



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO NEFRO TORACICHE

Ciclo 38

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

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

COMPARISON OF TRIPLE ORAL AND TRIPLE PARENTERAL COMBINATION
THERAPY IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Presentata da: Alberto Ballerini

Coordinatore Dottorato

Niccolò Daddi

Supervisore

Nazzareno Galiè

Co-supervisore

Alessandra Manes

Indice

Elenco degli acronimi.....	3
Riassunto.....	4
Abstract.....	10
1. Ipertensione polmonare	15
1.1 Definizione e classificazione	15
1.1.1 Definizione.....	15
1.1.2 Classificazione emodinamica.....	15
1.1.3 Classificazione clinica	16
1.2 Diagnosi.....	17
1.2.1 Cateterismo cardiaco destro	18
2. Ipertensione arteriosa polmonare.....	19
2.1 Istopatologia	19
2.2 Patogenesi.....	20
2.3 Fisiopatologia	21
2.4 Sottogruppi clinici	23
2.5 Prognosi.....	25
2.6 Terapia.....	27
2.6.1 Calcio-antagonisti	28
2.6.2 Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5	28
2.6.3 Antagonisti recettoriali dell'endotelina-1	29
2.6.4 Agonisti recettoriali e analoghi della prostaciclina.....	31
2.6.5 Terapia di combinazione.....	34
3. Studio clinico.....	36
3.1 Background.....	36
3.2 Scopo dello studio.....	38
3.3 Materiali e metodi.....	38
3.4 Risultati.....	39
4. Discussione	47
5. Conclusioni.....	49
Riferimenti bibliografici	50

ELENCO DEGLI ACRONIMI

6MWD = distanza percorsa al test dei sei minuti di cammino

6MWT = test dei sei minuti di cammino

BNP = Brain Natriuretic Peptide

CI = indice cardiaco

cGMP = GMP ciclico

CPCTE = cuore polmonare cronico tromboembolico

ERA = antagonisti dei recettori dell'ET-1

IAP = ipertensione arteriosa polmonare

IAP-Po = IAP porto-polmonare

IP = ipertensione arteriosa polmonare

PAPm = pressione media

NYHA = New York Heart Association

NT-pro-BNP = N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide

NO = ossido nitrico

PADx = pressione atriale destra

PAP = pressione in arteria polmonare

PAPm = pressione media in arteria polmonare

PCP = pressione di incuneamento capillare polmonare

PDE-5 = fosfodiesterasi di tipo 5

Po-HIV = IAP associata a infezione da HIV o da ipertensione portopolmonare

RVP = resistenze vascolari polmonari

RVS = resistenze vascolari sistemiche

SatO₂ AP = saturazione di ossigeno in arteria polmonare

sGC = guanilato ciclasi solubile

WHO - FC = World Health Organization Functional Class

WU = Wood Units

Riassunto

Introduzione

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una patologia grave caratterizzata dal progressivo aumento delle resistenze vascolari polmonari (RVP) che comporta alterazioni della struttura e della funzione del ventricolo destro, fino allo scompenso cardiaco. Attualmente, la farmacoterapia specifica per il trattamento della IAP ha come target tre diversi pathway di segnalazione cellulare: la via dell'ossido nitrico, la via dell'endotelina e la via della prostaciclina.

Per quanto riguarda i farmaci che coinvolgono la via della prostaciclina, il primo agente sintetico introdotto è stato *Epoprostenolo*, somministrato in continuo attraverso un catetere venoso centrale tunnellizzato tramite una pompa ad infusione per via della sua breve emivita, esponendo a potenziali complicanze come infezioni nel sito di infusione, sepsi e malfunzionamento della pompa di infusione^{1,2}.

Un'alternativa farmacologica è rappresentata da *Treprostinil*, caratterizzato da una maggiore stabilità, somministrato per via sottocutanea attraverso pompe di micro-infusione³. Tuttavia, si manifesta frequentemente dolore nel sito di infusione cutaneo che limita il progressivo incremento della dose e può rendere necessaria la sospensione³.

Recentemente, è stato introdotto *Selexipag*, agonista selettivo del recettore della prostaciclina, con struttura chimica differente, ma con effetti farmacodinamici simili rispetto a quelli degli analoghi della prostaciclina. Nonostante non si sia risolto il problema legato agli effetti collaterali sistemici, simili a quelli riferiti nel trattamento con *Epoprostenolo* e *Treprostinil*, *Selexipag* ha una più agevole modalità di somministrazione grazie alla sua stabilità biochimica ed è caratterizzato da maggior compliance e tollerabilità.

Scopo dello studio

L'obiettivo di questo studio era rivalutare la nostra esperienza relativamente all'uso di farmaci che interagiscono con il pathway della prostaciclina, confrontando l'efficacia clinica ed emodinamica di *Epoprostenolo* (endovenoso), di *Treprostinil* (sottocutaneo) e di *Selexipag* (orale) nel trattamento di pazienti affetti da IAP.

Materiali e metodi

Nello studio sono stati inclusi in maniera retrospettiva tutti coloro che abbiano iniziato terapia con Epoprostenolo, Treprostinil o Selexipag e che fossero riferiti presso il nostro Centro da febbraio 1995 a dicembre 2024.

Per ogni inclusione nello studio sono stati raccolti parametri invasivi e non invasivi sia alla valutazione basale, corrispondente alla data del cateterismo cardiaco destro precedente all'inizio della terapia con prostanoidi sia alla valutazione di controllo, eseguita 3-4 mesi dopo l'inizio della farmacoterapia specifica. I parametri non invasivi raccolti comprendono la definizione della classe funzionale WHO e la distanza percorsa al test dei sei minuti di marcia (6MWT), mentre i parametri invasivi valutati al cateterismo cardiaco destro sono: pressione atriale destra (PADx), pressione media in arteria polmonare (PAPm), indice cardiaco (IC), RVP e saturazione di ossigeno in arteria polmonare (SatO₂ AP).

Inoltre, considerando che i tre farmaci sono stati approvati in periodi storici differenti, Epoprostenolo e Treprostinil sono stati inizialmente somministrati in monoterapia in quanto assenti strategie terapeutiche e/o altre alternative. Invece, oggi gli agonisti recettoriali della prostaciclina o gli analoghi della prostaciclina rappresentano la strategia terapeutica successiva.

Quindi, abbiamo cercato di limitare questi fattori di confondimento, confrontando gli effetti clinici ed emodinamici degli stessi farmaci, unicamente quando intrapresi come terza linea terapeutica.

Risultati

I pazienti arruolati nello studio erano in prima battuta 361, di cui 23 sono stati esclusi per l'assenza dei parametri emodinamici alla valutazione basale: 15 avevano iniziato la terapia presso un altro centro, per i restanti 8 si era optato per una strategia di follow-up non invasiva. Abbiamo scelto di non includere coloro che avessero iniziato la prostaciclina come prima o come seconda linea terapeutica per uniformare lo studio alle

attuali linee guida; abbiamo escluso coloro che non avessero eseguito o la rivalutazione clinica o la rivalutazione della capacità di esercizio o il cateterismo cardiaco destro dopo la farmacoterapia.

Nel gruppo Epoprostenolo e nel gruppo Treprostinil sono stati esclusi i pazienti che non hanno effettuato il cateterismo di ristudio (per decesso o per trapianto bipolmonare prima del ristudio o perché si è optato per strategia di follow-up non invasiva o per sospensione per eventi avversi o perché i pazienti hanno scelto di essere seguiti presso altro Centro) e coloro che hanno iniziato la terapia non come terza linea terapeutica, come prevederebbero le più recenti linee guida.

Invece, nel gruppo Selexipag, tutti gli arruolati avevano iniziato tale farmaco come terza linea terapeutica in quanto si tratta di un principio attivo di recente formulazione. Pertanto, i pazienti sono stati esclusi unicamente per decesso o per trapianto bipolmonare prima del ristudio o perché si è optato per strategia di follow-up non invasiva o per sospensione per eventi avversi o perché i pazienti hanno scelto di essere seguiti presso altro Centro.

In definitiva, sono 181 gli inclusi in ogni fase dello studio, dei quali 57 in terapia con Epoprostenolo, 80 in terapia con Treprostinil e 44 con Selexipag.

Le caratteristiche demografiche, clinico-funzionali ed emodinamiche basali della popolazione oggetto di studio sono illustrate rispettivamente nelle *Tablelle 1 e 2*.

	Selexipag	Epoprostenolo e.v.	Treprostinil s.c.	p-value
N	79	65	96	
Età	57 (39÷69) ^{*ff+}	43 (32÷55) ^{*ff+}	43 (35÷52) ^{*ff+}	<0.001
Sesso F, n (%)	54 (68)	43 (66)	69 (72)	0.729
CF-WHO III/IV, n (%)	35 (44)	47 (72)	71 (74)	<0.001
6MWT (m)	500 (420 ÷ 581) ^{*ff+}	386 (244÷471) ^{*ff+}	435 (338÷521) ^{*ff+}	<0.001
Dose dopo 3-4 mesi	2800 (2000 ÷ 3200)	47 (34.5 ÷ 54)	20 (16 ÷ 21)	

*ff+ = p<0.05 tra le rispettive coppie

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, cliniche e funzionali basali.

	Selexipag	Epoprostenolo e.v.	Treprostinil s.c.	p-value
N	79	65	96	
PADx (mmHg)	7 (5÷10) ^{*ff}	12 (8÷15.5) ^{*†}	9 (7÷12) ^{ff†}	<0.001
PAPm (mmHg)	50 (45÷63) ^{*ff}	59 (53 ÷72) [*]	63 (52÷74) ^{ff}	<0.001
IC (l/min/m ²)	2.4 (2.1÷2.7) [*]	2.1 (1.8÷2.5) [*]	2.3 (1.9÷2.6)	<0.001
RVP (WU)	10.3 (8.1÷12.9) ^{*ff}	15.1 (11.9÷19.5) [*]	13.1 (11.1÷16.7) ^{ff}	<0.001
SatO ₂ AP (%)	65 (61÷70) ^{*ff}	58.4 (50.4÷62.9) [*]	63.9 (57.9÷68.8) ^{ff}	<0.001

*ff† = p<0.05 tra le rispettive coppie

Tabella 2. Caratteristiche emodinamiche basali.

Successivamente abbiamo confrontato i parametri clinici ed emodinamici basali con quelli a 3-4 mesi di terapia (*Tabelle 3, 4, 5*).

n = 73	Pre Selexipag	Post Selexipag	p-value
CF-WHO III/IV, n (%)	35 (44)	24 (30)	<0.001
6MWT (m)	515 (450 ÷ 590)	540 (480 ÷ 608)	0.024
PADx (mmHg)	7 (5÷10)	6 (4÷8)	0.029
PAPm (mmHg)	50 (45÷63)	47 (40÷57)	0.002
IC (l/min/m ²)	2.4 (2.1÷2.7)	2.8 (2.5÷3.2)	<0.001
RVP (WU)	10.3 (8.1÷12.9)	7.8 (5.9÷10.5)	<0.001
SatO ₂ AP (%)	66 (62÷70)	68 (63÷72)	0.041

Tabella 3. Confronto tra caratteristiche basali e rivalutazione dopo 3-4 mesi di terapia con Selexipag intrapreso come farmaco di terza linea.

n = 90	Pre Treprostinil	Post Treprostinil	p-value
CF-WHO III/IV, n (%)	71 (74)	45 (47)	<0.001
6MWT (m)	435 (350÷518)	490 (421÷552)	<0.001
PADx (mmHg)	9 (7÷12)	7 (5÷10)	<0.001
PAPm (mmHg)	63 (53 ÷75)	57 (49÷68)	<0.001
IC (l/min/m ²)	2.3 (1.8÷2.5)	2.8 (2.6÷3.2)	<0.001
RVP (WU)	13.1 (11.89÷19.5)	10.1 (7.7÷12.6)	<0.001
SatO ₂ AP (%)	63.7 (52.3÷64.4)	67.4 (61.6÷71.4)	<0.001

Tabella 4. Confronto tra caratteristiche basali e rivalutazione dopo 3-4 mesi di terapia con Treprostinil intrapreso come farmaco di terza linea.

n = 54	Pre Epoprostenolo	Post Epoprostenolo	p-value
CF-WHO III/IV, n (%)	47 (72)	31 (48)	<0.001
6MWT (m)	401 (275÷478)	462 (400÷507)	<0.001
PADx (mmHg)	12 (8÷14)	10 (8÷14)	0.663
PAPm (mmHg)	59 (53 ÷75)	55 (50÷65)	<0.001
IC (l/min/m ²)	2.1 (1.8÷2.5)	2.8 (2.6÷3.2)	<0.001
RVP (WU)	15.13 (11.89÷19.5)	11.02 (7.82÷12.28)	<0.001
SatO ₂ AP (%)	59.3 (52.3÷64.4)	65.1 (58.9÷70.5)	<0.001

Tabella 5. Confronto tra caratteristiche basali e rivalutazione dopo 3-4 mesi di terapia con Epoprostenolo intrapreso come farmaco di terza linea.

In seguito, abbiamo osservato i principali cambiamenti funzionali ed emodinamici nei tre gruppi, tra valutazione basale e rivalutazione a 3-4 mesi (*Tabella 6*).

	Selexipag	Epoprostenolo e.v.	Treprostinil s.c.	p-value
N	73	54	90	
Delta Ass. 6MWT (m)	12 (-17 ÷ 45) ^{*ff}	68 (27 ÷ 144) ^{*+}	28.5 (6 ÷ 85) ^{ff+}	<0.001
Delta Ass. PADx (mmHg)	-1 (-4 ÷ 1)	-1 (-4 ÷ 4)	-2 (-4 ÷ 1)	0.226
Delta Ass. PAPm (mmHg)	-5 (-11 ÷ 3)	-5 (-10 ÷ 0)	-4.5 (-11 ÷ -1)	0.745
Delta Ass. IC (l/min/m ²)	-5 (-11 ÷ 3)	-5 (-10 ÷ 0)	-4.5 (-11 ÷ -1)	0.745
Delta Ass. RVP (WU)	-1.7 (-3.1 ÷ -0.2) ^{*ff}	-4.4 (-7.8 ÷ -2.3) [*]	-3.2 (-5 ÷ -1.6) ^{ff}	<0.001
Delta Ass. SatO ₂ (%)	1.6 (-2.8 ÷ 5) [*]	6.2 (1 ÷ 12) ^{*+}	3 (-2.2 ÷ 6.3) ⁺	0.005
Delta Rel. 6MWT (%)	2 (-4 ÷ 10) ^{*ff}	16 (5 ÷ 48) [*]	7 (1 ÷ 21) ^{ff}	<0.001
Delta Rel. PADx (%)	-9 (-43 ÷ 17)	-9 (-27 ÷ 42)	-18 (-37 ÷ 11)	0.090
Delta Rel. PAPm (%)	-8 (-20 ÷ 5.3)	-8 (-16 ÷ 0)	-7 (-16 ÷ -1)	0.976
Delta Rel. IC (%)	13 (0 ÷ 22) ^{*ff}	35 (21 ÷ 54) ^{*+}	21 (7 ÷ 36) ^{ff+}	<0.001
Delta Rel. RVP (%)	-15 (-32 ÷ -1.7) [*]	-34 (-46 ÷ -19) ^{*+}	-25 (-35 ÷ -12) ⁺	<0.001
Delta Rel. SatO ₂ (%)	2 (-4 ÷ 8) [*]	9 (1 ÷ 22) ^{*+}	4 (-3 ÷ 11) ⁺	0.004

*ff+ = p<0.05 tra le rispettive coppie

Tabella 6. Confronto tra principali variazioni funzionali ed emodinamiche osservate tra valutazione basale e rivalutazione a 3-4 mesi di terapia specifica.

Discussione

Valutando gli effetti dei tre farmaci specifici al follow-up a 3-4 mesi dall'inizio della terapia con analoghi della prostaciclina unicamente come terza linea terapeutica, abbiamo osservato che i pazienti trattati con Epoprostenolo hanno avuto miglioramenti clinici ed emodinamici significativamente maggiori rispetto ai trattati con Treprostinil e Selexipag, mentre nel gruppo Treprostinil abbiamo assistito a miglioramento più marcato rispetto ai trattati con Selexipag. Analizzando i dati nel dettaglio, abbiamo osservato che nel gruppo Epoprostenolo ci sono pazienti nettamente più compromessi al basale in termini di capacità funzionale, sintomatologia ed emodinamica rispetto agli altri due gruppi, mentre i trattati con Treprostinil sono leggermente più compromessi al basale rispetto al gruppo Selexipag.

In particolare, Epoprostenolo viene prescritto nei pazienti più compromessi, Treprostinil in situazioni intermedie e Selexipag nei quadri meno severi. Confrontando l'effetto dei tre farmaci tra il basale e il primo follow-up a 3-4 mesi, abbiamo notato minori benefici con Selexipag rispetto alle altre due strategie, ma è importante anche rapportare l'effetto dei tre farmaci rispetto alle caratteristiche basali: si sono osservati maggiori miglioramenti nei più gravi che sono stati trattati col farmaco che sembra essere il più efficace dei tre considerati, soprattutto nelle forme più severe di IAP, ovvero Epoprostenolo. Quest'ultimo è considerato in prima linea nei pazienti ad alto rischio.

Conclusione

Il nostro studio ha confermato il beneficio clinico e funzionale dell'uso degli analoghi della prostaciclina e dell'agonista del recettore della prostaciclina come miglioramento della classe funzionale, della distanza percorsa al test dei sei minuti di marcia e dell'emodinamica cardio-polmonare. Inoltre, sebbene Selexipag sembri il farmaco meno efficace, Epoprostenolo il farmaco più efficace e Treprostinil risulti avere un'efficacia intermedia, è importante evidenziare come i 3 farmaci siano stati prescritti in 3 tipologie differenti di pazienti e, in relazione al differente rischio basale, con tutte e tre le tipologie di terapie sono stati ottenuti dei risultati soddisfacenti. Tali dati permetteranno quindi di personalizzare, in base alla severità dell'IAP, quale delle 3 triplici terapie sequenziali di combinazione sarà più appropriato utilizzare tenendo conto di classe di rischio, comorbidità e profilo di safety dei tre farmaci sul singolo paziente.

Abstract

Background

Pulmonary arterial hypertension is a serious condition characterised by a progressive increase in pulmonary vascular resistance, leading to alterations in the structure and function of the right ventricle and ultimately to heart failure. Currently, specific pharmacotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension targets three different cellular signalling pathways: the nitric oxide pathway, the endothelin pathway and the prostacyclin pathway.

As regards drugs involving the prostacyclin pathway, the first synthetic agent introduced was epoprostenol, administered continuously through a central venous catheter via an infusion pump due to its short half-life, exposing patients to potential complications such as infections at the infusion site, sepsis and infusion pump malfunction.

A pharmacological alternative is Treprostinil, which is more stable and administered subcutaneously via micro-infusion pumps. However, pain at the skin infusion site frequently occurs, limiting the progressive increase in dose and may necessitate discontinuation.

Recently, Selexipag, a selective prostacyclin receptor agonist, was introduced. It has a different chemical structure but similar pharmacodynamic effects to those of prostacyclin analogues. Although the problem of systemic side effects, similar to those reported with epoprostenol and treprostinil, has not been resolved, selexipag is easier to administer thanks to its biochemical stability and is characterised by greater compliance and tolerability.

Purpose

The aim of this study was to re-evaluate our experience with the use of drugs that interact with the prostacyclin pathway, comparing the clinical and haemodynamic efficacy of intravenous epoprostenol, subcutaneous treprostinil and oral selexipag in the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension.

Materials and methods

The study retrospectively included all patients who started therapy with epoprostenol, treprostinil or selexipag and who were referred to our centre between February 1995 and December 2024.

For each inclusion in the study, invasive and non-invasive parameters were collected both at baseline, corresponding to the date of right heart catheterisation prior to the start of prostanoid therapy, and at the follow-up assessment, performed 3-4 months after the start of specific drug therapy. The non-invasive parameters collected included the definition of the WHO functional class and the distance covered in the six-minute walk test, while the invasive parameters assessed during right heart catheterisation were: right atrial pressure, mean pulmonary artery pressure, cardiac index, pulmonary vascular resistance and pulmonary artery oxygen saturation.

Furthermore, considering that the three drugs were approved at different times in history, epoprostenol and treprostinil were initially administered as monotherapy in the absence of therapeutic strategies and/or other alternatives. Today, however, prostacyclin receptor agonists or prostacyclin analogues represent the next therapeutic strategy.

So, we sought to limit these confounding factors by comparing the clinical and haemodynamic effects of the same drugs only when used as a third-line treatment.

Therefore, we sought to limit these confounding factors by comparing the clinical and haemodynamic effects of the same drugs only when administered.

Results

Initially, 361 patients were enrolled in the study, of whom 23 were excluded due to the absence of haemodynamic parameters at baseline assessment: 15 had started therapy at another centre, while for the remaining 8, a non-invasive follow-up strategy was chosen. We chose not to include those who had started prostacyclin as first- or second-line therapy in order to bring the study into line with current guidelines; we excluded those who had not undergone clinical reassessment, exercise capacity reassessment or right heart catheterisation after drug therapy.

In the epoprostenol and treprostinil groups, patients who did not undergo re-catheterisation were excluded (due to death or double lung transplantation before the re-evaluation, or because a non-invasive follow-up strategy was chosen, or because of discontinuation due to adverse events, or because patients chose to be followed up at another centre) and those who did not start therapy as a third-line treatment, as recommended by the most recent guidelines.

In contrast, in the Selexipag group, all enrolled patients had started this drug as a third-line therapy, as it is a newly formulated active ingredient. Therefore, patients were excluded only due to death or double lung transplantation prior to re-examination, or because a non-invasive follow-up strategy was chosen, or due to discontinuation due to adverse events, or because patients chose to be followed up at another centre.

Ultimately, 181 patients were included in each phase of the study, of whom 57 were treated with epoprostenol, 80 with treprostinil and 44 with selexipag.

After an initial analysis of baseline parameters, we observed the main functional and haemodynamic changes in the three groups between baseline assessment and reassessment at 3-4 months.

Discussion

When evaluating the effects of the three specific drugs at the 3-4 month follow-up after starting therapy with prostacyclin analogues solely as a third-line treatment, we observed that patients treated with Epoprostenol had significantly greater clinical and

haemodynamic improvements than those treated with Treprostinil and Selexipag, while in the Treprostinil group we saw a more marked improvement than in those treated with Selexipag. Analysing the data in detail, we observed that in the Epoprostenol group there were patients who were significantly more compromised at baseline in terms of functional capacity, symptoms and haemodynamics compared to the other two groups, while those treated with Treprostinil were slightly more compromised at baseline than the Selexipag group.

In particular, epoprostenol is prescribed for the most compromised patients, treprostinil for intermediate cases, and selexipag for patients with less severe conditions. Comparing the effect of the three drugs between baseline and the first follow-up at 3-4 months, we noted fewer benefits with Selexipag than with the other two strategies, but it is also important to compare the effect of the three drugs with respect to the baseline characteristics of the patients: greater improvements were observed in the most severe cases treated with the drug that appears to be the most effective of the three considered, especially in the most severe forms of pulmonary arterial hypertension, Epoprostenil. This drug is considered to be at the forefront in high-risk patients.

Conclusions

This study confirmed the clinical and functional benefits of using prostacyclin analogues and prostacyclin receptor agonists in improving functional class, distance covered in the six-minute walk test, and cardiopulmonary haemodynamics. Furthermore, although selexipag appears to be the least effective drug, epoprostenol the most effective and treprostinil intermediate, it is important to note that the three drugs were prescribed to three different types of patients and, in relation to the different baseline risk, satisfactory results were obtained with all three types of therapy. These data will therefore allow for the personalisation, based on the severity of pulmonary arterial hypertension, of which of the three sequential combination therapies will be most appropriate to use, taking into account the risk class, comorbidities and safety profile of the three drugs for the individual patient.

1. Ipertensione polmonare

1.1 Definizione e classificazione

1.1.1 Definizione

L'ipertensione polmonare (IP) è una condizione patofisiologica ed emodinamica che può caratterizzare differenti condizioni cliniche⁴.

L'IP viene definita dall'aumento della pressione media in arteria polmonare (PAPm) > 20 mmHg a riposo, misurata in posizione supina tramite cateterismo cardiaco destro⁴. In condizioni fisiologiche il circolo polmonare è caratterizzato da una bassa pressione e basse resistenze vascolari⁵. A conferma, in un soggetto normale la PAPm è di 14 ± 3.3 mmHg, con un limite superiore di normalità di 20 mmHg^{5,6,7}.

Il termine IAP descrive un sottogruppo di pazienti con IP che, dal punto di vista emodinamico, è caratterizzato dalla presenza di una IP pre-capillare, definita da una pressione di incuneamento capillare polmonare (PCP) ≤ 15 mmHg e RVP > 2 Wood Units (WU), in assenza di altre cause di IP pre-capillare, come forme di IP secondaria a patologia polmonare, IP cronica tromboembolica o altre malattie rare⁶.

1.1.2 Classificazione emodinamica

Una PAPm > 20 mmHg a riposo, valutata tramite cateterismo cardiaco destro, viene considerata il limite oltre il quale si pone diagnosi di IP. Le differenti definizioni emodinamiche di IP sono basate su varie combinazioni di valori quali PCP, RVP e portata cardiaca (PC) e sono illustrate in *Tabella 13*⁸.

La PCP permette di classificare l'IP in pre-capillare (PCP ≤ 15 mmHg) e in post-capillare (PCP > 15 mmHg). La forma pre-capillare include i Gruppi clinici 1, 3, 4 e 5 della classificazione clinica. La forma post-capillare riguarda le malattie del cuore sinistro (Gruppo 2 della classificazione clinica)¹¹, può essere associarsi alla forma pre-capillare. Si parla di IP post-capillare con componente pre-capillare (o ipertensione polmonare pre-capillare e post-capillare combinata) quando elevata PCP (PCP > 15 mmHg) si associa a valori di RVP al di sopra del valore previsto per la forma pre-capillare (RVP > 2 WU) Questa condizione si associa a prognosi peggiore^{12,13,14}.

Definizione	Caratteristiche	Classe clinica
IP	PAPm > 20 mmHg	Tutti
IP pre-capillare	PAPm > 20 mmHg PCP ≤ 15 mmHg RVP ≤ 2 WU	1. IAP (Classe clinica 1) 3. IP associata a malattie polmonari (3) 4. CPCTE (4) 5. Miscellanea (5)
IP post-capillare Isolata Con componente pre-capillare	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP ≤ 2 WU RVP > 2 WU	2. IP associata a malattie del cuore sinistro (2) 5. Miscellanea (5)
IP non classificata	PAPm > 20 mmHg PCP ≤ 15 mmHg RVP ≤ 2 WU	
IP da sforzo Pre-capillare Post Capillare	PAPm/PC > 3 mmHg/L/min PCP/PC ≤ 2 mmHg/L/min PCP/PC > 2 mmHg/L/min	

Tabella 13. Classificazione emodinamica dell'ipertensione polmonare.

1.1.3 Classificazione clinica

La classificazione clinica dell'IP raggruppa differenti condizioni cliniche in cinque classi, sulla base di simili aspetti istologici e fisiopatologici, presentazione clinica e caratteristiche emodinamiche, per orientare l'iter diagnostico e la strategia terapeutica⁹.

Il Gruppo 1 comprende le forme di IAP in cui l'aumento della PAP è secondario al rimodellamento microvascolare del circolo polmonare. Nel Gruppo 2 sono incluse le patologie del cuore sinistro. Al Gruppo 3 sono ascrivibili le patologie parenchimali polmonari e/o situazioni. Nel Gruppo 4 rientra il cuore polmonare cronico tromboembolico (CPCTE). Infine, il Gruppo 5 comprende condizioni rare in cui l'IP non ha eziologia chiara e presenta meccanismi multifattoriali.

1. Ipertensione arteriosa polmonare (IAP)
1.1 Idiopatica
1.1.1 Non responder al test di vasoreattività

<ul style="list-style-type: none"> 1.1.2 Responder al test di vasoreattività 1.2 Ereditaria 1.3 Indotta da assunzione di farmaci e tossine 1.4 Associata a: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Malattie del connettivo 1.4.2 Infezione da HIV 1.4.3 Ipertensione portale 1.4.4 Cardiopatie congenite 1.4.5 Schistosomiasi 1.5 Malattia veno-occlusiva polmonare e/o emangiomatosi capillare polmonare 1.6 Ipertensione polmonare persistente del neonato
2. Ipertensione polmonare dovuta 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 d'eiezione preservata 2.1.2 Con frazione d'eiezione ridotta 2.2 Valvulopatie 2.3 Cardiopatie congenite che conducono a IP post-capillare
3. Ipertensione polmonare dovuta a malattie del parenchima polmonare e/o ipossiemia
<ul style="list-style-type: none"> 3.1 Patologie polmonari di tipo ostruttivo 3.2 Patologie polmonari di tipo restrittivo 3.3 Patologie polmonari con pattern misto ostruttivo e restrittivo 3.5 Ipoventilazione alveolare 3.6 Ipossia senza malattia polmonare (esposizione cronica a elevate altitudini) 3.7 Anomalie dello sviluppo polmonare
4. Cuore polmonare cronico tromboembolico
<ul style="list-style-type: none"> 4.1 IP cronica tromboembolica 4.2 Altre ostruzioni dell'arteria polmonare
5. Ipertensione polmonare con meccanismi patogenetici non chiari e/o multifattoriali
<ul style="list-style-type: none"> 5.1 Patologie ematologiche 5.2 Patologie sistemiche 5.3 Patologie metaboliche 5.4 Insufficienza renale cronica con o senza emodialisi 5.5 Microangiopatia trombotica da tumore polmonare 5.6 Mediastinite fibrosante

Tabella 14. Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare.

1.2 Diagnosi

Il processo diagnostico dell'IP richiede un sospetto clinico basato su valutazione dei sintomi, dell'esame obiettivo, di una serie di indagini per confermare la diagnosi, per identificare l'eziologia, valutare la gravità e poter intraprendere adeguato trattamento^{9,20}. In particolare, il cateterismo cardiaco destro rappresenta una procedura mini-invasiva

imprescindibile per porre diagnosi definitiva di IP, oltre che per stabilire la gravità da un punto di vista emodinamico, valutare la vaso-reattività del circolo polmonare e classificare emodinamicamente la malattia²¹. Nonostante si possano verificarsi eventi avversi correlati alla procedura, è un'indagine molto sicura, con tasso di morbilità e di mortalità rispettivamente del 1.1% e 0.055% con operatori esperti²².

1.2.1 Cateterismo cardiaco destro

Le indicazioni all'esecuzione della procedura comprendono⁹: l'inquadramento diagnostico iniziale (confermare la diagnosi, stabilirne la severità, eseguire il test di vaso-reattività e programmare la correzione di uno shunt cardiaco), per valutare l'efficacia della terapia a 3-4 mesi e in caso di deterioramento clinico.

Prima di iniziare la procedura è necessario definire il livello zero, in quanto tutte le misurazioni che verranno successivamente effettuate corrispondono alla differenza tra la pressione al livello zero e quella rilevata in ogni camera cardiaca^{23,24}. La procedura prevede l'introduzione del catetere di Swan-Ganz, previa sedazione loco-regionale, attraverso un accesso venoso a livello della vena giugulare interna o della vena femorale. Tramite il catetere è possibile misurare: pressione in atrio e ventricolo destro, PAP sistolica, diastolica e media, PCP, saturazione di ossigeno dell'arteria polmonare (SatO₂AP) e PC. La PC viene generalmente calcolata con il metodo della termodiluizione (in caso di shunt si ricorre al metodo di Fick) e consente di ricavare parametri indiretti, quali: RVP, resistenze vascolari sistemiche (RVS) ed IC.

Nella caratterizzazione diagnostica iniziale si effettua anche il test di vaso-reattività del circolo polmonare per valutare la reversibilità della vasocostrizione polmonare tramite l'utilizzo di farmaci vasodilatatori a breve durata d'azione (ossido nitrico, Iloprost per via inalatoria, Epoprostenolo)²³. Il test dovrebbe essere eseguito solo in IAP idiopatica, ereditaria o associata a farmaci o tossine e viene considerato positivo quando si registra diminuzione della PAPm di almeno 10 mmHg, raggiungendo un valore assoluto di 40 mmHg o inferiore, senza diminuzione della gittata cardiaca^{25,26,27}. Questi pazienti, circa il 10% dei pazienti con IAP idiopatica, sono definiti *responders* al test e giovano della terapia con Calcio-antagonisti. Però, solo il 50% mantiene risposta prolungata al trattamento²⁸.

2. Ipertensione arteriosa polmonare

La IAP comprende una sottopopolazione di pazienti con un profilo emodinamico caratterizzato da IP pre-capillare, con PCP ≤ 15 mmHg e RVP > 2 WU, in assenza di altre cause di IP pre-capillare, che può giovare del trattamento con farmaci specifici.

Nonostante l'eterogeneità clinica, emodinamica e prognostica delle diverse forme di IAP, il substrato istopatologico del microcircolo polmonare è pressoché sovrapponibile, definendo un quadro di arteriopatia polmonare ipertensiva.

Le alterazioni strutturali, conseguenti ad attivazione di pathway proliferativi ed anti-apoptotici, determinano un aumento progressivo delle RVP e un conseguente aumento della pressione in arteria polmonare e dunque del post-carico del ventricolo destro, che esita in: ipertrofia, dilatazione fino allo scompenso ventricolare destro.

2.1 Istopatologia

L'arteriopatia polmonare ipertensiva comprende differenti alterazioni istopatologiche a carico della parete vascolare del microcircolo polmonare, prevalentemente delle arterie polmonari distali (con diametro minore di 500 μm) pre- ed intra-acinari²⁹, nonché vasi di resistenza, con conseguente rimodellamento ostruttivo. Le principali alterazioni sono:

- Ipertrofia della tonaca media: è dovuta a modificazioni ipertrofiche ed iperplastiche delle cellule muscolari lisce, ad aumento delle fibre elastiche e della matrice extracellulare e vi può anche essere una neomuscolarizzazione delle arteriole intra-acinari non muscolari³⁰;
- Ispessimento della tonaca intima: può essere eccentrico, concentrico laminare o concentrico non laminare³⁰; la sua progressione comporta obliterazione fino ad occlusione arteriolare. Da un punto di vista ultrastrutturale, le cellule intimali presentano le caratteristiche dei fibroblasti, miofibroblasti e delle cellule muscolari lisce;
- Ispessimento della tonaca avventizia: è dovuta all'aumentata produzione di matrice extracellulare e contribuisce all'aumento della rigidità parietale vascolare;
- Lesioni endoluminali complesse: sono lesioni di natura riparativa o proliferativa. Queste comprendono:

- Lesioni plessiformi³¹: complesse lesioni vascolari da cellule endoteliali organizzate in matasse di capillari, determinando vasculopatia ostruttiva;
- Lesioni angiomatoidi: lesioni varicose, di solito distali alle plessiformi;
- Arterite necrotizzante: è una necrosi fibrinoide segmentaria delle arteriole polmonari muscolari, indicativa di un quadro patologico severo;
- Lesioni trombotiche in situ³²: coinvolgono le arterie di piccolo calibro e le venule polmonari e sono verosimilmente secondarie a dilatazione vascolare, presenza di lesioni aterosclerotiche, fattori vasocostrittori e mitogeni (come trombossano A2 ed endotelina-1) ed infiltrati infiammatori peri-vascolari¹¹.

2.2 Patogenesi

L'esatto processo che innesca lo sviluppo delle alterazioni istopatologiche è ancora sconosciuto, anche se si ritiene che la patogenesi sia multifattoriale e che coinvolga numerose vie metaboliche e diversi tipi cellulari¹¹. I meccanismi responsabili dell'aumento delle RVP comprendono la vasocostrizione, il rimodellamento ostruttivo vascolare polmonare, l'infiammazione e la trombosi²⁹.

Per quanto riguarda la *vasocostrizione*, si ritiene che sia un evento precoce nello sviluppo della malattia legato alla disfunzione endoteliale e all'espressione anomala dei canali del K⁺ sulla membrana delle cellule muscolari lisce delle arterie polmonari, con riduzione del flusso trans-membrana e conseguente depolarizzazione della membrana cellulare, successiva entrata di ione calcio che innesca la contrazione muscolare e promuove la proliferazione³³. La disfunzione endoteliale determina la riduzione della produzione di agenti vasodilatatori e anti-proliferativi come l'ossido nitrico (NO) e la prostaciclina (PGI₂), contestualmente all'aumento di sostanze vasocostrittrici e proliferative come il trombossano A2 e l'endotelina (ET-1)^{34,35,36}. Quest'ultima è coinvolta in modo particolare a causa della lunga emivita e, interagendo coi recettori ET_A espressi sulle cellule muscolari lisce, determina, oltre ad un'importante vasocostrizione, anche un effetto proliferativo. Inoltre, è stata documentata un'alterazione dei livelli plasmatici di altre sostanze vasoattive, tra cui: l'aumento della serotonina (5-HT)^{37,38} che induce vasocostrizione e la riduzione del polipeptide intestinale vasoattivo (VIP)³⁹ che ha effetto vasodilatatore.

Per quel che concerne il *rimodellamento vascolare*, rappresenta il fulcro nello sviluppo della malattia⁴⁰. Tale processo è caratterizzato da modificazioni di tipo proliferativo a livello di tutti gli strati della parete vascolare, coinvolgendo diversi citotipi tra cui le cellule endoteliali, muscolari lisce e fibroblasti²⁹. Difatti, l'ipertrofia e iperplasia della tonaca intima e media progressivamente conducono allo sviluppo di lesioni endoluminali, con successiva occlusione dei vasi di piccolo calibro e aumento delle RVP. Alla base del meccanismo di rimodellamento vi è alterazione di diversi fattori di crescita fra cui: endoteliale vascolare (VEFG), di derivazione piastrinica (PDGF), dei fibroblasti (bFGF), simil-insulinico-1 (IGF-1) ed epidermico (EGF), oltre a un'aumentata espressione di angiopoietina-1 (Ang-1), fattore angiogenico per lo sviluppo vascolare polmonare, con livelli correlati direttamente alla gravità della malattia^{41,42,43}. Inoltre, recentemente è stato studiato anche il ruolo della caveolina-1 endoteliale, una proteina di membrana che regola l'omeostasi del turnover cellulare della parete vascolare. Secondariamente alla disfunzione endoteliale, si assiste alla perdita della caveolina-1 a livello dell'endotelio ma si associa una maggiore espressione della stessa nelle cellule muscolari lisce, il che comporta l'attivazione di pathway di proliferazione cellulare e infiammatori, con successiva formazione di una neo-intima⁴⁴.

Relativamente ai *processi infiammatori*, è stata evidenziata la presenza di infiltrati flogistici peri-vascolari⁴⁵ associata a un incremento dei livelli plasmatici di citochine pro-infiammatorie, che promuovono processi di proliferazione cellulare e trombosi.

Infine, i *processi trombotici*. Gli affetti da IAP presentano una diatesi trombofilica: sono state osservate lesioni trombotiche endoluminali sia a livello delle arterie polmonari distali, che nelle arterie polmonari prossimali di tipo elastico, a cui potenzialmente può conseguire embolizzazione periferica. Inoltre, il danno all'endotelio polmonare genera a sua volta una superficie endoteliale "sticky", responsabile della formazione di lesioni trombotiche in situ.

2.3 Fisiopatologia

Il profilo emodinamico e la prognosi dei pazienti con IAP dipendono da una complessa interazione fisiopatologica tra la progressione (o regressione) delle alterazioni della circolazione polmonare e la capacità di adattamento del ventricolo

destro all'aumento del post-carico. Infatti, la principale causa di morte nei pazienti con IAP severa è la disfunzione ventricolare destra⁴⁶ causata dall'*afterload mismatch*, ovvero l'incremento del post-carico non compensato dal rimodellamento del ventricolo destro e/o dall'esaurimento dei meccanismi di compenso del miocardio ventricolare. A conferma di ciò, i tre principali indicatori della funzione di pompa del ventricolo destro, ovvero la PADx, la PAP e l'IC, sono importanti fattori predittivi di prognosi^{47,48}.

Le alterazioni strutturali del cuore di destra comprendono l'ipertrofia e la progressiva dilatazione ventricolare, la dilatazione atriale destra, l'appiattimento del setto interventricolare e l'insufficienza tricuspidalica secondaria alla dilatazione dell'anulus per distorsione anatomica dell'apparato sotto-valvolare.

Bisogna però considerare che anche il ventricolo sinistro subisce alterazioni morfologiche, strutturali e funzionali, secondariamente alla contiguità anatomica. In particolare, si riduce il volume di riempimento a causa della ridotta gittata del ventricolo destro e si può apprezzare una distorsione ventricolare per gradiente pressorio sistodiastolico attraverso il setto. Conseguentemente, la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro condiziona negativamente la PC e determina una riduzione della pressione arteriosa sistemica (PAS) a riposo, impedendone oltretutto l'adeguato incremento sotto sforzo. In aggiunta, la riduzione della PAS, associata all'aumento della pressione diastolica e intramiocardica del ventricolo destro, determina una riduzione del gradiente pressorio di perfusione coronarica, che può potenzialmente generare sofferenza ischemica da ridotta perfusione miocardica e peggiorare ulteriormente la disfunzione ventricolare destra.

Nelle fasi iniziali di malattia il ventricolo destro ipertrofico e dilatato è in grado di adattarsi al sovraccarico pressorio. Tuttavia, nel tempo, la progressione dell'arteriopatia polmonare ipertensiva supera le capacità di compenso con conseguente comparsa di segni e sintomi di disfunzione ventricolare destra. Uno dei fattori che favorisce lo scompenso cardiaco del ventricolo destro è rappresentato dalla riduzione della contrattilità miocardica, dovuta ad ischemia delle pareti ventricolari, alterato metabolismo adrenergico dei miociti⁵⁰, modificazioni nell'espressione delle proteine del sarcomero⁵¹ e attivazione del sistema renina-angiotensina miocardico⁵².

L'evoluzione clinica nei pazienti affetti da IAP prevede il susseguirsi di tre fasi:

1. Fase asintomatica o pre-clinica: è caratterizzata dal progressivo aumento delle RVP e aumento della PAP, con adattamento compensatorio del ventricolo destro; viene garantita un'adeguata PC a riposo e per sforzi di entità moderata, mentre per sforzi di entità maggiore possono manifestarsi i primi sintomi;
2. Fase sintomatica o clinica: si presenta con un ulteriore aumento delle RVP, PAP stabile, ma con riduzione della PC a riposo o per sforzi di entità lieve/moderata a causa dell'iniziale esaurimento del compenso ventricolare destro;
3. Fase di scompenso o terminale: viene meno il compenso ventricolare⁵³; compaiono segni e sintomi di scompenso cardiaco congestizio e ipoperfusione periferica. Inoltre, la riduzione della gittata cardiaca può comportare il calo della PAPm, motivo per cui il suo aumento non correla con una prognosi peggiore.

Complessivamente sono stati individuati diversi fattori che possano influenzare la capacità di compenso del ventricolo destro, tra cui:

- variabilità individuale, espressa da polimorfismi del gene per l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), deputato allo sviluppo di adeguata ipertrofia miocardica;
- epoca di insorgenza della malattia: nelle forme di IP associate a cardiopatie congenite⁵⁴, in cui il ventricolo destro è abituato a sostenere un post-carico aumentato sin da prima della nascita, generalmente si ha una buona prognosi.

2.4 Sottogruppi clinici

La IAP ha diversi sottogruppi clinici con alterazioni istopatologiche sovrapponibili.

La *IAP idiopatica* descrive una malattia sporadica senza familiarità o fattori di rischio per IP, sebbene nell'11-40% dei casi venga riscontrata una mutazione genetica.

Nel caso in cui la malattia insorga in un contesto familiare, si definisce una forma di *IAP ereditaria*. Nell'80% delle famiglie con casi multipli di IAP possono essere identificate mutazioni di alcuni geni, generalmente facenti parte della super famiglia del fattore di crescita tumorale- β (TGF- β), come il Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2 (BMPR-2), coinvolto in diversi pathway, tra cui il controllo della proliferazione cellulare⁵⁵. Nel 5% dei pazienti sono state descritte mutazioni rare a carico di altri geni: Activin-Like receptor Kinase-1 (ALK-1)⁵⁶, Endoglin (ENG)⁵⁷, Small Mother Against

Decapentaplegic-9 (SMAD-9)⁵⁸, caveolina-1 (CAV-1)⁵⁹ e KCNK-3⁶⁰, che codifica per un canale del K⁺. Inoltre, nella malattia veno-occlusiva polmonare o emangiomasiosi capillare si riscontrano mutazioni a carico del gene EIF2AK4⁶¹, mentre nei pazienti con cardiopatia congenita associata a IAP sono state identificate mutazioni dei geni che codificano per due fattori di trascrizione: SOX17 e TBX4^{62,63,64}. Infine, in circa il 20% non vengono riscontrate mutazioni genetiche attualmente conosciute.

Sono state individuate alcune condizioni cliniche che presentano correlazione certa con lo sviluppo di IAP: assunzione di farmaci o tossine, malattie del tessuto connettivo, infezione da HIV, ipertensione portale, cardiopatie congenite e schistosomiasi.

L'associazione a farmaci o tossine è ritenuta certa in caso di un'epidemia (come è accaduto negli anni '60 per l'assunzione dei farmaci anoressizzanti orali⁶⁶) o se dimostrata da grandi studi epidemiologici multicentrici. L'associazione è considerata possibile per i farmaci con meccanismi d'azione simili a quelli delle categorie certa o probabile, ma non ancora studiati^{67,68,69}.

Per le forme di *IAP associate a malattie del tessuto connettivo*, la prevalenza è attestata solo nella sclerodermia, con tasso di incidenza compreso tra il 7-12%^{70,71}. La prognosi per questi pazienti risulta peggiore rispetto ad altri sottogruppi clinici, con un tasso di mortalità a un anno del 30%⁷² contro il 15% della IAP idiopatica⁷³; diagnosi e trattamento precoci possono migliorare la prognosi⁷⁴.

La prevalenza delle forme di *IAP associate ad infezione da HIV* è stabile nell'ultima decade e pari circa allo 0,5%^{75,76}. Attualmente, con l'avvento della terapia anti-retrovirale e della farmacoterapia specifica per la IAP, la prognosi è notevolmente migliorata, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni di oltre il 70% (versus un tasso di mortalità ad 1 anno del 50%⁷⁷).

La IAP si riscontra nel 2-6% dei pazienti con ipertensione portale ed è identificata come *IAP porto-polmonare (IAP-Po)*^{78,79,80}. Il rischio di sviluppare la IAP-Po è indipendente dalla gravità della malattia epatica⁸¹, mentre la prognosi è legata alla gravità della cirrosi e all'adattamento cardiaco. Questo giustifica l'ampia discrepanza nelle stime di sopravvivenza: nel registro statunitense REVEAL⁸², il tasso di sopravvivenza a 3 anni è del 40%; secondo il registro francese, il tasso di sopravvivenza a 3 anni è del 68%⁷⁷.

Le forme di *IAP associate a cardiopatia congenita* rappresentano un sottogruppo clinico a prevalenza crescente, secondariamente ai miglioramenti nella gestione di queste patologie. Si stima che il 6-28% degli adulti con cardiopatia congenita possa sviluppare IAP^{83,84}.

La *IAP associata a schistosomiasi* rappresenta potenzialmente il sottogruppo più frequente, considerando che a livello mondiale oltre 200 milioni di persone sono affette da questa parassitosi. Circa il 10% degli infetti sviluppa una forma epato-splenica e tra questi il 5% sviluppa IAP⁸⁵, con un profilo emodinamico simile alle forme IAP-Po⁸¹ e una mortalità che può raggiungere il 15% a 3 anni⁸⁶.

2.5 Prognosi

I fattori prognostici della IAP possono essere classificati in: clinici, emodinamici, funzionali e laboratoristici/strumentali.

Parametri prognostici (stima di mortalità a 1 anno)	Rischio basso (< 5%)	Rischio intermedio (5-20%)	Rischio alto (> 20%)
Segni clinici di scompenso cardiaco destro	Assenti	Assenti	Presenti
Velocità di progressione dei sintomi	Assente	Lenta	Rapida
Sincope	Assente	Occasionale	Ripetute
Classe funzionale WHO	I, II	III	IV
6MWT	> 440 m	165 – 440 m	< 165 m
Test da sforzo cardiopolmonare (consumo massimo O ₂)	> 15 ml/min/kg, >65% predetto	11-15 ml/min/kg, 35 - 65% predetto	< 11 l/min/kg, < 35% predetto
Livelli plasmatici di - BNP - NT-proBNP	< 50 ng/l < 300 ng/l	50-800 ng/l 300-1100 ng/l	> 800 ng/l > 1100 ng/l
Segni ecocardiografici - Area atrio destro - TAPSE/PAPs mm/mmHg - Versamento pericardico	< 18 cm ² > 0.32 Assente	18-26 cm ² 0,19-0,32 Minimo	> 26 cm ² < 0,19 Presente

RM cardiaca			
- RVEF	> 54%	37 - 54%	<37%
- SVI	> 40 mL/m ²	26-40 mL/m ²	< 26 mL/m ²
- RVESVI	> 42 mL/m ²	42-54 mL/m ²	< 54 mL/m ²
Emodinamica			
- PADx	< 8 mmHg	8 - 14 mmHg	> 14 mmHg
- IC	≥ 2,5 l/min/m ²	2,0 - 2,4 l/min/m ²	< 2,0 l/min/m ²
- SatO ₂ AP	> 65%	60-65%	< 60%

Tabella 17. Stratificazione del rischio nella IAP al momento della diagnosi.

Tra i fattori clinici si annoverano: segni clinici di scompenso ventricolare destro, progressione dei sintomi, sincopi e valutazione della classe funzionale WHO. I parametri prognostici emodinamici comprendono la PADx, l'IC e la SatO₂ AP. Per quanto riguarda quelli funzionali si valutano il 6MWT e il test d'esercizio cardiopolmonare. Infine, i fattori prognostici laboratoristici/strumentali comprendono: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP)/BNP e reperti ecocardiografici e/o alla RM cardiaca.

Sulla base della combinazione di questi parametri viene valutata la prognosi del paziente. In particolare, le più recenti Linee Guida ESC propongono due modelli, il *three-strata model* (da utilizzarsi al momento della diagnosi; Classe I, Livello di Evidenza B) che distingue il rischio in basso, intermedio o alto (Tabella 17⁹) e il *four-strata model* (da utilizzarsi durante il follow-up; Classe I, Livello di Evidenza B) che distingue il rischio in basso, intermedio-basso, intermedio-alto o alto (Tabella 18⁹); quest'ultima stratificazione correla con mortalità predetta a un anno con valori pari a 0-3% per il rischio basso, 2-7% per l'intermedio-basso, 9-19% per l'intermedio-alto, oltre il 20% per il rischio alto.

Determinanti prognostici	Rischio Basso	Rischio Intermedio-Basso	Rischio Intermedio-Alto	Rischio Alto
Punti assegnati	1	2	3	4
WHO-FC	I, II	-	III	IV
6MWD, m	> 440 m	320 – 440 m	165 – 320 m	< 165 m

BNP o NT-pro-BNP, ng/L	<50 ng/L <300 ng/L	50 – 199 ng/L 300 – 649 ng/L/	200 – 800 650 – 1100	> 800 > 1100
---------------------------	-----------------------	----------------------------------	-------------------------	-----------------

Tabella 18. Stratificazione del rischio nella IAP durante il follow-up. Il rischio è calcolato dividendo la somma dei punteggi e arrotondando al numero intero più vicino.

2.6 Terapia

L'attuale algoritmo di trattamento nei pazienti con IAP può essere suddiviso in tre fasi⁸⁷: misure generali, terapia specifica iniziale, valutazione della risposta clinica ed eventuale terapia di combinazione in caso di risposta inadeguata.

Per quanto concerne le *misure generali*, comprendono raccomandazioni che non sono state provate in modo scientifico ma sono basate sull'opinione degli esperti. Questi accorgimenti dello stile di vita quotidiano sono volti a limitare l'impatto di alcune circostanze e fattori esterni sul paziente con IAP. Essi comprendono: indicazioni alla riabilitazione, all'esercizio fisico effettuato nei limiti imposti dalla malattia, al supporto psicosociale, raccomandazioni sulle vaccinazioni anti-pneumococciche e anti-influenzali, sui rischi della gravidanza (con mortalità materna del 20%⁸⁸) e sulle misure contraccettive da porre in atto. È anche importante il supporto farmacologico non specifico con diuretici, anticoagulanti orali, ossigenoterapia e digitale ove indicati.

Il secondo step include l'inizio della terapia con *Calcio-antagonisti* nei *responders* al test di vaso-reattività o con *farmaci specifici* per la IAP nei *non responders*.

Successivamente si valuta clinicamente ed emodinamicamente la risposta alla terapia, che se inadeguata può richiedere il passaggio ad una *terapia di combinazione*, con l'aggiunta di altri principi attivi specifici. Qualora, nonostante la terapia medica ottimale, non si raggiungano gli obiettivi terapeutici si possono considerare procedure invasive come la *settostomia atriale*, l'*intervento di Pott* (connessione tra arteria polmonare sinistra e aorta discendente), la *denervazione dell'arteria polmonare* e il *trapianto bipolmonare*.

A oggi la farmacoterapia specifica per il trattamento della IAP presenta come target i tre diversi pathway di segnalazione cellulare: la via dell'ossido nitrico, la via dell'endotelina e la via della prostaciclina.

2.6.1 Calcio-antagonisti

I Calcio-antagonisti utilizzati nel trattamento dei pazienti responders al test di vaso-reattività sono principalmente Amlodipina, Nifedipina e Diltiazem⁸⁹ e l'Amlodipina.

Il dosaggio giornaliero efficace nei pazienti con IAP è piuttosto elevato e richiede una titolazione graduale che porti progressivamente alla massima dose tollerata. Infatti, l'incremento della posologia può essere limitato dalla comparsa di edemi peri-malleolari e ipotensione arteriosa sistemica.

Tuttavia, solo il 10% dei pazienti con IAP idiopatica sono responders al test di vaso-reattività e di questi soltanto il 50% mantiene una risposta clinica ed emodinamica a lungo termine al trattamento²⁸.

2.6.2 Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5

Uno dei percorsi coinvolti nella patogenesi della IAP ha come protagonista l'ossido nitrico (NO). In particolare, l'NO attiva l'enzima guanilato ciclastasi solubile (sGC), portando alla produzione del secondo messaggero GMP ciclico (cGMP)⁹⁰, che rappresenta la via di trasduzione del segnale comune anche ad altre sostanze vasodilatatrici endogene⁹¹, come le prostaglandine ed i peptidi natriuretici. Il suo effetto è rappresentato dalla vasodilatazione e dalla inibizione della proliferazione cellulare, dipende dall'equilibrio tra meccanismi di sintesi, mediata dalla guanilato ciclastasi e di degradazione, mediata dalla fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5). L'effetto finale della cascata del segnale viene sfruttato da agenti farmacologici che, agendo come inibitori della PDE-5, aumentano i livelli di cGMP⁹². A tale classe appartengono Sildenafil e Tadalafil, efficaci su sintomatologia, tolleranza allo sforzo, parametri emodinamici e con profilo di sicurezza simile: la maggior parte degli effetti collaterali sono lievi-moderati secondari alla vasodilatazione, come cefalea, flushing ed epistassi. In maniera simile agisce Riociguat, stimolando direttamente la sGC, incrementando la produzione del cGMP indipendentemente dai livelli endogeni di NO.

Sildenafil è stato il primo di questa classe farmacologica a essere stato introdotto nel trattamento della IAP. È un potente inibitore selettivo della PDE-5, assunto per via orale, tre volte al giorno, al dosaggio di 20 mg⁹³. Trials clinici randomizzati in pazienti con IAP hanno evidenziato gli effetti favorevoli sulla sintomatologia, tolleranza allo sforzo

e sui parametri emodinamici^{94,95,96,97}. Inoltre, è stato documentato a 12 settimane un miglioramento significativo della distanza percorsa al 6MWT con riduzione della progressione del deterioramento clinico nella terapia di combinazione con Epoprostenolo⁹⁸. Oltre agli effetti collaterali comuni agli altri inibitori della PDE-5, il Sildenafil può determinare alterazioni del visus reversibili e dose-dipendenti, come la ridotta capacità di discriminazione dei colori, visione offuscata, fotofobia, iperemia congiuntivale, cheratite ed aumento della pressione intraoculare⁹⁹.

Tadalafil è un inibitore selettivo della PDE-5, somministrato per os in monosomministrazione giornaliera alla posologia di 40 mg¹⁰⁰. Gli effetti favorevoli e il profilo di sicurezza sono pressoché sovrapponibili a quelli del Sildenafil.

Per quanto concerne il *Riociguat*, è un farmaco che agisce in maniera differente rispetto ai tre principi attivi sopracitati, ovvero sia stimolando direttamente la sGC indipendentemente dalla disponibilità dell'NO, che in sinergia con l'NO endogeno¹⁰², mostrando effetti anti-proliferativi, anti-infiammatori e anti-fibrotici in modelli animali¹⁰³. Il farmaco, somministrato per os al dosaggio di 2.5 mg in triplice somministrazione giornaliera, è stato valutato nello studio clinico randomizzato PATENT¹⁰³ che ha evidenziato, a 12 settimane, effetti favorevoli sulla capacità di esercizio, sull'emodinamica e sul tempo di deterioramento clinico. Tuttavia, la combinazione di Riociguat ed altri inibitori della PDE-5 è controindicata a causa della comparsa di effetti collaterali rilevanti, principalmente ipotensione arteriosa¹⁰⁴.

2.6.3 Antagonisti recettoriali dell'endotelina-1

Un'altra via di segnalazione coinvolta nella patogenesi della IAP è rappresentata dal pathway dell'endotelina¹⁰⁵, di cui sono state identificate diverse isoforme, e tra queste l'ET-1 è quella maggiormente rappresentata. Si tratta di un peptide, prodotto principalmente dalle cellule endoteliali e in misura minore da leucociti, macrofagi e cellule muscolari lisce, con effetto vasocostrittivo, mitogeno e pro-infiammatorio¹⁰⁶. In particolare, l'effetto di vasocostrizione e proliferazione cellulare si esplica attraverso il legame dell'ET-1 con i due recettori dell'endotelina A e B (ET_A e ET_B) presenti sulle cellule muscolari lisce della parete vascolare polmonare. Inoltre, i recettori ET_B sono presenti anche sulle cellule endoteliali e il legame con il ligando porta al rilascio di

agenti con azione anti-proliferativa e vasodilatatoria, tra cui la prostaciclina e l'NO. Nonostante le differenti attività mediate dalle due isoforme recettoriali, non è stata documentata una differenza fra l'efficacia dei farmaci che agiscono come inibitori non selettivi di ET_A e ET_B e quelli selettivi per i recettori ET_A.

Nella IAP è stata dimostrata un'attivazione eccessiva di questa via metabolica, con riscontro di concentrazioni eccessive di ET-1 a livello plasmatico e polmonare^{36,105}. Questo ha rappresentato il razionale alla base della farmacoterapia, ovvero introdurre agenti farmacologici antagonisti dei recettori dell'ET-1 (ERA)¹⁰⁷.

Bosentan è stata la prima molecola di questa classe farmacologica ad esser stata introdotta, agendo come antagonista non selettivo dei recettori ET_A e ET_B, assunto per os due volte al giorno alla dose di 125 mg. Studi clinici randomizzati hanno documentato l'efficacia del farmaco con miglioramento della capacità d'esercizio, della classe funzionale, dei parametri emodinamici ed ecocardiografici e del tempo di deterioramento clinico^{108,109,110,111}. Il principale effetto collaterale, comune alle altre molecole della classe farmacologica, è rappresentato dalla citotossicità epatica che si manifesta in circa il 10% dei pazienti trattati con un rialzo delle aminotransferasi, reversibile dopo riduzione della dose o sospensione del farmaco. La causa può essere attribuita ad un'interazione tra il farmaco e l'escrezione dei sali biliari, con accumulo degli stessi e danno epatico, tale per cui la somministrazione del farmaco necessita di un monitoraggio mensile degli indici di funzionalità epatica¹¹². Altri effetti collaterali minori: edema degli arti inferiori, lieve riduzione dell'emoglobina e congestione nasale¹¹². Inoltre, è controindicato in caso di gravidanza in quanto teratogeno¹¹³.

Ambrisentan è un antagonista selettivo dei recettori ET_A, somministrato per os alla dose di 10 mg/die. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia su sintomatologia, capacità d'esercizio, emodinamica e sul tempo di deterioramento clinico nei pazienti con IAP^{114,115}. Rispetto al *Bosentan*, l'incidenza del rialzo delle transaminasi è minore, a fronte di un maggior riscontro di edemi periferici.

Macitentan è un antagonista non selettivo dei recettori ET_A ed ET_B, ottenuto a partire dal *Bosentan*, somministrato per os (10 mg in mono-somministrazione). Con lo studio SERAPHIN¹¹⁶ è stata dimostrata l'efficacia a lungo termine, con riduzione significativa dell'endpoint composito (incluso il decesso, la settostomia atriale, il trapianto di

polmone, l'inizio della terapia con prostanoide per via endovenosa o sottocutanea e il peggioramento della malattia) e con l'aumento della capacità d'esercizio¹¹⁷. Inoltre il farmaco è generalmente ben tollerato, non è stata evidenziata epatotossicità¹¹⁸ e l'effetto indesiderato più comune è lieve riduzione dei livelli di emoglobina.

2.6.4 Agonisti recettoriali e analoghi della prostaciclina

La via della prostaciclina rappresenta la terza via metabolica target nei pazienti con IAP. La disregolazione di questo pathway, che consiste nella riduzione dell'espressione della prostaciclina-sintetasi a livello delle arterie polmonari e dei metaboliti urinari della prostaciclina¹¹⁹, ha costituito il razionale per l'introduzione di analoghi sintetici che presentano farmacocinetiche differenti ma medesimi effetti farmacodinamici.

La prostaciclina è prodotta soprattutto dalle cellule endoteliali, a partire dall'acido arachidonico attraverso l'enzima ciclossigenasi, e determina un potente effetto vasodilatatore, inibisce l'aggregazione piastrinica e presenta un'azione citoprotettiva e anti-proliferativa^{120,121}. Queste funzioni fisiologiche sono mediate dall'attivazione del recettore della prostaciclina (recettore IP)¹²², localizzato principalmente sulla superficie delle cellule muscolari lisce vascolari ma anche a livello piastrinico.

Epoprostenolo è una prostaciclina sintetica con breve emivita (3-6 minuti)¹²³, tale da richiedere una somministrazione continua tramite pompa di infusione e catetere centrale tunnellizzato. Questa modalità di somministrazione espone il paziente a potenziali complicanze, come infezioni nel sito di infusione, ostruzione del catetere, sepsi e malfunzionamento della pompa di infusione^{1,2}. Attualmente sono presenti due differenti formulazioni di Epoprostenolo, che differiscono in termini di termo-stabilità¹²⁴. L'efficacia della somministrazione endovenosa dell'Epoprostenolo è stata dimostrata in diversi studi clinici^{125,126,127}: il farmaco ha determinato un significativo miglioramento della sintomatologia e della tolleranza allo sforzo, dei parametri emodinamici e della sopravvivenza¹²⁸ nei pazienti con IAP, con riduzione della mortalità di circa il 70% e persistenza a lungo termine dell'efficacia. Il trattamento viene iniziato ad una dose di 2-4 ng/kg/min, successivamente titolata e potenzialmente limitata dalla comparsa di effetti collaterali come cefalea, diarrea, nausea, crampi addominali, flushing, dolore mandibolare, dolore agli arti inferiori e raramente ipotensione sistemica. La dose

terapeutica ottimale presenta una variabilità interpersonale, mantenendosi nel range 20-40 ng/kg/min¹²⁹. Inoltre, il farmaco deve essere somministrato in maniera continuativa, in quanto la sospensione improvvisa può causare un rebound repentino della malattia, con deterioramento clinico potenzialmente fatale.

Treprostinil è un analogo dell'Epoprostenolo che, in virtù della stabilità chimica, può essere somministrato a temperatura ambiente in soluzione fisiologica per via sottocutanea, tramite una pompa di micro-infusione e un catetere sottocutaneo. Questa modalità di somministrazione facilita la gestione e riduce i potenziali problemi legati al catetere venoso centrale. Tuttavia, nonostante i miglioramenti significativi in termini di tolleranza allo sforzo, parametri emodinamici e sintomatologia⁹, l'effetto collaterale più frequente è rappresentato dal dolore nel sito di infusione, che limita il progressivo incremento della dose o talvolta rende necessaria la sospensione³ nel 7-10%¹³⁰. Altri effetti collaterali riferiti sono ascrivibili complessivamente alla classe farmacologica e comprendono: flushing cutaneo, cefalea, dolore mascellare, crampi addominali e diarrea. Il trattamento viene iniziato ad una dose di 1-2 ng/kg/min, con progressivo incremento fino a raggiungere il dosaggio ottimale, che è variabile da paziente a paziente, con un range di 20-80 ng/kg/min. Inoltre, sono state proposte le modalità di somministrazione orale e inalatoria, al momento non approvate in Italia. Nello specifico, il recente trial FREEDOM-EV ha dimostrato che l'aggiunta di Treprostinil orale alla monoterapia con ERA o con inibitori della PDE-5 o stimolanti la sGC sembrerebbe avere effetti favorevoli in termini di prevenzione del deterioramento clinico¹³¹; viceversa, per gli studi FREEDOM-M (che ha valutato il Treprostinil orale in monoterapia), FREEDOM-C e FREEDOM-C2 (entrambi hanno studiato il Treprostinil orale come parte della terapia combinata sequenziale con ERA e/o inibitori della PDE-5) non è stata raggiunta la significatività statistica¹³².

Beraprost è il primo analogo della prostaciclina chimicamente stabile e con somministrazione orale. L'efficacia del farmaco è stata studiata in due studi controllati randomizzati^{133,134}, che hanno evidenziato come l'aumento della capacità d'esercizio persista solo per 3-6 mesi, in assenza di miglioramento dei parametri emodinamici.

Iloprost è un analogo della prostaciclina che può essere somministrato per via orale, endovenosa e inalatoria. Il farmaco inalatorio richiede ripetute somministrazioni (6-9

volte al giorno¹³⁵) per ottenere un effetto persistente, in quanto in seguito a una singola inalazione si è osservata una riduzione del 10-20% della PAPm, della durata di 45-60 minuti¹³⁶. Complessivamente il farmaco è ben tollerato e gli effetti collaterali più frequentemente riferiti comprendono flushing, dolore mandibolare e cefalea. Inoltre, la somministrazione endovenosa del farmaco è apparsa efficace quanto quella dell'Epoprostenolo in un piccolo gruppo di pazienti con IAP e CPCTE¹³⁷, mentre non è stato studiato somministrato per os in IAP.

Selexipag è un agonista selettivo del recettore IP della prostaciclina, ad assunzione orale. La dose di partenza raccomandata è di 200 µg, somministrati due volte al giorno a circa 12 ore di distanza. Successivamente si procede con l'incremento della posologia, solitamente a intervalli settimanali, fino ad una dose massima di 1600 µg in duplice somministrazione giornaliera. Tuttavia, durante la fase di titolazione della dose possono verificarsi effetti collaterali che riflettono il meccanismo d'azione del farmaco e limitano l'aumento della posologia, come: cefalea, flushing cutaneo, nausea, vomito, diarrea, dolore mandibolare, mialgia e artralgia. Il Selexipag, dal punto di vista farmacodinamico, presenta una modalità d'azione molto simile a quella della prostaciclina endogena; il principio attivo, un pro-farmaco, viene idrolizzato rapidamente in un metabolita a lunga durata d'azione che lega i recettori IP della prostaciclina. Questo recettore è accoppiato ad una proteina Gs che, una volta attivata dal ligando, determina attivazione a cascata dell'adenilato ciclasi con successivo aumento del calcio citosolico¹³⁸ e conseguente vasodilatazione, inibizione della proliferazione delle cellule della muscolatura liscia delle arterie polmonari, inibizione dell'aggregazione piastrinica ed effetti antinfiammatori¹³⁹. Difatti sono stati documentati miglioramenti significativi dei principali parametri emodinamici a 17 settimane dall'inizio della terapia, rallentando la progressione della malattia in pazienti già in terapia con ERA o con inibitori della PDE-5¹⁴⁰ mentre a 26 settimane si è evidenziato un miglioramento nella distanza percorsa al 6MWT¹⁴¹. Inoltre, nello studio GRIPHON Selexipag ha ridotto del 40% l'endpoint composito di mortalità e morbilità¹⁴², sia in monoterapia che in associazione a ERA e/o inibitori della PDE-5¹⁴³. Complessivamente, nonostante non si sia risolto il problema legato agli effetti

collaterali, Selexipag risulta farmacologicamente più stabile, ha minor complessità di somministrazione, titolazione e ha maggiore tollerabilità.

2.6.5 *Terapia di combinazione*

L'utilizzo di due o più classi di farmaci contemporaneamente, nonché terapia di combinazione, è stato già validato con successo nel trattamento di altre patologie cardiovascolari. Nell'ambito della patogenesi della IAP questa strategia presenta un notevole razionale, considerando il coinvolgimento di tre pathway di segnalazione differenti bersagliabili dalla farmacoterapia specifica.

Negli ultimi anni l'esperienza con la terapia di combinazione è aumentata: secondo uno studio clinico randomizzato, la terapia combinata ha ridotto il rischio di peggioramento clinico, la PAPm, la PADx e le RVP, con aumento significativo della distanza percorsa al 6MWT¹⁴⁴.

Tuttavia, bisogna distinguere una terapia di combinazione sequenziale, in cui l'aggiunta di uno o più farmaci alla terapia di prima linea è necessaria a seguito del mancato raggiungimento dell'obiettivo, dalla terapia di combinazione iniziale o upfront, fondata sull'approccio preventivo in una patologia a prognosi infausta.

La *terapia combinata sequenziale* è la strategia storicamente più utilizzata sia negli studi clinici randomizzati che nella pratica clinica: a partire dalla monoterapia si aggiungeva un secondo e poi eventualmente un terzo farmaco in caso di deterioramento clinico o nel caso in cui i risultati clinici raggiunti fossero inadeguati. In pratica, si tratta di approccio prospettico strutturato sulla "goal-oriented therapy", una strategia che utilizza indicatori prognostici noti come target di trattamento.

La *terapia combinata iniziale o upfront* si basa sulla elevata mortalità della IAP, intraprendendo un approccio preventivo. Due studi recenti hanno attuato questa strategia con risultati differenti. Il primo, lo studio AMBITION, ha confrontato la monoterapia con Tadalafil o Ambrisentan con la terapia di combinazione iniziale con i due suddetti farmaci in naïve con IAP in classe funzionale WHO II e III: è stata evidenziata una riduzione del 50% del tempo libero da eventi clinici (morte, ospedalizzazione e deterioramento clinico) nel gruppo della duplice terapia e miglioramenti nella capacità di esercizio e nei livelli plasmatici di NT-proBNP^{145,146,147}. Il secondo studio, il

TRITON, ha confrontato efficacia e sicurezza della triplice terapia orale con Ambrisentan, Macitentan e Selexipag rispetto alla duplice con Ambrisentan e Macitentan, in naïve con IAP in classe funzionale WHO II e III: a 26 settimane entrambe le strategie terapeutiche hanno migliorato notevolmente i parametri emodinamici e clinici, senza differenze significative tra i due gruppi (endpoint primario di riduzione delle RVP non raggiunto), evidenziando minor rischio di progressione della malattia nel gruppo in triplice terapia rispetto ai pazienti in duplice¹⁴⁸.

In accordo con le attuali Linee Guida, per gli affetti da IP idiopatica o ereditaria o associata a farmaci/tossine prive di comorbidità cardiopolmonari è indicato, con classe di raccomandazione I e livello di evidenza B, iniziare terapia di combinazione con Tadalafil e un farmaco tra Ambrisentan¹⁴⁵ e Macitentan¹⁴⁸. Con lo stesso grado di raccomandazione si può valutare un altro antagonista recettoriale dell'ET-1 e/o inibitore PDE-5¹⁴⁹. Invece, non è raccomandata (III B) la combinazione iniziale di Macitentan, Tadalafil e Selexipag¹⁴⁸. Questa indicazione si basa sui risultati dello studio TRITON. Durante il follow-up, in caso di stratificazione a basso rischio di morte si manterrà invariato lo schema terapeutico; in caso di rischio intermedio-basso va considerato con livello di evidenza B l'aggiunta di Selexipag alla duplice terapia in atto¹⁵⁰. In caso di rischio intermedio-alto o alto, va considerata una prostaciclina parenterale e il riferimento a un Centro per valutazione di trapianto bipolmonare. Un'ulteriore opzione terapeutica è rappresentata dalla possibilità di sostituire l'inibitore PDE-5 con Riociguat in rischio intermedio-basso già in terapia con un antagonista recettoriale dell'ET-1¹⁵¹. In caso di significative comorbidità cardiopolmonari, le evidenze a disposizione sono più deboli. Le linee guida propongono di iniziare a trattare gli affetti da IP idiopatica o ereditaria o associata a farmaci/tossine con monoterapia (antagonista recettoriale dell'ET-1 o inibitore PDE-5; IIa C) e, durante il follow-up, in caso di rischio di morte intermedio o alto, di considerare l'aggiunta di un farmaco specifico (IIb C).

3. Studio clinico

3.1 Background

La IAP è una patologia severa caratterizzata da alterazioni vascolari del circolo polmonare con secondario incremento della pressione a livello dell'arteria polmonare, dispnea, riduzione della tolleranza allo sforzo, scompenso cardiaco destro fino al decesso. Essendo una patologia ad andamento progressivo, gli obiettivi della terapia comprendono il miglioramento della sintomatologia, della capacità d'esercizio e complessivamente della qualità di vita del paziente, nonché la riduzione della progressione della malattia e la riduzione del tasso di mortalità.

La prostaciclina, prodotta soprattutto dalle cellule endoteliali a partire dall'acido arachidonico attraverso l'enzima ciclossigenasi, determina un potente effetto vasodilatatore, inibisce l'aggregazione piastrinica e presenta un'azione citoprotettiva e anti-proliferativa^{120,121}. Queste funzioni fisiologiche sono mediate dall'attivazione del recettore della prostaciclina (recettore IP)¹²², accoppiato a proteine G: la sua attivazione innesca una cascata del segnale che porta alla formazione di cAMP, con successiva attivazione della protein-chinasi A che media la vasodilatazione arteriolare polmonare e l'inibizione dell'aggregazione piastrinica¹³⁴.

La disregolazione a carico di questo pathway, con riduzione del rilascio della prostaciclina ed aumento dei mediatori vasocostrittori, tra cui il trombossano A₂, svolge un ruolo patogenetico fondamentale^{123,135}. Questo rappresenta il razionale per l'introduzione di analoghi della prostaciclina, tra cui Epoprostenolo e Treprostinil.

L'*Epoprostenolo* è stato il primo agente sintetico introdotto nella pratica clinica di questa classe a determinare un significativo miglioramento della sintomatologia, della tolleranza allo sforzo, dei parametri emodinamici e della sopravvivenza¹²⁸. Tuttavia, avendo un'emivita di 3-6 minuti¹²³, è necessario somministrare il farmaco continuamente attraverso un catetere venoso centrale tunnellizzato associato ad una pompa ad infusione che potenzialmente espone il paziente a complicanze infettive e tromboemboliche^{1,2}. Le preparazioni iniziali dovevano essere refrigerate o tenute in ghiaccio, mentre le formulazioni più recenti presentano una stabilità di 24 ore a temperatura ambiente¹²⁴.

Un'alternativa farmacologica è rappresentata da *Treprostinil*, caratterizzato da una maggiore stabilità, che permette la somministrazione per via sottocutanea attraverso pompe di micro-infusione³. Tuttavia, nonostante i miglioramenti significativi in termini di tolleranza allo sforzo, parametri emodinamici e sintomatologia^{1,9}, i pazienti riferiscono frequentemente dolore nel sito di infusione, limitando il progressivo incremento della dose o talvolta rendendo necessaria la sospensione³. Inoltre, il farmaco è metabolizzato dal citocromo P450 a livello epatico e i suoi metaboliti sono escreti per via renale, per cui la clearance è influenzata sia da quadri clinici di insufficienza epatica che renale; invece, dal punto di vista farmacodinamico ci sono interazioni con farmaci anticoagulanti¹²⁴.

Sia per Epoprostenolo che per Treprostinil la dose efficace dipende dal singolo paziente. Talora, la titolazione può essere limitata dalla comparsa di diversi effetti collaterali, quali: flushing cutaneo, ipotensione arteriosa, diarrea e mialgie^{127,136}. In aggiunta, i farmaci devono essere somministrati in maniera continuativa, in quanto la sospensione improvvisa può causare un rebound repentino della malattia, potenzialmente fatale. Inoltre, sia la modalità di somministrazione che lo stesso principio attivo sono costosi.

Negli ultimi anni è stato introdotto un nuovo farmaco: *Selexipag*. Si tratta di un agonista selettivo del recettore della prostaciclina, con struttura chimica differente rispetto alla prostaciclina ma con effetti simili rispetto a quelli degli analoghi della prostaciclina: il principio attivo, un pro-farmaco, viene idrolizzato rapidamente in un metabolita a lunga durata d'azione che lega i recettori IP della prostaciclina, determinando a valle vasodilatazione, inibizione della proliferazione delle cellule della muscolatura liscia delle arterie polmonari, inibizione dell'aggregazione piastrinica ed effetti antinfiammatori¹³⁹. Sotto il punto di vista clinico, sono stati documentati miglioramenti dei principali parametri emodinamici, rallentando la progressione della malattia in pazienti già in terapia con ERA o con inibitori della PDE-5¹⁴⁰ e a lungo termine è stato associato ad un minore deterioramento clinico¹¹⁹. Il Selexipag risulta complessivamente più stabile, caratterizzato da una più agevole modalità di somministrazione, titolazione e da maggiore tollerabilità, nonostante persistano effetti collaterali tipici della classe farmacologica degli analoghi della prostaciclina.

3.2 Scopo dello studio

L'obiettivo di questo studio è stato quello di rivalutare la nostra esperienza relativamente all'uso di farmaci che interagiscono con il pathway della prostaciclina, confrontando l'efficacia dell'Epoprostenolo endovenoso, del Treprostinil sottocutaneo e del Selexipag orale nel trattamento di pazienti affetti da IAP nel caso in cui la prostaciclina venisse somministrata in terza linea terapeutica, in accordo con le attuali Linee Guida.

In particolare, abbiamo valutato gli effetti dei farmaci sui sintomi, la capacità d'esercizio, la risposta emodinamica e la sopravvivenza.

3.3 Materiali e metodi

Il seguente studio è stato condotto presso gli Ambulatori di Ipertensione Arteriosa Polmonare dell'Istituto di Cardiologia del Policlinico Universitario Sant'Orsola-Malpighi di Bologna.

Nello studio sono stati inclusi in maniera retrospettiva tutti i pazienti riferiti presso il nostro Centro da febbraio 1995 a dicembre 2024 (considerando come cut-off per l'analisi dei dati il 31 dicembre 2024), affetti da IAP che hanno iniziato una terapia con Epoprostenolo, Treprostinil o Selexipag.

Per ogni paziente incluso nello studio sono stati raccolti parametri invasivi e non invasivi alla valutazione basale, corrispondente alla data del cateterismo cardiaco destro precedente all'inizio della terapia con prostanoidi, e alla valutazione di controllo, eseguita a 3-4 mesi dopo l'inizio della terapia specifica. I parametri non invasivi raccolti comprendono la definizione della classe funzionale WHO e la distanza percorsa al 6MWT (6MWD), mentre i parametri invasivi valutati al cateterismo cardiaco destro sono: la PADx, la PAPm, l'IC, le RVP e la SatO₂ AP.

I dati sono stati estrapolati dalla cartella clinica di ricovero e dalla cartella ambulatoriale di follow-up e successivamente sono stati inseriti nel database elettronico Cineca. In seguito, l'analisi statistica è stata effettuata mediante il software STATA e sono stati considerati significativi i dati in cui il p-value risultava < 0.05. I pazienti persi al follow-up sono stati contattati telefonicamente e in caso di mancata risposta sono stati considerati come vivi alla data dell'ultimo contatto.

I dati relativi ai parametri emodinamici, la capacità funzionale valutata al 6MWT e le loro variazioni assolute e relative a 3-4 mesi di terapia sono stati espressi come mediana e intervalli interquartili. Le variazioni della classe funzionale WHO sono state valutate tramite il test di McNemar, mentre le variazioni della 6MWD e dei parametri emodinamici sono state analizzate utilizzando il test di Wilcoxon e Mann-Whitney. Il confronto delle variazioni assolute e relative della 6MWD e dei parametri emodinamici dopo il trattamento con i tre diversi farmaci è stato analizzato utilizzando il test di Dunn con correzione Bonferroni.

3.4 Risultati

Inizialmente i pazienti potenzialmente arruolabili nello studio erano 361. Di questi, 23 pazienti sono stati esclusi per l'assenza dei parametri emodinamici della valutazione basale: 15 pazienti avevano iniziato la terapia presso un altro centro, per i restanti 8 si era optato per una strategia di follow-up non invasiva.

Complessivamente, nello studio sono stati inclusi 181 pazienti che hanno iniziato la farmacoterapia specifica con prostanoidi in terza linea (180 pazienti sono stati pertanto esclusi, di cui 75 del gruppo del Treprostinil e 105 del gruppo dell'Epoprostenolo). Di questi, 44 in terapia con Selexipag, 80 in terapia con Treprostinil e 57 in terapia con Epoprostenolo.

I parametri invasivi al follow-up si sono resi disponibili in 153 pazienti: 36 nel gruppo del Selexipag, 73 nel gruppo del Treprostinil e 44 nel gruppo dell'Epoprostenolo. In particolare, nel gruppo del Selexipag un paziente è deceduto, 2 sono stati persi al follow-up, 2 non erano stati ancora valutati al follow-up di ristudio quando lo studio è stato concluso, in un paziente si è optato per una strategia di follow-up non invasiva e un paziente ha interrotto la terapia specifica prima del cateterismo cardiaco destro di ristudio per insorgenza di effetti collaterali. Nel gruppo del Treprostinil, 5 pazienti sono deceduti, 1 paziente è stato sottoposto a trapianto di polmone e in un paziente è stata intrapresa una strategia di follow-up non invasiva. Per quanto concerne il gruppo dell'Epoprostenolo, 7 pazienti sono deceduti, 1 paziente non era ancora stato ristudiato quando lo studio è stato concluso, un paziente è stato perso al follow-up, un paziente è

stato sottoposto a trapianto di polmone ed infine per 3 pazienti si è deciso per una strategia di follow-up non invasiva.

Le caratteristiche demografiche, clinico-funzionali ed emodinamiche basali della popolazione oggetto di studio sono illustrate rispettivamente nelle *Tabella 1 e 2*.

	Selexipag	Epoprostenolo e.v.	Treprostinil s.c.	p-value
N	79	65	96	
Età	57 (39÷69)* ^{ff†}	43 (32÷55)* ^{ff†}	43 (35÷52)* ^{ff†}	<0.001
Sesso F, n (%)	54 (68)	43 (66)	69 (72)	0.729
CF-WHO III/IV, n (%)	35 (44)	47 (72)	71 (74)	<0.001
6MWT (m)	500 (420 ÷ 581) ^{ff†}	386 (244÷471) ^{ff†}	435 (338÷521) ^{ff†}	<0.001
Dose dopo 3-4 mesi	2800 (2000 ÷ 3200)	47 (34.5 ÷ 54)	20 (16 ÷ 21)	

*^{ff†} = p<0.05 tra le rispettive coppie

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, cliniche e funzionali basali.

Abbiamo osservato che i pazienti con Selexipag sono più anziani di quelli con Epoprostenolo e Treprostinil, mentre l'età tra i due farmaci parenterali è analoga; per entrambe le osservazioni vi è una differenza significativa tra loro.

Inoltre, abbiamo notato una minoranza del sesso maschile in tutti i gruppi, in accordo con la predominanza epidemiologica del sesso femminile nella IAP.

Considerando la percentuale di pazienti in classe funzionale WHO III o IV, è emerso che i pazienti trattati con Epoprostenolo presentano una maggiore compromissione alla valutazione basale, con una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo del Selexipag e, in maniera minore, del Treprostinil.

Analogamente, i pazienti trattati con Epoprostenolo presentano una capacità d'esercizio, valutata con il 6MWT, significativamente inferiore ai pazienti del gruppo del Selexipag e Treprostinil. Confrontando la capacità di esercizio e la classe funzionale WHO, si può affermare che i pazienti trattati con Treprostinil sono leggermente più compromessi al basale rispetto a quelli trattati con Selexipag, la significatività statistica è stata raggiunta.

Per quanto riguarda l'eziologia della IAP, ci sono alcune differenze. Tra i trattati con Epoprostenolo e quelli con Treprostinil, è presente una percentuale più alta di pazienti con IAP associata a infezione da HIV o da ipertensione portopolmonare (Po-HIV) e affetti da malattie del tessuto connettivo nel gruppo dell'Epoprostenolo, considerando che risulterebbe difficile impiantare un microinfusore sottocutaneo in pazienti sclerodermici e che nei pazienti Po-HIV può essere necessario un trattamento al fine di migliorare l'emodinamica pre-trapianto; si registra invece una percentuale più bassa di forme idiopatiche, ereditarie, associate a farmaci e/o tossine e forme associate a malattie cardiache congenite, in cui l'impianto di un catetere venoso centrale aumenterebbe il rischio embolico.

Per quel che concerne il dosaggio, la terapia con l'agonista recettoriale e gli analoghi della prostaciclina richiede una graduale titolazione della dose durante il follow-up, per raggiungere la massima dose tollerata dal paziente. In particolare, nel nostro studio i trattati con Selexipag assumono quasi la dose massima approvata; per il Treprostinil sottocutaneo e per l'Epoprostenolo endovenoso è stato raggiunto un dosaggio paragonabile a quanto riportato in letteratura, rispettivamente pari a 40 e 20 ng/kg/min.

Infine, abbiamo osservato come la maggior parte dei pazienti trattati con Selexipag abbia un profilo di rischio basso, i pazienti trattati con Treprostinil abbiano un profilo di rischio intermedio e i pazienti del gruppo dell'Epoprostenolo presentino un profilo di alto rischio. Tuttavia, nel contesto dei pazienti trattati con Selexipag, 2 pazienti presentano un profilo di rischio elevato: un paziente è stato arruolato nel protocollo TRITON, per l'altro invece il prostanoido parenterale sarebbe risultato di difficile gestione. Invece, sia nel gruppo del Treprostinil che nel gruppo dell'Epoprostenolo, rispettivamente 11 e 2 pazienti, pur presentando un profilo di rischio basso, ricevono il prostanoido parenterale per peggioramento dei parametri emodinamici.

	Selexipag	Epoprostenolo e.v.	Treprostinil s.c.	p-value
N	79	65	96	
PADx (mmHg)	7 (5÷10) ^{*ff}	12 (8÷15.5) ^{*†}	9 (7÷12) ^{ff†}	<0.001
PAPm (mmHg)	50 (45÷63) ^{*ff}	59 (53 ÷72) [*]	63 (52÷74) ^{ff}	<0.001

IC (l/min/m ²)	2.4 (2.1÷2.7) [*]	2.1 (1.8÷2.5) [*]	2.3 (1.9÷2.6)	<0.001
RVP (WU)	10.3 (8.1÷12.9) ^{ff}	15.1 (11.9÷19.5) [*]	13.1 (11.1÷16.7) ^{ff}	<0.001
SatO ₂ AP (%)	65 (61÷70) ^{ff}	58.4 (50.4÷62.9) [*]	63.9 (57.9÷68.8) ^{ff}	<0.001

*ff† = p<0.05 tra le rispettive coppie

Tabella 2. Caratteristiche emodinamiche basali.

I pazienti trattati con Epoprostenolo sono emodinamicamente più compromessi rispetto ai pazienti dei gruppi del Treprostinil e del Selexipag: infatti PADx e RVP sono significativamente più alti, mentre IC e SatO₂ AP risultano significativamente più bassi.

Il confronto tra i pazienti dei gruppi Selexipag e Treprostinil ha mostrato che questi ultimi sono leggermente più compromessi e la significatività statistica è stata raggiunta per PADx, PAPm, IC e per RVP.

Successivamente, abbiamo confrontato i parametri clinici ed emodinamici basali con quelli a 3-4 mesi di terapia (*Tabelle 3, 4, 5*).

n = 73	Pre Selexipag	Post Selexipag	p-value
CF-WHO III/IV, n (%)	35 (44)	24 (30)	<0.001
6MWT (m)	515 (450 ÷ 590)	540 (480 ÷ 608)	0.024
PADx (mmHg)	7 (5÷10)	6 (4÷8)	0.029
PAPm (mmHg)	50 (45÷63)	47 (40÷57)	0.002
IC (l/min/m ²)	2.4 (2.1÷2.7)	2.8 (2.5÷3.2)	<0.001
RVP (WU)	10.3 (8.1÷12.9)	7.8 (5.9÷10.5)	<0.001
SatO ₂ AP (%)	66 (62÷70)	68 (63÷72)	0.041

Tabella 3. Confronto tra caratteristiche basali e rivalutazione dopo 3-4 mesi di terapia con Selexipag intrapreso come farmaco di terza linea.

Per quanto concerne la stratificazione del rischio nei pazienti trattati con Selexipag come farmaco di terza linea, la rivalutazione a 3-4 mesi dopo l'inizio della terapia orale ha mostrato, rispetto al basale, una riduzione dei pazienti nelle classi di rischio a prognosi peggiore.

Nei trattati con Selexipag sono state evidenziate differenze statisticamente significative per quanto concerne la classe funzionale WHO, prima e dopo la terapia.

Si può inoltre apprezzare una tendenza al miglioramento nell'ambito della 6MWD a distanza di 3-4 mesi dall'inizio della terapia.

Per quanto concerne i parametri emodinamici, in corso di follow-up abbiamo osservato aumento significativo dell'IC e riduzione di PAPm e RVP, mentre la riduzione del valore della PADx non è risultata statisticamente significativa ($p = 0.029$), così come l'aumento della SatO₂ AP ($p = 0.041$).

n = 90	Pre Treprostnil	Post Treprostnil	p-value
CF-WHO III/IV, n (%)	71 (74)	45 (47)	<0.001
6MWT (m)	435 (350÷518)	490 (421÷552)	<0.001
PADx (mmHg)	9 (7÷12)	7 (5÷10)	<0.001
PAPm (mmHg)	63 (53 ÷75)	57 (49÷68)	<0.001
IC (l/min/m ²)	2.3 (1.8÷2.5)	2.8 (2.6÷3.2)	<0.001
RVP (WU)	13.1 (11.89÷19.5)	10.1 (7.7÷12.6)	<0.001
SatO ₂ AP (%)	63.7 (52.3÷64.4)	67.4 (61.6÷71.4)	<0.001

Tabella 4. Confronto tra caratteristiche basali e rivalutazione dopo 3-4 mesi di terapia con Treprostnil intrapreso come farmaco di terza linea.

I pazienti trattati con Treprostnil come farmaco di terza linea, a 3-4 mesi dall'inizio della terapia, mostrano un notevole miglioramento funzionale.

Infatti, è possibile apprezzare una riduzione significativa dal punto di vista statistico dei pazienti in classe funzionale WHO III/IV e un aumento della capacità d'esercizio valutata con il 6MWT.

Un ulteriore miglioramento si evidenzia in tutti i parametri emodinamici, con riduzione significativa di PADx, PAPm, RVP e aumento significativo di IC e SatO₂ AP.

n = 54	Pre Epoprostenolo	Post Epoprostenolo	p-value
CF-WHO III/IV, n (%)	47 (72)	31 (48)	<0.001
6MWT (m)	401 (275÷478)	462 (400÷507)	<0.001
PADx (mmHg)	12 (8÷14)	10 (8÷14)	0.663
PAPm (mmHg)	59 (53 ÷75)	55 (50÷65)	<0.001
IC (l/min/m ²)	2.1 (1.8÷2.5)	2.8 (2.6÷3.2)	<0.001
RVP (WU)	15.13 (11.89÷19.5)	11.02 (7.82÷12.28)	<0.001
SatO ₂ AP (%)	59.3 (52.3÷64.4)	65.1 (58.9÷70.5)	<0.001

Tabella 5. Confronto tra caratteristiche basali e rivalutazione dopo 3-4 mesi di terapia con Epoprostenolo intrapreso come farmaco di terza linea.

Infine, per quanto concerne i trattati con Epoprostenolo come farmaco di terza linea, a 3-4 mesi dall'inizio della farmacoterapia è stato registrato un miglioramento funzionale rilevante, con una notevole riduzione, statisticamente significativa, della classe funzionale WHO III/IV e una migliore capacità d'esercizio.

In aggiunta, tutti i parametri emodinamici sono migliorati: è possibile apprezzare un aumento significativo dell'IC e della SatO₂ AP, una diminuzione significativa di PAPm e RVP; si osserva una tendenza alla riduzione anche della PADx, senza, però, consolidazione statistica per PADx (p = 0.663).

In seguito, abbiamo osservato le principali variazioni emodinamiche e funzionali, tra valutazione basale e rivalutazione a 3-4 mesi di farmacoterapia specifica (*Tabella 6*).

	Selexipag	Epoprostenolo e.v.	Treprostinil s.c.	p-value
N	73	54	90	
Delta Ass. 6MWT (m)	12 (-17 ÷ 45) ^{*ff}	68 (27 ÷ 144) ^{*†}	28.5 (6 ÷ 85) ^{ff†}	<0.001
Delta Ass. PADx (mmHg)	-1 (-4 ÷ 1)	-1 (-4 ÷ 4)	-2 (-4 ÷ 1)	0.226
Delta Ass. PAPm (mmHg)	-5 (-11 ÷ 3)	-5 (-10÷0)	-4.5 (-11÷-1)	0.745
Delta Ass. IC (l/min/m ²)	-5 (-11 ÷ 3)	-5 (-10÷0)	-4.5 (-11÷-1)	0.745
Delta Ass. RVP (WU)	-1.7 (-3.1 ÷ -0.2) ^{*ff}	-4.4 (-7.8÷-2.3) [*]	-3.2 (-5÷-1.6) ^{ff}	<0.001

Delta Ass. SatO ₂ (%)	1.6 (-2.8 ÷ 5) [*]	6.2 (1 ÷ 12) ^{*+}	3 (-2.2 ÷ 6.3) ⁺	0.005
Delta Rel. 6MWT (%)	2 (-4 ÷ 10) ^{*ff}	16 (5 ÷ 48) [*]	7 (1 ÷ 21) ^{ff}	<0.001
Delta Rel. PADx (%)	-9 (-43 ÷ 17)	-9 (-27 ÷ 42)	-18(-37 ÷ 11)	0.090
Delta Rel. PAPm (%)	-8 (-20 ÷ 5.3)	-8 (-16 ÷ 0)	-7 (-16 ÷ -1)	0.976
Delta Rel. IC (%)	13 (0 ÷ 22) ^{*ff}	35 (21 ÷ 54) ^{*+}	21 (7 ÷ 36) ^{ff+}	<0.001
Delta Rel. RVP (%)	-15 (-32 ÷ -1.7) [*]	-34 (-46 ÷ -19) ^{*+}	-25 (-35 ÷ -12) ⁺	<0.001
Delta Rel. SatO ₂ (%)	2 (-4 ÷ 8) [*]	9 (1 ÷ 22) ^{*+}	4(-3 ÷ 11) ⁺	0.004

*ff+ = p<0.05 tra le rispettive coppie

Tabella 6. Confronto tra principali variazioni funzionali ed emodinamiche osservate tra valutazione basale e rivalutazione a 3-4 mesi di terapia specifica.

Anzitutto, confrontando le principali variazioni tra la valutazione basale e la prima rivalutazione a 3-4 mesi dall'inizio della terapia specifica, abbiamo riscontrato maggiori miglioramenti nella capacità d'esercizio nei trattati con Epoprostenolo rispetto a quelli con Treprostinil e Selexipag, sia considerando i valori assoluti che relativi; analoghe conclusioni traggono nel confronto tra i pazienti trattati con Treprostinil rispetto a quelli con Selexipag, il miglioramento c'è stato con differenze statisticamente rilevanti.

Per quanto riguarda le variazioni dei parametri emodinamici, abbiamo osservato che i pazienti trattati con Epoprostenolo hanno avuto miglioramenti nell'IC e nella SatO₂ AP rispetto agli altri due gruppi, sia in termini assoluti che relativi (con differenze statisticamente significative tra i gruppi Selexipag-Treprostinil, Epoprostenolo-Selexipag ed Epoprostenolo-Treprostinil per l'IC, Epoprostenolo-Selexipag ed Epoprostenolo-Treprostinil per la SatO₂ AP) in aggiunta a una rilevante riduzione delle RVP (con differenze statisticamente significative tra i gruppi Selexipag-Treprostinil ed Epoprostenolo-Treprostinil).

Analogamente a quanto descritto in precedenza, tali risultati in termini funzionali ed emodinamici sono da attribuire verosimilmente alla maggiore compromissione alla valutazione basale, rendendo più evidente il miglioramento all'analisi statistica.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata tra i pazienti trattati con Selexipag e quelli trattati con Treprostinil nelle RVP, con miglioramenti relativi pressoché equiparabili, sebbene i pazienti del gruppo del Treprostinil partano da valori più elevati rispetto a quelli trattati con Selexipag.

Analogamente, non si evidenziano differenze significative in termini di SatO₂ AP, sia assolute che relative, tra i pazienti trattati con Selexipag e quelli con Treprostinil: abbiamo interpretato questi dati alla luce del maggior numero di pazienti affetti da cardiopatia congenita, che presentano già valori ottimali di saturazione in virtù dello shunt e in cui il margine di miglioramento è minore per le caratteristiche intrinseche della condizione fisiopatologica sottostante.

Complessivamente, nei pazienti del gruppo dell'Epoprostenolo è stato registrato il miglioramento più evidente nei principali parametri funzionali ed emodinamici in esame: questo può essere verosimilmente giustificato dal fatto che il farmaco sia più potente ma anche considerando che il quadro clinico-emodinamico di questo gruppo di pazienti sia più severo al basale.

4. Discussione

La disregolazione della via metabolica della prostaciclina consiste nella riduzione dell'espressione della prostaciclina-sintetasi a livello delle arterie polmonari¹¹⁹. Questo ha posto le basi per introdurre nella pratica clinica analoghi stabili della prostaciclina, sia con effetti farmacodinamici e collaterali simili ma con differenze relativamente alla modalità di gestione e somministrazione^{152,153,154}.

Lo scopo dello studio è rivalutare l'esperienza relativamente all'uso di farmaci del pathway della prostaciclina negli affetti da IAP, confrontando dunque l'efficacia dell'Epoprostenolo endovenoso, del Treprostinil sottocutaneo e del Selexipag orale.

Inoltre, considerando che i tre farmaci sono stati approvati in periodi storici differenti (l'Epoprostenolo nel 1995, il Treprostinil nel 1999 e il Selexipag nel 2018), l'Epoprostenolo e il Treprostinil sono stati inizialmente somministrati in monoterapia, in assenza di strategie terapeutiche aggiuntive e/o alternative disponibili. In seguito, con l'introduzione delle altre classi di farmaci specifici approvati per la IAP, l'Epoprostenolo e il Treprostinil sono stati somministrati come terapia di seconda e terza linea in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

Ad oggi, un numero crescente di pazienti riceve una terapia di combinazione iniziale, mentre la terapia con agonisti recettoriali della prostaciclina o con analoghi della prostaciclina viene utilizzata come strategia successiva in caso di mancata risposta clinica adeguata. Inoltre, la diversa invasività del trattamento gioca un ruolo importante nella scelta del farmaco, riservando i farmaci con modalità di somministrazione endovenosa e sottocutanea ai pazienti in condizioni cliniche ed emodinamiche severe. Pertanto, gli effetti clinici ed emodinamici del trattamento al primo follow-up sono stati influenzati dalla modalità e tempi di somministrazione conseguenti alla sequenza temporale di introduzione dei farmaci nella pratica clinica.

Ecco perché nello studio abbiamo cercato di limitare questi fattori di confondimento, confrontando gli effetti degli stessi farmaci – in termini di efficacia – sulla clinica e sul profilo emodinamico, quando sono stati intrapresi come terza linea terapeutica.

La nostra analisi ha confermato il beneficio clinico-funzionale derivante dalla terapia con prostanoidi in termini di miglioramento della classe funzionale WHO, della 6MWD dei principali parametri emodinamici al cateterismo cardiaco destro.

Per quanto riguarda l'agonista recettoriale della prostaciclina, è stata evidenziata una tendenza al miglioramento dei parametri funzionali ed emodinamici, sebbene questi miglioramenti siano stati apparentemente meno marcati rispetto a quelli osservati nei gruppi di pazienti trattati con Epoprostenolo endovenoso e Treprostinil sottocutaneo.

Analizzando i dati, i pazienti trattati con Epoprostenolo sono significativamente più compromessi al basale in termini di capacità funzionale, sintomatologia ed emodinamica rispetto agli altri due gruppi, mentre i trattati con Treprostinil sono leggermente più compromessi al basale rispetto al gruppo del Selexipag. Valutando gli effetti dei tre farmaci al follow-up a 3-4 mesi dall'inizio della farmacoterapia con analoghi della prostaciclina, abbiamo registrato miglioramento clinico ed emodinamico significativamente maggiore con Epoprostenolo rispetto a Treprostinil e Selexipag, mentre il gruppo Treprostinil ha avuto un minimo miglioramento rispetto al Selexipag.

Dal confronto delle caratteristiche di base dei tre gruppi è emerso che i parametri funzionali ed emodinamici erano simili, anche se i trattati con Selexipag sono più anziani rispetto agli altri due gruppi: infatti, nei soggetti fuori dal range di trapiantabilità si prescrive con maggior frequenza il suddetto farmaco, mentre nei più giovani si ricorre a un approccio farmacologico più aggressivo con farmaci parenterali.

Inoltre, le differenze emerse in capacità di esercizio ed emodinamica basale riflettono il fatto che, nella pratica clinica, Epoprostenolo è aggiunto come terza linea nei più compromessi, Treprostinil in situazioni intermedie e Selexipag nei quadri meno severi.

Confrontando l'effetto dei tre farmaci tra il basale e il primo follow-up a 3-4 mesi, abbiamo notato minori benefici con Selexipag rispetto alle altre due strategie terapeutiche, ma è importante sottolineare le differenze tra i pazienti al basale: si sono osservati maggiori miglioramenti nei più gravi.

L'efficacia del Selexipag nella triplice terapia di combinazione nei meno compromessi suggerisce la possibilità di anticiparne l'introduzione per trarre il prima possibile i benefici, come avvalorato dallo studio multicentrico TRITON in cui si evidenzia minor rischio di progressione della malattia rispetto alla duplice terapia¹⁴⁸.

5. Conclusioni

La classe di farmaci che interagisce con la via metabolica della prostaciclina è stata la prima a esser stata introdotta e utilizzata nel trattamento dei pazienti con IAP. Tuttavia, il loro impiego è cambiato negli anni, secondariamente all'introduzione di nuovi agenti farmacologici che interagiscono con il pathway dell'endotelina e dell'ossido nitrico.

Inizialmente, i due analoghi della prostaciclina, l'Epoprostenolo endovenoso e il Treprostinil sottocutaneo, sono stati utilizzati prevalentemente come farmaci in monoterapia, poi successivamente in seconda e terza linea terapeutica quando con la strategia iniziale di trattamento con farmaci orali non venivano raggiunti gli obiettivi terapeutici. Per quanto concerne l'agonista del recettore della prostaciclina, il Selexipag, essendo stato introdotto recentemente, viene utilizzato prevalentemente in terapia di combinazione triplice come farmaco di terza linea.

La diversa strategia di utilizzo degli analoghi parenterali della prostaciclina e dell'agonista del recettore della prostaciclina ha un impatto sul profilo clinico ed emodinamico di base dei trattati, influenzando i risultati dell'efficacia dei tre farmaci.

Il nostro studio ha confermato il beneficio derivante dall'uso in terapia di entrambi gli analoghi della prostaciclina e dall'agonista del recettore della prostaciclina, in termini di miglioramento della classe funzionale, della distanza percorsa al test dei sei minuti di marcia e dell'emodinamica cardio-polmonare. In particolare, l'efficacia del Selexipag nella triplice terapia nei meno compromessi suggerisce la possibilità di anticipare ulteriormente il suo utilizzo per ottenere il prima possibile gli effetti della terapia di combinazione, tra cui il minor rischio di progressione della malattia rispetto ai pazienti in duplice.

Riferimenti bibliografici

1. Oudiz, R. J. *et al.* Micrococcus-associated central venous catheter infection in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* **126**, 90–94 (2004).
2. Kallen, A. J. *et al.* Bloodstream infections in patients given treatment with intravenous prostanoids. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **29**, 342–349 (2008).
3. Sadushi-Koliçi, R. *et al.* Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* **31**, 735–743 (2012).
4. Pulmonary Hypertension in 2021: Definition, Classification, Pathophysiology and Presentation. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1053077021005723?token=DDA7960B3B2D341502110CCA887D4D867D984CAA3DF2F329559F72A0BBF4D2645AB1D3A02747538515B246208A4713F6&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220212185916> doi:10.1053/j.jvca.2021.06.036.
5. Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S. & Olschewski, H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur. Respir. J.* **34**, 888–894 (2009).
6. Hoeper, M. M. *et al.* Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, D42–D50 (2013).
7. Bae, S. *et al.* Baseline characteristics and follow-up in patients with normal haemodynamics versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis: results from the PHAROS registry. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1335–1342 (2012).
8. Simonneau, G. *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* **53**, 1801913 (2019).
9. Humbert, M. *et al.* 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG).. *Eur. Heart J.* **237** (2022).
10. Provencher, S., Chemla, D. & Hervé, P. Hémodynamique de repos et d’effort dans l’hypertension artérielle pulmonaire. *Presse Médicale* **40**, 1S28-1S38 (2011).
11. Branzi, A., Picchio, F. M. & Magnani, B. *Cardiologia*. (McGraw-Hill, 2013).
12. Gerges, C. *et al.* Diastolic Pulmonary Vascular Pressure Gradient: A Predictor of Prognosis in “Out-of-Proportion” Pulmonary Hypertension. *Chest* **143**, 758–766 (2013).
13. Vachiéry, J.-L. *et al.* Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur. Respir. J.* **53**, 1801897 (2019).
14. Rapp, A. H., Lange, R. A., Cigarroa, J. E., Keeley, E. C. & Hillis, L. D. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* **88**, 823–824 (2001).
15. Hoeper, M. M. *et al.* A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir. Med.* **4**, 306–322 (2016).
16. Moreira, E. M. *et al.* Prevalence of Pulmonary Hypertension in the General Population: The Rotterdam Study. *PLoS ONE* **10**, e0130072 (2015).
17. Awdish, R. & Cajigas, H. Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension. *Heart Fail.*

Rev. **21**, 223–228 (2016).

18. Beshay, S., Sahay, S. & Humbert, M. Evaluation and management of pulmonary arterial hypertension. *Respir. Med.* **171**, 106099 (2020).

19. Humbert, M. *et al.* Pulmonary Arterial Hypertension in France: Results from a National Registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **173**, 1023–1030 (2006).

20. Kusunose, K., Hirata, Y., Tsuji, T., Kotoku, J. & Sata, M. Deep learning to predict elevated pulmonary artery pressure in patients with suspected pulmonary hypertension using standard chest X ray. *Sci. Rep.* **10**, 19311 (2020).

21. D’Alto, M. *et al.* Right Heart Catheterization for the Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Controversies and Practical Issues. *Heart Fail. Clin.* **14**, 467–477 (2018).

22. Hoeper, M. M. *et al.* Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J. Am. Coll. Cardiol.* **48**, 2546–2552 (2006).

23. Giuliani, L. & Rossi, S. Cateterismo cardiaco destro: “tips and tricks”. *G ITAL CARDIOL* **21**, 9 (2020).

24. Kovacs, G., Avian, A., Olschewski, A. & Olschewski, H. Zero reference level for right heart catheterisation. *Eur. Respir. J.* **42**, 1586–1594 (2013).

25. Barst, R. J. *et al.* Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **43**, 40S–47S (2004).

26. Tonelli, A. R., Alnuaimat, H. & Mubarak, K. Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension. *Respir. Med.* **104**, 481–496 (2010).

27. Galiè, N., Seeger, W., Naeije, R., Simonneau, G. & Rubin, L. J. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **43**, 81S–88S (2004).

28. Barst, R. J., Maislin, G. & Fishman, A. P. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* **99**, 1197–1208 (1999).

29. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension | Elsevier Enhanced Reader. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735109704004383?token=E0C1A30E70886B7B54D95AC4A06350DE1E0863E9D5EC9F0B03DDA734BACFB4E0C6D79CD601CB4A866A547A35F3965150&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220403171633> doi:10.1016/j.jacc.2004.02.029.

30. Pietra, G. G. *et al.* Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **43**, 25S–32S (2004).

31. Cool, C. D. *et al.* Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am. J. Pathol.* **155**, 411–419 (1999).

32. Tobal, R. *et al.* Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension: The Potential Involvement of Innate and Adaptive Immunity. *Front. Med.* **8**, 806899 (2021).

33. Budhiraja, R., Tuder, R. M. & Hassoun, P. M. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* **109**, 159–165 (2004).

34. Li, H. *et al.* Enhanced endothelin-1 and endothelin receptor gene expression in chronic hypoxia. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **77**, 1451–1459 (1994).

35. Frasc, H. F., Marshall, C. & Marshall, B. E. Endothelin-1 is elevated in monocrotaline pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol.* **276**, L304–310 (1999).

36. Giaid, A. *et al.* Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* **328**, 1732–1739 (1993).
37. Hervé, P. *et al.* Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am. J. Med.* **99**, 249–254 (1995).
38. MacLean, M. R., Herve, P., Eddahibi, S. & Adnot, S. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. *Br. J. Pharmacol.* **131**, 161–168 (2000).
39. Petkov, V. *et al.* Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J. Clin. Invest.* **111**, 1339–1346 (2003).
40. Jeffery, T. K. & Morrell, N. W. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **45**, 173–202 (2002).
41. Zhao, Y. D., Campbell, A. I. M., Robb, M., Ng, D. & Stewart, D. J. Protective role of angiotensin-1 in experimental pulmonary hypertension. *Circ. Res.* **92**, 984–991 (2003).
42. Sullivan, C. C. *et al.* Induction of pulmonary hypertension by an angiotensin 1/TIE2/serotonin pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 12331–12336 (2003).
43. Du, L. *et al.* Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* **348**, 500–509 (2003).
44. Mathew, R. Critical Role of Caveolin-1 Loss/Dysfunction in Pulmonary Hypertension. *Med. Sci.* **9**, 58 (2021).
45. Hu, Y., Chi, L., Kuebler, W. M. & Goldenberg, N. M. Perivascular Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Cells* **9**, E2338 (2020).
46. van de Veerdonk, M. C., Bogaard, H. J. & Voelkel, N. F. The right ventricle and pulmonary hypertension. *Heart Fail. Rev.* **21**, 259–271 (2016).
47. Henein, M. Y. *et al.* Right and left heart dysfunction predict mortality in pulmonary hypertension. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* **37**, 45–51 (2017).
48. Hasselberg, N. E. *et al.* The Prognostic Value of Right Atrial Strain Imaging in Patients with Precapillary Pulmonary Hypertension. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* **34**, 851-861.e1 (2021).
49. Leeper, B. Right Ventricular Failure. *AACN Adv. Crit. Care* **31**, 49–56 (2020).
50. Bristow, M. R. *et al.* Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J. Clin. Invest.* **89**, 803–815 (1992).
51. Lowes, B. D. *et al.* Changes in gene expression in the intact human heart. Downregulation of alpha-myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J. Clin. Invest.* **100**, 2315–2324 (1997).
52. Abraham, W. T. *et al.* Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology* **86 Suppl 1**, 9–15 (1995).
53. van der Bruggen, C. E. E., Tedford, R. J., Handoko, M. L., van der Velden, J. & de Man, F. S. RV pressure overload: from hypertrophy to failure. *Cardiovasc. Res.* **113**, 1423–1432 (2017).
54. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8820089/>.
55. Aldred, M. A. *et al.* BMP2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Hum. Mutat.* **27**, 212–213 (2006).
56. Harrison, R. E. *et al.* Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J. Med. Genet.* **40**, 865–871 (2003).

57. Chaouat, A. *et al.* Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* **59**, 446–448 (2004).
58. Nasim, M. T. *et al.* Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum. Mutat.* **32**, 1385–1389 (2011).
59. Austin, E. D. *et al.* Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ. Cardiovasc. Genet.* **5**, 336–343 (2012).
60. Ma, L. *et al.* A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* **369**, 351–361 (2013).
61. Eichstaedt, C. A. *et al.* Gene panel diagnostics reveals new pathogenic variants in pulmonary arterial hypertension. *Respir. Res.* **23**, 74 (2022).
62. Gräf, S. *et al.* Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat. Commun.* **9**, 1416 (2018).
63. Zhu, N. *et al.* Exome Sequencing in Children With Pulmonary Arterial Hypertension Demonstrates Differences Compared With Adults. *Circ. Genomic Precis. Med.* **11**, e001887 (2018).
64. Zhu, N. *et al.* Rare variants in SOX17 are associated with pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Genome Med.* **10**, 56 (2018).
65. McGee, M., Whitehead, N., Martin, J. & Collins, N. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin. Toxicol. Phila. Pa* **56**, 801–809 (2018).
66. Savale, L. *et al.* Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur. Respir. J.* **40**, 1164–1172 (2012).
67. Montani, D. *et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* **125**, 2128–2137 (2012).
68. Simonneau, G. *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, D34–41 (2013).
69. Savale, L. *et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur. Respir. J.* **44**, 1627–1634 (2014).
70. Hachulla, E. *et al.* Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* **52**, 3792–3800 (2005).
71. Mukerjee, D. *et al.* Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann. Rheum. Dis.* **62**, 1088–1093 (2003).
72. Humbert, M. *et al.* Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* **122**, 156–163 (2010).
73. Tyndall, A. J. *et al.* Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 1809–1815 (2010).
74. Humbert, M. *et al.* Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.* **63**, 3522–3530 (2011).
75. Sitbon, O. *et al.* Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **177**, 108–113 (2008).
76. Savale, L. *et al.* [HIV-related pulmonary arterial hypertension]. *Rev. Mal. Respir.* **29**, 491–500 (2012).
77. Petitpretz, P. *et al.* Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* **89**, 2722–2727 (1994).

78. Hadengue, A., Benhayoun, M. K., Lebrec, D. & Benhamou, J. P. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* **100**, 520–528 (1991).
79. Colle, I. O. *et al.* Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatol. Baltim. Md* **37**, 401–409 (2003).
80. Mukhtar, N. A. & Fix, O. K. Portopulmonary hypertension. *J. Clin. Gastroenterol.* **45**, 703–710 (2011).
81. Le Pavec, J. *et al.* Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **178**, 637–643 (2008).
82. Krowka, M. J. *et al.* Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* **141**, 906–915 (2012).
83. Engelfriet, P. M. *et al.* Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart Br. Card. Soc.* **93**, 682–687 (2007).
84. Arshad, H. B. & Duarte, V. E. Evaluation and Management of Pulmonary Arterial Hypertension in Congenital Heart Disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* **17**, 145–151 (2021).
85. Lapa, M. *et al.* Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* **119**, 1518–1523 (2009).
86. dos Santos Fernandes, C. J. C. *et al.* Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **56**, 715–720 (2010).
87. Galiè, N. *et al.* Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, D60–72 (2013).
88. Low, T.-T. *et al.* Pulmonary arterial hypertension in pregnancy—a systematic review of outcomes in the modern era. *Pulm. Circ.* **11**, 20458940211013670 (2021).
89. Sitbon, O. *et al.* Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* **111**, 3105–3111 (2005).
90. Ba, C. & Ab, W. Phosphodiesterase-5 inhibitors. *Handb. Exp. Pharmacol.* **218**, (2013).
91. Ghofrani, H.-A. & Grimminger, F. Modulating cGMP to treat lung diseases. *Handb. Exp. Pharmacol.* 469–483 (2009) doi:10.1007/978-3-540-68964-5_20.
92. Beltrán-Gámez, M. E., Sandoval-Zárate, J. & Pulido, T. [Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension]. *Arch. Cardiol. Mex.* **85**, 215–224 (2015).
93. Vizza, C. D. *et al.* Efficacy of 1, 5, and 20 mg oral sildenafil in the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind study with open-label extension. *BMC Pulm. Med.* **17**, 44 (2017).
94. Galiè, N. *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* **353**, 2148–2157 (2005).
95. Sastry, B. K. S., Narasimhan, C., Reddy, N. K. & Raju, B. S. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **43**, 1149–1153 (2004).
96. Iversen, K., Jensen, A. S., Jensen, T. V., Vejlstrop, N. G. & Søndergaard, L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur. Heart J.* **31**, 1124–1131 (2010).
97. Singh, T. P., Rohit, M., Grover, A., Malhotra, S. & Vijayvergiya, R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am. Heart J.* **151**, 851.e1–5 (2006).

98. Simonneau, G. *et al.* Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **149**, 521–530 (2008).
99. Ausó, E., Gómez-Vicente, V. & Esquivia, G. Visual Side Effects Linked to Sildenafil Consumption: An Update. *Biomedicines* **9**, 291 (2021).
100. Oudiz, R. J. *et al.* Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 768–774 (2012).
101. Jing, Z.-C. *et al.* Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**, 1723–1729 (2011).
102. Lian, T.-Y., Jiang, X. & Jing, Z.-C. Riociguat: a soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment of pulmonary hypertension. *Drug Des. Devel. Ther.* **11**, 1195–1207 (2017).
103. Toxvig, A. K., Wehland, M., Grimm, D., Infanger, M. & Krüger, M. A focus on riociguat in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **125**, 202–214 (2019).
104. Galiè, N., Müller, K., Scalise, A.-V. & Grünig, E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* **45**, 1314–1322 (2015).
105. Steiner, M. K. & Preston, I. R. Optimizing endothelin receptor antagonist use in the management of pulmonary arterial hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* **4**, 943–952 (2008).
106. Lüscher, T. F. & Barton, M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation* **102**, 2434–2440 (2000).
107. Liu, C., Chen, J., Gao, Y., Deng, B. & Liu, K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* **3**, CD004434 (2021).
108. Channick, R. N. *et al.* Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet Lond. Engl.* **358**, 1119–1123 (2001).
109. Rubin, L. J. *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* **346**, 896–903 (2002).
110. Galiè, N. *et al.* Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* **371**, 2093–2100 (2008).
111. Galiè, N. *et al.* Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* **114**, 48–54 (2006).
112. Roberts, K. E. & Preston, I. R. Safety and tolerability of bosentan in the management of pulmonary arterial hypertension. *Drug Des. Devel. Ther.* **3**, 111–118 (2009).
113. Dhillon, S. & Keating, G. M. Bosentan: a review of its use in the management of mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiovasc. Drugs Drugs Devices Interv.* **9**, 331–350 (2009).
114. Cheng, J. W. M. Ambrisentan for the management of pulmonary arterial hypertension. *Clin. Ther.* **30**, 825–833 (2008).
115. Galiè, N. *et al.* Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* **117**, 3010–3019 (2008).
116. Jansa, P. & Pulido, T. Macitentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Focus on Combination Therapy in the SERAPHIN Trial. *Am. J. Cardiovasc. Drugs Drugs Devices Interv.* **18**, 1–11 (2018).
117. Pulido, T. *et al.* Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* **369**, 809–818 (2013).

118. Bedan, M. *et al.* A Focus on Macitentan in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **123**, 103–113 (2018).
119. Galiè, N., Manes, A. & Branzi, A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Med. Drugs Devices Interv.* **2**, 123–137 (2003).
120. Jones, D. A., Benjamin, C. W. & Linseman, D. A. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol. Pharmacol.* **48**, 890–896 (1995).
121. Barnes, H. *et al.* Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* **5**, CD012785 (2019).
122. Coleman, R. A., Smith, W. L. & Narumiya, S. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol. Rev.* **46**, 205–229 (1994).
123. Sitbon, O. & Noordegraaf, A. V. Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience. *Eur. Respir. Rev.* **26**, (2017).
124. Sitbon, O. *et al.* EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am. Heart J.* **167**, 210–217 (2014).
125. Rubin, L. J. *et al.* Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **112**, 485–491 (1990).
126. Barst, R. J. *et al.* A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* **334**, 296–301 (1996).
127. Badesch, D. B. *et al.* Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* **132**, 425–434 (2000).
128. Simonneau, G. *et al.* Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **165**, 800–804 (2002).
129. McLaughlin, V. V., Shillington, A. & Rich, S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* **106**, 1477–1482 (2002).
130. Skoro-Sajer, N., Lang, I. & Naeije, R. Treprostinil for pulmonary hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* **4**, 507–513 (2008).
131. White, R. J. *et al.* Combination Therapy with Oral Treprostinil for Pulmonary Arterial Hypertension. A Double-Blind Placebo-controlled Clinical Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **201**, 707–717 (2020).
132. Coons, J. C. & Miller, T. Extended-release oral treprostinil in the management of pulmonary arterial hypertension: clinical evidence and experience. *Ther. Adv. Respir. Dis.* **12**, 1753466618766490 (2018).
133. Galiè, N. *et al.* Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **39**, 1496–1502 (2002).
134. Barst, Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **41**, 2119–2125 (2003).
135. Krug, S., Sablotzki, A., Hammerschmidt, S., Wirtz, H. & Seyfarth, H.-J. Inhaled iloprost for the control of pulmonary hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* **5**, 465–474 (2009).
136. Hoeper, M. M. *et al.* A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **35**, 176–182 (2000).

137. Higenbottam, T., Butt, A. Y., McMahon, A., Westerbeck, R. & Sharples, L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart Br. Card. Soc.* **80**, 151–155 (1998).
138. Kuwano, *et al.* 2-[4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy]-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **322**, 1181–1188 (2007).
139. El Yafawi, R. & Wirth, J. A. What Is the Role of Oral Prostacyclin Pathway Medications in Pulmonary Arterial Hypertension Management? *Curr. Hypertens. Rep.* **19**, 97 (2017).
140. Sorensen, L. M. *et al.* A Special Focus on Selexipag - Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr. Pharm. Des.* **23**, 5191–5199 (2017).
141. Scott, L. J. Selexipag: First Global Approval. *Drugs* **76**, 413–418 (2016).
142. Gaine, S. *et al.* Relationship Between Time From Diagnosis and Morbidity/Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Phase III GRIPHON Study. *Chest* **160**, 277–286 (2021).
143. Coghlan, J. G. *et al.* Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. *Am. J. Cardiovasc. Drugs Drugs Devices Interv.* **18**, 37–47 (2018).
144. Galiè, N., Palazzini, M. & Manes, A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur. Heart J.* **31**, 2080–2086 (2010).
145. Galiè, N. *et al.* Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **373**, 834–844 (2015).
146. Hoepfer, M. M. *et al.* Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir. Med.* **4**, 894–901 (2016).
147. Vachiéry, J.-L. *et al.* Initial combination therapy with ambrisentan + tadalafil on pulmonary arterial hypertension-related hospitalization in the AMBITION trial. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* **38**, 194–202 (2019).
148. Chin, K. M. *et al.* Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **78**, 1393–1403 (2021).
149. Sitbon O, *et al.* Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transpl* 2020;39:300–309.
150. Sitbon, O. *et al.* Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **373**, 2522–2533 (2015).
151. Hoepfer MM, *et al.* Switching to Riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:573–584.
152. Humbert, M. & Ghofrani, H.-A. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. *Thorax* **71**, 73–83 (2016).
153. Christman, B. W. *et al.* An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* **327**, 70–75 (1992).
154. Del Pozo, R., Hernandez Gonzalez, I. & Escribano-Subias, P. The prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension: a clinical review. *Expert Rev. Respir. Med.* **11**, 491–503 (2017).