHg
- PCP ≤ 15 mmHg
- RAP ≥ 2 WU
- Alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione alla scintigrafia V/Q, o segni di embolia polmonare cronica all'imaging;
- Almeno 3 mesi di scoagulazione.

L'inquadramento iniziale del paziente prevede l'esecuzione di un *ecocardiogramma transtoracico*, le cui alterazioni dipendono dal livello di compromissione del ventricolo destro. Sebbene una dilatazione e disfunzione ventricolare destra siano reperti comuni sia in quadri acuti che cronici alcuni segni consentono sono suggestivi di un CTEPH:

- Presenza di ipertrofia e/o dilatazione ventricolare destra, rettilineizzazione sistolica del setto interventricolare;
- Il cosiddetto notch mesosistolico riscontrabile al doppler pulsato sul tratto di efflusso del ventricolo destro, espressione di decelerazione brusca del flusso polmonare conseguente all'azione dell'onda riflessa proveniente dai vasi polmonari, segno di aumento delle resistenze polmonari;
- Una riduzione dell'acceleration time sempre rilevato attraverso il doppler pulsato;
- L'insufficienza tricuspide secondaria alla dilatazione dell'anello in caso di dilatazione del ventricolo destro con una velocità massima del rigurgito > 2.8 m/sec.

I segni riscontrabili *all'RX del torace* non sono distinguibili da quelli della PAH, come il ‘segno di palla’, ovvero la dilatazione dell'arteria polmonare discendente lungo il lato destro del cuore, e la dilatazione atriale destra presente in caso di scompenso ventricolare destro che altera la silhouette cardiaca in senso laterale, e un'assenza dello spazio chiaro retrosternale nelle proiezioni LL.

Il *test da sforzo cardiopolmonare* può essere utile nei pazienti con malattia cronica tromboembolica senza ipertensione polmonare a riposo al cateterismo cardiaco destro o all'ecocardiogramma ma con significative limitazioni da sforzo. Il test è dirimente quando risulta un elevato rapporto VE/VCO₂ e un ridotto ETCO₂.

Test più specifici consentono di confermare la diagnosi di CTEPH; tra tutti la *scintigrafia polmonare V/Q* è il gold standard diagnostico non invasivo, con una sensibilità e specificità rispettivamente del 96-97% e 90-95%⁽⁴¹⁾. Grazie all'elevato valore predittivo negativo, questa metodica consentirebbe di escludere con ragionevole certezza la presenza di CTEPH. I criteri per far diagnosi di CTEPH sulla base della scintigrafia polmonare perfusionale (criteri PIOPED II) includono uno o più ampi difetti di perfusione segmentari o diffusi. Tuttavia, durante il processo di organizzazione, i tromboemboli possono andare incontro a ricanalizzazione, in modo tale che il radionuclide riesca ad attraversare le aree suboccluse, disegnando delle zone grigie di perfusione relativa. La necessità di ricorrere ad altre indagini di conferma è dovuta all'incapacità di distinguere, sulla base della sola scintigrafia polmonare, il CTEPH da una compressione ab extrinseco dei vasi polmonari (linfadenopatie mediastiniche, fibrosi, neoplasie polmonari), da un'arterite polmonare⁽¹³⁾, o in alcuni casi dalla stessa PAH. Nonostante ciò la scintigrafia V/Q dovrebbe essere preferita all'angio-TC anche perchè, oltre ad avere migliori performance diagnostiche, permette di somministrare una minor dose di radiazioni⁽⁴¹⁾.

I miglioramenti sia in termini di tecnologia che in termini di interpretazione della tomografia computerizzata hanno ridotto la differenza nella performance delle 2 tecniche. Infatti uno studio ha mostrato come sia la scintigrafia V/Q che l'Angio-TC sono metodiche accurate per la diagnosi, con un'eccellente efficacia diagnostica (100% di sensibilità, 93.7% di specificità e 96.5% di accuratezza per la scintigrafia; 96.1% di sensibilità, 95.2% di specificità e 95.6% di accuratezza per l'Angio-TC)⁽⁴²⁾. Nella pratica clinica entrambe le metodiche sono utilizzate per arrivare alla diagnosi, la prima per la sua maggiore sensibilità e la seconda per la sua maggiore specificità⁽⁴³⁾.

L'Angio-TC è estesamente utilizzata per la valutazione dell'operabilità dei pazienti con CPCTE. Infatti, anche attraverso ricostruzioni tridimensionali, può fornire una mappa vascolare per la pianificazione chirurgica dell'endoarterectomia polmonare (PEA) e rappresenta la modalità migliore per la delineazione del piano di clivaggio prossimale per l'intervento⁽⁴⁴⁾.

L'angiografia polmonare tradizionale con acquisizioni ad alta risoluzione (con o senza sottrazione digitale) è ancora considerata il gold standard per la diagnosi di CPCTE, specialmente in previsione del trattamento chirurgico o percutaneo, o quando il quadro scintigrafico o all'Angio-TC risulta dubbio. Per ridurre al minimo le possibili complicanze di una procedura invasiva, per l'estrema complessità della valutazione dell'albero vascolare polmonare e per evitare un'eccessiva esposizione a radiazioni ionizzanti e mezzo di contrasto iodato, l'angiografia polmonare dovrebbe essere eseguita esclusivamente in centri esperti.

Questa metodica, oltre ad offrire una migliore valutazione delle lesioni distali, consentirebbe di eseguire, durante la medesima seduta, una valutazione emodinamica con cateterismo cardiaco destro. Le caratteristiche angiografiche del CTEPH sono tipicamente rappresentate da difetti sacciformi, bande/reti vascolari, irregolarità dell'intima, restringimento brusco di un vaso, ostruzioni vascolari e dilatazioni post-stenotiche⁽⁴⁵⁾.

Ley et al. hanno dimostrato, in un recente studio prospettico, che la sensibilità dell'angiografia convenzionale ammonta al 66% a livello delle arterie principali/lobari e al 76% a livello delle arterie segmentali, valori inferiori, in entrambi i casi, a quelli dell'Angio-TC⁽⁴⁴⁾.

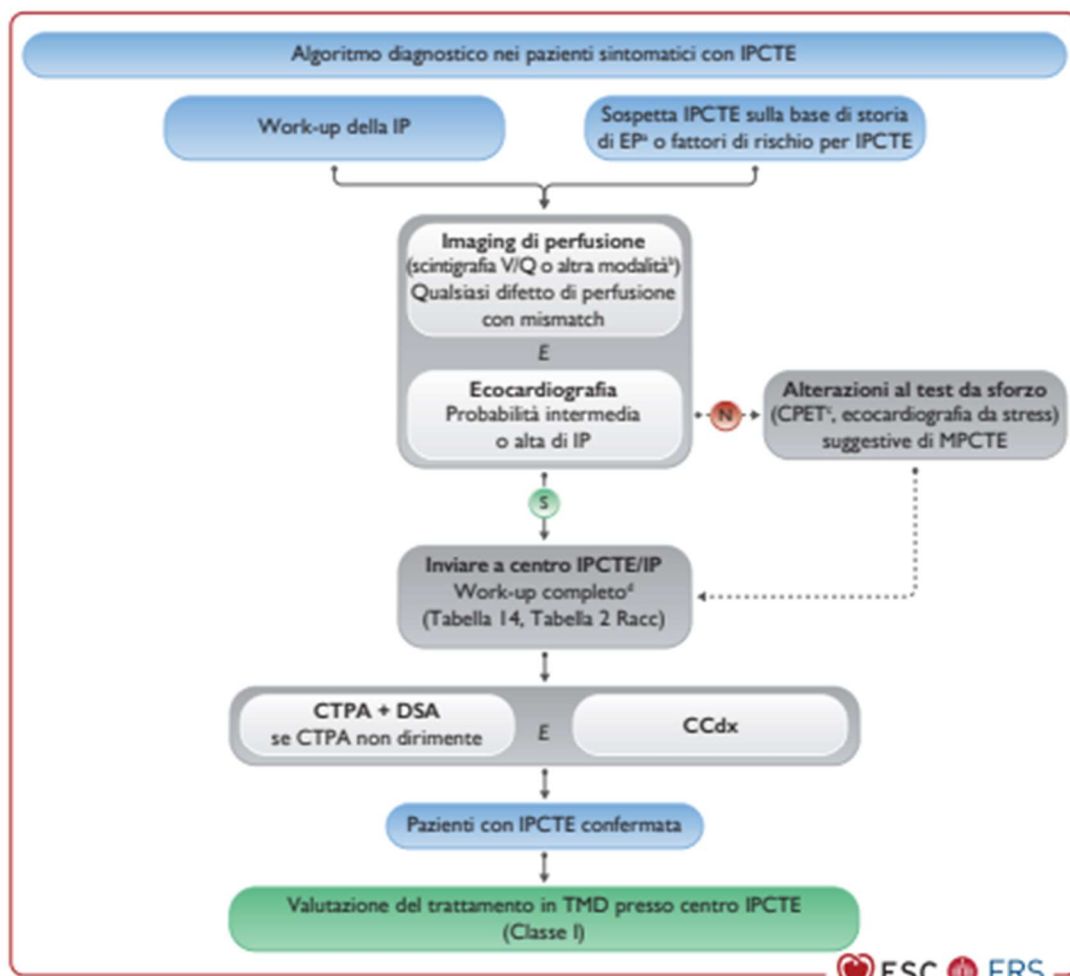
La RM polmonare perfusionale con ricostruzione 3D è la più recente ed avanzata tecnica di imaging che può essere utilizzata per la ricerca dei difetti di perfusione. Il vantaggio della RM rispetto alla scintigrafia V/Q è quello di una maggiore risoluzione spaziale e temporale, mentre rispetto all'Angio-TC è quello dell'assenza di esposizione del paziente a radiazioni ionizzanti. Un'analisi retrospettiva ha mostrato come la RM perfusionale può raggiungere valori di sensibilità e specificità simili a quelli dell'Angio-TC (rispettivamente 97% e 92%)⁽⁴⁶⁾. Tuttavia, essendo uno strumento più costoso e richiedendo più tempo per la sua esecuzione rispetto alla TC, il suo utilizzo è ancora ristretto a centri di terzo livello.

Inoltre l'RM può avere un ruolo nel distinguere tromboemboli da tumori, in quanto solo nel secondo caso si assiste ad un *enhancement* con Gadolinio⁽⁴⁷⁾.

La necessità di integrare il dato anatomico con uno studio emodinamico fa sì che la diagnosi definitiva non possa prescindere dall'esecuzione di un cateterismo cardiaco destro, l'unica metodica che consente di misurare con precisione le pressioni all'interno delle camere cardiache

e dei vasi polmonari.

Figura 5. Algoritmo diagnostico paziente con CPETH o IPCTE (ipertensione polmonare cronica tromboembolica)



CCdx, cateterismo cardiaco destro; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; CTPA, angio-tomografia computerizzata polmonare; DSA, angiografia a sottrazione digitale; EP, embolia polmonare; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; MPCTE, malattia polmonare cronica tromboembolica; N, no; Rac, raccomandazione; S, sì; Tabella 14 della versione integrale delle linee guida; TMD, team multidisciplinare; V/Q, ventilo-perfusoria.

^aSospetta IPCTE sulla base di storia di EP come elevati valori di pressione arteriosa polmonare sistolica all'ecocardiografia o segni suggestivi di IPCTE alla CTPA eseguita durante la fase acuta dell'EP (sezione 5.1.7 della versione integrale delle linee guida).

^bSono attualmente in corso di valutazione modalità alternative di imaging di perfusione come il mappaggio di sottrazione dello iodio, la tomografia computerizzata a doppia energia e la risonanza magnetica di perfusione.

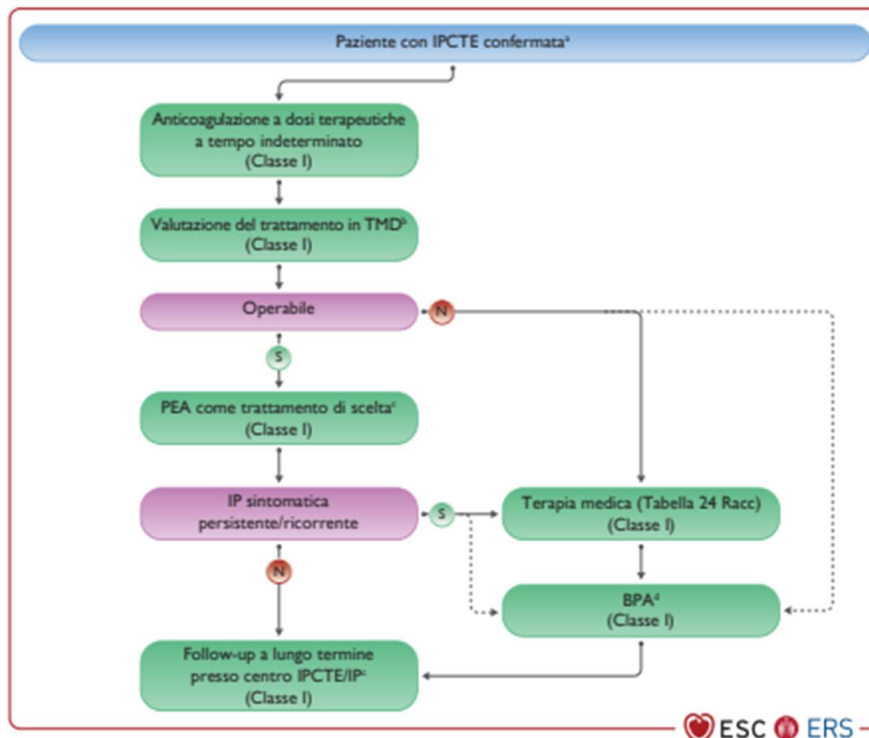
^cPattern tipico che include ridotta pressione parziale di CO₂ a fine espirazione, elevati equivalenti ventilatori di CO₂, polso di O₂ ridotto, ridotto consumo di ossigeno di picco (sezione 5.1.11 della versione integrale delle linee guida).

^dWork-up completo dopo 3 mesi di terapia anticoagulante o prima nei pazienti instabili o che mostrano un rapido deterioramento. La CTPA, la DSA e il CCdx sono eseguiti preferibilmente nei centri dedicati alla IPCTE ma alcune volte, a seconda dell'organizzazione di ciascun paese, vengono eseguiti presso i centri dedicati alla IP.

Terapia

In aggiunta alla scoagulazione *quoad vitam*, la scelta della migliore strategia terapeutica da riservare a ciascun paziente con CTEPH dovrebbe essere oggetto di discussione nell'ambito di meeting multidisciplinari comprendenti professionisti con competenze cardiologiche, cardiocirurgiche, radiologiche ed interventistiche. Il team in prima battuta deve necessariamente valutare la candidabilità del paziente all'intervento di PEA, che come già detto è il gold standard terapeutico per il CTEPH. Laddove la chirurgia non fosse un'opzione perseguibile o per la distalità delle lesioni o per la presenza di comorbidità o anche per la persistenza/ricorrenza di ipertensione polmonare dopo PEA, le attuali strategie terapeutiche prevedono la possibilità un trattamento di tipo interventistico, con l'angioplastica polmonare con palloncino (Balloon Pulmonary Angioplasty, BPA), oppure una terapia farmacologica con i farmaci specifici per la PAH. L'algoritmo di seguito riportato (Fig.6) rappresenta lo standard terapeutico adottato nei centri esperti:

Figura 6. Algoritmo per il trattamento del cuore polmonare cronico tromboembolico



BPA, angioplastica polmonare con palloncino; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; MPCTE, malattia polmonare cronica tromboembolica; N, no; PEA, endoarterectomia polmonare; Racc, raccomandazione; RVP, resistenze vascolari polmonari; S, sì; TMD, team multidisciplinare; UW, unità Wood.

*Pazienti sintomatici selezionati con MPCTE senza IP possono essere sottoposti anche ad intervento di PEA e BPA.

†Il meeting con il TMD può essere virtuale.

‡La valutazione del trattamento può risultare differente a seconda del livello di esperienza negli interventi di PEA e BPA.

§Nei pazienti inoperabili con RVP >4 UW, prima di procedere con l'intervento di BPA deve essere presa in considerazione la terapia medica; esistono dati limitati sull'intervento di BPA come terapia di prima scelta.

Trattamento chirurgico: endoarterectomia polmonare (PEA)

La valutazione dell'operabilità del paziente deve seguire immediatamente la diagnosi. L'approccio radiologico (angiografia/angio-TC) volto a determinare la localizzazione delle lesioni e lo studio dei principali parametri emodinamici non sono sufficienti, da soli, a candidare un paziente all'intervento chirurgico. Pertanto è necessario attuare un'analisi del rischio prendendo in considerazione altri fattori come le comorbidità del paziente e l'esperienza dell'equipe chirurgica.

I criteri di operabilità includono:

- classe funzionale NYHA II-IV
- accessibilità chirurgica (localizzazione tromboembolica a livello dei rami principali, lobari o segmentali delle arterie polmonari).

Non rappresentano controindicazioni all'intervento né l'età del paziente e non è prevista alcuna soglia di resistenze polmonari oltre la quale il paziente viene giudicato non operabile. A causa dell'estrema variabilità di giudizio chirurgico, il paziente ritenuto non operabile viene in genere sottoposto ad una seconda opinione.

La tecnica operatoria più accreditata si basa sui principi definiti dal gruppo di San Diego ⁽⁴⁸⁾. Nonostante sia una metodica sicura in mani esperte, con una bassa mortalità e una scarsa percentuale di complicanze post-operatorie, rimane attualmente ancora una pratica chirurgica limitata a centri di riferimento, probabilmente a causa della sottostima diagnostica della patologia ⁽⁴⁹⁾.

Eventuali condizioni associate passibili di intervento cardiocirurgico (difetto interatriale, chirurgia coronarica o valvolare) vanno trattate durante la stessa seduta. Non giustificati sono invece gli interventi sulla tricuspide: nell'arco di alcuni giorni lo stesso "reverse remodeling" del ventricolo destro tende a restituire la competenza alla valvola ⁽⁵⁰⁾.

Il miglioramento dei sintomi e del profilo emodinamico è immediatamente visibile dopo l'intervento: la maggior parte dei pazienti torna ad essere in classe funzionale NYHA I o II e incrementa anche la distanza percorsa nel test dei sei minuti. Tuttavia, le RAP postoperatorie non si normalizzano in circa il 16,7% dei casi ⁽⁵¹⁾.

La mortalità relativa all'intervento di PEA descritta dai chirurghi dell'Università di San Diego rimane confinata al 4.5%, un risultato migliore di quello ottenuto con il trapianto polmonare ⁽⁴⁹⁾.

Le complicanze post-operatorie comprendono l'edema da riperfusione (Reperfusion Pulmonary Edema, RPE), che consiste nel danno acuto causato dalla rivascolarizzazione di aree di polmone precedentemente occluse o ipoperfuse il cui endotelio è danneggiato. Esso viene individuato nel postoperatorio con un RX del torace come edema interstiziale diffuso. Nel postoperatorio sono necessari anche trattamenti di supporto con diuretici, ventilazione meccanica, O₂ terapia, e nei casi gravi si ricorre al supporto circolatorio con ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) sia venovenosa che venoarteriosa ⁽⁵²⁾.

Il trattamento chirurgico, quando possibile, è da considerarsi la metodica di scelta del CPCTE, i cui benefici non sono assolutamente comparabili a quelli ottenuti con la terapia medica. Ciononostante, non vi è una condivisione globale su quali siano i criteri definitivi di operabilità.

Trattamento farmacologico

Per prevenire la trombosi in situ e lesioni tromboemboliche recidivanti, in questi pazienti è raccomandata l'anticoagulazione a vita con antagonisti della vitamina K ⁽⁵³⁾. Non esistono ancora dati riguardo all'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali. Il trattamento di supporto prevede l'uso di diuretici in caso di scompenso cardiaco e ossigenoterapia se coesiste ipossiemia (1).

Un discorso a parte meritano i farmaci specifici per la PAH. Come già precedentemente detto l'arteriopatia che si instaura nelle aree distali, non occluse dagli emboli, risulta istologicamente indistinguibile da quella della PAH e suggerisce pertanto la possibilità di trarre un beneficio dall'utilizzo di farmaci specifici soprattutto nei pazienti dove la microvasculopatia polmonare gioca un ruolo preponderante della malattia. Allo stato dell'arte la terapia specifica è "giustificata" nei pazienti con CTEPH non operabile e nei casi di IP residua post-PEA.

Attualmente non ci sono evidenze che supportino l'uso della terapia farmacologica come *bridge* all'intervento chirurgico nei pazienti giudicati operabili: il suo utilizzo non si è dimostrato utile ad ottenere una migliore prognosi peri-operatoria, con il rischio inoltre di poter far ritardare l'esecuzione dell'intervento.

Antagonisti dei recettori per l'endotelina (ERA)

Da studi su modelli animali, è emerso che i recettori ET-B sono iperespressi nel CTEPH e i livelli di ET-1 circolanti correlano con la severità della malattia ⁽⁵⁴⁾. Uno studio retrospettivo ha

mostrato l'efficacia del bosentan, duplice antagonista dei recettori ET- A ed ET-B, nel migliorare la capacità di esercizio, la classe funzionale NYHA e i principali parametri emodinamici dopo un anno di terapia. Il farmaco contribuisce inizialmente al “reverse remodeling” con un effetto antiproliferativo, mentre nel lungotermine provoca vasodilatazione⁽⁵⁵⁾. Maggiori evidenze vengono dallo studio multicentrico controllato BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension) che ha confrontato bosentan con placebo: non è stato raggiunto l'endpoint primario (miglioramento della distanza percorsa nel 6MWT) ma dalle sottoanalisi risulta un consistente miglioramento del profilo emodinamico (riduzione delle RAP del 22%)⁽⁵⁶⁾.

Lo studio MERIT (Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension) ha invece confrontato il Macitentan con il placebo, dimostrando un notevole miglioramento delle RAP oltre ad essere ben tollerato dai pazienti (gli unici effetti avversi riportati sono stati edema periferico nel 23% dei pazienti e riduzione dell'emoglobina nel 15%)⁽⁵⁷⁾.

Inibitori della fosfodiesterasi tipo-5 e stimolatori della guanilato ciclasi (Phosphodiesterase type 5 inhibitors PDE5i and soluble guanylate cyclase stimulators sGC)

Sebbene dati provenienti da uno studio non controllato riportano gli effetti del sildenafil come simili a quelli ottenuti nella PAH per quanto riguarda la capacità d'esercizio e i parametri emodinamici⁽⁵⁸⁾, lo studio randomizzato con sildenafil vs placebo non ha raggiunto l'endpoint primario: nessuna evidenza di miglioramento della distanza percorsa al test dei 6 minuti di marcia (6 minute walk distance, 6MWD) a fronte di un buon risultato emodinamico⁽⁵⁹⁾.

Coinvolto sempre nella via dell'ossido nitrico-cGMP, il riociguat è un membro della nuova classe di agenti terapeutici stimolatori della guanilatociclasasi solubile. La molecola presenta un duplice meccanismo d'azione: da un lato stimola la guanilatociclasasi indipendentemente dalla presenza di ossido nitrico, dall'altro aumenta la sensibilità dell'enzima all'ossido nitrico. Ne deriva una maggiore produzione di cGMP, con vasodilatazione, effetto antiproliferativo e antifibrotico. Nel CPCTE, il riociguat è l'unico farmaco ad aver soddisfatto l'endpoint primario a breve e lungo termine, incrementando la distanza media percorsa al 6MWT di 46 metri⁽⁶⁰⁾.

Prostanoidi

Analisi retrospettive sottolineano come epoprostenolo e beraprost migliorino la capacità d'esercizio, la classe NYHA e il profilo emodinamico nei pazienti con CTEPH non suscettibili di intervento chirurgico. Lo studio AIR (Aerosolized Iloprost Randomization) ha mostrato il fallimento dell'iloprost per via inalatoria nel raggiungere l'endpoint primario (incremento della distanza percorsa al 6MWT), nonostante il miglioramento dei sintomi ⁽⁶¹⁾. Al contrario, il Treprostinil, seppur in uno studio non controllato, sembra migliorare, oltre che la capacità d'esercizio e l'emodinamica, anche la sopravvivenza a lungo termine ⁽⁶²⁾.

La terapia medica, dunque, non deve essere considerata un'alternativa al trattamento chirurgico, quando possibile. I risultati emodinamici, infatti non sono comparabili: la PEA migliora le RAP dell'80% mentre i farmaci le attenuano di circa il 25% ⁽⁶³⁾.

Quando né l'intervento chirurgico, né la terapia medica ottimale riescono a controllare i sintomi, prevenire il deterioramento clinico e a mantenere una buona qualità di vita, occorre prendere in considerazione l'ipotesi del trapianto bipolmonare.

Valutazione del rischio e strategie terapeutiche

Il trattamento medico iniziale dei pazienti affetti in particolare da ipertensione arteriosa polmonare deve essere basato su una valutazione del rischio completa e multiparametrica, considerando il tipo e la gravità della malattia e le comorbidità.

In particolare è necessario avere una valutazione del rischio basale e durante il follow up, il raggiungimento e il mantenimento di uno stato di basso rischio si traduce in una sopravvivenza a lungo termine superiore ai pazienti a rischio intermedio o elevato ed è un obiettivo della terapia ⁽⁶⁴⁾.

Nelle precedenti linee guida ESC/ERS del 2015 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare, la valutazione del rischio si è basata su un approccio multiparametrico che utilizza un modello a tre strati per classificare i pazienti a basso, intermedio o alto rischio di morte, rispettivamente con una mortalità stimata a 1 anno del <5%, 5-10% e >10% ⁽⁶⁵⁾.

Il principale limite di questo strumento di valutazione del rischio era che più della metà dei pazienti era classificata come a rischio intermedio ⁽⁶⁶⁾.

Due recenti studi di registro hanno valutato uno strumento di valutazione del rischio a quattro

strati basato su livelli di WHO-FC, 6MWD e NT-proBNP ⁽⁶⁷⁾ ⁽⁶⁸⁾ che includendo oltre 4000 pazienti hanno dimostrato come un modello a quattro strati fosse più sensibile al follow-up e come il cambiamento del rischio fosse associato al rischio di mortalità a lungo termine.

Secondo le linee guida ESC/ERS 2022, viene suggerita ancora l'utilizzo di un modello a tre strati che tenga conto del maggior numero possibile di fattori per la stratificazione iniziale del rischio alla diagnosi (Figura 7)⁽¹⁾, mentre durante il follow-up il modello a quattro strati è suggerito come strumento di stratificazione del rischio, in caso di necessità possono essere considerate variabili aggiuntive come l'imaging e l'emodinamica del cuore destro (Figura 8)⁽¹⁾.

Figura 7. Variabili utilizzate nella stratificazione del rischio a 3 categorie.

Determinanti prognostici (mortalità stimata ad 1 anno)	Basso rischio (<5%)	Rischio intermedio (5-20%)	Alto rischio (>20%)
Osservazione clinica e variabili modificabili			
Segni di scompenso cardiaco destro	Assenti	Assenti	Presenti
Progressione dei sintomi e manifestazioni cliniche	Nessuna	Lenta	Rapida
Sincope	No	Sincope occasionale ^a	Sincope ricorrente ^b
FC-OMS	I, II	III	IV
6MWD ^c	>440 m	165-440 m	<165 m
CPET	VO ₂ di picco >15 ml/min/kg (>65% del predetto) VE/VCO ₂ slope <36	VO ₂ di picco 11-15 ml/min/kg (35-65% del predetto) VE/VCO ₂ slope 36-44	VO ₂ di picco <11 ml/min/kg (<35% del predetto) VE/VCO ₂ slope >44
Biomarker: BNP o NT-proBNP ^d	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50-800 ng/l NT-proBNP 300-110 ng/l	BNP >800 ng/l NT-proBNP >1100 ng/l
Ecocardiografia	Area AD <18 cm ² TAPSE/PAPs >0.32 mm/mmHg Versamento pericardico assente	Area AD 18-26 cm ² TAPSE/PAPs 0.19-0.32 mm/mmHg Minimo versamento pericardico	Area AD >26 cm ² TAPSE/PAPs <0.19 mm/mmHg Ampio o moderato versamento pericardico
RMC ^e	FEVD >54% SVI >40 ml/m ² VTSVD _i <42 ml/m ²	FEVD 37-54% SVI 26-40 ml/m ² VTSVD _i 42-54 ml/m ²	FEVD <37% SVI <26 ml/m ² VTSVD _i >54 ml/m ²
Profilo emodinamico	PAD <8 mmHg IC ≥2.5 l/min/m ² SVI >38 ml/m ² SvO ₂ >65%	PAD 8-14 mmHg IC 2.0-2.4 l/min/m ² SVI 31-38 ml/m ² SvO ₂ 60-65%	PAD >14 mmHg IC <2.0 l/min/m ² SVI <31 ml/m ² SvO ₂ <60%

6MWD, distanza percorsa al test del cammino di 6 min; AD, atrio destro; BNP, peptide natriuretico di tipo B; CF-OMS, classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; FEVD, frazione di eiezione ventricolare destra; IC, indice cardiaco; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PAD, pressione atriale destra; PAPs, pressione arteriosa polmonare sistolica; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SVI, gittata sistolica indicizzata; SvO₂, saturazione venosa mista di ossigeno; TAPSE, escursione sistolica del piano dell'anello tricuspide; VE/VCO₂, equivalenti ventilatori di anidride carbonica; VO₂, consumo di ossigeno; VTSVD_i, volume telesistolico ventricolare destro indicizzato.

^aEpisodi sincopali occasionali durante esercizio fisico intenso o sincope ortostatica occasionale in paziente stabile.

^bEpisodi sincopali ricorrenti anche durante attività fisica normale o lieve.

^cTenere conto che la 6MWD varia in funzione dell'età, dell'altezza e delle comorbidità.

Figura 8. Variabili utilizzate nella stratificazione del rischio a 4 categorie.

Determinanti prognostici	Basso rischio	Rischio intermedio-basso	Rischio intermedio-alto	Alto rischio
Punteggio assegnato	1	2	3	4
CF-OMS	I o IIa	-	III	IV
6MWD, m	>440	320-440	165-319	<165
BNP o NT-proBNP ^a , ng/l	<50 <300	50-199 300-649	200-800 650-1100	>800 >1100

6MWD, distanza percorsa al test del cammino di 6 min; BNP, peptide natriuretico di tipo B; CF-OMS, classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B.
 Il rischio si calcola dividendo il totale del punteggio per il numero di variabili arrotondando al numero intero successivo.
^aAlle CF-OMS I e II viene assegnato un punto in quanto entrambe sono associate ad una buona sopravvivenza a lungo termine.

©ESC/ERS

I pazienti che presentano un rischio basso o intermedio, hanno indicazione ad una terapia iniziale di combinazione con ERA e PDEi5⁽⁶⁹⁾.

Nei pazienti ad alto rischio e nei pazienti a rischio intermedio con grave compromissione emodinamica, deve essere presa in considerazione una triplice terapia iniziale di combinazione che includa un analogo della prostaciclina per via endovenosa/s.c⁽¹⁾.

Trattamento percutaneo: angioplastica polmonare con palloncino (BPA)

Negli ultimi sta diffondendo in Europa e nel mondo un'opzione terapeutica alternativa per il trattamento del CTEPH in casi selezionati. Si tratta di una tecnica interventistica attuabile solo in centri esperti in pazienti in cui:

- è stato escluso l'intervento chirurgico per la localizzazione distale del materiale tromboembolico
- l'intervento chirurgico non viene preso in considerazione a causa di un rapporto rischio/beneficio non favorevole
- permane ipertensione polmonare residua dopo intervento chirurgico.

Si parla per la prima volta di angioplastica polmonare in cardiologia pediatrica, nell'ambito della quale essa si dimostra essere un trattamento efficace nella dilatazione delle stenosi congenite dei vasi polmonari. In un case report del 1988 un paziente affetto da CTEPH viene sottoposto alla procedura⁽⁷⁰⁾, ma, nonostante l'evidente successo, il trattamento non viene impiegato fino al 2001, quando Feinstein et al. pubblicano uno studio in cui definiscono la tecnica ed evidenziano i risultati ottenuti in 18 pazienti⁽⁷¹⁾.

La differenza sostanziale con la PEA sta nella diversa percezione delle lesioni: nella PEA, i trombi organizzati sono considerati un tutt'uno, mentre per l'indicazione alla BPA ogni ramo arterioso è esaminato individualmente, tenendo conto del tipo di lesione e della sua localizzazione. Nonostante siano stati descritti alcuni casi ⁽⁷²⁾, la BPA non è raccomandata di prima istanza quando gran parte del materiale è presente nella porzione prossimale delle arterie polmonari: non solo si preclude la possibilità di un intervento chirurgico risolutivo, ma risulta estremamente difficile il passaggio della guida attraverso arterie segmentali totalmente occluse. D'altra parte, lesioni troppo distali nei rami subsegmentali risultano altrettanto inaccessibili per i cateteri usati nella BPA ⁽⁷¹⁾ ⁽⁷³⁾.

Tecnica

Dopo aver eseguito un cateterismo cardiaco destro per via venosa (giugulare o femorale), viene inserita sotto guida fluoroscopica una guida flessibile fino ai vasi arteriosi polmonari distali.

La scelta dei segmenti da sottoporre a dilatazione con palloncino viene intrapresa sulla base della disparità nel rapporto ventilazione/perfusione, fisiologica all'interno del polmone: i lobi inferiori, più perfusi, vengono preferenzialmente dilatati per primi; il polmone destro viene elettivamente trattato per primo in virtù della più abbondante presenza di flusso e della maggiore facilità di esecuzione della procedura; le aree con più informazioni sul circolo periferico vengono selezionate a discapito di quelle in cui l'albero polmonare distale si rende meno visibile. La grandezza del palloncino, invece, è regolata approssimativamente sulla base dei vasi adiacenti, oscillando tra il 75% e il 100% del diametro visibile all'angiografia. I palloncini sono gonfiati a mano fino all'attenuazione dell'irregolarità del profilo vascolare. Dopo la dilatazione, viene iniettato il contrasto per osservare il miglioramento del flusso arterioso e/o venoso nell'albero polmonare distale o eventuali complicanze, come la rottura dei vasi o la formazione di aneurismi. Se necessario, si procede ad ulteriori dilatazioni incannulando ulteriori rami segmentari e subsegmentari. Ogni paziente sarà poi sottoposto a sedute aggiuntive nel caso si rendano evidenti ulteriori vasi passibili di BPA e l'emodinamica non sia ancora del tutto soddisfacente ⁽⁷¹⁾.

Le controindicazioni alla BPA sono le stesse che precludono l'accesso a qualsiasi metodica che comporti l'utilizzo di mezzo di contrasto iodato: reazioni allergiche, insufficienza renale cronica e severo distiroidismo.

I parametri emodinamici ottenuti immediatamente a seguito della procedura non presentano variazioni significative: questo suggerisce come sia necessario attendere alcuni mesi per

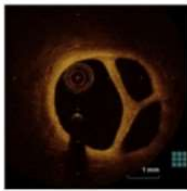
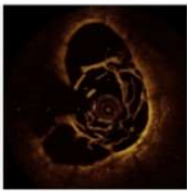
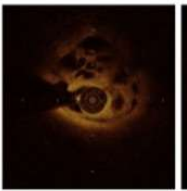
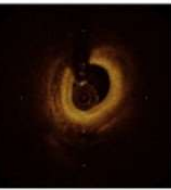
ottenere dei risultati soddisfacenti, a differenza della chirurgia, che tende a dare un effetto immediato ⁽⁷⁴⁾. Dopo angioplastica polmonare, le RAP diminuiscono del 33-65%, la 6MWD aumenta, mentre migliora la classe funzionale NYHA ⁽⁷⁵⁾. Da notare come i benefici dell'angioplastica polmonare non risparmino i soggetti con età più avanzata ⁽⁷⁴⁾.

Tuttavia, a circa una decade dalla pubblicazione di Feinstein, l'angioplastica polmonare continuava a non trovare larga applicazione. I due principali motivi di questa scarsa diffusione sono stati identificati nell'elevata percentuale di complicanze ed in un'efficacia troppo limitata. Per tale ragione, sono state introdotte importanti innovazioni volte a ridimensionare il rischio di danno polmonare da riperfusione e massimizzarne l'efficacia clinica. Tra queste, particolare importanza riveste l'impiego dell'ecografia intravascolare (IVUS) per meglio identificare il diametro dei vasi e selezionare la dimensione opportuna del palloncino. Inoltre, adoperare cateteri più piccoli (da 7 a 6 French), palloncini meno ingombranti e guide più sottili contribuisce a ridurre l'eventuale danno ai vasi. Minimizzando il rischio di complicanze, l'operatore può sottoporre il paziente a multiple sedute di BPA al fine di ottenere valori di PAPm < 30 mmHg, associati a prognosi migliore ⁽⁷⁶⁾.

Classificazione delle lesioni in OCT e Angiografia

Oltre all'angiografia polmonare selettiva e all'IVUS, la tomografia ottica computerizzata (OCT), alla luce della sua elevata risoluzione, può facilitare la scelta del palloncino e permettere di osservare direttamente il risultato ottenuto ⁽⁷⁷⁾ (fig.9).

Figura 9. Classificazione OCT dei vari tipi di lesione

Classification	Septum	Multi-hole with thin wall	Multi-hole with thick wall	Mono-hole
				
No. of lumen	2, 3, 4	>=5	>=5	1
Wall thickness	Thin or Thick	Thin	Thick	NA

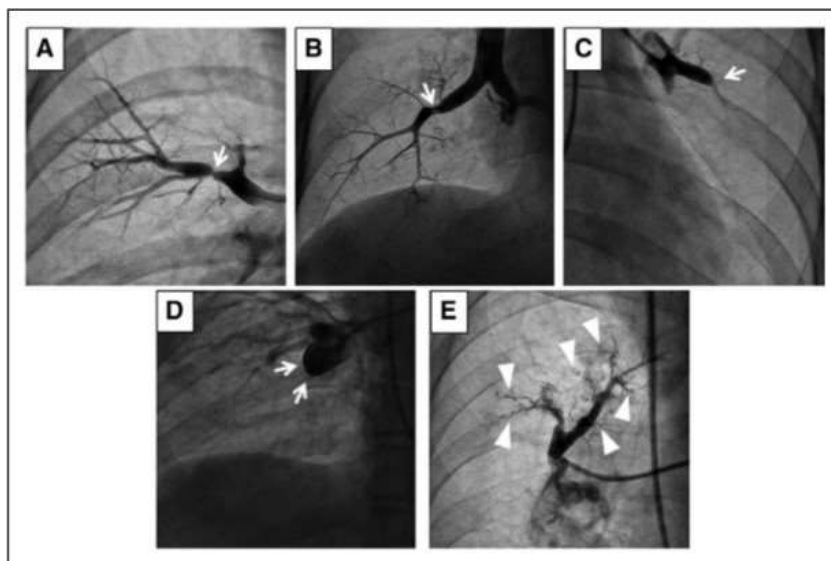
Il meccanismo attraverso il quale la BPA determina il miglioramento del quadro emodinamico non è del tutto noto; a differenza della PEA in cui le lesioni ostruttive sono completamente asportate, in questo caso vengono unicamente scansate contro la parete arteriosa. Pazienti

studiati da un punto di vista istologico dopo la BPA mostrano nei vasi trattati in alcuni casi delle incisioni del materiale organizzato, in altri delle dissezioni della tonaca media analoghe a quelle ottenute con la PEA ⁽⁷⁸⁾.

In un recente studio retrospettivo si è visto che a tipi diversi di lesione corrispondono effetti differenti e una variabile incidenza di complicanze. Per questo motivo è stato necessario creare una nuova classificazione che tenesse conto dell'aspetto angiografico delle lesioni pre-trattamento ⁽⁷⁹⁾. Sono state individuate 5 categorie (fig.10):

- A) stenosi ad anello
- B) “webs”
- C) lesioni sub-occlusive
- D) occlusioni vascolari totali
- E) lesioni tortuose

Figura 10. Classificazione angiografica della morfologia delle lesioni



Pur presentando una bassa percentuale di complicanze, probabilmente dovuta al fatto che la guida non riesce ad attraversarle, le occlusioni vascolari totali hanno la minima probabilità di successo. Viceversa, le stenosi ad anello e le “webs” presentano un'alta probabilità di successo e la minima probabilità di provocare complicanze.

Mortalità e complicanze

Nello studio di Feinstein ⁽⁷¹⁾, la mortalità durante il follow-up è stata attestata all'11%, mentre dati successivi suggeriscono una sopravvivenza del 100% a 2 anni ⁽⁸⁰⁾ e dell'85% a circa 3 anni di follow-up ⁽⁸¹⁾.

Così come per la PEA, anche a seguito di BPA può esserci IP residua. Quest'ultima influisce negativamente sui sintomi e sulla capacità d'esercizio, ma non compromette la sopravvivenza a medio-termine. L'intervallo di tempo tra l'insorgenza dei sintomi e la procedura e il valore basale di pressione polmonare diastolica (PAPd) sono considerati fattori predittivi di persistenza di IP ⁽⁸²⁾.

Le complicanze vengono suddivise in :

1) Complicanze intraoperatorie :

- Danno vascolare con o senza emottisi
- Perforazione mediante guida
- Eccessiva dilatazione del pallone
- Iniezione del mezzo di contrasto a pressione elevata
- Dissezione vascolare
- Reazione avversa al mezzo di contrasto
- Reazione avversa all'anestetico locale/ anestesia.

2) Complicanze postoperatorie

- Lung injury (con o senza ipossia o emottisi)
- Insufficienza renale acuta
- Lesioni al sito di accesso

L'edema da riperfusione è la complicanza più frequente , si forma circa 24-72 ore dalla procedura e sembra essere causato da diversi fattori: microtraumi delle guide, rilascio di mediatori dell'infiammazione ed infine dall'effetto emodinamico provocato dalla riperfusione in aree che per lungo periodo hanno ricevuto scarso o nullo flusso ematico ⁽⁸³⁾. Al fine di limitare il danno da riperfusione è stato introdotto recentemente l'utilizzo di guide *pressure-wire* in grado di rilevare accuratamente i valori pressori a monte e a valle della lesione target; tale metodica ha permesso anche di ridurre al minimo il numero di vasi trattati in maniera insufficiente e conseguentemente di ottimizzare le sedute di BPA ⁽⁸⁴⁾.

3. STUDIO CLINICO

3.1 Background

Il CTEPH è una condizione patologica definita dalla presenza di ipertensione polmonare precapillare a riposo e dalla persistenza di tromboemboli polmonari dopo almeno 3 mesi di adeguata terapia anticoagulante. Rappresenta una causa sempre più riconosciuta di ipertensione polmonare, della cui classificazione clinica costituisce il gruppo 4. Accanto all'occlusione meccanica delle arterie polmonari prossimali (principali, lobari e segmentarie) si ha una vasculopatia progressiva dei piccoli vasi (indenni dalle lesioni trombotiche), che determina un aumento delle resistenze vascolari polmonari (PVR) e porta a progressiva intolleranza all'esercizio fisico, insufficienza cardiaca destra e morte prematura.

La storia naturale del CTEPH è caratterizzata da una prognosi scarsa ma la diagnosi precoce e il trattamento adeguato ne possono modificare il decorso clinico⁽⁸⁵⁾.

Il trattamento è orientato sia a ripristinare il flusso sanguigno polmonare rimuovendo le lesioni ostruttive, sia ad attenuare il rimodellamento vascolare polmonare.

L'intervento cardiocirurgico di tromboembolectomia polmonare è il gold standard terapeutico, infatti l'alto tasso di successo, nonché la bassa mortalità perioperatoria associata, fanno sì che laddove operabile il CTEPH sia una malattia potenzialmente reversibile⁽⁸⁶⁾.

La PEA infatti ha un'efficacia chiaramente stabilita, con una soddisfacente sopravvivenza a 3 e 10 anni, rispettivamente del 90 e del 72%⁽⁸⁷⁾ comparabile ai dati pubblicati sulla PEA della nostra coorte di studio⁽⁸⁸⁾.

Oltre il 30 % dei pazienti però è inoperabile per localizzazione distale delle lesioni tromboemboliche o per un elevato rischio operatorio derivante dalle comorbilità del paziente⁽³⁾⁽⁸⁹⁾.

Inoltre in un 20-25 % dei pazienti persiste un quadro di ipertensione polmonare anche dopo l'intervento di PEA⁽⁶³⁾.

In questo contesto la terapia specifica dell'ipertensione arteriosa polmonare ha un ruolo, agendo sulla componente microvascolare della malattia.

Fino a quando non sono stati disponibili studi randomizzati controllati^{(56) (57) (60) (62)} questi farmaci sono stati utilizzati off-label per anni in pazienti con CTEPH⁽⁵⁸⁾, ottenendo miglioramenti emodinamici e della capacità di esercizio. Inoltre, la terapia medica utilizzata come ponte verso la PEA al fine di migliorare l'emodinamica riducendo le PVR⁽⁵⁷⁾. Le PVR rappresentano inoltre un fattore di rischio per lo stesso intervento⁽⁴⁷⁾.

La premedicazione prima dell'intervento è una pratica comune ma ancora controversa^{(90) (91)}

per via della possibilità di ritardare l'intervento.

Allo stesso modo, l'angioplastica polmonare percutanea con palloncino (BPA) è divenuta un'opzione interventistica consolidata per i pazienti affetti da CTEPH soprattutto nell'ultimo decennio, tanto che le attuali linee guida europee hanno aggiornato questo trattamento a una classe di raccomandazione I per i pazienti che sono tecnicamente inoperabili o con ipertensione polmonare residua dopo PEA e/o con ostruzioni distali⁽¹⁾.

I risultati di efficacia derivati da studi osservazionali sono promettenti⁽⁸⁵⁾⁽⁹²⁾ e la mortalità e le complicanze peri-procedurali sono basso nei centri ad alto volume⁽⁹³⁾.

I pazienti con lesioni prossimali possono giovare dell'intervento di PEA mentre la BPA può trattare anche lesioni distali, in alcuni casi inoltre vi sono dei pazienti con lesioni sia prossimali che distali che possono giovare di un trattamento combinato⁽⁹⁴⁾.

Attualmente non vi sono evidenze di confronto tra le 3 strategie possibili di trattamento per il CTEPH.

Un singolo studio randomizzato controllato che ha confrontato BPA e terapia medica con riociguat ha recentemente dimostrato come la BPA sia più efficace ma meno sicuro del riociguat; La combinazione delle due strategie terapeutiche, invece, ha portato ad un miglioramento comparabile ma con una minore incidenza di complicanze quando la BPA è stato eseguito dopo una terapia medica iniziale⁽⁹⁵⁾.

Allo stesso modo, un piccolo studio retrospettivo giapponese di coorte ha confrontato le terapie interventistiche sia PEA che BPA, evidenziando che i pazienti trattati con terapie interventistiche, pur avendo un profilo emodinamico basale grave, ha avuto risultati migliori rispetto a quelli trattati solo con farmaci⁽⁹⁶⁾.

Un altro piccolo studio ha valutato 53 pazienti affetti da CTEPH confrontando la PEA nei pazienti operabili con la BPA nei pazienti non operabili, evidenziando un'efficacia e una sicurezza simili dei due trattamenti⁽⁹⁷⁾.

Poiché non è possibile confrontare PEA e BPA in studi randomizzati controllati, in quanto si rivolgono a diverse popolazioni di pazienti ma possono essere utilizzate in maniera sequenziali e additiva, i registri osservazionali sono estremamente importanti per valutarne l'efficacia nel mondo reale.

3.2 Scopo dello studio

Lo scopo del nostro studio è stato quello di confrontare i trattamenti chirurgici, interventistici e medici nel CTEPH in termini di clinici, funzionali e di efficacia emodinamica, nonché di studiare l'impatto prognostico ogni trattamento.

Il nostro studio prevede un'accurata analisi delle suddette strategie terapeutiche, con l'obiettivo di :

- 1 Stratificare il rischio al momento della diagnosi e dopo il primo ristudio post-terapia dei pazienti CTEPH in terapia medica;
- 2 Confermare la superiorità del trattamento, sia esso chirurgico, medico o interventistico, rispetto al non trattamento;
- 3 Analizzare e confrontare fra di loro l'efficacia clinica, funzionale ed emodinamica delle diverse strategie terapeutiche;
- 4 Analizzare le curve di sopravvivenza delle diverse strategie terapeutiche.

3.3 Materiali e metodi

Caratteristiche della popolazione

Sono stati inclusi tutti i pazienti con diagnosi di CTEPH afferiti al Centro di Diagnosi e Cura per l'Ipertensione Polmonare del Policlinico Universitario S.Orsola Malpighi di Bologna dal febbraio 1995 a Agosto 2022.

Il CTEPH è stato diagnosticato considerando la definizione delle precedenti linee guida con un cut-off di 25 mmHg per la pressione arteriosa polmonare media (mPAP) e di 3 WU per PVR insieme all'individuazione di difetti di perfusione alla scintigrafia polmonare e/o all'angiografia TC multidetettore (e confermato con la cineangiografia polmonare convenzionale)⁽⁶⁵⁾.

Criteri di esclusione

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti in cui le ostruzioni polmonari sono risultate di natura non trombotica (settica o neoplastica), sono state inoltre escluse dallo studio le PEA effettuate in urgenza e le PEA effettuate presso altri centri.

Valutazione

Tutti i pazienti sono stati valutati per l'operabilità da un team multidisciplinare, composto da almeno un chirurgo esperto in PEA, un interventista BPA, uno specialista in ipertensione polmonare e un radiologo esperto in imaging toracico.

Pazienti ritenuti inoperabili in altri centri e indirizzati per BPA nel nostro centro sono stati rivalutati da zero dall'intero team multidisciplinare per l'indicazione al trattamento terapeutico più appropriata. I pazienti ritenuti inoperabili o quelli che hanno rifiutato l'intervento sono stati valutati per BPA (dal 2015, da quando il Programma BPA è stato avviato nel nostro centro) o a

terapia medica.

La terapia medica con farmaci specifici per l'ipertensione polmonare è stata utilizzata in tutti i pazienti con un'emodinamica compromessa considerata sproporzionata rispetto al carico trombotico o nei pazienti con lista di attesa per la PEA >3 mesi.

I parametri clinici, funzionali, laboratoristici e emodinamici sono stati raccolti al basale e al primo follow-up dopo qualsiasi trattamento (nei pazienti sottoposti a interventi sequenziali, le valutazioni sono state eseguite prima e dopo ogni fase terapeutica), compresa la determinazione della Classe funzionale dell'organizzazione, distanza percorsa al test dei 6 minuti, i valori di peptide natriuretico cerebrale (BNP) o del propeptide N-terminale del BNP e i parametri emodinamici mediante cateterismo cardiaco destro.

Il miglioramento della classe funzionale dopo trattamento è stato definito come il miglioramento di almeno 1 classe funzionale o come persistenza in classe WHO I-II.

I parametri emodinamici raccolti attraverso il cateterismo cardiaco destro comprendevano: la pressione atriale destra, (RAP), mPAP, indice cardiaco (CI), PVR, compliance arteriosa polmonare (PAC) e saturazione mista di ossigeno venoso (SvO₂).

La stratificazione del rischio è stata effettuata secondo il modello multiparametrico semplificato proposto nel nostro centro (98) e il miglioramento del rischio dopo il trattamento è stato definito come il miglioramento di almeno 1 classe di rischio o la persistenza in una categoria a basso rischio.

Il basale è stato definito come il momento della prima RHC eseguita nel nostro Centro. In particolare, i pazienti prevalenti che avevano già iniziato la terapia medica in altri centri sono stati sottoposti a una rivalutazione completa di parametri clinici, funzionali ed emodinamici e sono stati inclusi in la nostra analisi comparativa solo quando un nuovo farmaco specifico è stato prescritto o se sono stati inseriti in lista per BPA/PEA.

I pazienti sono stati suddivisi in 5 gruppi in base al trattamento terapeutico utilizzato:

1. solo terapia medica (Medical; pazienti non operabili con PEA, morti o persi al FU prima che la BPA è divenuta disponibile nel nostro centro, il rapporto beneficio-rischio delle procedure interventistiche non è stata ritenuta favorevole o è stata rifiutata, o il profilo emodinamico dopo la terapia medica è stato considerato soddisfacente con PVR <3 WU).
2. Terapia medica che precede la PEA (Med_PEA)
3. Terapia medica che precede l'angioplastica polmonare con palloncino (Med_BPA)
4. chirurgia PEA senza precedente terapia medica (PEA)
5. Nessuna terapia (None, un gruppo di controllo storico dei pazienti ritenuti non operabili e seguiti quando terapia medica e interventistiche non erano disponibili).

I dati di follow-up sono stati raccolti dopo che è stata applicata la strategia terapeutica ritenuta più adatta per ciascun paziente. In relazione alla terapia medica, abbiamo considerato come valutazione post-terapia medica i parametri raccolti 3-6 mesi dopo la strategia di prima linea in pazienti naïve alla terapia e dopo terapia di combinazione in pazienti già in trattamento al basale indipendentemente da eventuali ulteriori terapie interventistiche.

I dati dei pazienti sottoposti a PEA sono stati raccolti prima e 6-9 mesi dopo la procedura chirurgica.

Infine, i dati di i pazienti sottoposti a BPA sono stati raccolti prima e 3-6 mesi dopo l'ultima sessione programmata di rivascolarizzazione percutanea.

Nei pazienti con ipertensione polmonare residua dopo PEA e sottoposti a BPA, il basale è stato Considerato al primo cateterismo cardiaco destro eseguito dopo l'intervento chirurgico di PEA; questi i pazienti sono stati presi in considerazione sia nel gruppo PEA che nel gruppo Med_PEA (da valutazione di base alla procedura PEA) e nel gruppo Med_BPA (da primo RHC eseguito dopo l'intervento chirurgico di PEA fino alla fine del follow-up).

Materiali e metodi

Nell'ambito di un percorso diagnostico-terapeutico individualizzato, ciascun paziente è stato sottoposto ad una valutazione seriata, comprendente:

- Valutazione diagnostica con esame clinico generale, attribuzione della classe funzionale NYHA, valutazione della capacità di esercizio (mediante 6MWD), esami ematochimici, ECG, TC torace con e senza mezzo di contrasto, angiografia polmonare e valutazione emodinamica, al fine di definire l'eventuale indicazione chirurgica a PEA nei pazienti operabili o a terapia medica/interventistica nei pazienti non operabili o con ipertensione polmonare residua post-PEA ($PAP_m \geq 25$ mmHg, $PCP \leq 15$ mmHg e $RAP > 3$ WU).
- Ri-valutazione dei parametri clinici, funzionali ed emodinamici prima della strategia terapeutica ritenuta più idonea nei casi in cui questa sia stata intrapresa successivamente alla valutazione diagnostica (ad esempio per deterioramento clinico/emodinamico con necessità di iniziare una terapia medica specifica o di associare altri farmaci a quelli eventualmente iniziati presso un altro centro).
- Ri-valutazione dei parametri clinici, funzionali ed emodinamici dopo la strategia terapeutica concordata.

Per quanto riguarda i pazienti prevalenti già sottoposti ad un qualsiasi tipo di trattamento (medico o chirurgico) presso un altro Centro, i parametri clinici, funzionali ed emodinamici pre-e post terapia sono stati considerati solo nel caso in cui – dopo la rivalutazione clinico-

strumentale attuata presso questo centro – sia stato aggiunto (almeno) un nuovo farmaco alla terapia già in corso, sia stata effettuata l'angioplastica polmonare con pallone o sia stato eseguito l'intervento di endoarterectomia polmonare.

Nel caso dei pazienti sottoposti a duplice intervento di PEA, le considerazioni cliniche, funzionali ed emodinamiche sono state riferite al primo intervento (tranne in quei casi in cui questo sia stato eseguito presso altra sede).

La tecnica

Il cateterismo cardiaco destro è stato eseguito con catetere Swan-Ganz mediante accesso venoso giugulare o femorale. Durante l'esecuzione sono stati registrati i seguenti parametri: pressione sistolica, diastolica e media in arteria polmonare (PAPs, PAPd, PAPm), pressione atriale destra (Padx) e PCP. La pressione arteriosa sistemica (PAS) è stata misurata con lo sfigmomanometro al braccio e la saturazione di O₂ del sangue arterioso periferico con il saturimetro digitale. La portata cardiaca (PC) è stata calcolata come media di tre misurazioni attraverso il metodo della termodiluizione. Da questi parametri si sono ricavate le resistenze arteriose polmonari (RAP) e l'indice cardiaco (IC). Durante il cateterismo cardiaco destro è stata eseguita angiografia polmonare non selettiva con catetere pigtail da 6F.

La valutazione della capacità di esercizio è stata effettuata mediante 6MWD, misurata con una prova da sforzo submassimale, semplice, riproducibile e ben standardizzata. Tutti i test sono stati eseguiti nelle stesse condizioni e nello stesso ambiente (un corridoio isolato da interferenze, di lunghezza pari a 36 metri e di larghezza pari a 3 metri). I pazienti sono stati istruiti a camminare continuamente, senza interruzioni, con lo scopo di percorrere la distanza massima durante il tempo prestabilito (sei minuti). La distanza percorsa (DP) è stata calcolata nel modo seguente: lunghezza del corridoio (L) in metri x numero dei corridoi percorsi (N) + distanza (D) tra l'inizio dell'ultimo corridoio e la posizione del paziente allo scadere dei sei minuti: $DP (m) = L \times N + D$. All'inizio e al termine del test sono state rilevate la frequenza cardiaca e la percentuale saturazione di ossigeno mediante pulsossimetro. Al termine del test, infine, è stato chiesto ai pazienti di valutare soggettivamente il grado di dispnea raggiunto utilizzando il "Borg Dispnea Index", un sistema a punteggio che permette di quantificare la percezione del sintomo secondo una scala numerica da 0 a 10 (i valori più alti corrispondono ad una dispnea di grado più severo). Pur essendo spesso utilizzato come endpoint in svariati studi, il test presenta dei limiti riconducibili al peso, all'età, all'altezza, al sesso e alla motivazione del paziente.

Obiettivi terapeutici

Dal punto di vista clinico, i target terapeutici prefissati per ciascun paziente sono stati diversi in relazione a:

- presenza di comorbidità limitanti l'attuazione di strategie terapeutiche potenzialmente curative ma ad alto rischio chirurgico e/o anestesiologicalo;
- tipo e distribuzione delle lesioni.

Nei pazienti candidabili a PEA, essendo questo intervento potenzialmente curativo, si è mirato alla normalizzazione del profilo clinico, funzionale ed emodinamico.

Nei pazienti non operabili (per questioni tecniche – come la distalità delle lesioni – o cliniche – come la presenza di comorbidità sbilancianti il rapporto rischio-beneficio dell'intervento) o con ipertensione polmonare residua dopo l'intervento di PEA, gli obiettivi prefissati sono stati conformi al raggiungimento di parametri compatibili con quelli configuranti un basso profilo di rischio nei pazienti affetti da PAH⁽¹⁾.

Nei pazienti sottoposti a BPA, inoltre, per decretare il termine delle sedute è stato considerato il raggiungimento di specifici obiettivi sia clinici che emodinamici:

- Dal punto di vista clinico, i target terapeutici utilizzati sono stati: miglioramento dei sintomi (classe funzionale NYHA I o II) e/o miglioramento della 6MWD (distanza percorsa > 500 m)
- Da un punto di vista emodinamico, per decretare il termine delle sedute è stato considerato il raggiungimento dei valori di PAPm < 30 mmHg e/o RAP < 4.0 WU.

L'efficacia del trattamento di una lesione target è stata valutata in base al risultato angiografico come cambiamento del grado di flusso arterioso e comparsa di ritorno venoso a valle. In accordo ai valori di Pulmonary Flow Grade Score, una procedura è realmente efficace se viene raggiunto il grado 3.

3.4 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata col supporto del software STATA. Considerata, inoltre, la distribuzione non normale dei dati, questi sono stati analizzati con metodi non parametrici. La differenza tra le variabili misurate durante lo studio basale, pre- e post- strategia terapeutica è stata valutata mediante il test di Dunn per i confronti multipli con correzione di Bonferroni, per i dati appaiati (pre e post terapia) è stato usato il test di Wilcoxon. I dati, inclusi il genere, l'età della prima valutazione a Bologna e alla diagnosi sono espressi come mediana e range

interquartile. La significatività statistica è definita da valori di p-value <0.05.

Per confrontare le sopravvivenze associate al tipo di intervento terapeutico sono state utilizzate le curve di Kaplan-Meier e la differenza tra i sottogruppi è stata calcolata mediante test dei ranghi logaritmici. La sopravvivenza, in particolare, è stata calcolata a partire dal cateterismo diagnostico. I pazienti sono stati considerati senza evento in caso di trapianto, perdita al follow up, avvio alla prima procedura di BPA o se vivi al 31/08/2022.

3.5 Risultati

3.5.1 Caratteristiche della popolazione

467 pazienti sono stati inclusi nello studio:

183 nel gruppo Medical, 108 nel gruppo Med_PEA, 60 nel gruppo Med_BPA (9 con PH persistente dopo PEA), 93 nel gruppo PEA e 23 nel gruppo None. Il periodo mediano di follow-up è stato di 5,3 (2,2-10,1) anni.

I confronti delle caratteristiche basali tra i diversi gruppi di trattamento sono descritti nelle Tabelle 6 e 7.

La popolazione alla valutazione diagnostica si presenta eterogenea, e si può notare come l'età media dei pazienti del gruppo Terapia medica e NONE sia più alta rispetto ai pazienti operati sottoposti a BPA. I pazienti più anziani difatti presentano maggiori comorbidità che controindicano sia la chirurgia che la strategia interventistica. Analizzando i profili emodinamici spicca il dato del campione sottoposto a BPA dove questo risulta migliore rispetto agli altri gruppi. La spiegazione di questo dato altro non è che l'effetto della terapia medica specifica; nel gruppo BPA il 28% dei pazienti era già in terapia con un farmaco specifico per l'ipertensione polmonare, a differenza dell'8% e 9% dei pazienti candidati a PEA o a terapia medica esclusiva, rispettivamente. Questa differenza è data da due motivi, bisogna considerare sia che la BPA è una strategia terapeutica presente nel nostro centro a partire dal 2015, e quindi per tutti i pazienti in cui la diagnosi è stata posta precedentemente a questa data è stata iniziata una terapia medica specifica; ed inoltre bisogna considerare che alcuni pazienti vengono riferiti presso il nostro centro da altri istituti che hanno già impostato una terapia medica specifica ma che non hanno la possibilità di eseguire la BPA.

Tabella 6. Caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio dei pazienti con CTEPH

	Totale	Medical	Med_PEA	Med_BPA	PEA	None	p-value
N	467	183	108	60	93	23	
Età alla diagnosi (y)	68 (53-75)	74 (63-80)*±‡	65 (51-71)*	69 (53-74)±	63 (45-71)‡	70 (53-75)	<0.001
Sesso Maschile, n (%)	184 (39.4)	63 (34.4)	46 (42.6)	25 (41.7)	39 (41.9)	11 (47.8)	0.490
6MWD (n) 6MWD (m)	430 383 (280-480)	159 355 (242-442)±‡	107 405 (290-503)	58 416 (346-530)±	84 412 (288-520)‡	22 333 (222-432)	<0.001
WHO-FC, n (%) WHO-FC I-II WHO-FC III WHO-FC IV	465 137 (29.4) 318 (68.4) 10 (2.2)	182 52 (28.6) 128 (70.3) 2 (1.1)	107 36 (33.7) 67 (62.6) 4 (3.7)	60 16 (26.7) 44 (73.3) 0 (0)	93 26 (28.0) 64 (68.8) 3 (3.2)	23 7 (30.4) 15 (65.2) 1 (4.4)	0.615
BNP or NT-proBNP, n (%) - Basso BNP (<50 ng/l) or NT-proBNP (<300 ng/l) - Intermedio BNP (50-300 ng/l) or NT-proBNP (300- 1400 ng/l) - Elevato BNP (>300 ng/l) or NT-proBNP (>1400 ng/l)	239 29 (12.1) 100 (41.8) 110 (46.0)	133 19 (14.3) 46 (34.6) 68 (51.1)	29 3 (10.3) 14 (48.3) 12 (41.4)	44 3 (6.8) 23 (52.3) 18 (40.9)	30 3 (10.0) 16 (53.3) 11 (36.7)	3 1 (33.3) 1 (33.3) 1 (33.3)	0.364
Terapia al Baseline, n (%) - Nessuna - Mono - Duplice - Triplice	467 421 (90.2) 33 (7.0) 12 (2.6) 1 (0.2)	183 164 (89.6) 12 (6.6) 7 (3.8) 0 (0)	108 91 (84.3) 13 (12) 3 (2.8) 1 (0.9)	60 50 (83.4) 8 (13.3) 2 (3.3) 0 (0)	93 /	23 /	0.406
Terapia al termine del follow-up, n (%) - Nessuna - Mono - Duplice - Triplice	467 158 (33.8) 237 (50.8) 64 (13.7) 8 (1.7)	183*‡ 0 139 (76) 36 (19.7) 8 (4.3)	108*□f 61 (56.5) 41 (38) 6 (5.5) 0	60□@ 0 41 (68.3) 19 (31.7) 0	93‡@f 74 (79.6) 16 (17.2) 3 (3.2) 0	23 /	<0.001
Risk stratification, n (%) - Basso - Intemedio - Alto	467 72 (15.4) 304 (65.1) 91 (19.5)	183* 16 (8.7) 122 (66.7) 45 (24.6)	108* 27 (24.8) 64 (59.6) 17 (15.6)	60 10 (16.7) 40 (66.7) 10 (16.6)	93 16 (17.2) 63 (67.7) 14 (15.1)	23 3 (13.0) 15 (65.2) 5 (21.7)	0.027

Legenda. BNP: brain natriuretic peptide; BPA: balloon pulmonary angioplasty; NT-proBNP: N-terminal pro-hormone BNP; PEA: pulmonary endarterectomy; 6MWD: 6-minutes walk distance; WHO-FC: World Health Organization functional class. * $p < 0.05$ Medical vs Med_PEA, ± $p < 0.05$ Medical vs Med_BPA, ‡ $p < 0.05$ Medical vs PEA, □ $p < 0.05$ Med_PEA vs Med_BPA, @ $p < 0.05$ Med_BPA vs PEA, f $p < 0.05$ Med_PEA vs PEA.

Tabella 7. Caratteristiche emodinamiche dei pazienti con CTEPH

	Tutti	Medical	Med_PEA	Med_BPA	PEA	None	P-value
N	467	183	108	60	93	23	
FC (/min)	80 (70-90)	80 (70-88)	80 (70-90)	75 (69-85)	80 (70-90)	83 (73-91)	0.203
RAP (mmHg)	7 (5-10)	7 (5-10)	7 (5-11)	7 (5-9)	7 (5-11)	6 (4-11)	0.788
mPAP (mmHg)	47 (40-55)	46 (37-54)	48 (42-58)	45 (40-51)	48 (41-55)	45 (37-54)	0.051
PAWP (mmHg)	9 (7-11)	9 (7-11)	9 (7-11)	8 (7-10)	10 (7-11)	9 (7-10)	0.259
PAS m (mmHg)	95 (86-105)	96 (86-106)	93 (85-100)	96 (88-108)	96 (88-105)	95 (82-105)	0.172
IC (L/min/m ²)	2.4 (2.0-2.8)	2.3 (2.0-2.8)	2.3 (1.9-2.8)	2.6 (2.2-3.0)	2.4 (2.1-2.9)	2.4 (2.1-3.3)	0.220
PVR (WU)	8.7 (6.1-12.2)	8.4 (6-12.7)	9.0 (6.6-12.4)	8 (5.3-11.5)	9.1 (6.2-12.2)	8 (5.6-11.3)	0.345
SVR (WU)	20.2 (16.5-25.3)	21.5 (16.9-26.7)	20.0 (15.7-24.7)	18.6 (15.7-26.6)	19.8 (16.7-24.0)	19.6 (14.4-24.5)	0.146
SvO₂ (%)	63 (58.6-68.7)	62.7 (58.6-68.5)±	62.7 (58.6-67.4)±	67.3 (61.5-71.1)±±@	63.8 (56.3-67.8)@	61.8 (52.7-72.5)	0.021
PAC (mL/mmHg)	0.99 (0.71-1.40)	0.96 (0.68-1.45)	0.96 (0.72-1.31)	1.09 (0.76-1.50)	0.99 (0.69-1.42)	1.10 (0.76-1.52)	0.533

Legenda. BPA: balloon pulmonary angioplasty; IC: Indice cardiaco; FC: Frequenza cardiaca; mPAP: Pressione arteriosa polmonare media; PAC: Compliance dell'arteria polmonare; PASm: Pressione arteriosa sistolica media; PAWP: pulmonary artery wedge pressure, pressione incuneamento polmonare; PEA: pulmonary endarterectomy; PVR: Resistenze vascolari polmonari; RAP: Pressione atriale destra; SvO₂: Saturazione dell'ossigeno in arteria polmonare; SVR: Resistenze vascolari sistemiche. ±p<0.05 Medical vs Med_BPA, ±p<0.05 Med_PEA vs Med_BPA, @p<0.05 Med_BPA vs PEA.

3.5.2 Efficacia della terapia medica

I dati completi di follow-up erano disponibili in 301 pazienti che hanno ricevuto un trattamento di prima linea nel nostro centro o l'aggiunta di un farmaco di seconda linea dopo essere stati riferiti da altri centri.

Di questi 301 pazienti : 155 sono stati trattati solo con terapia medica, 93 con PEA e terapia medica e infine 53 pazienti con terapia medica e BPA.

Il Confronto delle caratteristiche cliniche, funzionali ed emodinamiche al basale e dopo il trattamento tra i pazienti trattati con terapia farmacologica (solo terapia medica: Medical; prima della PEA: Med_PEA; e prima del BPA: Med_BPA) è riportato nella tabella 8, mentre nella tabella 9 è mostrato il confronto delle variazioni medie (delta).

Tabella 8. Confronto tra le caratteristiche cliniche, funzionali ed emodinamiche prima e dopo la terapia medica (escluso l'effetto delle terapie interventistiche).

	Pre terapia medica					Post terapia medica				
	Tutti	Medical	Med_PEA	Med_BPA	P-value	Tutti	Medical	Med_PEA	Med_BPA	p-value
N	301	155	93	53		301	155	93	53	
Rischio, n (%)		*	*		0.042					0.140
- Basso	47 (16)	15 (10)	22 (24)	10 (19)		99 (32.9)	44 (27.3)	37 (41.6)	18 (34)	
- Intemedio	194 (64)	104 (67)	56 (60)	34 (64)		179 (59.5)	101 (62.7)	47 (52.8)	33 (62)	
- Alto	60 (20)	36 (23)	15 (16)	9 (17)		23 (7.6)	16 (9.9)	5 (5.6)	2 (4)	
WHO-FC, n (%)					0.171		±		±	0.003
- WHO-FC I-II							97 (63)	52 (56)	19 (36)	
- WHO-FC III	91 (30)	46 (29)	30 (33)	15 (28)		168 (56)	58 (37)	41 (44)	34 (64)	
- WHO-FC IV	205 (68)	108 (70)	59 (63)	38 (72)		133 (44)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
RAP (mmHg)	7 (5-9)	7 (5-9)	7 (4-11)	6 (5-8)	0.603	6 (4-9)	7 (5-10)±	6 (5-9)□	6 (4-7)□±	0.011
mPAP (mmHg)	46 (39-54)	45 (37-55)	48 (41-57)	45 (40-50)	0.092	42 (35-49)	41 (33-50)	44 (37-50)	40 (33-47)	0.053
IC (L/min/m²)	2.4 (2.0-2.8)	2.3 (2.0-2.8)	2.3 (1.9-2.7)	2.5 (2.1-3.0)	0.317	2.7 (2.3-3.1)	2.6 (2.3-3.1)	2.6 (2.3-2.9)	2.7 (2.2-3.2)	0.736
PVR (WU)	8.7 (6.2-12.3)	8.3 (6.0-12.5)	9 (6.7-12.4)	8.7 (5.7-12.0)	0.315	6.8 (4.6-9.5)	6.6 (4.3-9.5)	7.3 (5.7-9.5)	6.4 (4.4-9.7)	0.143
SvO₂ (%)	63 (59.1-69.0)	62.9 (59-69.3)±	62 (58.6-67)□	67.2 (61.4-70.7)±□	0.009	66 (61-71)	66 (60.9-70.8)	65.6 (60.3-69.6)□	69 (63-72)□	0.049
PAC (mL/mmHg)	0.96 (0.72-1.39)	0.96 (0.70-1.52)	0.96 (0.72-1.28)	0.97 (0.76-1.46)	0.676	1.23 (0.85-1.79)	1.28 (0.83-1.89)	1.10 (0.88-1.47)	1.30 (0.82-1.97)	0.251
6MWD (n)	260	128	81	51	0.008	260	128	81	51	0.035
6MWD (m)	400 (303-484)	382 (267-462)±	410 (305-500)	406 (346-560)±		425 (351-507)	412 (329-503)±	447 (364-507)	450 (375-525)±	

Legenda. BPA: balloon pulmonary angioplasty; IC: Indice cardiaco; mPAP: Pressione arteriosa polmonare media; PAC: Compliance dell'arteria polmonare; PASm: Pressione arteriosa sistolica media; PAWP: pulmonary artery wedge pressure, pressione incuneamento polmonare; PEA: pulmunary endarterectomy; PVR: Resistenze vascolari polmonari; RAP: Pressione atriale destra; SvO₂: Saturazione dell'ossigeno in arteria polmonare; WHO-FC: Classe funzionale sec. Organizzazione Mondiale della Sanità. *p<0.05 Medical vs Med_PEA, ±p<0.05 Medical vs Med_BPA, □p<0.05 Med_PEA vs Med_BPA.

Tabella 9. Confronto tra i cambiamenti pre o post terapia medica.

	Tutti	Medical	Med_PEA	Med_BPA	P-value
N	301	155	93	53	
Miglioramento del rischio, n (%)	142 (47)	67 (43.2)	49 (52.7)	26 (49)	0.322
Miglioramento WHO-FC, n (%)	171 (57)	98 (63.2)±	55 (59.1)□	18 (34)±□	0.001
RAP (mmHg)	0 (-3÷2)	0 (-3÷3)	0 (-3÷2)	-1 (-3÷1)	0.174
mPAP (mmHg)	-4 (-10÷1)	-4 (-9÷0)	-3 (-10÷2)	-5 (-10÷-2)	0.692
CI (L/min/m²)	0.3 (0÷0.6)	0.4 (0÷0.7)	0.3 (0.1÷0.6)	0.3 (-0.1÷0.5)	0.605
PVR (WU)	-2 (-3.8÷-0.7)	-2.3 (-3.8÷-1)	-1.8 (-3.8÷-0.5)	-2 (-3.8÷-0.8)	0.683
SvO₂ (%)	2 (-2.4÷6.2)	1.8 (-2.6÷6.8)	2.3 (-1.7÷6.9)	2 (-2.4÷4.9)	0.654
PAC (mL/mmHg)	0.21 (0.06÷0.48)	0.22 (0.09÷0.60)	0.23 (0.02÷0.36)	0.16 (0.05÷0.53)	0.235
Pre-/post- intervallo tempo (mesi)	3.9 (3.2÷6.1)	4.1 (3.4÷6.2)*	3.5 (2.8÷4.1)*	4 (2.3÷12.2)	<0.001
6MWD (n)	260	128	81	51	0.256
6MWD (m)	29 (-3÷78)	32 (3÷83)	35 (0÷70)	18 (-15÷50)	

Legenda. BPA: balloon pulmonary angioplasty; CI: Indice Cardiaco; mPAP: Pressione arteriosa polmonare media; PAC: Compliance dell'arteria polmonare; PEA: pulmunary endarterectomy; PVR: Resistenze vascolari polmonari; RAP: Pressione atriale destra; SvO₂: Saturazione dell'ossigeno in arteria polmonare 6MWD: 6-minute walking distance; WHO-FC: World Health Organization functional class. *p<0.05 Medical vs Med_PEA, ±p<0.05 Medical vs Med_BPA

40 pazienti sono deceduti, 16 sono stati persi al follow-up, 4 sono stati sottoposti a trapianto di polmone prima del 2015. 53 pazienti sono stati ritenuti non operabili, ma non sono stati sottoposti a BPA quando è diventato disponibile : 40 pazienti per età e comorbidità (età mediana 77 anni), 3 hanno rifiutato la procedura, 3 sono stati considerati a rischio procedurale troppo elevato a causa dell'anatomia delle lesioni o della gravità del profilo emodinamico e 7 hanno raggiunto delle PVR < 3 WU dopo terapia medica e per cui il rapporto rischio-beneficio del BPA è stato considerato sfavorevole.

70 pazienti sono stati ritenuti operabili per PEA, ma 44 non sono stati operati per età e comorbidità (età media 79 anni), 17 hanno rifiutato l'intervento chirurgico e 9 pazienti hanno raggiunto delle PVR <3 WU dopo la terapia medica e il rapporto rischio-beneficio il rapporto di PEA è stato considerato sfavorevole. Nei pazienti ritenuti operabili con PEA l'anatomia delle lesioni è stata considerata non suscettibile per BPA.

3.5.3 Effetto della PEA

201 pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico di PEA (60 dopo 2015). Di questi 108 sono appartenenti al gruppo di terapia medica pre PEA e 93 al gruppo di solo trattamento con PEA.

I dati di follow-up emodinamico erano disponibili in 161 pazienti (20 pazienti sono deceduti nel perioperatorio, 2 sono morti prima del primo follow-up, 7 sono stati persi al follow up, 4 pazienti hanno eseguito un follow up ma senza cateterismo cardiaco, 7 pazienti non sono stati ancora valutati al follow up).

Il tempo mediano di follow-up è stato 8,1 mesi.

La mortalità ospedaliera a 30 giorni dopo PEA, considerando l'intero periodo di studio, è stata del 9,95%; ma considerando solo gli ultimi 5 anni è stato del 4,2%.

Considerando separatamente i gruppi Med_PEA e PEA, la mortalità a 30 giorni durante tutto l'arco di tempo dello studio è stata, rispettivamente: 11,7 vs 8,6%. (P value = 0,47), limitando l'analisi agli ultimi 5 anni: 4,1 vs 4,7% (p value = 0,72).

Il Confronto tra i due gruppi di PEA (con e senza pregressa terapia medica) in termini demografici, clinici, funzionali, peptidi natriuretici, terapia e stratificazione del rischio valutati prima di eseguire la PEA è indicato nella tabella 10, mentre il loro confronto dei dati emodinamici prima dell'intervento chirurgico di PEA è mostrato nella tabella 11.

Tabella 10. Confronto delle caratteristiche demografiche, cliniche, funzionali, di laboratorio, di terapia e stratificazione del rischio nei pazienti pre-PEA.

	Tutti	Med_PEA	PEA	p-value
N	201	108	93	
Età alla diagnosi (y)	64 (48-70)	65 (50-70)	63 (45-71)	0.567
Sesso maschile, n (%)	85 (42)	46 (43)	39 (42)	0.925
6MWD (n) 6MWD (m)	177 425 (330-507)	93 446 (350-507)	84 410 (304-509)	0.218
WHO-FC, n (%) WHO-FC I-II WHO-FC III WHO-FC IV	199 87 (44) 107 (53) 5 (3)	106 58 (55) 46 (43) 2 (2)	93 29 (31.2) 61 (65.6) 3 (3.2)	0.004
BNP or NT-proBNP, n (%) - Basso BNP (<50 ng/l) or NT-proBNP (<300 ng/l) - Medio BNP (50-300 ng/l) or NT-proBNP (300-1400 ng/l) - Alto BNP (>300 ng/l) or NT-proBNP (>1400 ng/l)	46 5 (10.9) 25 (54.4) 16 (10.8)	16 2 (12.5) 10 (62.5) 4 (25)	30 3 (10) 15 (50) 12 (40)	0.596
Terapia Pre-PEA, n (%) - None - Mono - Duplice - Triplice	201 93 (46) 90 (45) 17 (8) 1 (1)	108 / 90 (83) 17 (16) 1 (1)	93 93 (100) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	/
Stratificazione del rischio, n (%) - Basso - Intemedio - Alto	199 57 (29) 124 (62) 18 (9)	106 40 (37.7) 60 (56.6) 6 (5.7)	93 17 (18.3) 64 (68.8) 12 (12.9)	0.005

Legenda. BNP: brain natriuretic peptide; NT-proBNP: N-terminal pro-hormone BNP; PEA: pulmonary endarterectomy; WHO-FC: Classe funzionale World Health Organization functional class. 6MWD: 6-minutes walk distance

Tabella 11. Confronto delle caratteristiche emodinamiche pre-PEA nei pazienti sottoposti a PEA.

	Tutti	Med_PEA	PEA	p-value
N	201	108	93	
FC (/min)	79 (70-90)	78 (70-88)	80 (70-90)	0.113
RAP (mmHg)	7 (5-10)	7 (5-9)	7 (5-11)	0.224
mPAP (mmHg)	46 (39-54)	45 (39-51)	48 (41-57)	0.023
PAWP (mmHg)	10 (7-11)	9 (7-11)	10 (7-11)	0.641
PASm (mmHg)	90 (82-101)	86 (77-93)	96 (88-106)	<0.001
I (L/min/m²)	2.5 (2.2-2.9)	2.7 (2.3-2.9)	2.4 (2.1-2.9)	0.012
PVR (WU)	8.3 (5.8-10.9)	7.5 (5.7-9.8)	8.9 (5.9-12.3)	0.029
SVR (WU)	18.2 (14.8-22.1)	16.4 (14.1-20.0)	20.5 (16.7-24.4)	<0.001
SvO₂ (%)	64.4 (58.5-68.4)	65.8 (60.0-69.3)	63 (56.0-67.9)	0.066
PAC (mL/mmHg)	1.06 (0.77-1.45)	1.09 (0.85-1.45)	1.03 (0.68-1.47)	0.096

Legenda. IC: Indice cardiaco; FC: Frequenza cardiaca; mPAP: Pressione arteriosa polmonare media; PAC: Compliance dell'arteria polmonare; PASm: Pressione arteriosa sistolica media; PAWP: pulmonary artery wedge pressure, pressione incuneamento polmonare; PEA: pulmonary endarterectomy; PVR: Resistenze vascolari polmonari; RAP: Pressione atriale destra; SvO₂: Saturazione dell'ossigeno in arteria polmonare; SVR: Resistenze vascolari sistemiche.

Il Confronto tra le caratteristiche cliniche, funzionali ed emodinamiche pre e post trattamento PEA tra pazienti pre-trattati con terapia medica e pazienti direttamente sottoposti a PEA è mostrato nella tabella sottostante, mentre il confronto tra le variazioni medie (delta) dopo l'intervento chirurgico di PEA sono mostrate nella Tabella successiva.

Tabella 12. Confronto tra le caratteristiche cliniche, funzionali ed emodinamiche pre e post PEA.

	Pre-PEA				Post-PEA			
	Tutti	Med_PEA	PEA	P-value	Tutti	Med_PEA	PEA	P-value
N	161	83	78		161	83	78	
Rischio, n (%)	161	81	78	0.012	161	83	78	0.892
- Basso	51 (32)	34 (41)	17 (22)		102 (63)	53 (64)	49 (63)	
- Intermedio	98 (61)	46 (55)	52 (67)		59 (37)	30 (36)	29 (37)	
- Alto	12 (7)	3 (4)	9 (11)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
WHO-FC, n (%)	161	83	78	0.005	161	81	78	0.616
WHO-FC I-II	75 (47)	49 (59)	26 (33.3)		143 (89)	73 (88)	70 (89.7)	
WHO-FC III	84 (52)	33 (40)	51 (65.4)		17 (10)	9 (11)	8 (10.3)	
WHO-FC IV	2 (1)	1 (1)	1 (1.3)		1 (1)	1 (1)	0 (0)	
RAP (mmHg)	7 (5-9)	6 (5-8)	7 (5-10)	0.290	5 (3-6)	5 (3-6)	5 (3-7)	0.979
mPAP (mmHg)	46 (39-54)	45 (39-52)	48 (40-58)	0.066	25 (20-30)	26 (21-32)	24 (19-29)	0.094
IC (L/min/m²)	2.5 (2.2-2.9)	2.7 (2.3-3.0)	2.4 (2.1-2.9)	0.026	2.8 (2.6-3.2)	2.8 (2.6-3.2)	2.8 (2.6-3.2)	0.844
PVR (WU)	7.9 (5.7-10.8)	7.4 (5.7-9.5)	8.9 (5.6-12.2)	0.099	3 (2.2-4.4)	3.3 (2.5-4.8)	2.8 (1.9-4.1)	0.023
SvO₂ (%)	65.6 (59.8-69.3)	66.1 (61.6-69.6)	64.4 (58-68.2)	0.116	69 (65-72.7)	69.0 (64.8-72.7)	69 (65.3-72.6)	0.888
PAC (mL/mmHg)	1.08 (0.78-1.51)	1.13 (0.89-1.45)	1.00 (0.68-1.53)	0.105	2.46 (1.83-3.15)	2.40 (1.71-2.94)	2.62 (1.99-3.5)	0.079
6MWD (n)	143	72	71	0.327	143	72	71	0.858
6MWD (m)	446 (347-525)	449 (367-526)	425 (338-525)		456 (385-539)	458 (377-548)	454 (385-538)	

Legenda. IC: Indice cardiaco; mPAP: Pressione arteriosa polmonare media; PAC: Compliance dell'arteria polmonare; PEA: pulmonary endarterectomy; PVR: Resistenze vascolari polmonari; RAP: Pressione atriale destra; SvO₂: Saturazione dell'ossigeno in arteria polmonare; WHO-FC: Classe funzionale sec. Organizzazione Mondiale della Sanità.

Tabella 13. Confronto tra i cambiamenti pre e post PEA tra i gruppi di pazienti sottoposti a PEA.

	Tutti	Med_PEA	PEA	p-value
N	161	83	78	
Miglioramento del rischio, n (%)	108 (67)	54 (65)	54 (69)	0.574
Miglioramento WHO-FC, n (%)	146 (91)	75 (90)	71 (91)	0.902
RAP (mmHg)	-1 (-5÷1)	-1 (-4÷1)	-2 (-6÷0)	0.202
mPAP (mmHg)	-20 (-29÷-12)	-17 (-26÷-11)	-22 (-32÷-16)	0.004
IC (L/min/m²)	0.3 (-0.2÷0.7)	0.2 (-0.3÷0.6)	0.4 (-0.2÷0.8)	0.157
PVR (WU)	-4.5 (-7.4÷-2.2)	-4.1 (-5.7÷-1.6)	-5.6 (-8.6÷-2.6)	0.006
SvO₂ (%)	4 (-1.1÷10)	2 (-2.4÷9.2)	5 (-0.6÷10.8)	0.055
PAC (mL/mmHg)	1.23 (0.61÷1.92)	1.10 (0.45÷1.83)	1.36 (0.85÷2.13)	0.015
Pre-/post- intervallo di tempo (mesi)	8.1 (6.6÷10.1)	8.3 (6.8÷10.3)	8 (6.6÷9.8)	0.304
6MWD (n)	140	71	69	0.592
6MWD (m)	10 (-25÷49)	7 (-29÷48)	11 (-19÷57)	

Legenda. IC: Indice cardiaco; mPAP: Pressione arteriosa polmonare media; PAC: Compliance dell'arteria polmonare; PEA: pulmonary endarterectomy; PVR: Resistenze vascolari polmonari; RAP: Pressione atriale destra; 6MWD: 6-minutes walking distance; SvO₂: Saturazione dell'ossigeno in arteria polmonare; WHO-FC: Classe funzionale sec. Organizzazione Mondiale della Sanità.

3.5.4 Effetto della BPA

I dati completi di follow-up dopo BPA erano disponibili in 49 pazienti. I pazienti candidati alla BPA erano 60 (4 sono morti prima del primo follow-up, 4 non hanno ancora eseguito il primo follow up e altri 3 non avevano ancora eseguito la prima procedura di BPA).

Il tempo mediano di Follow up è stato di 13.5 mesi.

3.5.5 Confronto in termini di efficacia tra terapia medica, BPA e PEA

Nella seconda parte dello studio sono state valutate le differenze tra parametri clinici, funzionali ed emodinamici tra i tre modalità di trattamento individuali (terapia medica, PEA e BPA). Pertanto sono stati raccolti tutti i pazienti trattati con terapia medica (351), tutti i pazienti sottoposti a PEA (201) e tutti i pazienti a BPA (60). I pazienti trattati con >1 strategia di trattamento sequenziale sono stati considerati per ciascun trattamento utilizzato.

Il Confronto tra le caratteristiche cliniche, funzionali, ed emodinamiche prima dei trattamenti sopra menzionati sono mostrati nelle tabelle 14 e 15.

Tabella 14. Confronto pre-trattamento delle caratteristiche demografiche, cliniche, funzionali, di laboratorio, di terapia e stratificazione del rischio.

	Medical	PEA	BPA	p-value
N	351	201	60	
Età alla diagnosi (anni)	70 (55-76)¥	64 (48-70)¥*	69 (53-74)*	<0.001
Sesso maschile, n (%)	134 (38)	83 (42)	25 (42)	0.708
6MWD (n) 6MWD (m)	324¥° 380 (283-476)	177¥ 425 (330-507)	56° 450 (375-512)	<0.001
WHO-FC, n (%) WHO-FC I-II WHO-FC III WHO-FC IV	349¥ 104 (29.8) 239 (68.5) 6 (1.7)	199¥ 87 (44) 107 (53) 5 (3)	60 17 (28) 43 (72) /	0.006
BNP or NT-proBNP, n (%) - Basso BNP (<50 ng/l) or NT-proBNP (<300 ng/l) - Medio BNP (50-300 ng/l) or NT-proBNP (300-1400 ng/l) - Alto BNP (>300 ng/l) or NT-proBNP (>1400 ng/l)	206 25 (12) 86 (40) 98 (48)	46 5 (11) 25 (54) 16 (35)	20 3 (15) 11 (55) 6 (30)	0.353
Terapia pretrattamento, n (%) - None - Mono - Duplice - Triplice	351¥° 305 (86.9) 33 (9.4) 12 (3.4) 1 (0.3)	201*¥ 93 (46) 90 (45) 17 (8) 1 (1)	60*° 0 42 (70) 18 (30) /	<0.001
Stratificazione del rischio, n (%) - Basso - Intemedio - Alto	351¥° 53 (15.1) 226 (64.4) 72 (20.5)	199¥ 57 (29) 124 (62) 18 (9)	60° 18 (30) 39 (65) 3 (5)	<0.001

Legenda. 6MWD: 6-minutes walk distance; BNP: brain natriuretic peptide; BPA: balloon pulmonary angioplasty; NT-proBNP: N-terminal pro-hormone BNP; PEA: pulmonary endarterectomy; WHO-FC: Classe funzionale secondo World Health Organization. ¥p<0.05 Medical vs PEA, °p<0.05 Medical vs BPA, *p<0.05 PEA vs BPA.

Tabella 15. Confronto nelle caratteristiche emodinamiche pre-trattamento.

	Medical	PEA	BPA	p-value
N	351	201	60	
FC (/min)	80 (70-88)	79 (70-90)	76 (64-82)	0.060
RAP (mmHg)	7 (5-10) [°]	7 (5-10)*	6 (4-7) ^{°*}	0.002
mPAP (mmHg)	46 (39-55) [°]	46 (39-54)*	39 (33-47) ^{°*}	<0.001
PAWP (mmHg)	9 (7-11)	10 (7-11)	9 (7-11)	0.069
PASm (mmHg)	95 (86-105)¥	90 (82-101)¥	92 (85-104)	0.005
IC (L/min/m²)	2.4 (2.0-2.8)¥ [°]	2.5 (2.2-2.9)¥	2.7 (2.3-3.0) [°]	0.001
PVR (WU)	8.7 (6.1-12.3) [°]	8.4 (5.8-10.9)*	6 (4.3-9.7) ^{°*}	<0.001
SVR (WU)	20.4 (16.5-25.7)¥ [°]	18.2 (14.8-22.1)¥	17.9 (14.9-21.3) [°]	<0.001
SvO₂ (%)	63 (59-68.7) [°]	64.2 (58.5-68.4)*	69 (62-73) ^{°*}	0.001
PAC (mL/mmHg)	0.97 (0.72-1.39) [°]	1.06 (0.77-1.45)*	1.34 (0.84-2) ^{°*}	0.008

Legenda. BPA: balloon pulmonary angioplasty; FC: Frequenza cardiaca; IC: Indice cardiaco; mPAP: Pressione arteriosa polmonare media; PASm: Pressione arteriosa sistolica media PVR: Resistenze vascolari polmonari; PAC: Compliance dell'arteria polmonare; PAWP: pulmonary artery wedge pressure, pressione di incuneamento polmonare; PEA: pulmonary endarterectomy; RAP: Pressione atriale destra; SvO₂: Saturazione dell'ossigeno in arteria polmonare; SVR: Resistenze vascolari sistemiche. ¥p<0.05 Medical vs PEA, °p<0.05 Medical vs BPA, *p<0.05 PEA vs BPA

Il confronto della valutazione clinica ed emodinamica pre/post-trattamento tra i tre gruppi è illustrato nella tabella 16 mentre il confronto dei cambiamenti dopo ciascun trattamento è mostrato nella 17 (lo stesso confronto che restringe l'analisi ai pazienti trattati dopo il 2015, da quando era disponibile anche la BPA, è indicato nella tabella 18).

Tabella 16. Confronto tra le caratteristiche cliniche, funzionali e emodinamiche dei pazienti pre e post trattamento.

	Pre-Trattamento				Post-trattamento			
	Medical	PEA	BPA	P-value	Medical	PEA	BPA	P-value
N	301	161	49		301	161	49	
Rischio, n (%)	¥	¥			¥	¥		
- Basso	47 (16)	51 (32)	13 (27)	<0.001	99 (33)	102 (63)	25 (51)	<0.001
- Intemedio	194 (64)	98 (61)	33 (67)		179 (59)	59 (37)	23 (47)	
- Alto	60 (20)	12 (7)	3 (6)		23 (8)	/	1 (2)	
WHO-FC, n (%)	¥	¥			¥°	¥	°	
WHO-FC I-II	91 (30)	75 (47)	14 (29)	0.006	168 (56)	143 (89)	42 (86)	<0.001
WHO-FC III	205 (68)	84 (52)	35 (71)		133 (44)	17 (10)	7 (14)	
WHO-FC IV	5 (2)	2 (1)	/		/	1 (1)	/	
FC (/min)	80 (70-89)	79 (70-90)	77 (65-82)	0.104	78 (70-88)°	80 (71-89)*	75 (64-80)**	0.006
RAP (mmHg)	7 (5-9)°	7 (5-9)*	6 (4-7)**	0.028	6 (4-9)¥	5 (3-6)¥	5 (4-7)	<0.001
mPAP (mmHg)	46 (39-54)°	46 (39-54)*	40 (33-47)**	0.003	42 (35-49)¥°	25 (20-30)¥*	34 (27-39)**	<0.001
PAWP (mmHg)	9 (7-11)	9 (7-11)	9 (7-11)	0.167	10 (8-11)¥	9 (7-10)¥*	10 (8-12)*	0.006
PASm (mmHg)	96 (87-105)¥	91 (82-102)¥	89 (84-103)	0.002	89 (80-100)	90 (83-98)	90 (80-102)	0.380
IC (L/min/m²)	2.4 (2.0-2.8)¥°	2.5 (2.2-2.9)¥	2.7 (2.3-3.0)°	<0.001	2.7 (2.3-3.1)¥°	2.8 (2.6-3.2)¥	2.9 (2.6-3.4)°	<0.001
PVR (WU)	8.7 (6.2-12.3)¥°	7.9 (5.7-10.8)¥*	7.1 (4.8-9.7)**	<0.001	6.8 (4.6-9.5)¥°	3 (2.2-4.4)¥*	4.1 (3.1-5.8)**	<0.001
SVR (WU)	21 (16.7-26.1)¥°	17.8 (14.4-21.9)¥	18.5 (16.6-21.8)°	<0.001	17.3 (14.2-21)	16.4 (13.9-20)	15.4 (13.5-20.3)	0.147
SvO₂ (%)	63 (59.1-69)°	65.6 (59.8-69.3)*	69 (62.8-74)**	<0.001	66 (61-71)¥°	69 (65-72.7)¥	68 (63-73)°	<0.001
PAC (mL/mmHg)	0.96 (0.72-1.39)	1.08 (0.78-1.51)	1.25 (0.84-1.75)	0.141	1.23 (0.85-1.79)¥°	2.46 (1.83-3.15)¥*	1.86 (1.27-2.84)**	<0.001
6MWD (n)	260	143	45	0.001	260	143	45	0.024
6MWD (m)	400 (303-484)¥°	446 (347-525)¥	445 (375-496)°		425 (351-507)¥	456 (385-539)¥	465 (395-548)	

Legenda. BPA: balloon pulmonary angioplasty; FC: Frequenza cardiaca; IC: Indice cardiaco; mPAP: Pressione arteriosa polmonare media; PASm: Pressione arteriosa sistolica media PVR: Resistenze vascolari polmonari; PAC: Compliance dell'arteria polmonare; PAWP: pulmonary artery wedge pressure, pressione di incuneamento polmonare; PEA: pulmonary endarterectomy; RAP: Pressione atriale destra; SvO₂: Saturazione dell'ossigeno in arteria polmonare; SVR: Resistenze vascolari sistemiche; WHO-FC: Classe funzionale secondo Organizzazione Mondiale della Sanità. ¥p<0.05 Medical vs PEA, °p<0.05 Medical vs BPA, *p<0.05 PEA vs BPA.

Tabella 17. Confronto tra i cambiamenti clinici ed emodinamici pre e post trattamento.

	Medical	PEA	BPA	p-value
N	301	161	49	
Miglioramento del Rischio, n (%)	142 (47)¥	108 (67)¥	27 (55)	<0.001
Miglioramento WHO-FC, n (%)	171 (57)¥°	146 (91)¥	42 (86)°	<0.001
RAP (mmHg)	0 (-3÷2)¥	-2 (-5÷-1)¥*	0 (-1÷2)*	<0.001
mPAP (mmHg)	-4 (-10÷1)¥°	-20 (-29÷-12)¥*	-7 (-11÷-3)**°	<0.001
IC (L/min/m²)	0.3 (0÷0.6)	0.3 (-0.2÷0.7)	0.4 (-0.1÷0.7)	0.689
PVR (WU)	-2 (-3.8÷-0.7)¥	-4.5 (-7.4÷-2.2)¥*	-1.8 (-3.9÷-0.8)*	<0.001
SvO₂ (%)	2 (-2.4÷6.2)¥	4 (-1.1÷10)¥*	-1 (-4.9÷4.4)*	<0.001
PAC (mL/mmHg)	0.21 (0.06÷0.48)¥°	1.23 (0.61÷1.92)¥*	0.54 (0.19÷1.09)**°	<0.001
Pre-/post- intervallo di tempo (mesi)	3.9 (3.2÷6.1)¥°	8.1 (6.6÷10.1)¥	13.5 (5.5÷23)°	<0.001
6MWD (n)	260¥	140¥	45	0.003
6MWD (m)	29 (-3÷78)	10 (-25÷49)	12 (-5÷45)	

Legenda. BPA: balloon pulmonary angioplasty; IC: Indice Cardiaco; mPAP: Pressione arteriosa polmonare media; PAC: Compliance dell'arteria polmonare; PEA: pulmonary endarterectomy; PVR: Resistenze vascolari polmonari; RAP: Pressione atriale destra; SvO₂: Saturazione dell'ossigeno in arteria polmonare 6MWD: 6-minute walking distance; WHO-FC: World Health Organization functional class. ¥p<0.05 Medical vs PEA, °p<0.05 Medical vs BPA, *p<0.05 PEA vs BPA.

Tabella 18. Confronto dei cambiamenti pre e post trattamento restringendo l'analisi ai pazienti trattati dopo il 2015.

	Medical	PEA	BPA	P-value
N	117	53	49	
Miglioramento del rischio, n (%)	56 (48)	28 (53)	27 (55)	0.653
Miglioramento WHO-FC, n (%)	58 (50)¥°	47 (89)¥	42 (86)°	<0.001
RAP (mmHg)	-1 (-3÷2)	-1 (-4÷1)	0 (-1÷2)	0.098
mPAP (mmHg)	-5 (-11÷-1)¥	-20 (-29÷-12)¥*	-7 (-11÷-3)*	<0.001
IC (L/min/m²)	0.4 (0.1÷0.7)	0.4 (-0.2÷0.8)	0.4 (-0.1÷0.7)	0.717
PVR (WU)	-2.2 (-4.4÷-1.2)¥	-4.4 (-7÷-2.4)¥*	-1.8 (-3.9÷-0.8)*	<0.001
SvO₂ (%)	2 (-2.7÷5.4)	4 (-1.1÷10)	-1 (-4.9÷4.4)	0.343
PAC (mL/mmHg)	0.28 (0.09÷0.54)¥°	1.26 (0.74÷2.12)¥*	0.54 (0.19÷1.09)*°	<0.001
Pre-/post- intervallo di tempo (mesi)	3.5 (2.9÷4.4)¥°	8.7 (6.7÷10.6)¥	13.5 (5.5÷23)°	<0.001
6MWD (n)	95	41	45	
6MWD (m)	25 (2÷62)	19 (0÷62)	12 (-5÷45)	0.415

Legenda. BPA: balloon pulmonary angioplasty; IC: Indice Cardiaco; mPAP: Pressione arteriosa polmonare media; PAC: Compliance dell'arteria polmonare; PEA: pulmonary endarterectomy; PVR: Resistenze vascolari polmonari; RAP: Pressione atriale destra; SvO₂: Saturazione dell'ossigeno in arteria polmonare 6MWD: 6-minute walking distance; WHO-FC: World Health Organization functional class. ¥p<0.05 Medical vs PEA, °p<0.05 Medical vs BPA, *p<0.05 PEA vs BPA.

Infine il Confronto tra cambiamenti nel trattamento sequenziale pre- e post tra tutti i gruppi di trattamento dalla valutazione basale effettuata prima di qualsiasi tipo di trattamento alla valutazione dopo l'ultimo trattamento è mostrato nella tabella 19.

Tabella 19. Confronto dei cambiamenti pre e post trattamento di tutti i gruppi di trattamento sequenziale (dalla valutazione basale effettuata prima di qualsiasi tipo di trattamento alla valutazione eseguita dopo l'ultimo trattamento).

	Medical	Med_PEA/PEA	Med_BPA	p-value
N	155	161	49	
Miglioramento del rischio, n (%)	67 (43)¥°	113 (70)¥	32 (65)°	<0.001
Miglioramento WHO-FC, n (%)	98 (63)¥°	144 (89)¥	42 (86)°	<0.001
RAP (mmHg)	0 (-3÷3)¥	-2 (-5÷0)¥	-1 (-4÷2)	<0.001
mPAP (mmHg)	-4 (-9÷0)¥°	-22 (-31÷-15)¥*	-10 (-17÷-8)*°	<0.001
IC (L/min/m²)	0.4 (0÷0.7)	0.4 (-0.1÷0.9)	0.5 (0÷0.8)	0.305
PVR (WU)	-2.3 (-3.8÷-1)¥°	-5.7 (-8.6÷-2.9)¥*	-3.4 (-6.8÷-2)*°	<0.001
SvO₂ (%)	1.8 (-2.6÷6.8)¥	6 (0÷10.3)¥*	2.1 (-2.7÷6.1)*	<0.001
PAC (mL/mmHg)	0.22 (0.09÷0.60)¥°	1.30 (0.74÷2.07)¥*	0.66 (0.37÷1.47)*°	<0.001
Pre-/post intervallo di tempo (mesi)	4.1 (3.4÷6.2)¥°	10.1 (7.8÷13.1)¥*	29.4 (16.3÷49.5)*°	<0.001
6MWD (n)	128	143	45	
6MWD (m)	32 (3÷83)	25 (-8÷74)	49 (5÷86)	0.422

Legenda. BPA: balloon pulmonary angioplasty; IC: Indice Cardiaco; mPAP: Pressione arteriosa polmonare media; PAC: Compliance dell'arteria polmonare; PEA: pulmonary endarterectomy; PVR: Resistenze vascolari polmonari; RAP: Pressione atriale destra; SvO₂: Saturazione dell'ossigeno in arteria polmonare 6MWD: 6-minute walking distance; WHO-FC: Classe funzionale secondo World Health Organization. ¥p<0.05 Medical vs PEA, °p<0.05 Medical vs BPA, *p<0.05 PEA vs BPA.

3.5.6 Sopravvivenza

L'analisi di sopravvivenza è rappresentata in Fig. 11 e 12.

La sopravvivenza a 1, 3, 5 e 7 anni di sopravvivenza erano, rispettivamente: 94% (IC 95% 90-97%), 84% (IC 95% 77-88%), 72% (IC 95% 64-78%) e 63% (IC 95% 55-71%) per il gruppo terapia medica; 91% (IC 95% 87-95%), 89% (IC 95% 84-93%), 86% (IC 95% 80-90%) e 85% (IC 95% 78-89%) per il gruppo PEA/Med_PEA; e 98% (IC 95% 88-100%), 92% (IC 95% 81-97%), 85% (IC 95% 69-93%) e 77% (IC 95% 58-88%) per il gruppo Med_BPA.

Figura 11. Confronto tra la sopravvivenza dei pazienti con CTEPH tra terapia medica, terapia chirurgica (PEA/med PEA) e interventistica (MED BPA).

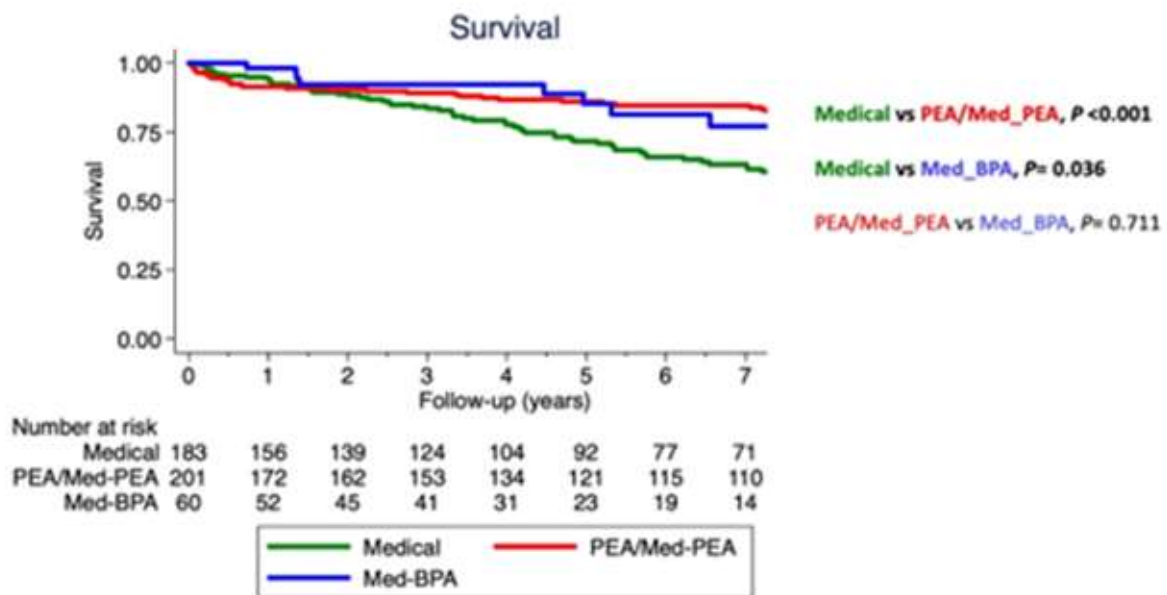
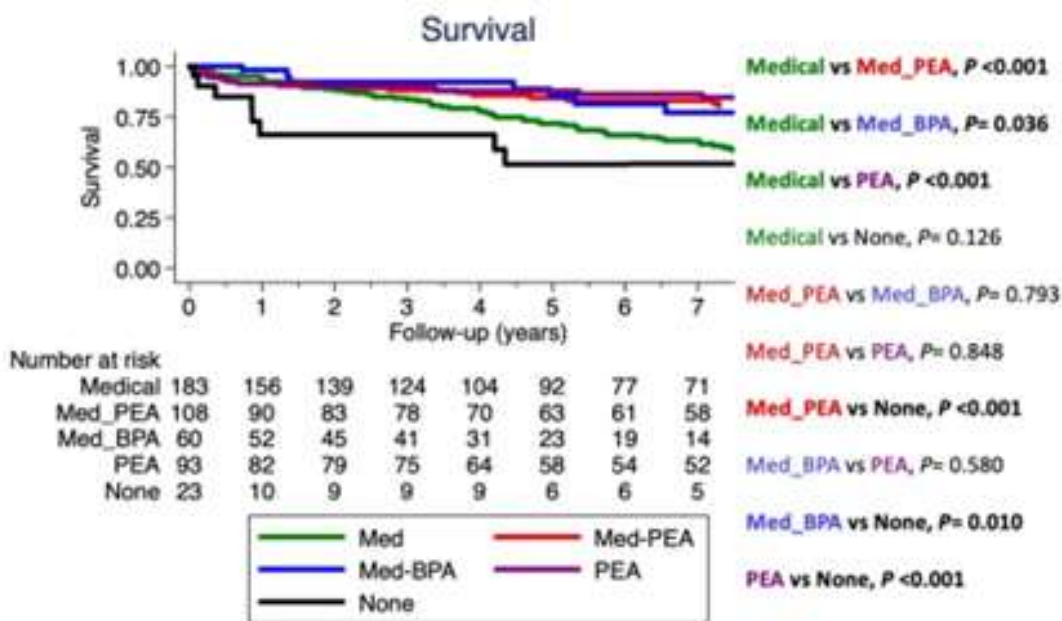
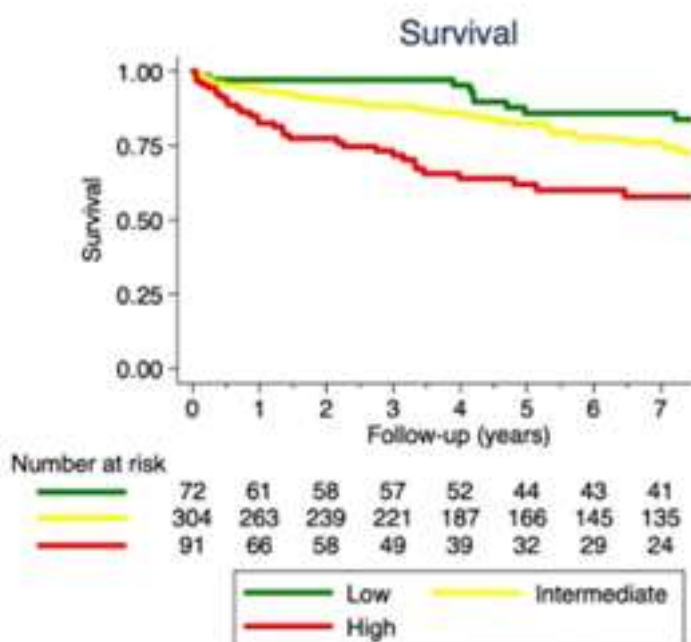


Figura 12. Confronto tra la sopravvivenza dei pazienti con CTEPH tra i 5 gruppi considerati.



Infine nella figura 13 è possibile vedere come anche il metodo di valutazione del rischio semplificato di Bologna applicato anche ai pazienti con CPETH sia in grado di stratificare con differenze statisticamente significative la sopravvivenza tra i pazienti classificati a rischio basso, intermedio ed elevato.

Figura 13. Confronti di sopravvivenza secondo il metodo di valutazione del rischio semplificato di Bologna. Log rank-test p -value < 0.05 per tutti i confronti a coppie. Sopravvivenza a 1 anno per i pazienti a basso rischio 97% (IC 95% 89-99%), per i pazienti a rischio intermedio 94% (IC 95% 91-96%), per i pazienti ad alto rischio 83% (IC 95% 73-89%).



4. DISCUSSIONE

Il cuore polmonare cronico tromboembolico è una malattia grave e sottodiagnosticata con scarsa prognosi se non trattata.

La PEA rimane il trattamento preferibile, con un'efficacia chiaramente stabilita, con una soddisfacente sopravvivenza a 3 e 10 anni, rispettivamente del 90 e del 72%⁽⁸⁷⁾ comparabile alla nostra coorte di studio⁽⁸⁸⁾.

La nostra analisi conferma la superiorità della PEA per i pazienti operabili, in quanto determina un'eccellente sopravvivenza e il maggior miglioramento clinico ed emodinamico rispetto alle altre opzioni terapeutiche (ad eccezione di BPA, rispetto al quale la PEA sembra avere solo un'emodinamica superiore).

Per quanto riguarda il ruolo del pre-trattamento medico prima della PEA, è un ruolo ancora controverso in letteratura (90) (91) e un effetto dannoso della terapia medica è stato supposto in caso di ritardo alla procedura chirurgica di PEA.

Nel nostro studio abbiamo documentato che il pre-trattamento medico, in pazienti con profilo emodinamico di gravità emodinamica considerata sproporzionata in relazione al carico trombotico o in pazienti in cui le cure mediche terapia non dovrebbe ritardare l'intervento chirurgico, non è stato associato ad un aumento della mortalità statisticamente significativi, sia a breve termine (pari mortalità intraospedaliera a 30 giorni) e nel lungo periodo (pari sopravvivenza a lungo termine, Fig. 12) anche se i pazienti non pretrattati con terapia medica hanno un profilo clinico ed emodinamico peggiore prima dell'intervento chirurgico.

Ciò può essere spiegato dal fatto che la terapia medica è stata prescritta in pazienti in cui è più grave una patologia del microcircolo polmonare, come dimostrato dalla minore riduzione del PVR e dalla persistenza di valori più elevati di PVR dopo l'intervento chirurgico nel gruppo Med-PEA vs PEA.

Per quanto riguarda l'elevata mortalità perioperatoria nel nostro, va notato che come in altre esperienze chirurgiche, tale tasso è stato più alto all'inizio del periodo di studio ed è diminuito drasticamente fino a raggiungere valori $\leq 5\%$ negli ultimi anni, come già descritto in un nostro recente report⁽⁸⁸⁾, rafforzando l'importanza di un'adeguata curva di apprendimento.

Un'altro possibile bias è legata all'invio presso il nostro centro di pazienti con un profilo clinico e anatomico complesso; essendo infatti il nostro ospedale l'unico centro Italiano che esegue BPA tendiamo a ricevere pazienti di età superiore a quelli di altre coorti⁽⁸⁷⁾ e già ritenuti non operabili in altri centri.

Questi pazienti hanno un secondo parere presso il nostro centro per valutare un eventuale BPA, ma, in caso di lesioni prossimali non suscettibili di BPA, possono essere sottoposti a

PEA nel nostro centro a meno che il rischio di intervento chirurgico sia considerato proibitivo.

Questi aspetti devono quindi essere presi in considerazione quando si valuta la mortalità perioperatoria e il numero di pazienti giudicati inoperabili che nel nostro studio risulta maggiore rispetto ad altri registri sul CTEPH⁽³⁾⁽⁸⁹⁾.

A partire dal 2015, i pazienti ritenuti non operabili dal nostro team multidisciplinare, possono ottenere un miglioramento prognostico grazie BPA. I nostri risultati infatti sono coerenti con la letteratura che documenta una sopravvivenza comparabile dei pazienti trattati con PEA o BPA⁽⁹⁶⁾.

Nonostante il miglioramento di PAPm e PVR è stato inferiore con la BPA rispetto alla PEA, i miglioramenti in termini di variabili come il test del cammino, il miglioramento nella stratificazione del rischio, nella classe funzionale e nella portata cardiaca al cateterismo cardiaco destro sono simili a quelli ottenuti dopo la PEA nel nostro studio.

Questo può spiegare la buona sopravvivenza dei pazienti trattati con BPA insieme a una mortalità procedurale pari allo 0% osservata nel nostro studio.

L'assenza di mortalità periprocedurale è in parte spiegata dal pretrattamento con terapia medica che migliorando l'emodinamica, produce una riduzione delle complicanze correlate alla BPA come già evidenziato in letteratura⁽⁹⁹⁾.

Inoltre non va dimenticato che i pazienti trattati con BPA avevano il miglior profilo emodinamico pre-trattamento rispetto agli altri gruppi di strategia di trattamento (probabilmente proprio a causa dell'effetto favorevole dei farmaci specifici utilizzati in tutti i pazienti trattati con BPA).

Per quanto riguarda il diverso miglioramento emodinamico ottenuto con la BPA rispetto alla PEA, va anche considerato che i periodi di follow-up a breve termine sono stati diversi in termini di durata, in quanto i pazienti idonei a BPA sono stati sottoposti ad un numero variabile di sedute, e conseguentemente anche un diverso grado di miglioramento tra i pazienti. Non possiamo escludere che i dati emodinamici possano essere influenzati da questa strategia di sessioni multiple.

Infine, la BPA si è dimostrata superiore alla sola terapia medica in termini di sopravvivenza confermando che è obbligatorio prendere in considerazione questa opzione per pazienti inoperabili.

La terapia medica da sola si è rivelata l'opzione di trattamento meno vantaggiosa determinando il più basso guadagno di sopravvivenza. Va notato che questi pazienti erano più compromessi dal punto di vista emodinamico e clinico sia a livello basale che dopo il trattamento; e proprio questo peggior livello clinico è uno dei motivi di esclusione dagli altri e

più invasivi trattamenti terapeutici.

Sorprendentemente, questo gruppo di pazienti sembrerebbe avere il miglior cambiamento in termini di metri percorsi al test dei 6 minuti del cammino (Tabella 17), tuttavia va notato che tutti i pazienti sottoposti a BPA e più del 50% dei pazienti sottoposti a PEA sono stati pretrattati con la terapia medica ottenendo lo stesso miglioramento nel test dei 6 minuti del cammino rispetto al solo gruppo trattato con sola ed esclusiva terapia medica (Tabella 9); quest'ultimo gruppo infatti partendo da un 6MWD di base peggiore ha portato ad avere maggiori margini di miglioramento.

Inoltre tutte le valutazioni successive all'intervento di PEA sono state eseguite dopo la sospensione della terapia specifica medica, quindi il beneficio al 6MWD ottenuto dal pretrattamento farmacologico (mirato a differenza della PEA, alla microvasculopatia polmonare) sono stati persi alla valutazione post-chirurgica⁽⁵⁷⁾⁽⁶⁰⁾.

Infatti, confrontando il 6MWD postPEA/BPA con il 6MWD prima di qualsiasi tipo di trattamento, i miglioramenti del 6MWD sono stati paragonabili al gruppo Medical (Tab. 19).

Infine, abbiamo confermato che i pazienti storici che non sono stati sottoposti ad alcun trattamento hanno avuto la peggiore sopravvivenza (Fig. 12). Pertanto, qualsiasi trattamento è comunque meglio di nessun trattamento, sebbene vi sono stati minori miglioramenti con la sola terapia medica.

I punti di forza del nostro studio sono molteplici : una coorte retrospettiva di pazienti affetti da CTEPH che confronta non solo le modalità di trattamento interventistico, ma anche le loro principali combinazioni come attuate nella pratica clinica comune. I nostri risultati riflettono quindi i dati del mondo reale.

Tuttavia, ci sono anche diverse limitazioni : Innanzitutto, la nostra analisi è retrospettiva, pur basandosi su dati raccolti in modo prospettico.

Inoltre è stato applicato uno strumento semplificato di stratificazione del rischio proposto dal nostro centro solo per i pazienti affetti da IPA (anche se sembra stratificare bene il rischio anche nei pazienti affetti da CTEPH; Fig. 13) e non è esternamente convalidato.

Inoltre, i confronti tra PEA, terapia medica e BPA potrebbero essere influenzati dal fatto che il nostro centro ha iniziato a svolgere BPA nel 2015 (sebbene i risultati siano sostanzialmente sovrapponibili limitando l'analisi ai soli pazienti trattati dopo il 2015, nonostante le dimensioni della popolazione più piccole; Tab. 18). Pertanto, alcuni pazienti trattati solo con terapia medica avrebbero potuto beneficiare della BPA.

5. CONCLUSIONI

Lo studio conferma la superiorità clinica ed emodinamica della PEA rispetto a qualsiasi trattamento alternativo nei pazienti affetti da CTEPH (ad eccezione del BPA, rispetto al quale la PEA sembra avere solo una maggiore efficacia emodinamica).

La BPA rimane quindi una strategia di seconda linea che deve essere offerta a pazienti inoperabili o in pazienti con PH persistente/ricorrente dopo PEA, in quanto porta a un risultato migliore rispetto alla sola terapia medica.

Nonostante la minore efficacia e la terapia medica specifica ha ancora un ruolo nei pazienti inoperabili ritenuti non idonei a BPA e in quelli sottoposti a BPA per migliorare il profilo emodinamico e ridurre il rischio di complicanze.

In conclusione le diverse strategie terapeutiche non si escludono a vicenda ed è necessaria una valutazione multidisciplinare volta a adottare la sequenza ottimale dei trattamenti e a offrire un'opportunità l'opzione interventistica al maggior numero di pazienti.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Marc Humbert, Gabor Kovacs, Marius M. Hoeper, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* (2022) 43, 3618–3731.
2. Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Alex G, et al. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary hemodynamics during exercise - a systematic review. *Eur Respir J*. March 24, 2022:2103181.
3. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011 Nov 1 e 124(18):1973–81.
4. V.Pengo, A.W.A. Lensing, M. H Prins et al, Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004 May 27 e 350(22):2257-64.
5. Tanabe N. *Analysis of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (Intractable Disease Database)*. Tokyo, Ministry of Health, Wealth and Labor, 2008.
6. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017 Nov e 10(11).
7. Kayaalp I, Varol Y, Çimen P, et al. The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension secondary to acute pulmonary thromboembolism. *Tuberk Toraks*. 2014 e 62(3):199-206.
8. Roman A, Barbera JA, Castillo MJ, et al. Health-related quality of life in a national cohort of patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol*. 2013 May e 49(5):181–8.
9. Sista AK, Miller LE, Kahn SR, et al. Persistent right ventricular dysfunction, functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: Systematic review with meta-analysis. *Vasc Med Lond Engl*.
10. Mathai SC, Ghofrani H-A, Mayer E, et al. Quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2016 e 48(2):526–37.
11. Kahn SR, Akaberi A, Granton JT, et al. Quality of Life, Dyspnea, and Functional Exercise Capacity Following a First Episode of Pulmonary Embolism: Results of the ELOPE Cohort Study. *Am J Med*. 2017 e 130(8):990.e9-990.
12. Van de Veerdonk MC, Bogaard HJ, et al. The right ventricle and pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev*. 2016 e 21(3):259–71.
13. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, et al. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013 Jan e 41(1):224–32.
14. McCabe C, White PA, Hoole SP, et al. Right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic obstruction of the pulmonary artery: a pressure-volume study using the conductance catheter. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2014 Feb 15 e 116(4):355–63.
15. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2017 Mar 31

e 26(143).

16. Murch SD, La Gerche A, Roberts TJ, et al. Abnormal right ventricular relaxation in pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2015 Jun e 5(2):370–5.
17. Trip P, Rain S, Handoko ML, et al. Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015 Jun e 45(6):1603–12.
18. D’Armini AM, Zanotti G, Ghio S, et al. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Jan e 133(1):162–8.
19. Mauritz G-J, Vonk-Noordegraaf A, Kind T, et al. Pulmonary endarterectomy normalizes interventricular dyssynchrony and right ventricular systolic wall stress. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 Jan 12 e 14:5.
20. De Perrot M, Thenganatt J, McRae K, et al. Pulmonary endarterectomy in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2015 Mar e 34(3):369–75.
21. Reesink HJ, Marcus JT, Tulevski II, et al. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: utility of magnetic resonance imaging to demonstrate restoration of the right ve.
22. Sato H, Ota H, Sugimura K, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty Improves Biventricular Functions and Pulmonary Flow in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2016 May 25 e 80(6):1470–7.
23. Tsugu T, Murata M, Kawakami T, et al. Significance of echocardiographic assessment for right ventricular function after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic induced pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2015 Jan 15 e 115(2):.
24. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017 Mar 31 e 26(143).
25. Lang, I. M., Pesavento, R., Bonderman, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 41, 462–468 (2013).
26. Madani, M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141, 624–630 (2011).
27. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 15 e 183(12):1605–13.
28. Owen WR, Thomas WA, Castleman B, et al. Unrecognized emboli to the lungs with subsequent cor pulmonale. *N Engl J Med*. 1953 Dec 3 e 249(23):919–26.
29. Sabiston DC, Wagner HN. The pathophysiology of pulmonary embolism: relationships to accurate diagnosis and choice of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1965 Sep e 50:339–56.
30. Jan, Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest*. 1995 e (Suppl):10S-17S, 107(1).
31. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J*. 2000 Mar e 8., 15(3):440–.
32. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982 Feb e 81(2):151–8.

33. Guérin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014 Sep 2 e 112(3):598–605.
34. Nelson JR, Smith JR. The pathologic physiology of pulmonary embolism. A physiologic discussion of the vascular reactions following pulmonary arterial obstruction by emboli of varying size. *Am Heart J*. 1959 Dec e 58:916–32.
35. Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Cardiol Clin*. 2016 Aug e 34(3):435–41.
36. Auger, W. R. & Fedullo, P. F. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Crit Care* 1, 471–483 (2009).
37. Banks DA, Pretorius GVD, Kerr KM, et al. Manecke GR. Pulmonary endarterectomy: part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic.
38. Lang IM, Dorfmueller P, Vonk Noordegraaf A. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 e 221., 13 Suppl 3:S215-.
39. Yaoita N, Satoh K, Satoh T, et al. Thrombin- Activatable Fibrinolysis Inhibitor in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 e 36(6):1293–301.
40. Pepke-Zaba J, Hoeper MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J*. 2013 Jan e 41(1):8–9.
41. Jan, Freeman LM. Don't bury the V/Q scan: it's as good as multidetector CT angiograms with a lot less radiation exposure. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2008 e 49(1):5–8.
42. He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun*. 2012 May e 33(5):680.
43. Wang M, Wu D, Ma R, et al. Comparison of V/Q SPECT and CT Angiography for the Diagnosis of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Radiology*. 2020 Aug e 296(2):420-429.
44. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*. 2012.
45. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, et al. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology*. 1992 Feb e 182(2):393–8.
46. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2013 Jul e 68(7):677-8.
47. Mayer, E. et al. Surgical treatment of pulmonary artery sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121, 77–82 (2001).
48. Jamieson, S. W. & Kapelanski, D. P. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 37,

165–252 (2000).

49. Madani, M. M. & Jamieson, S. W. Technical Advances of Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 18, 243–249 (2006).

50. Thistlethwaite, P. A. et al. Pulmonary thromboendarterectomy combined with other cardiac operations: Indications, surgical approach, and outcome. *Ann Thorac Surg* 72, 13–18 (2001).

51. Madani, M. M. et al. Pulmonary Endarterectomy : Recent Changes in a Single Institution' s Experience of More Than 2700 Patients. *ATS* 94, 97–103 (2012).

52. Berman, M. et al. Successful Extracorporeal Membrane Oxygenation Support After Pulmonary Thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 86, 1261–1267 (2008).

53. Pepke-Zaba, J, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Role of medical therapy. *Eur Respir J* 41, 985– 990 (2013).

54. Kim, H. et al. Endothelin mediates pulmonary vascular remodelling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 15, 640–648 (2000).

55. Hughes, R. J. et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 28, 138–43 (2006).

56. Jaïs, X. et al. Bosentan for Treatment of Inoperable CTEPH. BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 52, 2127–2134 (2008).

57. Ghofrani, Simoneau et Al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet* 2017.

58. Reichenberger, F. et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 30, 922–927 (2007).

59. Suntharalingam, J. et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 134, 229–236 (2008).

60. HA Ghofrani, A.M. D'Armini, F. Grimminger, Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2013 e 369:319-329.

61. Kramm, Eberle, et al. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 28, 882– 888 (2005).

62. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous Treprostinil for the Treatment of Severe Non-Operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTREPH): A Double-Blind, Phase 3, Randomised Controlled Trial. *Lancet Respir Med.* 2019, 7, 239–248.

63. Freed, D. H. et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: Effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141, 383–387 (2011).

64. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017 e 50(2).

65. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: *Eur Heart J.* 2016, 37, 67–119.

66. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, et al. Risk assessment in pulmonary arterial

- hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019 e 53.
67. Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2022 e 60.
68. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J.* 2022 e 59.
69. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015 e 373(9):834-844.
70. Voorburg, J. A., Cats, V. M., et al. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest* 94, 1249–53 (1988).
71. Feinstein, J. A., Goldhaber, S. Z., et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 103, 10–3 (2001).
72. Ishiguro, H. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for central-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 6, 1212–1213 (2013).
73. Ogawa, A. & Matsubara, H. Balloon Pulmonary Angioplasty: A Treatment Option for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2, 1–7 (2015).
74. Kataoka, M. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 5, 756–762 (2012).
75. Satoh, T. et al. Endovascular treatment for chronic pulmonary hypertension: a focus on angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 14, 1089–1094 (2016).
76. Mizoguchi, H. et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 5, 748–755 (2012).
77. Inohara, T. et al. Lesion morphological classification by OCT to predict therapeutic efficacy after balloon pulmonary angioplasty in CTEPH. *Int J Cardiol* 197, 23–25 (2015).
78. Kitani M, Ogawa A, Sarashina T, et al. Histological changes of pulmonary arteries treated by balloon pulmonary angioplasty in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 7, 857–859 (2014).
79. Kawakami, T. et al. Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv* 9, 1–9 (2016).
80. Sugimura, K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 76, 485–8 (2012).
81. Andreassen, Ragnarsson, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 99, 1415–1420 (2013).
82. Tsuji, A. et al. Predictors of residual pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 226, 118–120 (2017).
83. Inami, T. et al. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a New Index to Predict Risk of Reperfusion Pulmonary Edema and Improvement of Hemodynamics in

Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 6, 725–736 (2013).

84. Inami, T. et al. Pressure-Wire-Guided Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 7, 1297–1306 (2014).

85. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2021, 57, 2002828.

86. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019, 53, 1801915.

87. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016, 133, 859-871.

88. Dardi F, Manes A, Guarino D, et al. Long-Term Outcomes after Pulmonary Endarterectomy. *Ann Cardiothorac Surg*. 2022, 11, 172-174.

89. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical Management and Outcome of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results from an International Prospective Registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011, 141, 702–710.

90. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin Therapy before Pulmonary Thromboendarterectomy in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2003, 123, 338-343.

91. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, et al. Bosentan as a Bridge to Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010, 139, 85-91.

92. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, et al. Current Strategies for Managing Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of the Worldwide Prospective CTEPH Registry. *ERJ Open Res*. 2021, 7, 00850-2020.

93. Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, et al. French Experience of Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019, 53, 1802095.

94. Palazzini M, Saia F, Taglieri N, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty after Pulmonary Thromboendarterectomy. *Ann Cardiothorac Surg*. 2022, 11, 192-194.

95. Jaïs X et al. Balloon Pulmonary Angioplasty versus Riociguat for the Treatment of Inoperable CTEPH (RACE): A Multicentre, Phase 3, Open-Label, Randomised Controlled Trial and Ancillary Follow-up Study. *Lancet Respir Med*. 2022, 10 (961–971).

96. Inami T, Kataoka M, Ando M, et al. A New Era of Therapeutic Strategies for CTEPH by Two Different Interventional Therapies e Pulmonary Endarterectomy and Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty. *PLoS One*. 2014, 9, e94587.

97. Taniguchi Y, Miyagawa K, Nakayama K, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty: An Additional Treatment Option to Improve the Prognosis of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *EuroIntervention*. 2014, 10, 518-525.

98. Dardi F, Manes A, Guarino D, et al. A Pragmatic Approach to Risk Assessment in Pulmonary Arterial Hypertension Using the 2015 European Society of Cardiology/European Respiratory Society Guidelines. *Open Heart*. 2021, 8, e001725.

99. Jaïs X et al. Balloon Pulmonary Angioplasty versus Riociguat for the Treatment of

Inoperable CTEPH (RACE): A Multicentre, Phase 3, Open-Label, Randomised Controlled Trial and Ancillary Follow-up Study. *Lancet Respir Med.* 2022, 10 (961–971).

100. Skoro-sajer, N. et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 5, 483–489 (2007).