

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

**Scienze mediche specialistiche
Fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca**

Ciclo XXVIII

Settore Concorsuale di afferenza: 06/D1

Settore Scientifico disciplinare: MED /11

TITOLO TESI

Attuale sopravvivenza dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (IAP): analisi dei predittori prognostici e differenze tra i sottogruppi

Presentata da: Dott. Cristina Bachetti

Coordinatore Dottorato

Prof. R. Di Bartolomeo

Relatore

Prof. N. Galìè

Esame finale anno: 2016

ABSTRACT

Background: L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una patologia rara caratterizzata da alterazioni della struttura e della funzione del ventricolo destro che appaiono essere i maggiori determinanti della prognosi della malattia. Numerosi studi hanno valutato il valore prognostico di variabili cliniche, emodinamiche, di capacità funzionale ed ecocardiografiche.

Tuttavia tali dati sono derivati da coorti storiche di pazienti in terapia medica convenzionale o da piccoli gruppi di pazienti in terapia con singoli farmaci specifici per l'IAP come l'epoprostenolo in infusione continua o il bosentan per via orale.

Oggi abbiamo a disposizione tre diverse classi di farmaci per il trattamento specifico della vasculopatia ipertensiva polmonare ed è stato dimostrato come l'impiego di queste terapie abbia migliorato la prognosi dei pazienti con IAP. Aumentando il numero e la complessità degli interventi terapeutici è dunque possibile che anche la rilevanza dei fattori prognostici evidenziati finora si sia modificata.

L'obiettivo del presente studio è stato quello di analizzare i fattori prognostici e la risposta al trattamento nei pazienti con IAP.

Materiali e metodi: Dal Gennaio 1999 al 31 Luglio 2015 abbiamo analizzato 1040 pazienti affetti da IAP [età media 50 ± 18 anni; 370 (36%) affetti da ipertensione arteriosa polmonare idiopatica non responder al test acuto di vasoreattività polmonare (IAP-I-Nresp); 78 pazienti (8%) affetti da ipertensione arteriosa polmonare idiopatica responder al test acuto di vasoreattività polmonare (IAP-I-resp); 215 pazienti (21%) affetti da ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo senza coinvolgimento del parenchima polmonare (IAP-MTC); 203 pazienti (19%) affetti da ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt cardiaci congeniti (IAP-CC); 115 pazienti (10%) affetti da ipertensione arteriosa polmonare associata a ipertensione portale (IAP-Po); 59 pazienti (6%) affetti da ipertensione arteriosa polmonare associata a infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita umana (IAP-HIV). I pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione basale comprensiva di esame obiettivo, attribuzione della classe funzionale WHO, valutazione della capacità funzionale mediante esecuzione del test dei 6 minuti di marcia (6MWD) e cateterismo cardiaco destro.

Risultati: l'80 % dei pazienti con IAP-I-Nresp, il 76% dei pazienti con IAP-CC, il 90% dei pazienti con IAP-MTC, l'81 % dei pazienti con IAP-Po e l'80 % dei pazienti con IAP-HIV era in terapia specifica per IAP.

La sopravvivenza a 1, 3, 5 anni nei singoli gruppi è riportata nella tabella sottostante.

	IAPI-nRes 370	IAP-MTC 215	IAP-CC 203	IAP-Po 115	IAP-HIV 59	IAPI-Res 78
1 anno	89	79	95	85	90	98
3 anni	75	58	87	66	77	80
5 anni	67	36	79	51	66	73
p vs IAPI-nRes		<0.0001	0.0004	0.0025	0.09	0.0005

I parametri prognostici indipendenti evidenziati all'analisi multivariata nei singoli gruppi sono riportati nelle tabelle sottostanti.

ANALISI MULTIVARIATA SOTTOGRUPPO IAPI-nRes (n=370)

Variabile	Univariate HR (95% CI)	p value
Età (anni)	1.018 (1.008; 1.027)	<0.0001
Sesso (M)	2.110 (1.530; 2.910)	<0.0001
T6m (metri)	0.994 (0.992; 0.995)	<0.0001

ANALISI MULTIVARIATA SOTTOGRUPPO IAP-MTC (n=215)

Variabile	Univariate HR (95% CI)	p value
IC (l/min/m2)	0.999 (0.453; 0.954)	0.030
T6m (metri)	0.996 (0.994; 0.998)	< 0.001

ANALISI MULTIVARIATA SOTTOGRUPPO IAP-CC (n=203)

Variabile	Univariate HR (95% CI)	p value
Età (anni)	1.021 (1.005; 1.040)	0.009
T6m (metri)	0.995 (0.993; 0.998)	<0.001
PADx (mmHg)	1.111 (1.005;1.037)	<0.001

Conclusioni: pur avendo a disposizione i farmaci e uniformando la strategia terapeutica finalizzata al raggiungimento di determinati obiettivi prefissati, la sopravvivenza dei vari gruppi di IAP resta estremamente eterogena.

La migliore sopravvivenza rimane riservata ai pazienti con IAP-CC e IAPI-Resp. La prognosi peggiore resta a carico dei pazienti con IAP-MTC.

I pazienti con IAPI-Nresp, IAP-Po e IAP-HIV presentano una sopravvivenza intermedia ma comunque migliore rispetto alle coorti storiche.

Una certa eterogeneità è stata osservata anche nei fattori prognostici: Il T6m è risultato predittore di mortalità nei gruppi IAP-Nresp, IAP-CC e IAP-MTC. L'età e il sesso sono risultati predittori di mortalità solo nella IAPI-Nresp. Parametri indicativi di funzione ventricolare destra sono invece risultati predittori prognostici nei gruppi IAP-CC e IAP-MTC (rispettivamente la PADx e l'IC)

2.1 Definizione e classificazione

L'ipertensione polmonare (IP) è una condizione fisiopatologica ed emodinamica che può caratterizzare molteplici condizioni cliniche.

La definizione di IP prevede la documentazione di valori di pressione arteriosa polmonare media (PAPm) ≥ 25 mmHg a riposo, valutati mediante cateterismo cardiaco destro.

Nella realtà clinica, tuttavia, un tale aumento della PAPm può essere riscontrato in numerose condizioni caratterizzate da aspetti fisiopatologici ed emodinamici diversi. Per differenziare le varie entità patologiche sono state proposte due classificazioni: una di carattere emodinamico e una di tipo clinico.

Classificazione emodinamica

Un valore di PAPm ≥ 25 mmHg a riposo è stato considerato il limite per la diagnosi di ipertensione polmonare sin dal primo Simposio Mondiale sull'Ipertensione Polmonare ed è stato utilizzato nella maggioranza degli studi epidemiologici e terapeutici. Ciò nonostante il limite superiore di normalità della PAPm a riposo è pari a $\cong 20$ mmHgⁱ. Non è noto quale sia il reale significato di una PAPm compresa tra 21 e 24 mmHg. Diversi studi ne hanno suggerito un valore prognostico, specialmente nei pazienti con malattie del parenchima polmonare o del tessuto connettivo^{ii,iii}. L'attuale raccomandazione è quella di effettuare attento monitoraggio dei pazienti che presentano un valore di PAPm entro questo range, soprattutto se si tratta di popolazioni a rischio di sviluppare ipertensione polmonare.

La definizione di IP da sforzo, basata sul riscontro di valori di PAPm >30 mmHg al cateterismo cardiaco, ha diverse limitazioni. Innanzitutto non viene specificato il tipo, il livello e la durata dell'esercizio; inoltre tale definizione non considera la notevole variabilità dei valori di PAPm da sforzo con l'età del soggetto. Infine non vi sono dati sul valore prognostico e le conseguenze terapeutiche dell'IP da sforzo, con normale pressione polmonare a riposo. Per tale motivo non viene fornita alcuna definizione emodinamica di IP da sforzo.

Nella *Tabella 1* sono presentate le diverse definizioni emodinamiche di IP, che sono basate su varie combinazioni di valori di pressione di incuneamento

capillare polmonare (PWP), resistenze arteriose polmonari (RAP) e portata cardiaca (PC).

La PWP permette di classificare l'IP in precapillare ($PWP \leq 15$ mmHg) e postcapillare ($PWP > 15$ mmHg); poiché il limite superiore di normalità per la pressione atriale sinistra è 12 mmHg, quello per la PWP diviene 15 mmHg, in virtù del gradiente di circa 3 mmHg che si instaura fra i capillari polmonari e l'atrio sinistro. Un valore di IP maggiore di 15 mmHg è generalmente secondario a patologie del cuore sinistro. Tuttavia, recentemente, l'analisi del registro REVEAL ha documentato come pazienti con scompenso ventricolare sinistro con frazione di eiezione conservata possano avere valori più bassi di 15 mmHg e pazienti con caratteristiche tipiche dell'IAP possano presentarsi con valori più alti^{iv}. Per tale motivo è necessario che i risultati emodinamici siano inseriti nel contesto clinico ed ecocardiografico del paziente^v. Le più recenti linee guida sull'ipertensione polmonare distinguono l'ipertensione polmonare post-capillare in passiva o reattiva a seconda dell'entità del gradiente transpolmonare (GTP), che equivale alla differenza tra la PAPm e la PWP. Il GTP risulta ≤ 12 mmHg nella forma passiva, caratterizzata dalla trasmissione retrograda delle elevate pressioni presenti nelle sezioni di sinistra, in assenza di rimodellamento significativo nel circolo polmonare. L'aumento della PWP può essere influenzato dalla presenza di insufficienza mitralica durante sforzo^{vi} o dal flusso pulsatile imposto da una PWP cronicamente elevata^{vii}. A questi fattori puramente meccanici può sommarsi, in alcuni pazienti, l'insorgenza di vasocostrizione polmonare, di disfunzione endoteliale con ridotti livelli di ossido nitrico e incremento dell'attività dell'endotelina con conseguente rimodellamento polmonare^{viii,ix}. Ciò può portare alla presenza di un TPG > 12 mmHg, caratteristico della forma reattiva, con conseguente aumento delle RAP.

Infine, la misurazione della PC permette non solo di calcolare il valore delle RAP, ma anche di valutare la funzionalità ventricolare e di individuare un'eventuale condizione di circolo ipercinetico, nel caso in cui il valore risulti essere aumentato.

Tabella 1: Definizioni emodinamiche di ipertensione polmonare	
Definizione	Caratteristiche
Ipertensione polmonare	PAP media ≥ 25 mmHg
IP pre-capillare	PAP media ≥ 25 mmHg PCP ≤ 15 mmHg PC normale o ridotta
IP post-capillare	PAP media ≥ 25 mmHg PCP ≥ 15 mmHg PC normale o ridotta
Passiva	GTP ≤ 12 mmHg
Reattiva (“out of proportion”)	GTP ≥ 12 mmHg

Tabella 1. Classificazione emodinamica dell'IP. PC: portata cardiaca; PAP: pressione arteriosa polmonare; IP: ipertensione polmonare; PCP: pressione capillare polmonare; GTP: gradiente transpolmonare (PAP media – PCP media)

Al quinto Simposio Mondiale sull'Ipertensione polmonare (WSPH) è stato proposto l'utilizzo del gradiente transpolmonare diastolico DPD (pressione arteriosa polmonare diastolica – PWP), come misura meno influenzata dallo flusso e dalla gittata sistolica^{x,xi}. Sulla base di tale parametro verrebbero definiti due tipi di ipertensione polmonare post-capillare: “ipertensione polmonare post-capillare isolata”, se la PWP è > 15 mmHg e il DPD è < 7 mmHg e ipertensione polmonare post-capillare con componente pre-capillare se PWP > 15 mmHg e DPD ≥ 7 mmHg^{xii}. Questa nuova denominazione mette maggiormente in luce l'aspetto fisiopatologico della ipertensione polmonare postcapillare (Tabella 2).

Tabella 2: definizioni e classificazione dell'ipertensione polmonare secondaria a malattia del cuore sinistro proposta al 5° WSPH		
Definizione	PWP	DPD
Ipertensione polmonare post-capillare isolata	>15 mmHg	<7 mmHg
Ipertensione polmonare post-capillare con componente precapillare	>15 mmHg	≥ 7 mmHg

Tabella 2. Le misure sono considerate in condizioni di riposo. PWP: pressione di incuneamento capillare polmonare. DPD: gradiente transpolmonare diastolico

Classificazione clinica

In questa classificazione le condizioni cliniche caratterizzate dalla presenza di IP sono catalogate in sei gruppi in base ad aspetti istopatologici, fisiopatologici e terapeutici. Nei diversi gruppi clinici, anche in presenza di un uguale

aumento dei valori di PAPm e RAP, i meccanismi alla base dell'IP, l'approccio diagnostico, le implicazioni prognostiche e terapeutiche, sono completamente differenti.

Il Gruppo 1 è caratterizzato da tutte le forme di ipertensione arteriosa polmonare (IAP), ossia da condizioni in cui l'aumento della PAP è dovuto ad una patologia intrinseca del microcircolo polmonare; il Gruppo 2 comprende quelle condizioni in cui l'aumento della PAP è conseguente ad una patologia del cuore sinistro; nel Gruppo 3 rientrano tutte le patologie del parenchima polmonare e/o le condizioni di ipossia che portano secondariamente ad una compromissione della piccola circolazione; il Gruppo 4 identifica i pazienti affetti da cuore polmonare cronico tromboembolico (CPCTE) ed infine il Gruppo 5 comprende condizioni cliniche rare in cui l'IP è legata al coinvolgimento diretto o alla compressione ab estrinseco dei vasi polmonari (*Tabella 3*).

L'IP precapillare include i gruppi clinici 1, 3, 4 e 5 mentre l'IP post-capillare include il gruppo clinico 2.

La *Tabella 3* mostra la nuova classificazione proposta al 5° WSPH; rispetto alle precedenti lo schema generale è analogo ed è quello precedentemente descritto. Alcune modifiche sono state proposte nel gruppo 1, con lo spostamento dell'ipertensione polmonare persistente del neonato in una categoria a sé stante (gruppo 1''), date le importanti differenze con le altre forme del gruppo 1. Anche l'ipertensione polmonare associata a anemia emolitica cronica è stata rimossa dal gruppo 1 e spostata nel gruppo 5. Alcune modifiche sono state introdotte anche per quanto riguarda l'ipertensione polmonare pediatrica includendo nel gruppo 2 le ostruzioni congenite o acquisite del tratto di efflusso o afflusso del ventricolo sinistro, nonché le cardiomiopatie congenite. L'ipertensione polmonare segmentale è stata inserita nel gruppo 5. Non sono stati proposti ulteriori cambiamenti^{xiii}.

<p>Tabella 3: Classificazione clinica aggiornata dell'ipertensione polmonare</p>
<p>1. Ipertensione arteriosa polmonare (IAP)</p> <p>1.1 Idiopatica</p> <p>1.2 Ereditaria</p> <p>1.2.1 BMP2</p> <p>1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3</p> <p>1.2.3 Non nota</p> <p>1.3 Legata ad assunzione di farmaci e tossine</p> <p>1.4 Associata a:</p> <p>1.4.1 Malattie del tessuto connettivo (IAP-CTD)</p> <p>1.4.2 Infezione da HIV (IAP-HIV)</p> <p>1.4.3 Ipertensione portale (PO-IAP)</p> <p>1.4.4 Cardiopatie congenite (IAP-CHD)</p> <p>1.4.5 Schistosomiasi</p>
<p>1' Malattia veno-occlusiva polmonare e/o emangiomatosi capillare polmonare</p>
<p>1'' Ipertensione polmonare persistente del neonato</p>
<p>2. Ipertensione polmonare dovuta a malattie del cuore sinistro</p> <p>2.1 Disfunzione sistolica del ventricolo sinistro</p> <p>2.2 Disfunzione diastolica del ventricolo sinistro</p> <p>2.3 Patologie delle valvole</p> <p>2.4 Ostruzioni congenite/acquisite del tratto di inlusso/efflusso al ventricolo sinistro, cardiomiopatie congenite</p>
<p>3. Ipertensione polmonare dovuta a malattie del parenchima polmonare e/o ipossiemia</p> <p>3.1 Broncopneumopatia cronica ostruttiva</p> <p>3.2 Malattie interstiziali polmonari</p> <p>3.3 Patologie polmonari con pattern misto ostruttivo e restrittivo</p> <p>3.4 Disordini della ventilazione durante il sonno</p> <p>3.5 Ipoventilazione alveolare</p> <p>3.6 Esposizione cronica a elevate altitudini</p> <p>3.7 Anomalie dello sviluppo polmonare</p>
<p>4. Cuore polmonare cronico trombo embolico</p>
<p>5. Ipertensione polmonare con meccanismi patogenetici non chiari e/o multifattoriali</p> <p>5.1 Patologie ematologiche: anemia emolitica cronica, disordini mieloproliferativi, splenectomia</p> <p>5.2 Patologie sistemiche: sarcoidosi, istiocitosi polmonare, linfangioleiomiomatosi, neurofibromatosi, vasculite</p> <p>5.3 Patologie metaboliche: glicogenosi, malattia di Gaucher, patologie tiroidee</p> <p>5.4 Altro: ostruzione tumorale, mediastinite fibrosante, insufficienza renale cronica, IP segmentale</p>

Tabella 3. Classificazione clinica aggiornata dell'ipertensione polmonare (5th WSPH Nice 2013)

Fondamentale è dunque la distinzione fra *ipertensione polmonare* (IP) e *ipertensione arteriosa polmonare* (IAP): quest'ultima comprende una

sottopopolazione di pazienti con IP caratterizzati emodinamicamente dalla presenza di ipertensione polmonare precapillare, con PCP <15 mmHg, e resistenze vascolari polmonari >3 Wood Units. L'IAP comprende condizioni diverse che presentano aspetti clinici simili e un substrato istopatologico sostanzialmente identico, definito come "arteriopatia ipertensiva polmonare". Questo processo patologico intrinseco della microcircolazione polmonare è caratterizzato dalla proliferazione ostruttiva della cellule della parete vascolare che determina una progressiva riduzione di calibro dei vasi polmonari di resistenza^{xiv}. Ciò provoca un progressivo aumento delle RAP che determina sovraccarico di pressione del ventricolo destro, con conseguenti ipertrofia, dilatazione, scompenso ventricolare destro ed infine morte.

2.2 Ipertensione arteriosa polmonare

2.2.1 Anatomia patologica, patobiologia e fisiopatologia

Nei pazienti affetti da IAP le alterazioni istopatologiche interessano prevalentemente le arterie polmonari distali (<500 µm di diametro). Sono caratterizzate da ipertrofia della tonaca media, lesioni proliferative intimali (concentriche ed eccentriche) e fibrosi della tonaca intima, inspessimento della tonaca avventizia con moderati infiltrati infiammatori perivascolari, lesioni endoluminali complesse (plessiformi) e lesioni trombotiche. L'esatto processo che innesca lo sviluppo delle alterazioni istopatologiche della IAP è ancora sconosciuto, anche se si ritiene che la patogenesi sia multifattoriale e che coinvolga numerose vie metaboliche e diversi tipi cellulari.

L'aumento delle RAP è legato a diversi fattori quali la vasocostrizione, l'infiammazione e la trombosi oltre al rimodellamento obliterativo della parete vascolare polmonare.

L'eccessiva vasocostrizione è stata correlata sia all'alterata funzione/espressione dei canali del potassio nelle cellule muscolari lisce vascolari, sia alla disfunzione endoteliale. Quest'ultima comporta una produzione cronicamente insufficiente di fattori vasodilatatori e antiproliferativi, come ossido nitrico (NO) e prostaciclina; determina inoltre un aumento della sintesi di fattori vasocostrittori e mitogeni, quali trombossano A2 ed endotelina-1. Inoltre, nei pazienti affetti da IAP sono stati documentati

ridotti livelli plasmatici di altri fattori vasodilatatori e antiproliferativi, come il peptide intestinale vasoattivo. Queste alterazioni, influenzando la funzione antiproliferativa, sono responsabili anche del rimodellamento strutturale della parete vasale, con lesioni in senso ostruttivo che coinvolgono numerosi tipi cellulari, come le cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce ed i fibroblasti. Inoltre, nella tonaca avventizia si osserva un' aumentata produzione di matrice extracellulare. Anche le cellule dell' infiammazione e le piastrine, attraverso la via metabolica della serotonina, sembrano svolgere un ruolo significativo nella patogenesi della malattia. Infine, nei pazienti con IAP è stata documentata una diatesi pro trombotica e sono state osservate lesioni trombotiche endoluminali, sia a livello delle arterie polmonari distali di piccolo calibro, sia nelle arterie polmonari prossimali di tipo elastico.

L' IAP può presentarsi in contesti diversi, in funzione delle condizioni cliniche associate.

L' IAP idiopatica (IAPI) rappresenta una patologia sporadica, senza una storia familiare e senza evidenza di fattori scatenanti. In circa l' 11-40% dei pazienti con IAPI tuttavia è presente una mutazione genetica; in questo caso, così come nella piccola quota di pazienti (10% circa) in cui l' IAP si verifica in un contesto familiare si parla di IAP ereditaria (H-IAP). Nell' 80% delle famiglie che presentano casi multipli di ipertensione polmonare è possibile ritrovare mutazioni della linea germinale del gene del Bone Morphogenetic Protein Receptor type 2 (BMP2). Il gene codifica per il recettore di tipo 2 di un complesso che ha come ligandi i polipeptidi della famiglia dei Tumor Growth Factor (TGF β); essi svolgono numerose funzioni biologiche, tra cui il controllo della proliferazione cellulare^{xv}. Inoltre il 5% dei pazienti presenta mutazioni differenti, a carico di geni che codificano per altre componenti della super famiglia delle TGF β ; infine nel 20% dei casi circa di H-IAP non sono state identificate mutazioni nei geni che attualmente potrebbero associarsi a malattia.

Sono stati individuati, inoltre, numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di IAP.

Le condizioni cliniche che hanno una correlazione certa con il possibile sviluppo di IAP sono quelle elencate nella *Tabella 3*:

- IAP legata all' assunzione di farmaci o tossine: un discreto numero di

farmaci o tossine sono stati considerati fattori di rischio per lo sviluppo di IAP e sono stati classificati in base al grado di evidenza del loro potenziale ruolo causale come certi, probabili, possibili o improbabili (Tabella 4). L'associazione tra fattore di rischio e IAP è ritenuta certa in caso di epidemia (come quella successiva all'assunzione di alcuni anoressizzanti orali, negli anni '60), oppure qualora la correlazione tra farmaco/tossina e IAP sia stata documentata in ampi studi epidemiologici. L'associazione è definita probabile se documentata in uno studio caso-controllo monocentrico oppure in molteplici statistiche. Un'associazione possibile può essere sospettata per i farmaci che presentano meccanismo d'azione simile a quelli inclusi nella categoria certa o probabile, ma che non sono ancora stati studiati. Infine l'associazione è definita improbabile se un fattore di rischio sospetto è stato valutato in studi epidemiologici che non hanno dimostrato correlazione tra esso e la IAP¹⁴. Negli ultimi anni sono stati identificati diversi nuovi agenti come possibili fattori di rischio dello sviluppo di IAP. La raccolta di un'anamnesi dettagliata che includa ogni tipo di esposizione a farmaci e tossine, nonché lo sviluppo di registri sull'IAP potrà fornirci la possibilità di incrementare i dati e le evidenze a tale proposito.

Tabella 4: Classificazione aggiornata dell'ipertensione arteriosa polmonare legata all'assunzione di farmaci o tossine			
Associazione certa	Associazione probabile	Associazione possibile	Associazione improbabile
Aminorex Fenfluramina Dexfenfluramina Olio di colza tossico Benfluorex SSRI*	Amfetmine Meta-amfetamine Triptofano Desatinib	Cocaina Fenilpropanolamina Erba di S. Giovanni Agenti chemioterapici Interferone α e β Farmaci amfetamino-simili	Contraccettivi orali Estrogeni Fumo di sigaretta

Tabella 4. * SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. Essi hanno dimostrato l'associazione con lo sviluppo di ipertensione polmonare persistente nel neonato in donne che assumevano SSRI durante la gravidanza (specialmente nelle prime 20 settimane di gestazione).

- IAP associata a malattie del tessuto connettivo (IAP-CTD): la prevalenza dell'IAP è attestata con certezza solo nella sclerodermia dove si sviluppa nel 7-12% dei pazienti^{vi,xvii}. La prognosi dei pazienti con IAP associata a sclerodermia resta tuttavia severa e peggiore se comparata agli altri sottogruppi di IAP; la mortalità a 1 anno nei pazienti con IAPI è circa del 15%^{xviii}, mentre nei pazienti con IAP associata alla sclerodermia è intorno al 30%^{xix}. In quest'ottica recenti dati mostrano che una diagnosi e una strategia terapeutica precoce nei pazienti con IAP associata a sclerodermia potrebbero migliorare la prognosi^{xx}.
- IAP associata a infezione da HIV (HIV-IAP): la prevalenza dell'HIV-IAP è rimasta stabile nell'ultima decade ed è pari a circa lo 0.5%. Prima dell'avvento della terapia antiretrovirale e delle terapie specifiche per l'ipertensione polmonare la prognosi era estremamente infausta con una mortalità del 50% a 1 anno^{xxi}; attualmente unendo la terapia antiretrovirale ai farmaci specifici per l'ipertensione polmonare la prognosi è decisamente migliorata con una sopravvivenza a 5 anni pari a più del 70%^{xxii}.
- IAP porto-polmonare (PO-IAP): colpisce i pazienti con ipertensione portale con una prevalenza del 2-6% e in maniera indipendente dalla gravità della patologia epatica. Quest'ultima, insieme con l'adattamento cardiaco, influenza in modo importante invece la prognosi dei pazienti

con PO-IAP^{xxiii}, rendendo giustizia della grande differenza dei risultati provenienti da registri diversi che hanno incluso pazienti con differente grado di compromissione epatica.

- IAP associata a cardiopatie congenite (IAP-CHD): si tratta di una categoria a prevalenza crescente dato il sempre maggiore numero di bambini con cardiopatie congenite che raggiungono l'età adulta. Attualmente si stima che circa il 10% dei pazienti con cardiopatie congenite possa sviluppare IAP^{xxiv} con un maggior rischio nei pazienti con fenotipo clinico caratterizzato da un sovraccarico di volume e pressione (es. ampi difetti interventricolari o shunts arteriosi) rispetto ai pazienti con solo sovraccarico di volume (es. shunts atriali). Attualmente vi è una sottoclassificazione dei pazienti con IAP-CHD che permette l'importante distinzione fra pazienti con sindrome di Eisenmenger (categoria la cui prevalenza andrà verosimilmente riducendosi), pazienti con IAP associata a shunt sistemico-polmonare, correggibile o meno; pazienti con IAP e contestuale cardiopatia congenita (difetti di piccole dimensioni); IAP post intervento di correzione chirurgica del difetto (categoria la cui prevalenza andrà verosimilmente crescendo).
- IAP associata a schistosomiasi: attualmente tale gruppo potrebbe rappresentare la categoria con maggiore prevalenza in tutto il mondo, data l'alta diffusione della schistosomiasi che colpisce più di 200 milioni di persone, di cui un 10% con coinvolgimento epatosplenico^{xxv}. L'IAP si sviluppa nel 5% di questo sottogruppo con un profilo emodinamico simile a quello della PO-IAP e con una mortalità che può raggiungere il 15% a 3 anni^{xxvi}.

Il profilo emodinamico e la prognosi dei pazienti con IAP sono strettamente dipendenti 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 postcarico¹³. Infatti, la principale causa di morte nei pazienti con IAP severa è la disfunzione ventricolare destra causata dall'“afterload mismatch” (incremento del postcarico non compensato dal rimodellamento del Vdx) e/o dall'esaurimento dei meccanismi di compenso del miocardio ventricolare.

L'importanza prognostica della progressione dello scompenso cardiaco destro è testimoniata dal fatto che i tre principali indicatori della funzione di pompa del ventricolo destro, quali la pressione atriale destra (PADx), la PAP e l'indice cardiaco (IC), sono fattori predittivi di mortalità per i pazienti con IAPI^{xxvii}.

In realtà, oltre al ventricolo destro anche il ventricolo sinistro subisce alterazioni morfologiche, strutturali e funzionali dovute al cronico aumento dei valori di pressione nella circolazione polmonare. Le alterazioni strutturali delle sezioni di destra comprendono: ipertrofia e dilatazione del ventricolo, dilatazione dell'atrio e insufficienza tricuspide funzionale causata dalla dilatazione dell'anulus e dalla distorsione dell'apparato sottovalvolare. Anche il ventricolo sinistro, a causa della contiguità anatomica e dell'interdipendenza ventricolare, va incontro ad alterazioni strutturali, quali la riduzione del volume e la distorsione ventricolare; ciò deriva da un ridotto riempimento diastolico (legato a sua volta alla ridotta gittata del ventricolo destro) e dal dislocamento del setto interventricolare (correlato al gradiente pressorio sisto-diastolico attraverso il setto). La conseguente disfunzione diastolica del ventricolo sinistro provoca una riduzione della portata sistemica e della pressione arteriosa sistemica (PAS) a riposo e impedisce l'adeguato incremento delle stesse durante l'esercizio fisico. La riduzione della PAS, inoltre, associata all'aumento di pressione diastolica ed intramiocardica del ventricolo destro, genera una diminuzione del gradiente pressorio di perfusione coronarica (PAS media – pressione telediastolica del ventricolo destro). La conseguente sofferenza ischemica può favorire ulteriormente la progressiva disfunzione delle sezioni destre del cuore^{xxviii}. Uno dei fattori che favoriscono lo sviluppo di scompenso cardiaco in presenza di sovraccarico di pressione del ventricolo destro è rappresentato infatti dalla depressione della contrattilità miocardica. I meccanismi alla base di questo sono molteplici e comprendono: ischemia delle pareti ventricolari, alterato metabolismo adrenergico dei miociti^{xxix}, modificazioni dell'espressione genica delle proteine del sarcomero^{xxx} e attivazione del sistema renina-angiotensina miocardico^{xxxi}.

Nelle fasi iniziali della malattia, il ventricolo destro contrasta il sovraccarico di pressione grazie allo sviluppo di ipertrofia e dilatazione. Con il passare del tempo, tuttavia, la progressione della vasculopatia ipertensiva polmonare supera le capacità di adattamento cardiaco, con conseguente comparsa di

sintomi e segni clinici di disfunzione ventricolare destra. I meccanismi che influenzano le capacità di rimodellamento del ventricolo sono in parte sconosciuti: possono includere la variabilità costituzionale individuale ed il fattore temporale, cioè l'epoca di insorgenza e la rapidità di progressione dell'aumento del postcarico.

Tra i fattori costituzionali, è stato documentato che specifici determinanti genici possono influenzare le modificazioni compensatorie del ventricolo destro³²: alcuni polimorfismi specifici del gene che codifica per l'ACE (enzima di conversione dell'angiotensina) sono stati correlati, infatti, ad una diversa velocità di progressione verso lo scompenso cardiaco destro. L'influenza del fattore temporale può essere compresa tenendo in considerazione l'adattamento emodinamico tipico di alcune categorie di IAP, ovvero delle forme associate a cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare. In questi pazienti il ventricolo destro è "allenato" a sostenere un postcarico aumentato rispetto alla norma fin da prima della nascita, garantendo un equilibrio emodinamico che può persistere anche per alcune decadi (come si osserva nella sindrome di Eisenmenger). In contrasto, nella maggior parte dei pazienti che sviluppano la malattia in età adulta (come accade nella maggior parte delle forme di IAP associata o di IAP-I), l'ipertrofia compensatoria risulta meno efficace e l'equilibrio emodinamico va più velocemente incontro a deterioramento²⁹.

L'evoluzione del profilo emodinamico dei pazienti affetti da IAP si esprime, dal punto di vista clinico, nel susseguirsi di 3 fasi (*Figura 1*). La prima fase, asintomatica (preclinica), è caratterizzata dall'aumento progressivo delle RAP con relativo adattamento compensatorio del ventricolo destro: tale condizione permette di mantenere un'adeguata portata cardiaca a riposo e per sforzi di lieve/moderata entità (per sforzi di intensità elevata possono invece già manifestarsi sintomi specifici, come episodi sincopali). La seconda fase viene definita sintomatica (clinica) ed è caratterizzata da una riduzione della portata cardiaca a riposo o durante sforzi lievi/moderati a causa dell'iniziale esaurimento dei meccanismi di compenso del ventricolo destro. La terza fase, infine, è quella dello scompenso (terminale): il ventricolo destro non è più in grado di garantire una sufficiente PC a riposo, compaiono i segni e i sintomi di scompenso cardiaco congestizio e di ipoperfusione periferica.

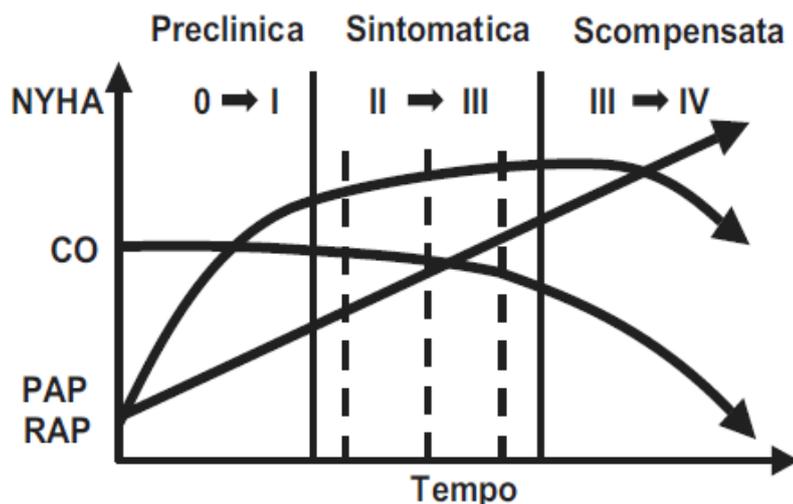


Figura 1. Schema della possibile evoluzione funzionale ed emodinamica dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare. CO = portata cardiaca; PAP = pressione arteriosa polmonare; RAP = resistenze arteriose polmonari.

2.2.2 Epidemiologia e presentazione clinica

Negli ultimi anni i registri sui pazienti con l'ipertensione arteriosa polmonare sono stati utili per la caratterizzazione della presentazione clinica e della storia naturale della malattia e hanno posto le basi per la valutazione prognostica. Sin dai primi registri nel 1980, sono state raccolte importanti informazioni sui fattori demografici, sul trattamento e sulla sopravvivenza dei pazienti con IAP, che hanno permesso il confronto tra sottogruppi di pazienti e tra le diverse strategie di trattamento evolute nel tempo. Da un punto di vista metodologico nei registri sono stati definiti prevalenti i pazienti che hanno già ricevuto da tempo una diagnosi di ipertensione polmonare al momento dell'inserimento nello studio o nel registro; i pazienti incidenti invece sono quelli che hanno appena ricevuto una diagnosi di ipertensione polmonare al momento dell'inserimento nello studio o nel registro.

Questo è molto importante nella valutazione della sopravvivenza nei registri per cercare di evitare bias derivanti da un errato calcolo dell'intervallo di sopravvivenza. Un altro possibile problema dei registri deriva dalla presenza di dati mancanti, spesso presente data l'assenza di omogeneità assoluta nella valutazione dei pazienti; eliminare i pazienti con dati mancanti può portare a importanti bias, anche maggiori sui dati di outcome.

I dati derivati dagli 11 registri maggiori sull'ipertensione polmonare prodotti negli ultimi 30 anni hanno documentato una prevalenza minima di IAP pari a

15-50 casi per milione di abitanti, con una stima di incidenza di IAP pari a 2.4 casi per milioni di abitanti/anno.

Recentemente sono stati documentati importanti cambiamenti nel fenotipo dei pazienti con IAP rispetto alle decadi precedenti, riguardanti età, sesso, comorbidità e sopravvivenza dei pazienti^{xxxii,xxxiii,xxxiv}. Infatti nonostante l'età media dei pazienti con IAP nel primo registro creato nel 1981 (registro NIH) fosse pari a circa 36 anni, l'IAP è attualmente diagnosticata più frequentemente in pazienti più anziani, con un'età media alla diagnosi di 50 anni negli ultimi registri. Inoltre anche la predominanza femminile è abbastanza variabile e può non essere una costante nei pazienti più anziani^{xxxv}; anche la sopravvivenza sembra essere migliorata nel tempo. La spiegazione è controversa e non si capisce se queste variazioni possano essere riconducibili a un cambiamento della patologia o alla presenza di bias che influenzano i risultati dei registri. Una possibile spiegazione potrebbe derivare dalla presenza di maggiore consapevolezza nel campo dell'IAP e di maggiori possibilità terapeutiche, anche se non può essere esclusa l'influenza di misclassificazioni dei pazienti con IAP, in particolare con IP post-capillare dovuta a scompenso ventricolare sinistro con frazione di eiezione conservata.

Un'altra funzione molto importante dei registri è stata l'individuazione di fattori prognostici, con un'incredibile grado di omologia nei risultati evidenziati dai diversi registri. I dati prognostici includono dati demografici, di eziologia dell'IP, dati funzionali, di laboratorio, di imaging ed emodinamici. L'individuazione di fattori prognostici è risultata molto importante per identificare degli obiettivi terapeutici predefiniti su cui basare il tipo di strategia terapeutica più opportuna.

I sintomi di presentazione della IAP sono aspecifici e comprendono dispnea, affaticamento, astenia, angina, sincopi e tensioni addominali; ciò spiega perché, nonostante l'aumentata consapevolezza su questa patologia, i dati derivanti dai registri mostrino un ritardo considerevole tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi di IAP. Sebbene una diagnosi precoce sia estremamente importante, un programma di screening può essere progettato solo per popolazioni ad elevato rischio, come i pazienti con sclerosi sistemica.

2.2.3 Algoritmo di trattamento nell'ipertensione arteriosa polmonare

L'attuale algoritmo di trattamento proposto nei pazienti con IAP può essere diviso in 3 momenti principali:

1. Misure generali: indicazioni alla riabilitazione, all'esercizio fisico effettuato nei limiti imposti dalla malattia, al supporto psicosociale, nonché indicazioni sulle vaccinazioni e sui rischi della gravidanza e sulle misure contraccettive da porre in atto. In questa area viene sottolineata anche l'importanza di riferire i pazienti ai centri esperti e di effettuare diagnosi mediante cateterismo cardiaco destro con iniziale test di vasoreattività acuta nei pazienti con sospetta IAPI, per valutare eventuale risposta alla terapia con calcio-antagonisti. Infine è importante anche l'indicazione a terapie farmacologiche di supporto, non specifiche, come diuretici, anticoagulanti orali, ossigenoterapia e digitale nei casi indicati.
2. Terapia specifica iniziale: in questa area vengono inclusi tutti gli agenti farmacologici specifici per l'IAP, nonché il loro grado di raccomandazione e livello di evidenza anche a seconda della classe funzionale di presentazione
3. Valutazione della risposta clinica alla terapia ed eventuale terapia di combinazione in caso di inadeguata risposta. Se, nonostante terapia medica ottimale, non si raggiungono gli obiettivi terapeutici in questa fase devono essere considerate anche procedure invasive come la settostomia atriale o il trapianto di polmone.

Attualmente vi sono 10 principi attivi disponibili per il trattamento specifico dell'ipertensione polmonare, che agiscono su tre vie di segnalazione molecolare diversa, tutte implicate nella patogenesi dell'IAP: la via dell'endotelina, la via dell'ossido nitrico e quella della prostaciclina.

L'azione farmacologica sulla via dell'endotelina si basa sulla dimostrazione di un'eccessiva attivazione della stessa, con incremento in particolare dei livelli di endotelina-1 (ET-1) nel plasma e nei polmoni dei pazienti con IAP^{xxxvi}. Nonostante non sia chiaro se gli elevati livelli di ET-1 rappresentino una causa o una conseguenza della vasculopatia polmonare^{xxxvii}, l'incremento della sua attivazione nei pazienti affetti ha costituito un razionale sufficiente alla creazione e all'utilizzo di antagonisti recettoriali dell'ET-1 (ERA). L'ET-1 esercita un effetto di vasocostrizione e proliferazione cellulare legandosi a due

distinte isoforme di recettori nelle cellule muscolari lisce vascolari, i recettori dell'endotelina A e B (ET_A e ET_B). I recettori ET_B sono presenti anche nelle cellule endoteliali e la loro attivazione in tale sede porta al rilascio di agenti che controbilanciano l'effetto dell'endotelina, con azione antiproliferativa e vasodilatatoria come la prostaciclina e l'ossido nitrico (NO). Nonostante la differenza fra le attività mediate dalle due isoforme di recettori non è stata documentata una reale diversità fra l'efficacia dei farmaci che agiscono come inibitori non selettivi di ET_A e ET_B e i farmaci che sviluppano legame selettivo con i recettori ET_A.

- *Bosentan*: il bosentan è un farmaco attivo per via orale, che agisce come antagonista non selettivo dei recettori dell'ET-1 (ET_A ed ET_B) e costituisce la prima molecola sintetizzata di questa classe. È stato valutato nell'IAP (idiopatica, associata a malattie del tessuto connettivo e alla sindrome di Eisenmenger) in 5 studi clinici randomizzati (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 e EARLY), che ne hanno documentato l'efficacia su capacità di esercizio, classe funzionale, parametri emodinamici, variabili ecocardiografiche e sul tempo prima del deterioramento clinico^{xxxviii,xxxix,xi,xli,xlii}. Un aumento degli enzimi di citonecrosi epatica (aminotransferasi) si riscontra nel 10% dei casi: si tratta di un effetto dose-dipendente e completamente reversibile dopo riduzione o interruzione del trattamento. Probabilmente la causa risiede in un meccanismo di competizione dose-dipendente tra farmaco e suoi metaboliti con l'escrezione dei sali biliari, con conseguente accumulo degli stessi all'interno del fegato e danno epatopatico. Per la presenza di questo tipo di effetti collaterali l'uso di bosentan richiede monitoraggio mensile degli enzimi di funzionalità epatica.
- *Ambrisentan*: l'ambrisentan è un farmaco attivo per via orale, antagonista selettivo dei recettori ET_A, valutato in uno studio pilota^{xliii} e in 2 grandi studi clinici randomizzati (ARIES-1 e -2) che ne hanno dimostrato l'efficacia sui sintomi, sulla capacità di esercizio, sulle variabili emodinamiche e sul tempo prima del deterioramento clinico in pazienti con IAP (IAP-I, IAP-CTD, IAP-HIV)^{xliiv}, in classe funzionale WHO II e III. L'incidenza di aumento delle transaminasi epatiche è bassa e pari al 0,8-3%, mentre l'effetto indesiderato più frequente è

stata la comparsa di edemi periferici. L'ambrisentan è approvato nei pazienti con IAP.

- *Macitentan*: si tratta di un farmaco che agisce non selettivamente sui recettori dell'ET-1 (ET_A ed ET_B) che è stato sviluppato partendo dalla struttura del Bosentan, da cui è stata ottenuta una molecola caratterizzata da un legame prolungato con i recettori e da una maggiore penetrazione tissutale. Nello studio clinico randomizzato SERAPHIN è stata valutata l'efficacia a lungo termine del macitentan al dosaggio di 3mg o di 10 mg, in una popolazione di 742 pazienti con IAP, per una durata media di 100 settimane. L'endpoint primario è stata la valutazione del tempo occorso dall'inizio del trattamento al primo evento clinico di morbi-mortalità (morte, settostomia atriale, trapianto bi polmonare, inizio del trattamento con prostanoidi, peggioramento dell'ipertensione polmonare). Il Macitentan ha documentato riduzione significativa di questo endpoint di morbi-mortalità e incremento significativo del test dei sei minuti di marcia sia nei pazienti naive da terapia, sia nei pazienti già in terapia per l'ipertensione arteriosa polmonare^{xlv}. Il trattamento con Macitentan non ha provocato nessun effetto di tossicità epatica; l'effetto indesiderato più frequente sembra essere un calo dell'emoglobina, che ha raggiunto livelli ≤ 8 g/dL nel 4.3% dei pazienti in terapia con 10 mg/die.

Un'altra via di segnalazione coinvolta nella patogenesi dell'IAP è quella che vede come protagonista l'ossido nitrico (NO), che utilizza come trasduttori del segnale la guanilato ciclasi solubile (sGC) e il GMP ciclico (GMPc), mediando un effetto finale di vasodilatazione e inibizione della proliferazione cellulare. Questo ha costituito il razionale per la creazione e l'utilizzo di farmaci che aumentano i livelli di GMPc, agendo come inibitori della fosfodiesterasi tipo 5, il principale enzima preposto alla degradazione del GMPc stesso; a tale classe appartengono il Sildenafil e il Tadalafil. Gli studi sui farmaci che inibiscono la fosfodiesterasi tipo 5 ne hanno messo, oltre agli effetti di vasodilatazione, anche gli effetti antiproliferativi^{xlvi,xlvii}. E' recente la creazione di un nuovo farmaco, il Riociguat, che agisce come stimolatore diretto della sGC, incrementando la produzione del GMPc; questa molecola avrebbe il vantaggio di essere potenzialmente efficace anche in condizioni di deplezione dei livelli endogeni di NO.

- *Sildenafil*: il sildenafil è un potente inibitore selettivo della fosfodiesterasi tipo 5, attivo per via orale. Cinque trials clinici randomizzati nei pazienti con IAP hanno evidenziato i risultati favorevoli del Sildenafil sulla capacità di esercizio, sui sintomi e sulle variabili emodinamiche^{xlvi, xlvii, xlviii, xlix, l, li}. Lo studio PACES ha valutato gli effetti dell'aggiunta del sildenafil a una terapia con epoprostenolo documentando a 12 settimane un incremento significativo del test dei sei minuti di marcia e del tempo intercorso al primo evento di deterioramento clinico con la terapia di combinazione^{lii}. La maggior parte degli effetti collaterali del sildenafil sono lievi/moderati e sono correlati principalmente alla vasodilatazione, come cefalea, flushing o epistassi.
- *Tadalafil*: il tadalafil è un inibitore selettivo della fosfodiesterasi tipo 5, attivo per via orale in monosomministrazione giornaliera. Lo studio clinico randomizzato PHIRST effettuato su 406 pazienti di cui il 53% già in terapia con bosentan, ha dimostrato gli effetti favorevoli sulla capacità di esercizio, sui sintomi, sulle variabili emodinamiche e sul tempo al primo evento di deterioramento clinico del tadalafil alla posologia da 40 mg^{liii}. Il profilo di effetti collaterali è simile a quello del sildenafil. Il tadalafil è approvato per l'IAP.
- *Vardenafil*: il vardenafil è un inibitore della fosfodiesterasi tipo 5 attivo per via orale in duplice somministrazione giornaliera. È stato valutato nello studio clinico randomizzato EVALUATION in 66 pazienti naive da terapia con documentazione di efficacia della posologia da 5 mg b.i.d. su capacità di esercizio, emodinamica, e tempo al primo evento di deterioramento clinico^{liiv}. Gli effetti collaterali sono risultati simili a quelli del sildenafil. Attualmente il vardenafil non è approvato per il trattamento dei pazienti con IAP.
- *Riociguat*: il riociguat è un farmaco recentemente introdotto, che agisce sulla via dell'NO in due modi: sia in sinergia con l'NO endogeno, sia stimolando direttamente la guanilato ciclasi solubile (sGC) indipendentemente dalla disponibilità di NO. È stato valutato nello studio clinico randomizzato PATENT, che ha arruolato 442 pazienti con IAP (di cui il 50% già in terapia con ERA o prostaciclina) trattati con riociguat al dosaggio di 2.5 mg in triplice somministrazione

giornaliera, con un tempo di valutazione medio pari a 12 settimane^{lv}. Lo studio ha documentato risultati favorevoli della terapia con riociguat sulla capacità di esercizio, sulle variabili emodinamiche, sulla classe funzionale e sul tempo al primo evento di deterioramento clinico; l'incremento della distanza percorsa al test dei sei minuti di marcia è stato mantenuto anche nei pazienti già in terapia specifica per l'ipertensione polmonare. La combinazione fra riociguat e sildenafil è stata valutata nello studio PATENT-plus ed è attualmente formalmente controindicata per l'elevato numero di effetti collaterali associati a tale strategia, in particolare guidati da un alto tasso di sincopi^{lvi}.

La terza via che costituisce un obiettivo della terapia nei pazienti con IAP è quella della prostaciclina. Essa è prodotta soprattutto dalle cellule endoteliali e induce una potente vasodilatazione di tutti i distretti vascolari; è inoltre un potente inibitore endogeno dell'aggregazione piastrinica, e presenta anche azione citoprotettiva e antiproliferativa^{lvii}. Nei pazienti con IAP è stata documentata una disregolazione della via metabolica della prostaciclina, come dimostrato dalla ridotta espressione della prostaciclina sintetasi nelle cellule endoteliali polmonari e dalla diminuzione dei livelli di metaboliti urinari della prostaciclina^{lviii,lix}. Questo ha costituito la base per l'utilizzo di analoghi stabili della prostaciclina nei pazienti con IAP.

- *Epoprostenolo*: l'epoprostenolo è una prostaciclina di sintesi con breve emivita (3-5 minuti), stabile a temperatura ambiente per una durata massima di 8 ore, con conseguente necessità di raffreddamento, e somministrazione continua attraverso una pompa di infusione e un catetere centrale tunnelizzato. L'efficacia della somministrazione endovenosa continua dell'epoprostenolo è stata testata in 3 studi clinici, non in cieco, effettuati su pazienti con IAPI e con IAP-CTD^{lx,lxi,lxii}. In questi studi l'epoprostenolo ha documentato un miglioramento dei sintomi, della capacità di esercizio e delle variabili emodinamiche e si tratta dell'unica terapia che ha dimostrato una riduzione della mortalità nei pazienti con IAPI⁶¹. Una meta-analisi che ha analizzato tutti e 3 gli studi ha documentato una riduzione estremamente significativa della mortalità (pari circa al 70%) mediata dalla terapia con epoprostenolo; si tratta tuttavia di studi fatti su una popolazione di pazienti estremamente severi, mediamente in classe funzionale WHO FC IV. Gli effetti

collaterali più comuni legati al trattamento cronico con epoprostenolo comprendono flushing, dolore mandibolare e mascellare, diarrea, cefalea, lombalgia, dolore agli arti inferiori ed ai piedi, crampi addominali, nausea e raramente ipotensione. L'incidenza degli effetti collaterali può essere correlata all'aggressività della titolazione della posologia, ma una riduzione della dose è necessaria solo se l'intensità dei sintomi è moderato-severa. Gli eventi avversi collegati al sistema di somministrazione del farmaco sono più gravi e sono correlati al malfunzionamento della pompa, alle infezioni locali, all'ostruzione del catetere fino alla sepsi. L'epoprostenolo e.v. è approvato nei pazienti con IAP; attualmente è presente anche una forma termostabile di epoprostenolo .

- *Treprostinil*: il treprostinil è un analogo dell'epoprostenolo, con stabilità chimica sufficiente per permetterne il mantenimento a temperatura ambiente in soluzione fisiologica. Queste caratteristiche permettono una sua somministrazione endovenosa, ma anche sottocutanea, attraverso pompe di micro-infusione e piccoli cateteri sottocutanei. L'effetto della somministrazione sottocutanea continua di treprostinil nei pazienti con IAP è stato valutato in uno studio clinico randomizzato che ne ha documentato l'efficacia nel miglioramento della capacità di esercizio, dell'emodinamica e dei sintomi^{lxiii}. Il più comune effetto collaterale del treprostinil consiste nel dolore in corrispondenza del sito di infusione che porta all'interruzione del trattamento nell'8% dei casi e limita gli aumenti della dose in una quota addizionale di pazienti. Il treprostinil sottocutaneo è approvato per il trattamento dell'IAP, mentre il treprostinil endovena è approvato negli Stati Uniti e in Europa solo nei pazienti che non riescono a tollerare la somministrazione di treprostinil sottocute.
- *Beraprost*: il beraprost è l'unico analogo della prostaciclina attivo per via orale, chimicamente stabile. L'efficacia del beraprost è stato valutata in 2 studi clinici randomizzati controllati, che hanno mostrato un aumento della capacità di esercizio mediato dal farmaco, che purtroppo persiste solo per 3-6 mesi; non sono stati documentati miglioramenti emodinamici^{lxiv,lxv}.

- *Iloprost*: l'iloprost è un analogo della prostaciclina chimicamente stabile, disponibile per la somministrazione endovenosa, orale e inalatoria attraverso aerosol. L'iloprost inalatorio è stato valutato in uno studio clinico randomizzato (AIR) nel quale inalazioni ripetute di iloprost (2,5-5 µg, 6-9 volte al giorno, per una dose totale giornaliera di 30 µg al giorno) sono state confrontate con inalazioni di placebo, in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare e cuore polmonare cronico trombo embolico^{lxvi}. Lo studio ha mostrato nei pazienti in terapia con iloprost, l'aumento nella capacità di esercizio, il miglioramento dei sintomi, la riduzione delle RAP e la riduzione degli eventi di deterioramento clinico. Due successivi studi clinici, lo studio STEP e lo studio COMBI hanno avuto risultati conflittuali^{lxvii, lxviii}. Complessivamente l'iloprost inalatorio è stato ben tollerato: gli eventi avversi più frequenti sono flushing, dolore alla mandibola e cefalea. La somministrazione continua endovena dell'iloprost appare essere efficace quanto quella dell'epoprostenolo in piccole serie di pazienti con IAP e cuore polmonare cronico tromboembolico^{lxix}.

Come si può vedere dalla sottostante figura (Figura 2), nei pazienti che non rispondono positivamente al test di vasoreattività acuta con NO, che dunque non trarrebbero beneficio da una terapia con calcio antagonisti, è necessario iniziare una prima linea di terapia che può essere differente a seconda della classe funzionale di presentazione del paziente stesso.

Successivamente dopo 3-6 mesi è necessario valutare la risposta al trattamento stesso. In tale senso l'identificazione di obiettivi di trattamento in grado di correlare con la prognosi a lungo termine dei pazienti con IAP è estremamente importante; con la crescita delle conoscenze scientifiche e delle valutazioni a lungo termine è diventato chiaro che non è possibile identificare un singolo parametro di risposta terapeutica, ma che la valutazione contemporanea di diverse variabili ha maggiore correlazione con la prognosi^{lxx}. Nonostante non vi siano risposte definitive in questo campo, attualmente sono considerati obiettivi terapeutici :

- Classe funzionale WHO FC I o II
- Dimensioni e funzione del ventricolo destro all'ecocardiogramma o alla risonanza magnetica cardiaca normali o quasi normali. Sono necessari

ulteriori studi per stabilire valori limite più precisi correlati alla prognosi.

- Normalizzazione della funzione ventricolare destra al cateterismo cardiaco destro (PADx < 8 mmHg; IC > 2.5-3.0 L/min/m²)
- Distanza percorsa al test dei sei minuti di marcia (6MWD) > 380-440 m; questo obiettivo potrebbe non essere sufficientemente aggressivo nei pazienti giovani
- Documentazione al test cardiopolmonare di un consumo di ossigeno al picco dello sforzo >15 ml/min/kg ed un equivalente ventilatorio per l'anidride carbonica minore di 45 L/min/L/min.
- Normali valori di peptide natriuretico tipo B (BNP)

La valutazione di tali obiettivi è fondamentale sia in condizioni basali che nel successivo follow up. In condizioni basali è cruciale per la determinazione della severità della malattia alla presentazione e per decidere la migliore strategia medica iniziale. Le successive valutazioni sono fondamentali per stabilire la risposta al trattamento e sembrano essere maggiormente correlabili alla prognosi rispetto all'analisi basale.

Lo studio dei principali registri sull'IAP ha permesso la formulazione di punteggi di rischio e di equazioni prognostiche che sono state utili per prevedere la sopravvivenza della popolazione del registro stesso. Tuttavia nessuno di essi è stato al momento studiato o validato come fattore predittivo del raggiungimento degli obiettivi terapeutici; questo sia poiché non si sa come un cambiamento del punteggio di rischio di un singolo individuo possa cambiare la sua prognosi, sia perché alcuni fattori di rischio inclusi nei registri non sono modificabili, anche se la risposta alla terapia è favorevole (fattori demografici come età, sesso, eziologia).

Con questi limiti e premesse, al momento la strategia di trattamento prevede la rivalutazione del paziente dopo alcuni mesi dall'inizio della prima linea di terapia; una valutazione il più possibile multiparametrica delle variabili sopra descritte, inserita nel contesto clinico del paziente, consentirà di stabilire l'adeguatezza della risposta. Questo approccio, basato sul raggiungimento di obiettivi ("goal oriented therapy) ha come differenza fondamentale rispetto ad un approccio meno strutturato il fatto che anche i pazienti che rimangono stabili o presentano un lieve miglioramento con la terapia iniziale, potranno dovere aggiungere una seconda o una terza classe di farmaci se i risultati non

sono soddisfacenti, se l'obiettivo terapeutico non è raggiunto. L'utilizzo di tale strategia, denominata terapia di combinazione sequenziale, è già stato testato in numerose malattie cardiovascolari, mostrando risultati favorevoli, come l'ipertensione arteriosa sistemica e lo scompenso cardiaco; ha inoltre un grosso razionale nella patogenesi dell'IAP, dato il coinvolgimento di almeno 3 diverse vie di segnalazione. Anche l'esperienza raccolta nel campo della terapia di combinazione nell'IAP sta crescendo, grazie ai numerosi trial clinici randomizzati a breve termine che hanno utilizzato almeno in un sottogruppo tale approccio: tali studi hanno però documentato risultati conflittuali. Anche le meta-analisi hanno accresciuto le conoscenze per quanto riguarda questa strategia: una di esse in particolare, recentemente pubblicata, ha incluso 858 pazienti e ha mostrato una riduzione significativa del rischio di deterioramento clinico, della PAPm, della PADx e delle RAP con contestuale incremento significativo del 6MWD mediato dalla terapia di combinazione^{lxxi}. Non sono state documentate differenze in termini di mortalità; di fatto tuttavia l'incidenza di mortalità nei trial clinici randomizzati sull'IAP non è elevata e per raggiungere differenze statisticamente significative su un endpoint così forte sarebbe probabilmente necessario l'arruolamento di migliaia di pazienti. Infine i dati controllati sulla terapia di combinazione sequenziale sono stati ulteriormente incrementati dai più recenti studi^{52,55}, di cui uno a lungo termine⁴⁶. Tutto ciò, insieme all'evidenza, mediata dai registri, di una sua grande diffusione nella pratica clinica, ha costituito il presupposto per il passaggio della terapia di combinazione sequenziale ad una raccomandazione I con livello di evidenza A nei pazienti con IAP che non raggiungono gli obiettivi terapeutici predefiniti con la monoterapia.

Oltre alla terapia di combinazione sequenziale, nuove interessanti evidenze stanno emergendo per quanto riguarda la terapia di combinazione iniziale. Il razionale di questo tipo di strategia deriva dalla prognosi infausta dell'IAP che ricorda quella delle patologie tumorali e dal fatto che i tumori così come le patologie con presentazione critica (ipertensione arteriosa sistemica maligna, scompenso cardiaco severo) non vengono trattate con approccio sequenziale, quanto piuttosto con approccio preventivo di combinazione iniziale. L'esperienza su questo tipo di terapia è limitata: l'unico studio clinico randomizzato pubblicato fino a questo momento è il piccolo studio BREATHE-2 che non ha documentato differenze statisticamente significative

tra il sottogruppo di pazienti trattati con la combinazione iniziale di epoprostenolo e bosentan rispetto ai pazienti trattati con solo epoprostenolo⁴¹. Uno studio più recente ha valutato 23 pazienti trattati con terapia iniziale con bosentan ed epoprostenolo abbinati e confrontati con una popolazione storica di pazienti trattati con solo epoprostenolo^{lxxii}. Lo studio ha documentato una riduzione statisticamente significativa delle RAP nei pazienti in terapia di combinazione; con i limiti del numero molto piccolo di pazienti, questo miglioramento emodinamico non si è tradotto in un miglioramento della sopravvivenza o in un allungamento del tempo libero da trapianto. Infine sta per essere pubblicato un importante studio randomizzato multicentrico, in doppio cieco (AMBITION) che ha confrontato la terapia di combinazione iniziale con Ambrisentan e con Tadalafil rispetto alla monoterapia con ciascuno di questi due farmaci in una popolazione di pazienti incidenti in WHO FC II e III. I risultati preliminari di tale studio mostrano una riduzione estremamente significativa e pari al 50% del tempo libero da eventi clinici (morte, ospedalizzazione per peggioramento dell'IAP e deterioramento clinico) nella popolazione di pazienti in terapia di combinazione iniziale; tale risultato sembrerebbe essere guidato soprattutto dalle ospedalizzazioni. Questi risultati potranno portare a nuovi sviluppi della strategia terapeutica nei pazienti naive da precedente trattamento.

Infine la Figura 2 mostra come, nei pazienti che non rispondono adeguatamente a una duplice o triplice terapia di combinazione, sia necessario considerare la possibilità di opzioni interventistiche come il trapianto di polmone o la settostomia atriale.

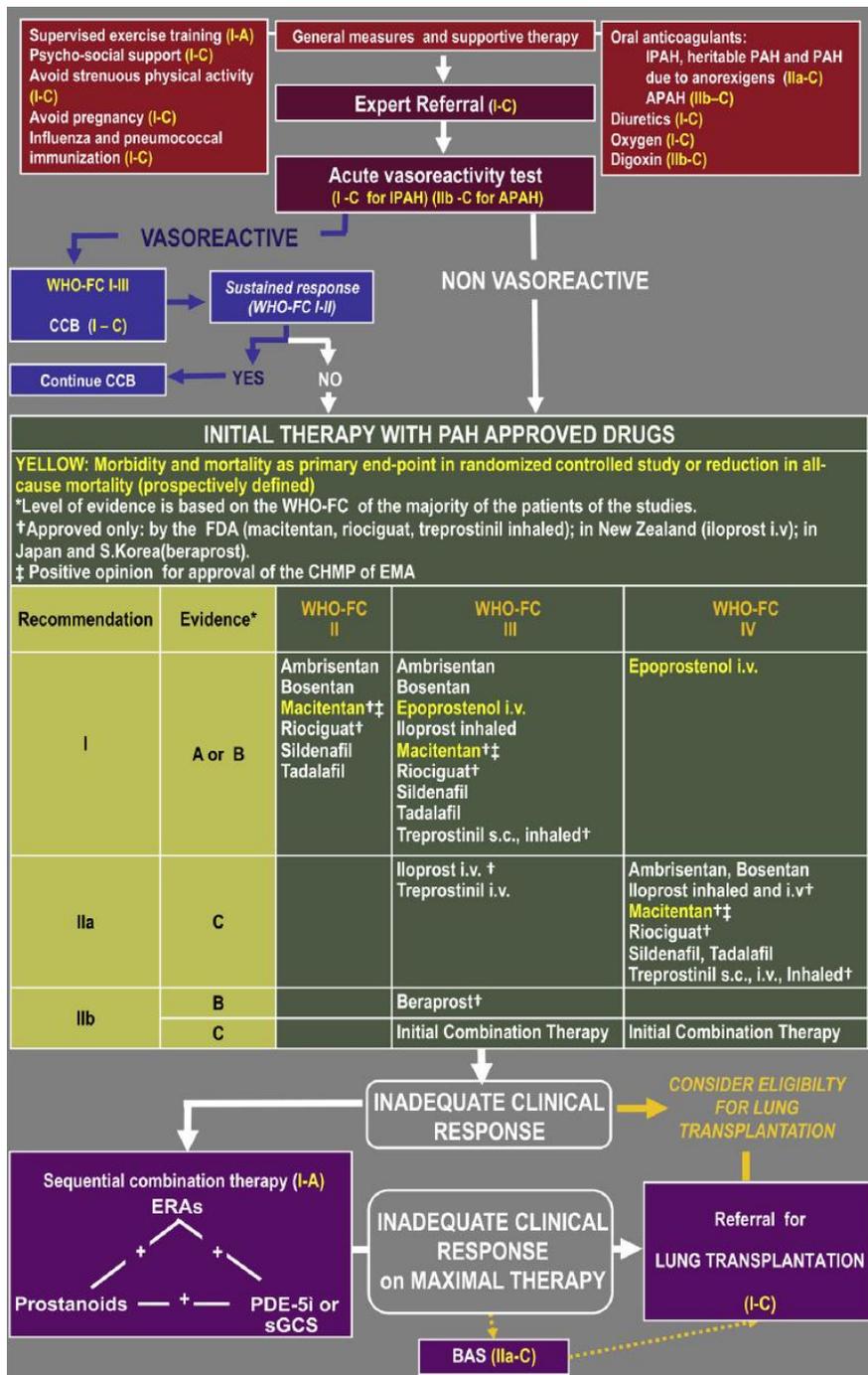


Figura 2. Algoritmo terapeutico basato sulle evidenze, proposto al 5° Simposio Mondiale sull’Ipertensione Polmonare (Nizza 2013)

STUDIO CLINICO

BACKGROUND

L'IAP è una patologia rara caratterizzata da alterazioni della struttura e della funzione del ventricolo destro che appaiono essere i maggiori determinanti della prognosi della malattia. Studi precedenti hanno mostrato come numerose variabili ecocardiografiche, Doppler, funzionali ed emodinamiche siano associate alla sopravvivenza dei pazienti affetti da IAP.

Tuttavia, tali dati sono derivati da piccole casistiche di pazienti affetti da IAP idiopatica in trattamento con la sola terapia medica convenzionale o dall'analisi di piccoli gruppi di pazienti in trattamento con farmaci specifici come l'epoprostenolo in infusione continua o il bosentan per via orale.

Oggi abbiamo a disposizione tre diverse classi di farmaci per il trattamento specifico della vasculopatia ipertensiva polmonare.

Molteplici studi hanno mostrato che l'impiego classi dei farmaci specifici per il trattamento della IAP ha modificato l'outcome di questi pazienti ²⁴. Aumentando il numero e la complessità degli interventi terapeutici è dunque possibile che anche la rilevanza dei fattori prognostici già evidenziati dai lavori disponibili sull'argomento si sia modificata.

SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo del presente studio è stato quello di analizzare i fattori prognostici e la risposta al trattamento nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare.

MATERIALI E METODI

Abbiamo analizzato i dati relativi ai pazienti affetti da IP arruolati prospetticamente nel nostro Registro dal mese dal Gennaio 1999. Abbiamo preso come "cut-off" per l'analisi dei dati il 31 Luglio 2015.

I dati relativi ai pazienti sono stati inseriti in un data base elettronico (<https://cardiologia-bologna.cineca.it>) in maniera prospettica per i pazienti arruolati dopo il mese Gennaio 2009 e in maniera retrospettiva per i pazienti che sono afferiti prima del Gennaio 2009 (utilizzando i dati riportati nella cartella clinica).

I dati demografici includono la data di nascita e il sesso (sono inoltre riportati il luogo di nascita, l'indirizzo di residenza e i recapiti telefonici). I pazienti, nel momento

dell'arruolamento, sono stati classificati nei sottogruppi della classificazione diagnostica in accordo con la classificazione presente nelle Linee Guida ESC-ERS (Tabella 2).

La diagnosi è stata confermata mediante CCDx: la definizione di IAP prevede la documentazione di valori di pressione arteriosa polmonare (PAP) media ≥ 25 mmHg a riposo con una pressione di occlusione polmonare (POP) ≤ 15 mmHg.

In questo studio sono stati valutati solo i pazienti del gruppo 1 (una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di IP pre-capillare in assenza di altre cause di IP pre-capillare, come IP dovuta a patologie polmonari, cuore polmonare cronico tromboembolico o altre patologie rare. IAP comprende condizioni eterogenee che presentano aspetti clinici simili e alterazioni patologiche sostanzialmente identiche a carico della microcircolazione polmonare).

I dati raccolti nel momento dell'arruolamento comprendevano: attribuzione della classe funzionale (CF-OMS), distanza percorsa al test dei sei minuti di marcia (T6m) con attribuzione dell'indice di Borg, ecocardiogramma secondo protocollo, prove di funzionalità respiratoria, CCDx e test di vasoreattività polmonare laddove indicato.

ANALISI STATISTICA E DELLA SOPRAVVIVENZA

L'analisi statistica è stata effettuata mediante il software SPSS (SPSS, Chicago, IL). Le variabili continue sono state indicate come valore medio \pm deviazione standard (DS), con intervalli di confidenza (CI) al 95%. Per tutti i parametri valutati (emodinamici e funzionali) è stata effettuata l'analisi univariata correlata alla sopravvivenza per ogni singolo gruppo di pazienti. Successivamente ci siamo proposti di rileggere l'effetto di ciascuna variabile risultata correlata alla prognosi all'analisi univariata, tenendo conto della potenziale influenza delle altre. A questo scopo tutti i parametri con significatività statistica (definita come $p < 0.05$) sono stati inseriti nel modello dei rischi proporzionali di Cox (metodica Stepwise); è stata considerata significativa una $p < 0.1$. Le stime di sopravvivenza sono state effettuate con le analisi di Kaplan-Meier

Nell'analisi della sopravvivenza è stata considerata la mortalità per ogni causa. I pazienti persi al follow-up sono stati considerati come vivi alla data dell'ultimo contatto; i pazienti sottoposti a trapianto polmonare sono stati considerati come vivi alla data del trapianto. La sopravvivenza dei pazienti di ogni singolo gruppo è stata calcolata a partire dal cateterismo basale effettuato c/o questo Centro.

RISULTATI

Popolazione dello studio nel momento dell'arruolamento: L'età media al momento dell'arruolamento dei pazienti con IAP era di 50 ± 18 anni. Trecentosettanta pazienti (35%) erano affetti da ipertensione arteriosa polmonare idiopatica non responder al test acuto di vasoreattività polmonare (IAP-Nresp); 78 pazienti (8%) erano affetti da ipertensione arteriosa polmonare idiopatica responder al test acuto di vasoreattività polmonare (IAP- resp); 215 pazienti (20%) erano affetti da ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo senza coinvolgimento del parenchima polmonare (IAP-MTC); 203 pazienti (21%) erano affetti da ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt cardiaci congeniti (IAP-CC); 115 pazienti (10%) erano affetti da ipertensione arteriosa polmonare associata a ipertensione portale (IAP-Po); 59 pazienti (6%) erano affetti da ipertensione arteriosa polmonare associata a infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita umana (IAP-HIV).

Nella Tabella 3 sono riportate le principali caratteristiche cliniche (età media nel momento dell'arruolamento; genere), funzionali (classe funzionale-OMS raggruppate in classe I-II e III-IV; t6m) ed emodinamiche dei pazienti suddivisi per gruppo diagnostico.

Tabella 3. Caratteristiche cliniche, funzionali ed emodinamiche in condizioni basali

	IAP-nRes	IAP-MTC	IAP-CC	IAP-Po	IAP-HIV	IAP-Res
Numero Pazienti	370	215	203	115	59	78
Età (anni)	48±19	62±13	41±17	50 ±11	40 ±6	47 ±17
Genere M/F (%)	42/58	12/87	36/64	59/41	51/49	29/71
CF-OMS (%)						
I-II	32%	17%	59%	57%	48%	50%
III-IV	68%	83%	41%	43%	52%	50%
T6m (m)	390 ±134	327 ±119	418 ±113	434 ±116	458 ±119	430 ±133
PAdx (mmHg)	8±5	8 ±5	7 ±4	7 ±5	8 ±4	6 ±3

PAPm (mmHg)	56 ±17	47 ±14	64 ±23	46 ±10	50 ±12	48±12
IC (L/min/m ²)	2.4 ±0.7	2.5 ±0.7	3.0 ±1.5*	3.2 ±0.8	2.8 ±0.7	2.6 ±1.0
RAP (WU)	13.4 ±8.8	10.0±6.3	15 ±11	7.0±4.1	9.7±3.6	10.7±5.0

* IC sistemico

Trattamento: i pazienti sono stati trattati in accordo con le Linee-Guida ESC-ERS utilizzando una strategia finalizzata al raggiungimento di obiettivi prefissati.

Il 31% dei pazienti con IAP-nRes era in terapia specifica con un solo farmaco [49% dei quali con antagonisti dei recettori dell'endotelina (ERA); 26% con inibitori della fosfodiesterasi 5 (PD5-I); 25% con prostanoidi], il 59 % era in terapia di combinazione (58% dei quali in terapia con ERA+PD5-I; 3% con PD5-I+prostanoidi; 6% con ERA+prostanoidi; 33% con ERA+PD5-I+prostanoidi). Il 10% dei pazienti con IAP-nRes non ha ricevuto terapia specifica.

Il 32% dei pazienti con IAP-CC era in terapia specifica con un solo farmaco (50% con ERA; 44% con PD5-I; 6% con prostanoidi); il 43% in terapia di combinazione (70% dei quali con ERA+PD5-I; 1% con ERA+prostanoidi; 1% PD5-I+prostanoidi, 28% ERA+PD5-I+prostanoidi). Il 25% dei pazienti con IAP-CC non ha ricevuto terapia specifica.

Il 38% dei pazienti con IAP-MTC era in terapia specifica con un solo farmaco (50% con ERA; 34% con PD5-I; 16% con prostanoidi); il 52% in terapia di combinazione (il 51% dei quali in terapia con ERA+PD5-I; 7% con PD5-I+prostanoidi; 8% ERA+prostanoidi; 34% ERA+PD5-I+prostanoidi). Il 10% dei pazienti con IAP-MTC non ha ricevuto terapia specifica.

Tutti i pazienti con IAPI-Res erano in terapia con calcio-antagonisti ad alti dosaggi. Il 31%, oltre ai calcio antagonisti assumeva farmaci specifici per l'IAP (di questi pazienti il 42% era in terapia con ERA, il 12% con PD5-I, il 12% con prostanoidi, 26% con la combinazione di ERA+PD5-I, il 4% con la combinazione di PD5-I+prostanoidi, il 4% con la combinazione ERA+PD5-I+prostanoidi)

L'82% dei pazienti con IAP-Po era in terapia specifica con un solo farmaco (10% con ERA; 83% con PD5-I; 7% con prostanoidi); il 14% in terapia di combinazione (il 62% con

ERA+PD5-I; 12% PD5-I+prostanoidi; 6% con ERA+prostanoidi; 18% con ERA+PD5-I+prostanoidi). Il 19% dei pazienti con IAP-Po non ha ricevuto terapia specifica.

Il 77% dei pazienti con IAP-HIV era in terapia specifica con un solo farmaco (10% con ERA; 54% con PD5-I; 12% con prostanoidi); il 23% in terapia di combinazione (il 54% dei quali in terapia con ERA+PD5-I, il 18% con ERA+prostanoidi, 11% PD5-I+prostanoidi, e il 22% con ERA+PD5-I+prostanoidi). Il 20% dei pazienti con IAP-HIV non ha ricevuto terapia specifica.

Sopravvivenza e parametri prognostici: il follow-up medio della popolazione studiata è stato di 88±106 mesi, con un range di osservazione molto ampio.

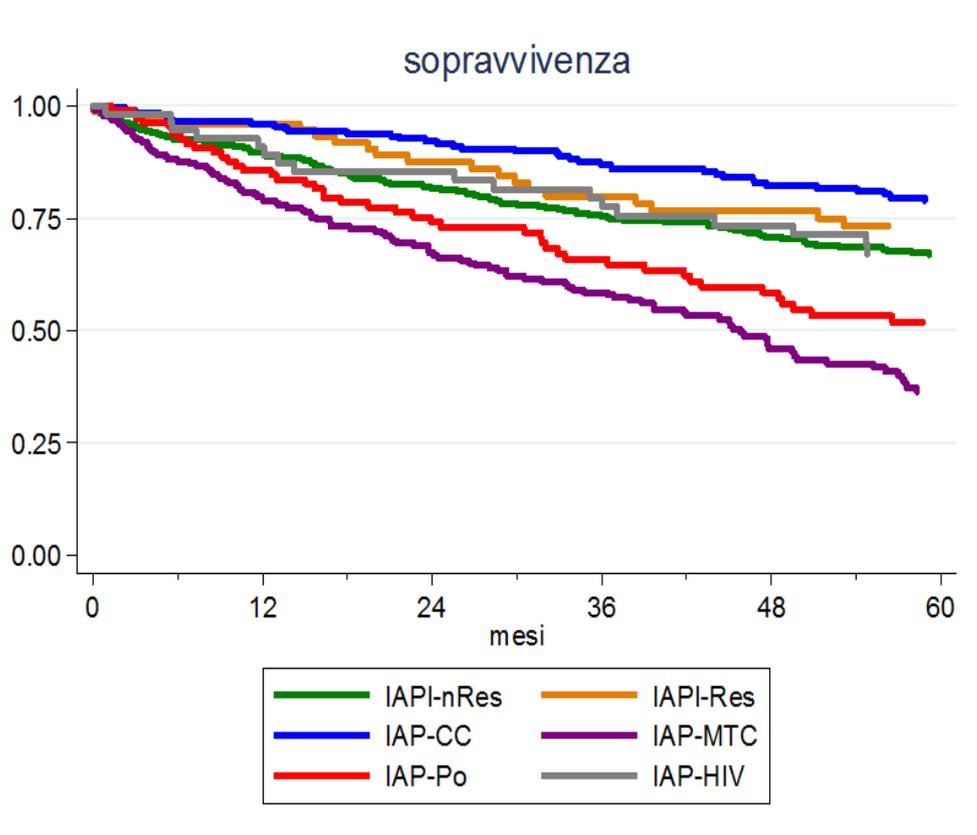
Durante tale periodo di osservazione, sono deceduti 468 pazienti, 37 pazienti sono stati sottoposti a trapianto polmonare.

L'analisi della sopravvivenza per ogni singolo sottogruppo è riportata nella Tabella 4 sottostante.

Tabella 4. *Sopravvivenza a 1, 3, 5 anni nei singoli gruppi*

	IAPI-nRes 370	IAP-MTC 215	IAP-CC 203	IAP-Po 115	IAP-HIV 59	IAPI-Res 78
1 anno	89	79	95	85	90	98
3 anni	75	58	87	66	77	80
5 anni	67	36	79	51	66	73
p vs IAPI-nRes		<0.0001	0.0004	0.0025	0.09	0.0005

Figura 2 . Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier dei gruppo di pazienti con IAP



I risultati della analisi univariata eseguita su ogni singolo gruppo di pazienti per valutare la correlazione tra i principali parametri clinici, emodinamici e di capacità funzionale e la prognosi sono elencati nella tabelle seguenti.

Tabella 5. Analisi univariata secondo il modello dei rischi proporzionali di Cox per IAP-nRes

ANALISI UNIVARIATA IAP-Nresp (n = 370)

Variabile	n	Univariate HR (95% IC)	p value
Sesso (M)	370	1.746 (1.206; 2.528)	0.003
Età (anni)	370	1.019 (1.008; 1.030)	<0.0001
FC-OMS (III/IV)	370	2.457 (1.694; 3.561)	0.003
T6M (metri)	355	0.994 (0.993; 0.996)	<0.0001
PAdx (mmHg)	370	1.081 (1.051; 1.113)	<0.0001
PAPm (mmHg)	370	1.002 (0.993; 1.010)	0.623

IC (L/min/m ²)	370	0.567 (0.447; 0.719)	< 0.001
RAP (UR)	370	1.01 (1.002; 1.033)	0.023

Tabella 7. *Analisi univariata secondo il modello dei rischi proporzionali di Cox per IAP-MTC*

ANALISI UNIVARIATA IAP-MTC (n = 215)

Variabile	n	Univariate HR (95% IC)	p value
Sesso (M)	215	1.393 (0.706; 2.746)	0.338
Età (anni)	215	1.020 (1.006; 1.034)	0.005
FC-OMS (III/IV)	215	3.106 (1.708; 5.650)	<0.0001
T6m (metri)	187	0.995 (0.993; 0.997)	<0.0001
PAdx (mmHg)	215	1.076 (1.043; 1.111)	<0.0001
PAPm (mmHg)	215	1.012 (1.002; 1.023)	0.0019
IC (L/min/m ²)	215	0.384 (0.282; 0.254)	<0.0001
RAP (UR)	215	1.050 (1.030; 1.071)	< 0.0001

Tabella 8. *Analisi univariata secondo il modello dei rischi proporzionali di Cox per IAP-CC*

ANALISI UNIVARIATA IAP-CC (n = 203)

Variabile	n	Univariate HR (95% IC)	p value
Età (anni)	203	1.022 (1.007; 1.037)	0.004
Sesso (M)	203	1.210 (0.756; 1.938)	0.425
FC-OMS (III/IV)	203	2.200 (1.380; 3.511)	0.001
T6m (metri)	154	0.993 (0.990; 0.996)	<0.0001
PAdx (mmHg)	203	1.137 (1.073; 1.205)	<0.0001
PAPm (mmHg)	203	0.999 (0.988; 1.011)	0.980
IC (L/min/m ²)	199	0.796 (0.630; 1.005)	0.060

RAP (UR) 200 1.014 (0.992; 1.038) 0.202

Nei gruppi IAP-Po, IAP-HIV e IAP-Res non sono emersi parametri significativamente correlati alla prognosi all'analisi uni variata.

I parametri che sono risultati significativi all'analisi univariata ($p < 0.05$) sono stati poi inseriti nel modello di regressione multivariata dei rischi proporzionali di Cox. Utilizzando il metodo Stepwise sono stati individuati i parametri prognostici indipendenti nei tre gruppi principali (IAP-I-Nresp; IAP-CC; IAP-MTC).

Tabella 11. *Analisi multivariata nei singoli gruppi*

ANALISI MULTIVARIATA SOTTOGRUPPO IAPI-nRes (n=370)		
Variabile	Univariate HR (95% CI)	p value
Età (anni)	1.018 (1.008; 1.027)	<0.0001
Sesso (M)	2.110 (1.530; 2.910)	<0.0001
T6m (metri)	0.994 (0.992; 0.995)	<0.0001
ANALISI MULTIVARIATA SOTTOGRUPPO IAP-MTC (n=215)		
Variabile	Univariate HR (95% CI)	p value
IC (l/min/m²)	0.999 (0.453; 0.954)	0.030
T6m (metri)	0.996 (0.994; 0.998)	< 0.001
ANALISI MULTIVARIATA SOTTOGRUPPO IAP-CC (n=203)		
Variabile	Univariate HR (95% CI)	p value
Età (anni)	1.021 (1.005; 1.040)	0.009
T6m (metri)	0.995 (0.993; 0.998)	<0.001
PADx (mmHg)	1.111 (1.005;1.037)	<0.001

DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo voluto analizzare la sopravvivenza di un'ampia popolazione di pazienti affetti da IAP (appartenenti Gruppo 1 della classificazione clinica presente nelle Linee Guida ESC-ERS) cercando di individuare i parametri predittivi di sopravvivenza. La corte di pazienti descritta è stata quindi composta da pazienti con IAP idiopatica ed ereditaria (suddividendo tra pazienti responder e non responder al test acuto di vasoreattività polmonare che presentano comportamenti clinici e prognostici differenti²⁵); pazienti con IAP associata a MTC, a cardiopatie congenite, a ipertensione portale e ad infezione da HIV. I pazienti con IAP associata all'utilizzo di farmaci anoressizzanti per esiguità di numero sono stati incorporati al gruppo dei pazienti con IAP-Nresp.

Analizzando le caratteristiche cliniche, funzionali ed emodinamiche alla prima valutazione abbiamo osservato un'estrema eterogeneità tra i vari gruppi: i pazienti con IAP-MTC son quelli con l'età media maggiore mentre i pazienti con IAP-HIV e IAP-CC sono quelli con l'età media minore. Questi ultimi pazienti, pur essendo i più giovani, hanno una capacità di esercizio valutata al T6m significativamente compromessa e presentano un profilo emodinamico caratterizzato da elevati valori di PAPm e RAP.

In tutti i gruppi vi è una netta prevalenza del sesso femminile eccetto che nelle IAP-Po e nelle IAP-HIV dove è predominante il sesso maschile. Queste due forme di IAP sono caratterizzate dall'aver il migliore profilo emodinamico in condizioni basali e di conseguenza la migliore *performance* al T6m.

Un'altra caratteristica da sottolineare è che tutti i pazienti sono stati trattati secondo lo stesso algoritmo terapeutico, descritto nelle recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia sull'Ipertensione Polmonare. Secondo le stesse Linee Guida infatti non è tanto importante quale tipo di farmaco noi utilizziamo nei pazienti con IAP ma è importante verificarne l'efficacia: quando un paziente non presenta segni clinici di scompenso del VD, è in CF-OMS I o II stabile, non riferisce episodi sincopali, quando la distanza percorsa al T6m è >500 m (o il VO2 massimo è >15 ml/min/kg), quando vengono documentati livelli plasmatici normali o quasi normali di BNP/NT-proBNP, quando non è presente versamento pericardico, il TAPSE è >2.0 cm, la PAD è <8 mmHg e l'IC \geq 2.5 l/min/m² si dice che il paziente ha una adeguata risposta clinica al trattamento. L'utilizzo di una stessa strategia terapeutica ha reso possibile poi il confronto delle diverse curve di sopravvivenza mettendo in evidenza il reale comportamento di ogni tipo di IAP.

Sono disponibili infatti molti lavori relativi alla prognosi dei pazienti con IAP, ma spesso fanno riferimento a periodi storici in cui non erano ancora disponibili tutte le attuali classi di farmaci approvati per questa malattia. E' noto come la sopravvivenza dei pazienti con IAP sia stata modificata dall'impiego di tali trattamenti ed è quindi verosimile che anche i parametri prognostici già noti possano essere cambiati. I dati raccolti si estendono per dieci anni circa, periodo in cui si sono rese disponibili tutte le principali classi di farmaci approvati per l'IAP (prostanoidi, ERA, PDE-5 I). Se valutiamo i risultati relativi alla terapia dei pazienti al momento della fine dello studio, possiamo apprezzare come la quasi totalità dei pazienti fosse in trattamento con farmaci specifici per l'IAP in monoterapia o in terapia di combinazione (90% dei pazienti con IAPI-Nresp; 85% dei pazienti con IAP-CC; 90% dei pazienti con IAP-MTC; 81% dei pazienti con IAP-Po e 80% IAP-HIV). La quota residua senza terapia specifica per l'IAP corrisponde a quella dei pazienti che sono deceduti prematuramente, prima che ogni terapia specifica potesse essere iniziata. A differenza degli altri gruppi i pazienti con IAP-Po e IAP-HIV sono trattati nella quasi totalità dei casi in monoterapia: questo può esser giustificato dal fatto che sono pazienti con il migliore profilo emodinamico e con la migliore performance al T6m in condizioni basali.

Per quanto riguarda la valutazione dei fattori prognostici l'analisi è stata eseguita per ogni singolo gruppo diagnostico in quanto pur essendo entità cliniche caratterizzate dallo stesso substrato istopatologico presentano delle realtà estremamente diverse dal punto di vista clinico e probabilmente prognostico.

Il limite dell'analisi statistica sta nel fatto che alla valutazione basale non tutti i pazienti avevano tutti i parametri inseriti nell'analisi uni-multivariata. Infatti, l'emodinamica è presente nella quasi totalità dei casi (90%) mentre il T6m è stato eseguito nell'84% dei pazienti.

Questo può essere spiegato dal fatto che il CCdx, essendo fondamentale per la diagnosi, viene sempre eseguito. Il 10% dei pazienti presenti nel nostro registro che non ha ricevuto un CCdx erano bambini, adulti troppo compromessi per essere sottoposti ad una procedura invasiva o pazienti con sindrome di Down. Per quanto riguarda invece il T6m, il 16% dei pazienti non è stato in grado di eseguire tale test per la compromissione clinica o per le comorbidità (presenti per lo più nei pazienti sclerodermici o nei pazienti con sindrome di Down in cui il T6m non viene utilizzato poiché scarsamente riproducibile).

Analizzando le curve di sopravvivenza si evince quanto sia importante il test acuto di vasoreattività polmonare per individuare quella quota di pazienti responder al test all'ossido nitrico (8%), che presenta una sopravvivenza significativamente migliore se

correttamente trattata con alte dosi di calcio-antagonisti ($p < 0.0001$ vs IAPI-Nresp). In questi pazienti è verosimile che vi sia un ruolo predominante giocato dalla vasocostrizione più che dalle alterazioni organiche a carico dei vasi polmonari.

La sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni nei pazienti con IAPI-Nresp è pari a 89%, 75% e 67% rispettivamente e risulta migliore se paragonata a quelle delle corti storiche^{26, 14}.

Tale dato è già stato evidenziato anche da una recente metanalisi^{24, 27} condotta su una ampia casistica di 3199 pazienti arruolati negli studi clinici randomizzati dal Gennaio 1990 ad Ottobre 2008, ma viene confermato anche dal presente lavoro, condotto su una popolazione non selezionata e sicuramente più vicina alla “vita reale” rispetto ai pazienti che vengono arruolati nei trials clinici.

La sopravvivenza dei pazienti con IAP-MTC è sicuramente migliorata rispetto al passato²⁸ ma risulta nettamente peggiore rispetto ai pazienti con IAPI-Nresp (79% a 1 anno, 58% a tre anni e 36% a 5 anni, $p < 0.0001$ vs IAPI-Nresp). La ridotta sopravvivenza potrebbe essere spiegata dalle molteplici comorbidità che caratterizzano questi pazienti.

Dopo i pazienti con IAP-Resp, i pazienti con IAP-CC sono quelli che hanno una sopravvivenza migliore ($p = 0.0004$ vs IAPI-Nresp). Nonostante anche questo gruppo di pazienti presenti multiple comorbidità e nonostante l'emodinamica sia significativamente compromessa alla valutazione basale, la sopravvivenza risulta migliore rispetto agli altri gruppi grazie all'adattamento del ventricolo destro all'aumento del post-carico presente fin dalla nascita.

Anche la sopravvivenza dei pazienti con IAP-Po risulta migliore rispetto ai pazienti con IAP-nRes ($p = 0.025$) nonostante la significatività sia meno evidente. Molto probabilmente in questo gruppo, a fronte di una capacità di esercizio non eccessivamente compromessa e di un migliore profilo emodinamico, la patologia epatica e le sue sequele (e.g. encefalopatia epatica, varici esofagee, sindrome epatorenale, piastrinopenia con predisposizione alle emorragie) giocano un ruolo molto rilevante nel ridurre la sopravvivenza.

La sopravvivenza dei pazienti con IAP-HIV non è risultata significativamente diversa rispetto ai pazienti con IAP-nRes. ($p = 0.09$). Questo risultato non è chiaramente interpretabile in quanto il gruppo IAP-HIV, come il gruppo IAP-Po, presenta un profilo emodinamico che risulta complessivamente meno compromesso rispetto a quello dei pazienti con IAPI-Nresp. Inoltre, l'avvento della terapia antiretrovirale e la migliore gestione delle problematiche legate all'immunodepressione ha migliorato nettamente la sopravvivenza di questi pazienti. E' possibile quindi che il risultato sia stato influenzato dal campione ridotto dei pazienti con HIV (59) e dal follow up relativamente breve.

Sicuramente in futuro la diversità di comportamento della sopravvivenza dei due gruppi si accentuerà ulteriormente raggiungendo la significatività statistica.

Osservando i risultati della analisi univariata possiamo apprezzare come i parametri predittivi di prognosi siano risultati più o meno gli stessi per i diversi gruppi eccetto che nei pazienti con IAP-Po, IAP-HIV e IAPI-Resp.

Tra i parametri demografici, il sesso maschile e l'età avanzata sono risultati associati ad una peggiore prognosi nei pazienti con IAPI-Nresp. L'età e il sesso non sono risultati predittori prognostici nel gruppo IAP-MTC (sebbene i pazienti presentino un'età maggiore di circa 15 anni alla valutazione basale rispetto alla IAP-Nresp) mentre nel gruppo di pazienti con IAP-CC solo l'età è correlata alla sopravvivenza mentre il sesso maschile non rappresenta un predittore di prognosi infausta.

Viene confermato, in accordo con la letteratura, il valore prognostico della classe funzionale WHO, della capacità di esercizio valutata al T6m, della PADx e dell' IC nei pazienti con IAPI-Nresp, IAP-CC e IAP-MTC. Tali parametri sono le manifestazioni cliniche ed emodinamiche della capacità del ventricolo destro di adattarsi in maniera più o meno adeguata al sovraccarico cronico di pressione. La documentazione di segni di disfunzione ventricolare destra (espressi da valori elevati di PADx e ridotto IC) o clinici di scompenso cardiaco (classe funzionale WHO III o IV e ridotta distanza percorsa al 6MWD) sembrerebbero quindi evidenziare l'inizio di un andamento sfavorevole della malattia e pertanto di peggiore prognosi a lungo termine.

Dal punto di vista emodinamico elevati valori di PADx correlano con la prognosi nei gruppi IAP-CC e IAP-MTC. Tuttavia, tale indice appare come un parametro anatomico "statico" e quindi poco adatto per valutare nel tempo eventuali modificazioni in seguito all'impiego della terapia specifica.

L'analisi multivariata identifica come comune fattore prognostico indipendente di prognosi nei tre gruppi principali di pazienti con IAP la distanza percorsa al T6m. Nel gruppo di pazienti con IAPI-Nresp a questi parametri si aggiunge il sesso, con prognosi più grave nei soggetti di sesso maschile. Dall'analisi multivariata per i gruppi IAP-MTC e IAP-CC, emergono come fattori prognostici due indicatori di funzione del ventricolo destro: rispettivamente l'IC e la PADx.

Nei pazienti con IAPI-Res, IAP-Po, IAP-HIV all'analisi uni-multivariata non è emerso alcun parametro correlato alla prognosi ma questo risultato probabilmente è legato alla ridotta numerosità del campione.

CONCLUSIONI

In conclusione negli ultimi dieci anni sono stati fatti notevoli progressi nel trattamento dei pazienti con IAP. I risultati scientifici si traducono in 8 farmaci approvati per questa rara e severa condizione clinica caratterizzata da un progressivo aumento delle resistenze arteriose polmonari che portano a scompenso ventricolare destro e a morte prematura del paziente. Come recita il titolo di un recente articolo siamo passati “dall’era dei quasi morti alla possibilità di eseguire metanalisi” (Galiè et al, European Heart Journal-2010) e queste metanalisi hanno confermato una riduzione della mortalità del 44% nei pazienti con IAP trattati con terapia specifica.

Pur avendo a disposizione i farmaci, pur uniformando la strategia terapeutica finalizzata al raggiungimento di determinati obiettivi prefissati, la sopravvivenza dei vari gruppi di IAP resta estremamente eterogena.

La migliore sopravvivenza rimane riservata ai pazienti con IAP-CC e IAPI-Resp. La prognosi peggiore resta a carico dei pazienti con IAP-MTC.

I pazienti con IAPI-Nresp, IAP-Po e IAP-HIV presentano una sopravvivenza intermedia ma comunque migliore rispetto a quelle storiche.

Una certa eterogeneità è stata osservata anche nei fattori prognostici: l’età e il sesso sono risultati predittori di mortalità solo nella IAPI-Nresp. IL T6m è risultato predittore di mortalità in tutti e tre i principali gruppi (IAPI-nRes; IAP-MTC; IAP-CC). Parametri indicativi di funzione ventricolare destra sono invece risultati predittori prognostici nei gruppi IAP-CC e IAP-MTC (rispettivamente la PAdx e l’IC)

BIBLIOGRAFIA

- ⁱ Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Resp J* 2009; 34: 888-94.
- ⁱⁱ Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Borderline pulmonary arterial hypertension is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:881-6.
- ⁱⁱⁱ Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:650-6.
- ^{iv} Frost AE, Farber HW, Barst RJ, Miller DP, Elliott CG, McGoon MD. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressure 16 to 18 mmHg: insights from the REVEAL registry. *Chest* 2013; 143: 185-95
- ^v [Hoeper MM](#), [Bogaard HJ](#), [Condliffe R](#), [Frantz R](#), et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50.
- ^{vi} Magne J, Lancellotti P, Piérard L.A. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2010;122: 289-97.
- ^{vii} Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012; 125: 289-97.
- ^{viii} Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelin in the pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718-23.
- ^{ix} Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation* 2012;126:975-90.
- ^x Harvey RM, Enson Y, Ferrer MI. A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. *Chest* 1971; 59:82-94.
- ^{xi} Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41:217–23.
- ^{xii} Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 suppl D:100-8.
- ^{xiii} Simmoneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 suppl D:34-41.

-
- ^{xiv} Pietra G, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): S25-S32.
- ^{xv} Aldred MA, Vijayakrishnan J, James V, et al. BMPR2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;27:212–3.
- ^{xvi} Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52: 3792–800
- ^{xvii} Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088–93.
- ^{xviii} Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management. *Circulation* 2010;122:156-63.
- ^{xix} Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, 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* 2010;69:1809-15.
- ^{xx} Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63:3522-30.
- ^{xxi} Petitpretz P, Brenot F, Azarian r, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994;89:2722-7.
- ^{xxii} Sitbon O, Yaici A, Cottin V, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in France. *Eur Heart J* 2011;32 Suppl 1:675-6
- ^{xxiii} J. Le Pavec, R. Souza, P. Herve, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178: 637–643.
- ^{xxiv} Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007;93: 682–687
- ^{xxv} World Health Organization. Shistosmiasis Fact sheet 115. Updated March 2013.
- ^{xxvi} Dos Santos Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, et al. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010;56: 715–720
- ^{xxvii} Pietra G, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): S25-S32

-
- ^{xxviii} Palazzini M, Manes A, Negro L, Galie N et al. L'ipertensione arteriosa polmonare. Parte I: Patobiologia, fisiopatologia, aspetti clinici e diagnostici. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2009; 10; 271-300
- ^{xxix} Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, et al. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest* 1992; 89: 803-15.
- ^{xxx} Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, 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* 1997; 100: 2315-24.
- ^{xxxii} Abraham WT, Raynolds MV, Gottschall B, et al. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology* 1995; 86 (Suppl 1): S9-S15
- ^{xxxiii} Lee WT, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J* 2012;40:604–11
- ^{xxxiii} Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, GombergMaitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010;35:1079–87.
- ^{xxxiv} Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. Insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164–72.
- ^{xxxv} Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168:871–80.
- ^{xxxvi} Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1193;328:1732-9.
- ^{xxxvii} Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of the disease? *Ann Intern Med* 1991;114:464-9.
- ^{xxxviii} Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–23
- ^{xxxix} Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.

-
- ^{xl} Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353–9.
- ^{xli} Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093–100.
- ^{xlii} Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48–54.
- ^{xliii} Galie N, Badesch BD, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529–35.
- ^{xliv} Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, 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* 2008;117:3010–9.
- ^{xlv} Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809–18.
- ^{xlvi} Wharton J, Strange JW, Moller GMO, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:105–13.
- ^{xlvii} Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;100:131–8.
- ^{xlviii} Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148–57.
- ^{xlix} Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149–53.
- ^l Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31:1124–31.
- ^{li} Singh T, 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* 2006;151:851.e1–5.
- ^{lii} Simonneau G, Rubin L, Galie N, et al. Addition of sildenafil to longterm intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008;149:521–30.

-
- ^{liii} Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894–903.
- ^{liv} Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1723–9.
- ^{lv} Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369: 330–40.
- ^{lvi} Galie N, Neuser D, Muller, Scalise AV, Grunig E. A placebo controlled, double-blind phase II interaction study to evaluate blood pressure following addition of riociguat to patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH) receiving sildenafil (PATENT PLUS). *Am J Resp Crit Care Med* 2013;187:A3530.
- ^{lvii} Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48:890–6.
- ^{lviii} Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70–5
- ^{lix} Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123–37.
- ^{lx} Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485–91.
- ^{lxi} Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al., Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
- ^{lxii} Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425–34.
- ^{lxiii} Simonneau G, Barst RJ, Galie N, 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* 2002;165:800–4.
- ^{lxiv} Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496–502.

-
- ^{lxv} Barst RJ, McGoon M, Mc Laughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2125.
- ^{lxvi} Olschewsky H, Simmoneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
- ^{lxvii} McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257–63.
- ^{lxviii} Hoeper M, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;4:691–4.
- ^{lxix} Higebottam T, Butt AY, McMahan A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151–5.
- ^{lxx} Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589–96.
- ^{lxxi} Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010;31:2080–6.
- ^{lxxii} Kemp K, Savale L, O’Callaghan DS, et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: An observational study. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:150–8.