

# Linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare

## Task Force per la Diagnosi e il Trattamento dell'Ipertensione Polmonare della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Europea di Pneumologia (ERS), con il supporto della Società Internazionale di Trapianto Cardiac e Polmonare (ISHLT)

### Autorimembri della Task Force

Nazzareno Galiè (Presidente) (Italia), Marius M. Hoeper (Germania), Marc Humbert (Francia), Adam Torbicki (Polonia), Jean-Luc Vachiery (Francia), Joan Albert Barbera (Spagna), Maurice Beghetti (Svizzera), Paul Corris (UK), Sean Gaine (Irlanda), J. Simon Gibbs (UK), Miguel Angel Gomez-Sanchez (Spagna), Guillaume Jondeau (Francia), Walter Klepetko (Austria), Christian Opitz (Germania), Andrew Peacock (UK), Lewis Rubin (USA), Michael Zellweger (Svizzera), Gerald Simonneau (Francia)

### Commissione per le Linee Guida Pratiche (CPG) della Società Europea di Cardiologia

Alec Vahanian (Presidente) (Francia), Angelo Auricchio (Svizzera), Jeroen Bax (Paesi Bassi), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Francia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Francia), Richard Hobbs (UK), Peter Kearney (Irlanda), Theresa McDonagh (UK), Keith McGregor (Francia), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croazia), Udo Sechtem (Germania), Per Anton Sirnes (Norvegia), Michal Tendera (Polonia), Panos Vardas (Grecia), Petr Widimsky (Repubblica Ceca)

### Revisori del Documento

Udo Sechtem (Coordinatore CPG) (Germania), Nawwar Al Attar (Francia), Felicità Andreotti (Italia), Michael Aschermann (Repubblica Ceca), Riccardo Asteggiano (Italia), Ray Benza (Stati Uniti), Rolf Berger (Paesi Bassi), Damien Bonnet (Francia), Marion Delcroix (Belgio), Luke Howard (Regno Unito), Anastasia N. Kitsiou (Grecia), Irene Lang (Austria), Aldo Maggioni (Italia), Jens Erik Nielsen-Kudsk (Danimarca), Myung Park (USA), Pasquale Perrone-Filardi (Italia), Suzanna Price (UK), Maria Teresa Subirana Domenech (Spagna), Anton Vonk-Noordegraf (Paesi Bassi), Jose Luis Zamorano (Spagna)

© 2009 ESC

*Tradotto da Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30: 2493-537.*

*Si ringrazia la dr.ssa Alessandra Manes per la preziosa collaborazione offerta nella traduzione di questo documento.*

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 2): e46-e93)

Abbreviazioni e acronimi .....	e47	7.1.4 Prove di funzionalità respiratoria ed emogasanalisi .....	e56
Prefazione .....	e48	7.1.5 Ecocardiografia.....	e56
1. Introduzione.....	e49	7.1.6 Scintigrafia polmonare perfusionale/ventilatoria .....	e57
2. Definizioni .....	e49	7.1.7 Tomografia computerizzata ad alta risoluzione, tomografia computerizzata con mezzo di	
3. Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare .....	e50	contrasto ed angiografia polmonare .....	e57
4. Caratteristiche istopatologiche dell'ipertensione polmonare .....	e52	7.1.8 Risonanza magnetica cardiaca .....	e57
5. Patobiologia dell'ipertensione polmonare.....	e52	7.1.9 Test ematici ed immunologici .....	e58
6. Genetica, epidemiologia e fattori di rischio dell'ipertensione polmonare .....	e53	7.1.10 Ecografia addominale .....	e58
7. Ipertensione arteriosa polmonare (gruppo 1).....	e54	7.1.11 Cateterismo cardiaco destro e test di	
7.1 Diagnosi .....	e54	vasoreattività .....	e58
7.1.1 Presentazione clinica .....	e54	7.1.12 Algoritmo diagnostico .....	e59
7.1.2 Elettrocardiogramma .....	e55	7.2 Valutazione della severità.....	e60
7.1.3 Radiografia del torace .....	e56	7.2.1 Parametri clinici, ecocardiografici ed emodinamici .....	e60

7.2.2	Capacità di esercizio .....	e61	10.1	Diagnosi .....	e82
7.2.3	Marker biochimici .....	e61	10.2	Terapia .....	e82
7.2.4	Valutazione prognostica globale .....	e62	11.	Cuore polmonare cronico tromboembolico (gruppo 4) .....	e83
7.2.5	Definizione della condizione clinica del paziente .....	e63	11.1	Diagnosi .....	e83
7.2.6	Obiettivi del trattamento e strategia di follow-up (vedere anche il paragrafo 7.3.7 e Tabella 22) .....	e63	11.2	Terapia .....	e83
7.3	Terapia .....	e63	12.	Definizione di un centro di riferimento per l'ipertensione arteriosa polmonare .....	e84
7.3.1	Misure generali .....	e64		Bibliografia .....	e85
	Attività fisica e riabilitazione controllata .....	e64			
	Gravidanza, controllo delle nascite e terapia ormonale sostitutiva nel climaterio .....	e64			
	Viaggi .....	e64			
	Supporto psicosociale .....	e64			
	Prevenzione delle infezioni .....	e64			
	Chirurgia elettiva .....	e64			
7.3.2	Terapia di supporto .....	e65			
	Anticoagulanti orali .....	e65			
	Diuretici .....	e65			
	Ossigeno .....	e65			
	Digitale .....	e65			
7.3.3	Terapia farmacologica specifica .....	e66			
	Calcioantagonisti .....	e66			
	Prostanoidi .....	e66			
	Antagonisti recettoriali dell'endotelina .....	e68			
	Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 .....	e69			
	Farmaci sperimentali e strategie mediche alternative .....	e70			
	Terapia di combinazione .....	e70			
	Interazioni farmacologiche .....	e71			
7.3.4	Trattamento delle aritmie .....	e71			
7.3.5	Settostomia atriale con pallone .....	e71			
7.3.6	Trapianto .....	e72			
7.3.7	Algoritmo di trattamento .....	e72			
7.3.8	Assistenza di fine vita e considerazioni etiche .....	e74			
7.4	Sottogruppi specifici di ipertensione arteriosa polmonare .....	e74			
7.4.1	Ipertensione arteriosa polmonare in età pediatrica	e74			
	Diagnosi .....	e75			
	Terapia .....	e75			
7.4.2	Ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt cardiaci congeniti .....	e76			
	Diagnosi .....	e76			
	Terapia .....	e76			
7.4.3	Ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo .....	e77			
	Diagnosi .....	e77			
	Terapia .....	e77			
7.4.4	Ipertensione arteriosa polmonare associata a ipertensione portale .....	e78			
	Diagnosi .....	e78			
	Terapia .....	e78			
7.4.5	Ipertensione arteriosa polmonare associata a infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita umana .....	e79			
	Diagnosi .....	e79			
	Terapia .....	e79			
8.	Malattia veno-occlusiva polmonare ed emangiomatosi capillare polmonare (gruppo 1') .....	e80			
8.1	Malattia veno-occlusiva polmonare .....	e80			
8.1.1	Diagnosi .....	e80			
8.1.2	Terapia .....	e80			
8.2	Emangiomatosi capillare polmonare .....	e81			
9.	Ipertensione polmonare dovuta a patologie del cuore sinistro (gruppo 2) .....	e81			
9.1	Diagnosi .....	e81			
9.2	Terapia .....	e81			
10.	Ipertensione polmonare dovuta a patologie polmonari e/o ipossiemia (gruppo 3) .....	e82			

<b>Abbreviazioni ed acronimi</b>	
ACE	= enzima di conversione dell'angiotensina
AIR	= Aerosolized Iloprost Randomized study
ALPHABET	= Arterial Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial
AP	= arteria polmonare
ARIES	= Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, Efficacy Study
BAS	= settostomia atriale con pallone
BENEFIT	= Bosentan Effects in iNopEreable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension
bid	= 2 volte al giorno
BMP	= bone morphogenetic protein
BNP	= peptide natriuretico cerebrale
BPCO	= broncopneumopatia cronica ostruttiva
BREATHE	= Bosentan Randomised trial of Endothelin Antagonist THERapy
CC	= cardiopatia congenita
CCB	= calcioantagonisti
CCdx	= cateterismo cardiaco destro
CF-OMS	= classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità
cGMP	= guanosin-monofosfato ciclico
COMBI	= COMBination therapy of Bosentan and aerosolised Iloprost in idiopathic pulmonary arterial hypertension
CPCTE	= cuore polmonare cronico tromboembolico
DIA	= difetto del setto interatriale
DL <sub>CO</sub>	= diffusione polmonare del monossido di carbonio
EARLY	= Endothelin Antagonist tRIal in mildLY symptomatic pulmonary arterial hypertension patients
ECG	= elettrocardiogramma
ERA	= antagonista recettoriale dell'endotelina
e.v.	= endovenoso
GTP	= gradiente di pressione transpolmonare (PAP media – POP media)
HIV	= virus dell'immunodeficienza acquisita umana
IAP	= ipertensione arteriosa polmonare
IAPA	= ipertensione arteriosa polmonare associata
IAPI	= ipertensione arteriosa polmonare idiopatica
IC	= indice cardiaco
INR	= international normalized ratio
IP	= ipertensione polmonare
MTC	= malattie del tessuto connettivo
MVOP	= malattia veno-occlusiva polmonare
NO	= ossido nitrico
NT-proBNP	= frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico cerebrale
O <sub>2</sub>	= ossigeno
PACES	= Pulmonary Arterial hypertension Combination study of Epoprostenol and Sildenafil
PAD	= pressione atriale destra
PaO <sub>2</sub>	= pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso
PaCO <sub>2</sub>	= pressione parziale dell'anidride carbonica
PAP	= pressione arteriosa polmonare
PC	= portata cardiaca
PEA	= endarterectomia polmonare

PHIRST	= Pulmonary arterial Hypertension and ReSponse to Tadalafil
POP	= pressione di occlusione polmonare
RAP	= resistenze arteriose polmonari
ROC	= receiver operating characteristic
s.c.	= sottocute
STEP	= Safety and pilot efficacy Trial of inhaled iloprost in combination with bosentan for Evaluation in Pulmonary arterial hypertension
STRIDE	= Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise
SUPER	= Sildenafil Use in Pulmonary arterial hypertension
T6m	= test dei 6 minuti di marcia
TAPSE	= escursione sistolica del piano dell'anello tricuspide
TC	= tomografia computerizzata
TCC	= trial clinico controllato
tid	= 3 volte al giorno
TRIUMPH	= inhaled TReprostInil sodiUM in Patients with severe Pulmonary arterial Hypertension
VD	= ventricolo destro
VO <sub>2</sub>	= consumo di ossigeno
VS	= ventricolo sinistro

## Prefazione

Le linee guida ed i documenti di consenso degli esperti riassumono e analizzano tutte le evidenze scientifiche disponibili riguardanti un tema specifico allo scopo di aiutare il medico nei processi decisionali relativi a un determinato paziente affetto da una specifica patologia, tenendo in considerazione l'impatto sulla prognosi e il rapporto rischio/beneficio di una particolare procedura diagnostica o terapeutica. Le linee guida non sostituiscono i libri di testo. Le implicazioni legali delle linee guida sono state discusse in altra sede.

Negli ultimi anni un numero consistente di linee guida e documenti di consenso è stato edito dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) e da diverse altre organizzazioni e società. In considerazione dell'impatto che le linee guida determinano sulla pratica clinica, sono stati stabiliti dei parametri di qualità per la loro elaborazione in modo che tutte le affermazioni risultino chiare per l'utente. Le raccomandazioni che devono essere seguite per elaborare ed emettere le linee guida dell'ESC ed i documenti di consenso sono consultabili sul sito web dell'ESC (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>).

In breve, viene selezionato un gruppo di esperti in un determinato campo i quali eseguono una revisione completa di tutte le evidenze scientifiche pubblicate in letteratura riguardanti la gestione e/o la prevenzione di una specifica condizione.

Non vengono presi in considerazione i risultati di trial clinici non pubblicati. Viene eseguita una valutazione critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche che include la precisazione del rapporto rischio/beneficio. Se disponibili, vengono incluse le stime dei risultati attesi su larga scala. Il livello di evidenza e il grado di raccomandazione di una specifica opzione terapeutica vengono definiti e classificati in base a schemi predefiniti, come indicato nelle Tabelle 1 e 2.

Gli esperti coinvolti nella stesura dei documenti hanno dichiarato tutte le loro relazioni personali potenzialmente percepibili come reale o potenziale fonte di conflitto di interesse. Queste dichiarazioni sono archiviate presso la European Heart House, sede centrale dell'ESC. Eventuali variazioni riguardanti il conflitto di interesse che dovessero verificarsi nel corso della stesura dei documenti devono essere segnalate all'ESC. Il lavoro della Task Force è stato interamente finanziato dall'ESC e

**Tabella 1.** Classe di raccomandazione.

Classe di raccomandazione	Definizione
Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente stabilita sulla base dell'evidenza/opinione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso

**Tabella 2.** Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati <sup>a</sup> o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato <sup>a</sup> o da ampi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi e registri

<sup>a</sup>oppure ampi trial che valutano l'accuratezza o il valore predittivo di indagini strumentali o strategie diagnostiche.

dalla Società Europea di Pneumologia (ERS), senza il coinvolgimento dell'industria farmaceutica.

La Commissione ESC per le Linee Guida Pratiche (CPG) supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida e di documenti di consenso prodotti dalle Task Force, da gruppi di esperti o da *consensus panel*. La Commissione è responsabile anche dell'approvazione ufficiale delle linee guida e dei documenti di consenso o dichiarazioni. Terminata la stesura, il documento deve essere approvato da tutti gli esperti coinvolti nella Task Force e successivamente deve essere sottoposto alla revisione di specialisti esterni. Il documento viene riveduto e corretto e infine approvato dalla CPG e quindi pubblicato. Le linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare sono state prodotte da una Task Force congiunta dell'ESC e dell'ERS e il documento è stato approvato dall'ESC CPG e dal Comitato Scientifico dell'ESC.

Dopo la pubblicazione, un aspetto di notevole importanza è rappresentato dalla diffusione dei contenuti. Durante l'attività clinica quotidiana è utile avere a disposizione versioni cartacee tascabili e versioni elettroniche scaricabili tramite *personal digital assistant* (PDA). Alcuni sondaggi hanno evidenziato che coloro che dovrebbero rappresentare gli utenti finali delle linee guida non sempre sono a conoscenza della loro pubblicazione oppure semplicemente non le mettono in pratica. Per tale ragione i programmi di diffusione delle nuove linee guida rappresentano un aspetto fondamentale per la divulgazione delle conoscenze. L'ESC organizza dei convegni rivolti alle società nazionali sue affiliate e ai principali *opinion leader* d'Europa. Convegni divulgativi vengono tenuti anche a livello nazionale, dopo che le linee guida sono state approvate dalle società affiliate all'ESC e tradotte nella lingua nazionale. I programmi di divulgazione sono di fondamentale importanza in quanto è stato documentato che l'applicazione scrupolosa delle raccomandazioni cliniche è in grado di influenzare favorevolmente l'evoluzione della malattia.

Pertanto, il compito di redigere le linee guida o i documenti di consenso prevede non soltanto l'inserimento delle acquisizioni scientifiche più recenti, ma comprende anche la creazione di strumenti formativi e programmi relativi all'implementazione delle raccomandazioni. Il ciclo comprendente ricerca clinica, stesura delle linee guida e loro integrazione nella pratica clinica può chiudersi soltanto con l'esecuzione di indagini osservazionali su larga scala e di registri per verificare che ciò che avviene nella pratica clinica quotidiana sia in linea con le raccomandazioni delle linee guida. Inoltre, i sondaggi e i registri permettono di valutare l'impatto dell'applicazione delle linee guida in termini di outcome. Le linee guida e le raccomandazioni dovrebbero aiutare il medico a prendere delle decisioni nella pratica clinica quotidiana; tuttavia, le scelte definitive riguardo al singolo paziente competono esclusivamente al suo medico curante.

## 1. Introduzione

Le linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare (IP) intendono fornire alla comunità medica informazioni aggiornate, pratiche e teoriche, per la gestione dei pazienti affetti da IP. L'argomento coinvolge molteplici specialità mediche e il livello di approfondimento richiesto è variabile tra i vari medici; per tale ragione queste linee guida devono essere considerate un compromesso che risponde a requisiti eterogenei multipli. Le nuove caratteristiche di queste linee guida sono le seguenti:

- sono state redatte da una Task Force congiunta dell'ESC e dell'ERS. Inoltre, sono stati coinvolti membri della Società Internazionale di Trapianto Cardiaco e Polmonare e dell'Associazione Europea di Cardiologia Pediatrica;
- la IP è una condizione emodinamica e fisiopatologica (Tabella 3) che può caratterizzare molteplici condizioni cliniche. Queste sono state classificate in sei gruppi clinici, ciascuno contraddistinto da aspetti peculiari<sup>1-6</sup> (Tabella 4). Nella prima parte di questo documento, con lo scopo di evidenziare le notevoli differenze esistenti tra i diversi gruppi clinici, vengono descritti in maniera comparativa gli aspetti riguardanti la patologia, la patobiologia, la genetica, l'epidemiologia e i fat-

tori di rischio. Nella seconda parte invece vengono fornite informazioni pratiche riguardanti la presentazione clinica, gli aspetti diagnostici e la strategia terapeutica per ciascuno dei singoli gruppi;

- dato che la strategia diagnostica è estremamente importante nei pazienti con sospetto di IP, nella sezione dedicata all'ipertensione arteriosa polmonare (IAP, gruppo 1) è stato proposto un nuovo algoritmo diagnostico. In questo caso la diagnosi richiede l'esclusione di tutti gli altri gruppi di IP;
- l'IAP (Tabelle 4 e 5) rappresenta la condizione descritta in maniera più approfondita data la disponibilità di trattamenti specifici. Grazie alla pubblicazione di nuovi trial clinici controllati (TCC) è stato possibile formulare un nuovo algoritmo terapeutico con livello di evidenza e grado di raccomandazione aggiornati ed è stata specificata l'approvazione regolatoria di ciascun farmaco in diverse aree geografiche. Questa sezione delle linee guida comprende anche le definizioni per la valutazione della severità del paziente, gli obiettivi del trattamento e la strategia di follow-up. Sono inoltre descritte le caratteristiche peculiari di alcuni tipi di IAP, come l'IAP in età pediatrica;
- gli altri quattro gruppi clinici principali, ossia la malattia venooclusiva polmonare (MVOP, gruppo 1'), la IP da patologie del cuore sinistro (gruppo 2), la IP da malattie del parenchima polmonare (gruppo 3) e il cuore polmonare cronico tromboembolico (CPCTE, gruppo 4) sono descritti separatamente, mentre l'eterogeneità e la rarità delle condizioni appartenenti al gruppo 5 (Tabella 4) ne precludono la trattazione specifica in queste linee guida.

## 2. Definizioni

La definizione di IP prevede la documentazione di valori di pressione arteriosa polmonare (PAP) media  $\geq 25$  mmHg a riposo ottenuti mediante cateterismo cardiaco destro (CCdx) (Tabelle 3 e 5)<sup>7,8</sup>. Questo valore è stato utilizzato per la selezione dei pazienti da includere nei TCC e nei registri dell'IAP<sup>3,4,8</sup>. Una recente rivalutazione dei dati disponibili in letteratura ha mostrato che il valore normale di PAP media a riposo è pari a  $14 \pm 3$  mmHg, con un limite superiore del ran-

**Tabella 3.** Definizioni emodinamiche di ipertensione polmonare<sup>a</sup>.

Definizione	Caratteristiche	Gruppo clinico <sup>b</sup>
Iperensione polmonare (IP)	PAP media $\geq 25$ mmHg	Tutti
IP pre-capillare	PAP media $\geq 25$ mmHg POP $\leq 15$ mmHg PC normale o ridotta <sup>c</sup>	1. Iperensione arteriosa polmonare 3. IP da malattie polmonari 4. CPCTE 5. IP con meccanismi non chiari e/o multifattoriali
IP post-capillare	PAP media $\geq 25$ mmHg POP $> 15$ mmHg PC normale o ridotta <sup>c</sup>	2. IP da malattie del cuore sinistro
Passiva	GTP $\leq 12$ mmHg	
Reattiva ( <i>out of proportion</i> )	GTP $> 12$ mmHg	

<sup>a</sup>tutti i valori sono misurati a riposo; <sup>b</sup>secondo la Tabella 4; <sup>c</sup>una PC elevata può essere riscontrata in condizioni caratterizzate da circolo ipercinetico come gli shunt sistemico-polmonari (solo nella circolazione polmonare), l'anemia, l'ipertiroidismo, ecc.

CPCTE = cuore polmonare cronico tromboembolico; GTP = gradiente di pressione transpolmonare (PAP media – POP media); IP = ipertensione polmonare; PAP = pressione arteriosa polmonare; PC = portata cardiaca; POP = pressione di occlusione polmonare.

**Tabella 4.** Classificazione clinica aggiornata dell'ipertensione polmonare (Dana Point, 2008<sup>1</sup>).

- 1. Ipertensione arteriosa polmonare (IAP)**
  - 1.1 Idiopatica
  - 1.2 Ereditaria
    - 1.2.1 BMPR2
    - 1.2.2 ALK1, endoglina (con o senza teleangectasia emorragica familiare)
    - 1.2.3 Non nota
  - 1.3 Legata all'assunzione di farmaci e tossine
  - 1.4 Associata (IAPA)
    - 1.4.1 Malattie del tessuto connettivo
    - 1.4.2 Infezione da HIV
    - 1.4.3 Ipertensione portale
    - 1.4.4 Cardiopatie congenite
    - 1.4.5 Schistosomiasi
    - 1.4.6 Anemie emolitiche croniche
  - 1.5 Ipertensione polmonare persistente del neonato
- 1'. Malattia veno-occlusiva polmonare e/o emangiomasosi capillare polmonare**
- 2. Ipertensione polmonare dovuta a malattie del cuore sinistro**
  - 2.1 Disfunzione sistolica
  - 2.2 Disfunzione diastolica
  - 2.3 Patologie delle valvole
- 3. Ipertensione polmonare dovuta a malattie del parenchima polmonare e/o ipossiemia**
  - 3.1 Broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - 3.2 Malattie interstiziali polmonari
  - 3.3 Patologie polmonari con pattern misto ostruttivo e restrittivo
  - 3.4 Disordini della ventilazione durante il sonno
  - 3.5 Ipoventilazione alveolare
  - 3.6 Esposizione cronica ad elevate altitudini
  - 3.7 Anomalie dello sviluppo
- 4. Cuore polmonare cronico tromboembolico**
- 5. IP con meccanismi patogenetici non chiari e/o multifattoriali**
  - 5.1 Patologie ematologiche: disturbi mieloproliferativi, splenectomia
  - 5.2 Patologie sistemiche: sarcoidosi, istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans, linfangioleiomiomatosi, neurofibromatosi, vasculite
  - 5.3 Patologie metaboliche: glicogenosi, malattia di Gaucher, patologie tiroidee
  - 5.4 Altro: ostruzione tumorale, mediastinite fibrosante, insufficienza renale cronica in dialisi

ALK1 = gene "activin-receptor-like kinase 1"; BMPR2 = recettore di tipo II della bone morphogenetic protein; HIV = virus dell'immunodeficienza acquisita umana; IAP = ipertensione arteriosa polmonare; IAPA = ipertensione arteriosa polmonare associata.

ge di normalità di ~20 mmHg<sup>9,10</sup>. Non è noto quale sia il reale significato di valori di PAP media compresi tra 21 e 24 mmHg. I pazienti che presentano valori di PAP media in questo range richiedono un'approfondita valutazione attraverso studi epidemiologici.

La definizione di IP da sforzo basata sul riscontro di valori di PAP media >30 mmHg al CCdx non è sostenuta da dati pubblicati ed è stato documentato che soggetti sani possono raggiungere valori molto più elevati<sup>9,11</sup>. Pertanto, al momento attuale, non viene fornita alcuna definizione emodinamica di IP da sforzo.

In Tabella 3 sono presentate le diverse definizioni emodinamiche di IP che sono basate su varie combinazioni di valori di pressione di occlusione polmonare (POP), resistenze arteriose

polmonari (RAP) e portata cardiaca (PC). La IP pre-capillare include i gruppi clinici 1, 3, 4 e 5 mentre la IP post-capillare include il gruppo clinico 2 (Tabella 4)<sup>12</sup>. Le caratteristiche di ciascun gruppo verranno descritte in capitoli specifici.

### 3. Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare

La classificazione clinica della IP è stata oggetto di una serie di aggiornamenti da quando è stata proposta la prima versione nel 1973 in occasione del primo meeting internazionale sulla IP primitiva patrocinato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>7</sup>. La precedente versione delle linee guida ESC sull'IAP ha adottato la classificazione di Evian-Venezia proposta durante il secondo e il terzo meeting mondiale sull'IAP tenutisi rispettivamente nel 1998 e nel 2003<sup>13</sup>. In queste classificazioni le condizioni cliniche caratterizzate dalla presenza di IP vengono catalogate in cinque gruppi principali in base ad aspetti istopatologici, fisiopatologici e terapeutici. Nei diversi gruppi clinici, anche in presenza di un aumento comparabile dei valori di PAP e RAP, i meccanismi alla base della IP, l'approccio diagnostico e le implicazioni prognostico-terapeutiche sono completamente differenti. Nel 2008, nell'ambito del quarto Simposio Mondiale sulla IP tenutosi a Dana Point, California, esperti provenienti da tutto il mondo hanno concordato di mantenere la filosofia generale e la struttura della classificazione di Evian-Venezia modificando alcuni punti specifici per renderla più chiara e per includere informazioni di recente acquisizione.

La nuova classificazione clinica (definita nel meeting di Dana Point) è presentata nella Tabella 4<sup>1</sup>. Allo scopo di evitare possibili equivoci tra i termini IP e IAP, le definizioni specifiche sono state precisate nella Tabella 5. Le modifiche apportate alla classificazione clinica, rispetto alle versioni precedenti, sono le seguenti:

- Gruppo 1, IAP (Tabelle 4, 6 e 7): il termine IAP familiare è stato sostituito da IAP ereditaria in quanto mutazioni geniche specifiche sono state identificate in soggetti che non presentavano una storia familiare della malattia (casi clinicamente sporadici). Pertanto, le forme ereditarie di IAP includono i casi clinicamente sporadici di IAP con mutazioni germinali (principalmente del gene BMPR2 ma anche dei geni ALK1 ed endoglina) e i casi clinicamente familiari con o senza muta-

**Tabella 5.** Definizioni importanti.

- L'ipertensione polmonare (IP) è una condizione emodinamica e fisiopatologica definita come aumento dei valori di pressione arteriosa polmonare (PAP) media  $\geq 25$  mmHg a riposo documentato mediante cateterismo cardiaco destro (Tabella 3). L'IP può caratterizzare molteplici condizioni cliniche (Tabella 4).
- La definizione di IP da sforzo basata sul riscontro di valori di PAP media >30 mmHg al cateterismo cardiaco destro non è confermata dai dati pubblicati.
- L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP, gruppo 1) è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di IP pre-capillare (Tabella 3) in assenza di altre cause di IP pre-capillare, come IP dovuta a patologie polmonari, cuore polmonare cronico tromboembolico o altre patologie rare (Tabella 4). La IAP comprende condizioni eterogenee che presentano aspetti clinici simili e alterazioni patologiche sostanzialmente identiche a carico della microcircolazione polmonare (Tabella 4).

**Tabella 6.** Classificazione clinica degli shunt sistemico-polmonari congeniti associati a ipertensione arteriosa polmonare.**A. Sindrome di Eisenmenger**

La sindrome di Eisenmenger comprende tutti gli shunt sistemico-polmonari dovuti a difetti di grandi dimensioni che inducono un netto incremento delle RAP e determinano uno shunt invertito (polmonare-sistemico) o bi-direzionale. È caratterizzata da cianosi, eritrocitosi e coinvolgimento multi-organo.

**B. Ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt sistemico-polmonari**

In questi pazienti con difetti di dimensioni moderate-grandi, l'aumento delle RAP è da lieve a moderato, è ancora ampiamente presente uno shunt sistemico-polmonare e non è presente cianosi a riposo.

**C. Ipertensione arteriosa polmonare con difetti di piccole dimensioni<sup>a</sup>**

In presenza di difetti di piccole dimensioni (difetti interventricolari <1 cm e difetti interatriali <2 cm di diametro effettivo documentato con l'ecocardiografia) il quadro clinico è molto simile alla IAP idiopatica.

**D. Ipertensione arteriosa polmonare dopo interventi cardiocirurgici correttivi**

In questi casi, la cardiopatia congenita è stata corretta ma la IAP o è ancora presente subito dopo l'intervento chirurgico oppure si è ripresentata diversi mesi o anni dopo l'intervento in assenza di significativi difetti congeniti residui postoperatori o di difetti che si sviluppano come sequela dell'intervento.

<sup>a</sup>le dimensioni sono riferite a pazienti adulti.

IAP = ipertensione arteriosa polmonare; RAP = resistenze arteriose polmonari.

zioni germinali identificate<sup>14,15</sup>. Questa nuova categoria di IAP ereditaria non rende comunque necessaria l'esecuzione di test genetici per la ricerca delle mutazioni specifiche in tutti i pazienti con IAPI o IAP familiare, in quanto ciò non modificherebbe la gestione clinica del paziente. È stata aggiornata la classificazione delle cardiopatie congenite potenzialmente causa di IAP includendo una classificazione clinica (Tabella 6) e una anatomica-fisiopatologica (Tabella 7) per definire con accuratezza ogni singolo paziente<sup>16</sup>. Le forme di IAP associata (IAPA, Tabella 4) includono condizioni cliniche caratterizzate da una presentazione clinica simile a quella della IAPI e da un quadro istopatologico identico che comprenda la presenza di lesioni plessiformi<sup>13</sup>. I pazienti affetti da IAPA rappresentano circa la metà dei soggetti seguiti nei centri specializzati<sup>3</sup>. La schistosomiasi è stata inclusa tra le forme di IAPA in quanto recenti pubblicazioni mostrano che i pazienti con schistosomiasi e IAP possono presentare le caratteristiche cliniche e istopatologiche specifiche di questo gruppo<sup>17</sup>. La patogenesi dell'IAP nei pazienti affetti da schistosomiasi è verosimilmente multifattoriale e include l'ipertensione portale, una complicanza frequente di questa patologia, e la flogosi locale delle strutture vascolari causata dalle uova di schistosoma. Le anemie emolitiche croniche, come l'anemia a cellule falciformi<sup>18</sup>, la talassemia, la sferocitosi ereditaria, la stomatocitosi e l'anemia emolitica microangiopatica possono portare allo sviluppo di IAP e, pertanto, sono state incluse tra le forme di IAPA. La patogenesi dell'IAP nelle anemie emolitiche croniche è legata all'intenso metabolismo di ossido nitrico (NO) che caratterizza queste condizioni e che determina una sorta di resistenza agli effetti biologici dell'NO. Infatti, nelle anemie emolitiche croniche, il guanosin-monofosfato ciclico (cGMP), un potente mediatore con effetti vasodilatatori e antiproliferativi e secondo messaggero intracellulare dell'NO, non è attivato a livello delle cellule muscolari lisce vascolari<sup>19</sup>.

**Tabella 7.** Classificazione anatomica-fisiopatologica degli shunt sistemico-polmonari congeniti associati a ipertensione arteriosa polmonare (modificata rispetto a Venezia 2003).**1. Tipo****1.1 Shunt pre-tricuspidali semplici**

## 1.1.1 Difetto interatriale (DIA)

## 1.1.1.1 Ostium secundum

## 1.1.1.2 Seno venoso

## 1.1.1.3 Ostium primum

## 1.1.2 Ritorno venoso polmonare anomalo totale o parziale

**1.2 Shunt post-tricuspidali semplici**

## 1.2.1 Difetto interventricolare (DIV)

## 1.2.2 Pervietà del dotto arterioso

**1.3 Shunt combinati**

Descrizione della combinazione e definizione del difetto predominante

**1.4 Cardiopatia congenita complessa**

## 1.4.1 Canale atrioventricolare completo

## 1.4.2 Truncus arteriosus

## 1.4.3 Fisiologia da ventricolo unico con flusso polmonare non ostruito

## 1.4.4 Trasposizione delle grandi arterie con DIV (senza stenosi polmonare) e/o pervietà del dotto arterioso

## 1.4.5 Altro

**2. Dimensioni** (specificare per ogni difetto se sono presenti più difetti cardiaci congeniti)**2.1 Emodinamiche (specificare il Qp/Qs)<sup>a</sup>**

## 2.1.1 Restrittivo (gradiente di pressione attraverso il difetto)

## 2.1.2 Non restrittivo

**2.2 Anatomiche<sup>b</sup>**

## 2.2.1 Da piccole a moderate (DIA ≤2.0 cm e DIV ≤1.0 cm)

## 2.2.2 Grandi (DIA &gt;2.0 cm e DIV &gt;1.0 cm)

**3. Direzione dello shunt**

## 3.1 Prevalentemente sistemico-polmonare

## 3.2 Prevalentemente polmonare-sistemico

## 3.3 Bidirezionale

**4. Alterazioni cardiache ed extracardiache associate****5. Modalità di correzione**

## 5.1 Non operato

## 5.2 Intervento palliativo (specificare tipo di intervento/i, età al momento della chirurgia)

## 5.3 Intervento correttivo (specificare tipo di intervento/i, età al momento della chirurgia)

<sup>a</sup>rapporto tra flusso sanguigno polmonare (Qp) e sistemico (Qs); <sup>b</sup>le dimensioni sono riferite a pazienti adulti.

DIA = difetto interatriale; DIV = difetto interventricolare.

- Gruppo 1', la MVOP e l'emangiomasiosi capillare polmonare rappresentano condizioni difficili da classificare in quanto, pur condividendo alcune caratteristiche con l'IAPI, presentano anche differenze sostanziali. In base alle evidenze attuali, si ritiene che queste condizioni debbano essere incluse in una categoria distinta, ma non completamente separata dalla IAP, e per tale ragione sono state designate come gruppo clinico 1'.
- Gruppo 2, IP da malattie del cuore sinistro, e Gruppo 3, IP da malattie del parenchima polmonare e ipossiemia: non si riscontrano variazioni sostanziali.
- Gruppo 4, CPCTE: dato che non esistono criteri precisi per distinguere le lesioni ostruttive in prossimali e distali, si è deciso di mantenere una sola categoria di CPCTE senza distinzione tra forme prossimali e forme distali.
- Gruppo 5, IP con patogenesi non spiegata e/o multifattoriale: questo gruppo include una serie eterogenea di patologie

nelle quali i meccanismi patogenetici alla base della IP non sono noti. Comprende patologie ematologiche, sistemiche, metaboliche e altre condizioni rare.

#### 4. Caratteristiche istopatologiche dell'ipertensione polmonare

I diversi gruppi clinici di IP sono caratterizzati da aspetti istopatologici peculiari<sup>20,21</sup>.

- Gruppo 1, IAP: le alterazioni istopatologiche interessano prevalentemente le arterie polmonari (AP) distali (<500 µm di diametro). Sono caratterizzate da ipertrofia della tonaca media, lesioni proliferative intimali (concentriche ed eccentriche) e fibrosi della tonaca intima, ispessimento della tonaca avventizia con moderati infiltrati infiammatori perivascolari, lesioni endoluminali complesse (plessiformi) e lesioni trombotiche. Le vene polmonari non sono interessate.
- Gruppo 1': include principalmente la MVOP che coinvolge le vene settali e le venule pre-settali (coinvolgimento costante) con lesioni fibrotiche occlusive, muscolarizzazione della parete, frequente proliferazione capillare (*patchy*), edema polmonare, emorragie alveolari occulte, dilatazione dei vasi linfatici e aumento di volume dei linfonodi (trasformazione vascolare dei seni linfatici), infiltrati infiammatori. Le AP distali presentano ipertrofia della tonaca media e fibrosi intimale mentre non è frequente il riscontro di lesioni endoluminali complesse.
- Gruppo 2, IP da malattie del cuore sinistro: le alterazioni istopatologiche sono rappresentate da dilatazione e ispessimento delle vene polmonari, dilatazione dei capillari, edema interstiziale, emorragie alveolari, dilatazione dei vasi linfatici e aumento di volume dei linfonodi. Le AP distali possono presentare ipertrofia della tonaca media e fibrosi intimale.
- Gruppo 3, IP da malattie del parenchima polmonare e ipossiemia: le alterazioni istopatologiche di questo gruppo includono ipertrofia della tonaca media e proliferazione intimale ostruttiva a carico delle AP distali. Nelle aree enfisematose o fibrotiche è possibile documentare gradi variabili di distruzione della parete vascolare.
- Gruppo 4, CPCTE: le lesioni istopatologiche sono rappresentate da trombi organizzati strettamente adesi alla tonaca media delle AP di tipo elastico che sostituiscono completamente il lume vascolare o determinare diversi gradi di stenosi, reti e bande<sup>22</sup>. Nelle aree non interessate dalle lesioni ostruttive può svilupparsi un quadro di arteriopatia polmonare indistinguibile da quello dell'IAP (includere le lesioni plessiformi)<sup>23</sup>. È possibile che si sviluppino circoli collaterali sistemici (dalle arterie bronchiali, intercostali, diaframmatiche e coronarie) finalizzati alla parziale riperfusion delle aree distali a ostruzioni vascolari complete.
- Gruppo 5, IP con patogenesi non spiegata e/o multifattoriale: questo gruppo include una serie eterogenea di patologie caratterizzate da diversi quadri istopatologici la cui etiologia non è conosciuta o è multifattoriale.

#### 5. Patobiologia dell'ipertensione polmonare

I diversi gruppi clinici di IP sono caratterizzati da aspetti patobiologici peculiari<sup>24-26</sup>:

- Gruppo 1, IAP: l'esatto processo che innesca lo sviluppo delle alterazioni istopatologiche dell'IAP è ancora sconosciuto anche se si ritiene che la patobiologia dell'IAP sia multifattoriale e coinvolga numerose vie metaboliche e diversi tipi cellulari. L'aumento delle RAP è legato a diversi fattori quali la vasocostrizione, il rimodellamento obliterativo della parete vascolare polmonare, l'infiammazione e la trombosi. L'eccessiva vasocostrizione è stata correlata sia all'alterata funzione o espressione dei canali del potassio nelle cellule muscolari lisce vascolari sia alla disfunzione endoteliale. La disfunzione endoteliale comporta una produzione cronicamente insufficiente di fattori vasodilatatori e antiproliferativi, come NO e prostaciclina, associata ad un'aumentata sintesi di fattori vasocostrittori e mitogeni, come trombossano A<sub>2</sub> 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. Molte di queste alterazioni sono responsabili sia della vasocostrizione sia del rimodellamento strutturale della parete vasale caratterizzato da lesioni di tipo proliferativo che coinvolgono numerosi tipi cellulari come le cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce e i fibroblasti. Inoltre, nella tonaca avventizia si osserva un'aumentata produzione di matrice extracellulare comprendente collagene, elastina, fibronectina e tenascina. 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 protrombotica e sono state osservate lesioni trombotiche endoluminali sia a livello delle AP distali di piccolo calibro sia nelle AP prossimali di tipo elastico.
- Gruppo 2, IP da malattie del cuore sinistro: i meccanismi alla base dell'aumento dei valori di pressione polmonare sono molteplici e comprendono la trasmissione retrograda passiva dell'aumento di pressione presente nelle camere cardiache di sinistra (IP post-capillare passiva, Tabella 3). In questi casi il gradiente di pressione transpolmonare (GTP = PAP media – POP media) e le RAP sono nei limiti della norma. In altre circostanze, l'aumento dei valori di PAP è sproporzionato rispetto all'aumento della POP (aumento del GTP) e si osserva un aumento delle RAP (IP post-capillare reattiva o *out of proportion*, Tabella 3). L'aumento delle RAP è dovuto ad un incremento del tono vasomotorio delle AP e/o a un rimodellamento obliterativo strutturale fisso della parete vascolare polmonare<sup>27</sup>: la prima componente della IP reattiva (vasocostrizione) è reversibile nel corso di test farmacologici acuti mentre la seconda (rimodellamento strutturale), caratterizzata da ipertrofia della tonaca media e proliferazione intimale delle arteriole polmonari, non risponde al test acuto<sup>12</sup>. Non è chiaro quali siano i fattori che determinano lo sviluppo della IP reattiva (*out of proportion*) e perché alcuni pazienti presentino la componente acutamente reversibile, caratterizzata da vasocostrizione, o la componente ostruttiva fissa oppure entrambe. I meccanismi fisiopatologici possono includere fenomeni di vasocostrizione riflessa indotti dalla stimolazione di recettori da stiramento localizzati a livello dell'atrio sinistro e nelle vene polmonari, e disfunzione endoteliale delle AP che possono favorire la vasocostrizione e la proliferazione delle cellule della parete vascolare.
- Gruppo 3, IP da malattie del parenchima polmonare e ipossiemia: i meccanismi patobiologici e patofisiologici coinvolti in questo contesto sono molteplici e includono vasocostrizio-

ne ipossica, stress meccanico dei polmoni iperinsufflati, perdita di capillari, infiammazione ed effetti tossici del fumo di sigaretta. Inoltre, vi sono evidenze in letteratura che supportano la presenza di uno squilibrio nella produzione endoteliale di fattori vasodilatatori e vasoconstrictori.

- Gruppo 4, CPCTE: il principale processo patobiologico responsabile del CPCTE è la mancata lisi di materiale embolico che va incontro a fibrosi determinando ostruzione delle AP. La tromboembolia polmonare o la trombosi *in situ* possono essere innescate o aggravate dalla presenza di alterazioni a carico degli elementi che interagiscono nel processo coagulativo come la cascata della coagulazione, le cellule endoteliali o le piastrine<sup>28</sup>. Le anomalie piastriniche e le conseguenze biochimiche di elementi procoagulanti a livello delle strutture vascolari polmonari sostengono il ruolo potenziale della trombosi locale nell'innescare la patologia in alcuni pazienti. In molti casi non è chiaro se la trombosi e la disfunzione piastrinica siano una causa o una conseguenza della patologia. Nei campioni ottenuti da interventi di endarterectomia polmonare (PEA) vengono comunemente documentati infiltrati infiammatori. L'analisi dei fattori trombofilici ha documentato che in ~10% di questi pazienti può essere riscontrato il fenomeno lupus anticoagulant e che il 20% presenta anticorpi antifosfolipidi, lupus anticoagulant o entrambi. Uno studio recente ha dimostrato che i livelli plasmatici del fattore VIII, una proteina associata al tromboembolismo venoso sia isolato che ricorrente, è elevato nel 39% dei pazienti affetti da CPCTE. Non sono state individuate alterazioni della fibrinolisi. Le lesioni ostruttive osservate a livello delle AP distali nelle aree che non presentano ostruzioni emboliche (virtualmente identiche a quelle osservate nell'IAP) possono essere la conseguenza di molteplici fattori, come *shear stress*, aumento dei regimi pressori, infiammazione e rilascio di citochine e mediatori vasculotropici.
- Gruppo 5, IP con patogenesi non spiegata e/o multifattoriale: i meccanismi patobiologici delle condizioni incluse in questo gruppo sono sconosciuti o multifattoriali.

## 6. Genetica, epidemiologia e fattori di rischio dell'ipertensione polmonare

Non sono disponibili dati epidemiologici comparativi sulla prevalenza dei diversi gruppi di IP. In un'indagine svolta in un laboratorio ecocardiografico che ha valutato 4579 pazienti<sup>29</sup>, la prevalenza di IP (definita come pressione sistolica in AP >40 mmHg) è stata del 10.5%. Tra i 483 casi con IP, il 78.7% era affetto da patologie del cuore sinistro (gruppo 2), il 9.7% da patologie del parenchima polmonare e ipossiemia (gruppo 3), il 4.2% da IAP (gruppo 1), lo 0.6% da CPCTE (gruppo 4), e nel 6.8% dei casi non è stato possibile definire una diagnosi.

- Gruppo 1, IAP: registri recenti hanno descritto l'epidemiologia dell'IAP<sup>3,4</sup>. Le stime di prevalenza minima di IAP e IAPI indicano, rispettivamente, 15 e 5.9 casi per milione di abitanti. La stima di incidenza minima di IAP è di 2.4 casi per milione di abitanti/anno. Dati recenti provenienti dalla Scozia e da altri paesi hanno confermato che in Europa la prevalenza di IAP rientra nel range compreso tra 15 e 50 soggetti per milione di abitanti<sup>4</sup>. Nel registro francese, il 39.2% dei pazienti era affetto da IAPI e il 3.9% presentava una storia familiare di IAP. Nel sottogruppo dell'IAPA, il 15.3% era affetto da malattie del tessuto connettivo (MTC; principalmente sclerosi sistemica),

l'11.3% da cardiopatie congenite (CC), il 10.4% da ipertensione portale, il 9.5% era affetto da IAP associata ad assunzione di farmaci anoressizzanti e il 6.2% presentava infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita umana (HIV)<sup>3</sup>. L'IAP può verificarsi in contesti diversi in funzione delle condizioni cliniche associate<sup>1</sup>. L'IAP rappresenta una patologia sporadica, senza una storia familiare di IAP e senza evidenza di fattori scatenanti. Se l'IAP si verifica in un contesto familiare, è possibile identificare mutazioni della linea germinale del gene BMPR2 almeno nel 70% dei casi<sup>14,15</sup>. È possibile identificare mutazioni di questo gene anche nell'11-40% dei casi apparentemente sporadici e, pertanto, la presenza di mutazioni rappresenta il principale fattore di predisposizione genetica per l'IAP<sup>30</sup>. Il gene BMPR2 codifica per il recettore di tipo 2 di un complesso eteromero che presenta come ligandi le *bone morphogenetic proteins* (BMP), polipeptidi appartenenti alla famiglia del *transforming growth factor-β*. Questi polipeptidi svolgono numerose funzioni biologiche tra le quali il controllo della proliferazione delle cellule della parete vascolare. Mutazioni a carico dei geni che codificano per altre componenti del complesso recettoriale eteromero delle BMP, come il recettore di tipo 1 o ALK-1 e la proteina recettoriale accessoria o "endoglin", sono state identificate prevalentemente in pazienti affetti da IAP e storia personale o familiare di teleangectasia emorragica familiare (malattia di Osler-Weber-Rendu)<sup>31</sup>. Sono stati individuati numerosi fattori di rischio per lo sviluppo dell'IAP. Vengono considerati fattori di rischio tutte le sostanze o le condizioni sospettate di svolgere un ruolo predisponente o facilitante nello sviluppo della patologia. In base al grado di evidenza della loro associazione con l'IAP e al loro potenziale ruolo causale, i fattori di rischio sono stati classificati come certi, probabili, possibili o improbabili<sup>1</sup>. L'associazione tra fattore di rischio e IP è ritenuta certa in caso di epidemia, come quella verificatasi con l'assunzione dei farmaci anoressizzanti orali negli anni '60, oppure qualora la correlazione tra una condizione clinica o un farmaco e l'IAP sia stata documentata in ampi studi epidemiologici multicentrici. L'associazione è definita probabile se documentata in uno studio caso-controllo monocentrico oppure in molteplici casistiche. Un'associazione possibile può essere sospettata, per esempio, per i farmaci che presentano un meccanismo d'azione simile a quelli inclusi nella categoria certa o probabile, ma che non sono ancora stati studiati, come i farmaci usati per trattare la sindrome da deficit di attenzione. 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 l'IAP. Le associazioni cliniche certe sono rappresentate dalle condizioni cliniche elencate tra le forme di IAPA (Tabella 4) mentre il grado di rischio di diversi farmaci e tossine è riportato nella Tabella 8.

- Gruppo 2, IP da malattie del cuore sinistro: anche se la predisposizione costituzionale sembrerebbe svolgere un ruolo nello sviluppo della IP nei pazienti con patologie del cuore sinistro, non sono state identificate associazioni genetiche specifiche<sup>12</sup>. La prevalenza della IP in pazienti con scompenso cardiaco cronico aumenta con il peggioramento della classe funzionale. Fino al 60% dei pazienti affetti da severa disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (VS) e fino al 70% dei pazienti affetti da disfunzione diastolica isolata del VS possono presentare IP<sup>32</sup>. Nelle valvulopatie del cuore sinistro, la prevalenza di IP aumenta con la severità del difetto valvolare e dei sintomi. La IP può essere potenzialmente riscontrata in tutti i

**Tabella 8.** Livello di rischio aggiornato di farmaci e tossine potenzialmente legati allo sviluppo di ipertensione arteriosa polmonare.

<b>Certo</b>	<b>Possibile</b>
• Aminorex	• Cocaina
• Fenfluramina	• Fenilpropanolamina
• Dexfenfluramina	• Erba di St John
• Olio di colza adulterato	• Agenti chemoterapici
• Benfluorex	• Inibitori selettivi del reuptake della serotonina
	• Pergolide
<b>Probabile</b>	<b>Improbabile</b>
• Anfetamine	• Contraccettivi orali
• L-triptofano	• Estrogeni
• Metanfetamine	• Fumo di sigaretta

pazienti affetti da valvulopatia mitralica severa sintomatica e in fino al 65% dei pazienti affetti da stenosi aortica sintomatica<sup>10,12,33</sup>.

- Gruppo 3, IP da malattie del parenchima polmonare e ipossiemia: uno studio ha dimostrato che i polimorfismi del gene che codifica per il *carrier* intracellulare della serotonina correlano con la severità della IP nei pazienti ipossiemici affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)<sup>34</sup>. Nelle casistiche pubblicate, l'incidenza di IP significativa in pazienti affetti da BPCO con almeno un'ospedalizzazione precedente per riacutizzazione dell'insufficienza respiratoria è del 20%. Nella BPCO avanzata, la prevalenza di IP è rilevante (>50%)<sup>35,36</sup>, anche se il grado di severità è generalmente lieve. Nelle patologie interstiziali polmonari si stima che la prevalenza di IP sia compresa tra il 32% e il 39%<sup>37</sup>. L'associazione di fibrosi polmonare ed enfisema è correlata ad una prevalenza più elevata di IP<sup>38</sup>.
- Gruppo 4, CPCTE: nessuna mutazione genetica specifica è stata correlata allo sviluppo del CPCTE. Anche se evidenze più recenti suggeriscono che la prevalenza del CPCTE sia pari al 3.8% nei pazienti che hanno avuto un episodio di embolia polmonare acuta<sup>39</sup>, la maggior parte degli esperti ritiene che la reale incidenza del CPCTE dopo un episodio di embolia polmonare acuta sia compresa tra lo 0.5% e il 2%. Il CPCTE può essere documentato in pazienti che non presentano un'anamnesi clinica di embolia polmonare acuta o trombosi venosa profonda (fino al 50% in casistiche diverse)<sup>40</sup>.
- Gruppo 5, IP con patogenesi non spiegata e/o multifattoriale: l'eterogeneità di questo gruppo impedisce una descrizione adeguata della genetica, dell'epidemiologia e dei fattori di rischio nelle presenti linee guida.

## 7. Ipertensione arteriosa polmonare (gruppo 1)

L'IAP (vedere Tabella 5 per la definizione) rappresenta la forma di IP in cui, nell'ultimo decennio, sono stati compiuti i progressi più importanti in termini di comprensione dei processi patologici e strategia terapeutica. Si tratta anche del gruppo in cui la IP rappresenta il "fulcro" dei problemi clinici e può essere trattata con una terapia farmacologica specifica.

L'IAP include condizioni apparentemente eterogenee (Tabella 4) ma caratterizzate da un quadro clinico e da un profilo emodinamico comuni e da lesioni istopatologiche ostruttive nel microcircolo polmonare sostanzialmente identiche.

Anche se nelle cellule e nei tessuti di pazienti affetti da IAP

sono stati identificati numerosi meccanismi patobiologici, non sono ancora state definite le precise interazioni tra di essi in grado di determinare lo sviluppo e la progressione della malattia. Il conseguente incremento delle RAP determina sovraccarico del ventricolo destro (VD) e induce lo sviluppo di ipertrofia, dilatazione e infine scompenso ventricolare destro e decesso. L'importanza della progressione dell'insufficienza ventricolare destra sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da IAPI è confermata dall'impatto prognostico di pressione atriale destra (PAD), indice cardiaco (IC) e PAP<sup>8</sup>, i tre principali indicatori della funzione di pompa del VD. Uno dei principali fattori che favoriscono lo sviluppo dello scompenso cardiaco in presenza di sovraccarico cronico di pressione del VD è rappresentato dalla depressione della contrattilità miocardica. Nei pazienti affetti da IAPI è stata documentata la presenza di un alterato metabolismo adrenergico dei miociti che è implicato nella riduzione della contrattilità<sup>41</sup>. Il principale responsabile dello scompenso ventricolare destro nei pazienti affetti da IAP e CPCTE è rappresentato dall'*afterload mismatch* e ciò è confermato dal fatto che gli interventi di PEA o di trapianto polmonare<sup>42</sup>, che determinano una riduzione del postcarico, portano pressoché invariabilmente a un recupero persistente della funzione del VD. Il profilo emodinamico e la prognosi di pazienti affetti da IAP sono strettamente dipendenti da una complessa interazione fisiopatologica tra la velocità di progressione (o regressione) delle alterazioni ostruttive a livello delle arteriole polmonari e la capacità di adattamento del VD all'aumento del postcarico, che potrebbe anche essere modulata da determinanti genetici<sup>43</sup>.

### 7.1 Diagnosi

Il processo di valutazione di un paziente con sospetta IP richiede una serie di indagini volte a confermare la diagnosi, a identificare il gruppo clinico di IP e la specifica etiologia all'interno del gruppo dell'IAP e a valutare il grado di compromissione funzionale ed emodinamica del paziente. Dopo la descrizione di ogni singola indagine diagnostica viene illustrato un algoritmo diagnostico integrato (Figura 1). Dato che la diagnosi di IAP, e in particolare di IAPI, è una diagnosi di esclusione, questo algoritmo può essere utile come punto di partenza in qualsiasi caso di sospetta IP.

#### 7.1.1 Presentazione clinica

I sintomi dell'IAP sono aspecifici e comprendono dispnea, affaticamento, astenia, angina, sincope e tensione addominale<sup>44</sup>. Sintomi a riposo sono riferiti soltanto nei casi molto avanzati. I segni clinici dell'IAP comprendono impulso parasternale sinistro, aumento di intensità della componente polmonare del secondo tono (S2), soffio pansistolico da rigurgito tricuspide, soffio diastolico da insufficienza polmonare e terzo tono (S3) di origine ventricolare destra. Il turgore giugulare, l'epatomegalia, gli edemi periferici, l'ascite e l'ipoperfusione periferica (estremità fredde) caratterizzano le fasi più avanzate della malattia<sup>45</sup>. Tipicamente l'obietività polmonare è normale. L'obietività clinica può fornire anche alcuni indizi sulla causa della IP. La presenza di teleangectasie, ulcere digitali e sclerodattilia suggerisce una diagnosi di sclerodermia, mentre crepitazioni inspiratorie possono essere indicative di malattia polmonare interstiziale. Devono essere ricercati i segni patognomici di malattia epatica come spider nevi, atrofia testicolare ed eritema palmare. Qualora in un paziente con diagnosi di "IAPI" si riscontrino ippocratismo digitale è necessario considerare una diagnosi alternativa come le CC o la MVOP.

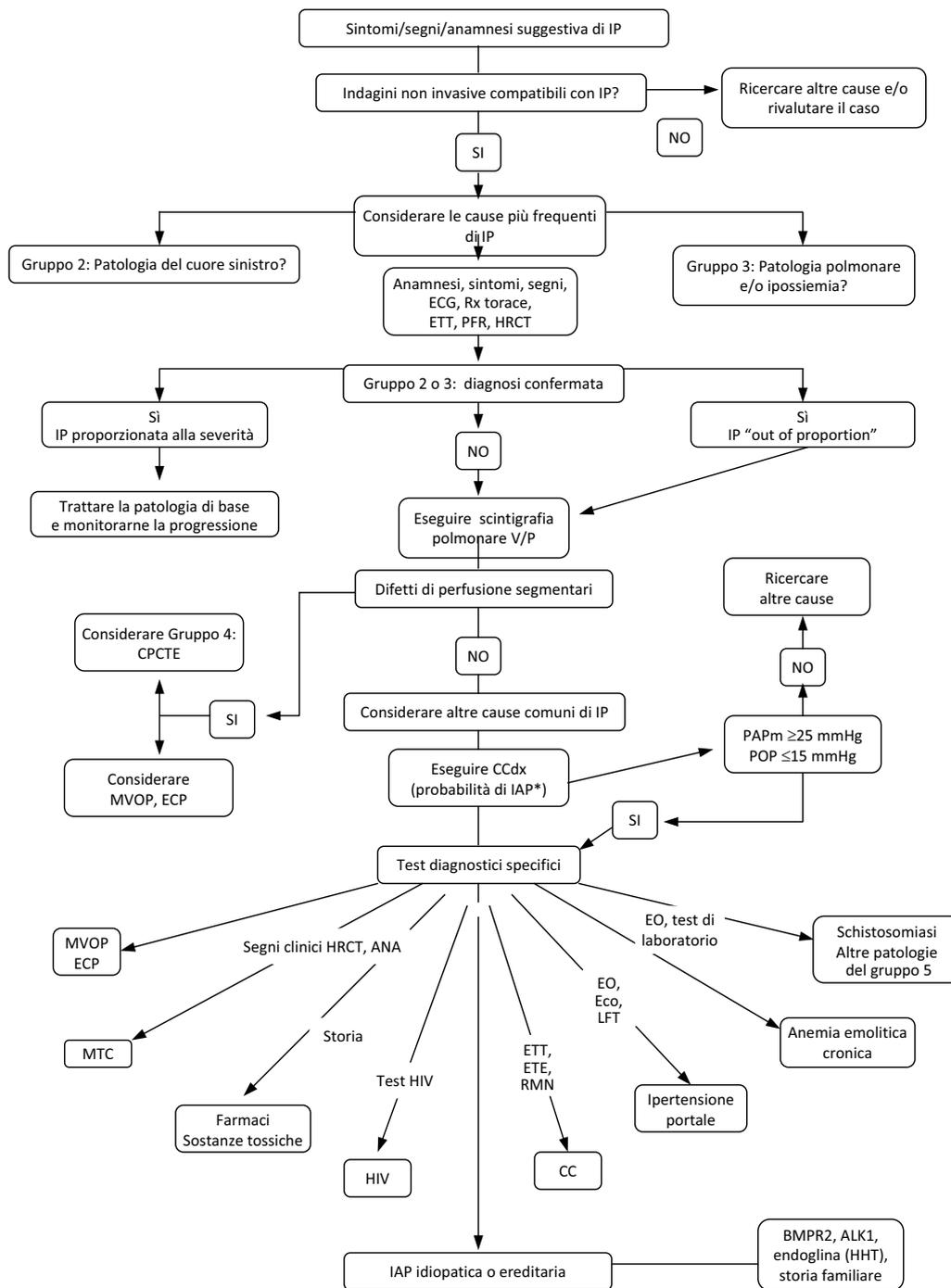


Figura 1. Algoritmo diagnostico.

ALK1 = gene "activin-receptor-like kinase 1"; ANA = anticorpi antinucleo; BMPR2 = recettore di tipo 2 della bone morphogenetic protein; CC = cardiopatie congenite; CCdx = cateterismo cardiaco destro; CPCTE = cuore polmonare cronico tromboembolico; Eco = ecografia; ECP = emangiomasiosi capillare polmonare; EO = esame obiettivo; ETE = ecocardiografia transesofagea; ETT = ecocardiografia transtoracica; MTC = malattie del tessuto connettivo; Gruppo = gruppo clinico (Tabella 4); HHT = teleangectasia emorragica familiare; HIV = virus dell'immunodeficienza acquisita umana; HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione; IAP = ipertensione arteriosa polmonare; IP = ipertensione polmonare; LFT = test di funzionalità epatica; MVOP = malattia veno-occlusiva polmonare; PAPm = pressione arteriosa polmonare media; PFR = prove di funzionalità respiratoria; POP = pressione di occlusione capillare; RMN = risonanza magnetica cardiaca; VIP = perfusione ventilatoria.

\*fare riferimento anche alla Tabella 12.

### 7.1.2 Elettrocardiogramma

L'elettrocardiogramma (ECG) può fornire evidenze in grado di suggerire o sostenere una diagnosi di IP dimostrando la presenza di ipertrofia ventricolare destra con sovraccarico e di dilatazione atriale destra. L'ipertrofia ventricolare destra all'ECG è

presente nell'87% dei pazienti affetti da IAPI e la deviazione assiale destra nel 79%<sup>44</sup>. L'assenza di questi aspetti non esclude la presenza di IP e nemmeno la presenza di un'importante compromissione emodinamica. L'ECG presenta ridotte sensibilità (55%) e specificità (70%) e, per tale ragione, è ritenuto uno

strumento di screening non adeguato per identificare la presenza di IP significativa. Le aritmie ventricolari sono rare. Negli stadi avanzati possono essere presenti aritmie sopraventricolari, in particolare flutter atriale, ma anche fibrillazione atriale, che determina quasi sempre un ulteriore deterioramento clinico<sup>46</sup>.

### 7.1.3 Radiografia del torace

Nel 90% dei pazienti affetti da IAPI la radiografia del torace è anormale al momento della diagnosi<sup>44</sup>. Gli aspetti radiografici sono rappresentati da dilatazione delle AP centrali che contrasta con la povertà vascolare dei campi periferici (aspetto "ad albero potato"). Nei casi più avanzati si può osservare dilatazione dell'atrio destro e del VD. La radiografia del torace consente di escludere ragionevolmente la presenza di patologie polmonari di grado moderato-severo (gruppo 3, Tabella 4) o di ipertensione venosa polmonare dovuta a patologie del cuore sinistro (gruppo 2, Tabella 4). In generale, il grado di IP in un dato paziente non è correlato all'estensione delle alterazioni radiologiche.

### 7.1.4 Prove di funzionalità respiratoria ed emogasanalisi

Le prove di funzionalità respiratoria e l'emogasanalisi permettono di identificare il contributo di una concomitante patologia del parenchima polmonare o delle vie aeree. In pazienti affetti da IAP si documenta solitamente una riduzione della capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio ( $DL_{CO}$ ) (tipicamente compresa tra 40% e 80% del valore predetto) e una riduzione da lieve a moderata dei volumi polmonari. Inoltre, è possibile documentare la presenza di ostruzione delle vie aeree periferiche. La pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso ( $PaO_2$ ) è normale oppure solo lievemente ridotta a riposo mentre la pressione parziale dell'anidride carbonica ( $PaCO_2$ ) tende ad essere ridotta per effetto dell'iperventilazione alveolare. La diagnosi di BPCO come causa di IP su base ipossica prevede la documentazione di ostruzione non reversibile delle vie aeree associata ad un aumento dei volumi polmonari residui, riduzione del  $DL_{CO}$  e valori di  $PaCO_2$  normali o aumentati. La presenza di ridotti volumi polmonari associata alla riduzione del  $DL_{CO}$  può suggerire la presenza di malattie dell'interstizio polmonare. La valutazione della severità dell'enfisema e delle patologie interstiziali polmonari richiede l'esecuzione della tomografia computerizzata (TC) ad alta risoluzione. In presenza di un sospetto clinico di sindrome delle apnee ostruttive o di ipopnea notturna, è indicata l'esecuzione della saturimetria notturna o della polisonnografia.

### 7.1.5 Ecocardiografia

L'ecocardiografia transtoracica permette di ottenere diversi parametri che correlano con il cateterismo cardiaco destro, compresa la PAP, e deve essere sempre eseguita in caso di sospetta IP.

La stima della PAP si ottiene attraverso la misura della velocità massima del flusso di rigurgito tricuspidale. L'equazione di Bernoulli semplificata descrive la relazione tra la velocità di rigurgito tricuspidale e il gradiente pressorio di picco del rigurgito tricuspidale:  $PAP = 4 \times (\text{velocità di rigurgito tricuspidale})^2$ . Questa equazione consente la stima della pressione sistolica in AP tenendo conto della PAD: pressione sistolica in AP = gradiente di pressione del rigurgito tricuspidale + PAD stimata. La PAD può essere stimata in base al diametro e alle escursioni respiratorie della vena cava inferiore anche se spesso si assume un va-

lore costante di 5 o 10 mmHg. Se la velocità di picco del rigurgito tricuspidale è difficile da misurare (rigurgito tricuspidale lieve/trascurabile), l'utilizzo del mezzo di contrasto (ad es. soluzione fisiologica agitata) aumenta significativamente il segnale Doppler, consentendo la misura appropriata della velocità di picco del rigurgito tricuspidale. Si dovrebbero considerare inoltre potenziali gradienti sistolici tra VD e AP. Teoricamente, è possibile calcolare la PAP media dalla pressione arteriosa sistolica ( $PAP \text{ media} = 0.61 \times \text{pressione sistolica in AP} + 2 \text{ mmHg}$ )<sup>47</sup>. Ciò potrebbe consentire l'utilizzo di misurazioni Doppler, applicando una definizione accettata di IP come  $PAP \text{ media} \geq 25 \text{ mmHg}$ . Purtroppo, nonostante la buona correlazione tra la velocità di rigurgito tricuspidale e il gradiente di pressione del rigurgito tricuspidale, la stima della pressione derivata dal Doppler può essere imprecisa nel singolo paziente. Nei pazienti gravi con insufficienza tricuspidale severa, l'utilizzo della forma semplificata dell'equazione di Bernoulli può determinare una sottostima della pressione sistolica in AP. Sono frequenti anche sovrastime della pressione sistolica in AP  $>10 \text{ mmHg}$ <sup>47</sup>. Pertanto, l'IP non può essere definita in modo affidabile da un valore soglia di pressione sistolica in AP derivato dalla metodica Doppler.

Di conseguenza, la stima della PAP basata sull'ecocardiogramma Doppler transtoracico non è utile per lo screening della IP lieve, asintomatica.

Un approccio alternativo per la diagnosi ecocardiografica della IP si basa sul confronto della velocità del rigurgito tricuspidale con i valori documentati in una popolazione di soggetti sani. Teoricamente, si dovrebbe prendere in considerazione l'influenza di età, sesso e indice di massa corporea<sup>48</sup>. Questo metodo evita errori cumulativi ma è meno direttamente legato alla definizione emodinamica accettata di IP come  $PAP \text{ media} \geq 25 \text{ mmHg}$ .

Due studi di screening di ampia portata, che hanno utilizzato il CCdx come metodica di riferimento, hanno valutato l'affidabilità di diversi valori soglia della velocità di rigurgito tricuspidale. Un trial in pazienti affetti da sclerodermia ha valutato l'affidabilità di uno screening prospettico basato su valori di velocità del rigurgito tricuspidale  $>2.5 \text{ m/s}$  in pazienti sintomatici o  $>3.0 \text{ m/s}$  a prescindere dalla presenza di sintomi e ha documentato che il 45% dei casi di diagnosi ecocardiografica di IP costituiva dei falsi positivi<sup>2</sup>. In pazienti sintomatici (dispnea) con infezione da HIV è stato documentato che i criteri o la diagnosi di IP basata su valori di velocità del rigurgito tricuspidale  $>2.5$  e  $2.8 \text{ m/s}$  ha determinato un'incidenza di falsi positivi diagnostici rispettivamente nel 72% e nel 29% dei casi<sup>49</sup>.

Un altro studio ha utilizzato come valore soglia per la diagnosi di IP un gradiente di pressione del rigurgito tricuspidale  $>40 \text{ mmHg}$  (velocità di rigurgito tricuspidale  $>3.2 \text{ m/s}$ ) assumendo un valore di PAD di  $10 \text{ mmHg}$  (pari quindi ad una PAP sistolica  $>50 \text{ mmHg}$ )<sup>50</sup>. Questi criteri sono stati applicati di recente in un'analisi retrospettiva condotta in pazienti con sclerosi sistemica<sup>51</sup>. La diagnosi ecocardiografica è stata confermata mediante CCdx in tutti i 32 pazienti. Come in studi precedenti, non è stato possibile determinare il numero dei falsi negativi.

Deve essere sempre valutata la presenza di altre variabili ecocardiografiche che potrebbero suggerire o rinforzare il sospetto di IP indipendentemente dalla velocità del rigurgito tricuspidale. Esse comprendono l'aumento della velocità del rigurgito polmonare e la riduzione del tempo di accelerazione del flusso del tratto di efflusso del VD. Sono indicativi di IP anche l'aumento delle dimensioni delle camere cardiache di destra, la morfologia alterata e il movimento anomalo del setto

interventricolare, l'ipertrofia delle pareti del VD e la dilatazione dei rami principali dell'AP anche se tendono a manifestarsi nelle fasi più avanzate della malattia. La loro sensibilità è discutibile.

Nella Tabella 9 sono stati schematizzati i criteri arbitrari suggeriti da questa Task Force per valutare la presenza di IP in base a valori di velocità di picco del rigurgito tricuspide e di pressione sistolica in AP a riposo calcolata tramite la metodica Doppler (assumendo una PAD normale di 5 mmHg) e a ulteriori variabili ecocardiografiche indicative di IP.

L'ecocardiografia può essere utile per identificare la causa di IP sospetta o confermata. La presenza di CC può essere documentata utilizzando l'ecocardiografia bidimensionale con metodica Doppler e con mezzo di contrasto. Il riscontro con il Doppler pulsato di un flusso polmonare elevato in assenza di shunt rilevabili o la documentazione di significativa dilatazione dell'AP prossimale nonostante la presenza di IP soltanto moderata possono legittimare l'esecuzione di uno studio transesofageo con mezzo di contrasto oppure di una risonanza magnetica cardiaca per escludere la presenza di un difetto del setto interatriale (DIA) di tipo seno-venoso o di ritorno venoso polmonare anomalo. In caso di sospetto di disfunzione diastolica del VS, devono essere misurati gli specifici parametri ecocardiografici/Doppler anche se la loro affidabilità è ritenuta bassa e, in alcune circostanze, può essere necessario ricorrere al CCdx (vedere paragrafo 9.1).

Data la mancanza di dati confermativi prospettici non è chiara l'utilità clinica dell'ecocardiografia Doppler da sforzo nell'identificazione dei soggetti che sviluppano IP solo durante esercizio<sup>52</sup>.

### 7.1.6 Scintigrafia polmonare perfusionale/ventilatoria

La scintigrafia polmonare perfusionale/ventilatoria deve essere eseguita in presenza di IP per identificare i pazienti affetti

**Tabella 9.** Criteri arbitrari per stimare la presenza di ipertensione polmonare (IP) in base alla velocità di picco del rigurgito tricuspide e ai valori di pressione sistolica in arteria polmonare a riposo calcolati mediante Doppler (assumendo una pressione atriale destra normale di 5 mmHg) e ad altre variabili ecocardiografiche indicative di IP.

	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Diagnosi ecocardiografica: IP improbabile</b>		
Velocità del rigurgito tricuspide $\leq 2.8$ m/s, pressione sistolica in arteria polmonare $\leq 36$ mmHg e assenza di ulteriori variabili ecocardiografiche indicative di IP	I	B
<b>Diagnosi ecocardiografica: IP possibile</b>		
Velocità del rigurgito tricuspide $\leq 2.8$ m/s, pressione sistolica in arteria polmonare $\leq 36$ mmHg ma presenza di altre variabili ecocardiografiche indicative di IP	IIa	C
Velocità del rigurgito tricuspide tra 2.9 e 3.4 m/s, pressione sistolica in arteria polmonare tra 37 e 50 mmHg con/senza altre variabili ecocardiografiche indicative di IP	IIa	C
<b>Diagnosi ecocardiografica: IP probabile</b>		
Velocità del rigurgito tricuspide $> 3.4$ m/s, pressione sistolica in arteria polmonare $> 50$ mmHg con/senza altre variabili ecocardiografiche indicative di IP	I	B
<b>L'ecocardiogramma Doppler da sforzo non è raccomandato per lo screening della IP</b>	III	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

da CPCTE con lesioni ostruttive potenzialmente trattabili chirurgicamente. La scintigrafia perfusionale/ventilatoria rappresenta la metodica di elezione per lo screening del CPCTE in quanto è caratterizzata da una maggiore sensibilità rispetto alla TC<sup>53</sup>. Una scintigrafia perfusionale/ventilatoria normale o a bassa probabilità permette effettivamente di escludere la diagnosi di CPCTE con una sensibilità del 90-100% e con una specificità del 94-100%. Nell'IAP la scintigrafia polmonare perfusionale/ventilatoria è in genere normale, anche se possono essere documentati piccoli difetti di perfusione periferici non segmentari e non associati a corrispondenti alterazioni della ventilazione. La TC con mezzo di contrasto può essere utilizzata come indagine diagnostica complementare ma non è in grado di sostituire la scintigrafia polmonare o l'angiografia polmonare tradizionale. È necessario considerare che difetti di perfusione non associati a difetti corrispondenti della ventilazione polmonare possono essere documentati anche nella MVOP.

### 7.1.7 Tomografia computerizzata ad alta risoluzione, tomografia computerizzata con mezzo di contrasto ed angiografia polmonare

La TC ad alta risoluzione fornisce immagini dettagliate del parenchima polmonare e permette una diagnosi agevole di malattie dell'interstizio polmonare e di enfisema. La TC ad alta risoluzione può essere molto utile in caso di sospetto clinico di MVOP. Le alterazioni tipiche della MVOP sono legate alla presenza di edema interstiziale cronico e sono rappresentate da diffuse opacità a vetro smerigliato a distribuzione centrolobulari e ispessimento dei setti interlobulari; altri elementi suggestivi di MVOP sono le linfadenomegalie e il versamento pleurico<sup>54</sup>. Un diffuso ispessimento bilaterale dei setti interlobulari e la presenza di piccole opacità nodulari, centrolobulari e non circoscritte, sono invece aspetti radiologici caratteristici dell'emangiomasiosi capillare polmonare.

L'angio-TC con mezzo di contrasto è utile per stabilire l'indicazione all'intervento di PEA nei pazienti affetti da CPCTE. Tale metodica è in grado di documentare i tipici rilievi angiografici caratteristici del CPCTE, come completa ostruzione, bande e reti, irregolarità intimali, con altrettanta precisione ed affidabilità dell'angiografia con sottrazione di immagine digitale<sup>55,56</sup>. Con questa tecnica si possono identificare circoli collaterali dalle arterie bronchiali.

L'angiografia polmonare tradizionale è tuttora richiesta in molti centri per il *work-up* diagnostico del CPCTE in quanto permette di selezionare con accuratezza i potenziali candidati all'intervento di PEA<sup>22</sup>. L'angiografia può essere considerata sicura anche nei pazienti con IP severa se eseguita da personale esperto, utilizzando mezzi di contrasto moderni ed effettuando iniezioni selettive. L'angiografia può essere utile anche per valutare la presenza di vasculiti o malformazioni artero-venose polmonari.

### 7.1.8 Risonanza magnetica cardiaca

La risonanza magnetica cardiaca permette una valutazione diretta delle dimensioni, della morfologia e della funzione del VD e consente di quantificare in maniera non invasiva la gittata sistolica, la PC, la distensibilità dell'AP e la massa del VD<sup>57</sup>. I dati ottenuti dagli studi di risonanza magnetica cardiaca potrebbero essere utilizzati come surrogato del CCdx soprattutto per finalità di follow-up. Gittata sistolica ridotta, aumento del volume telediastolico del VD e riduzione del volume telediasto-

lico del VS misurati alla valutazione basale risultano associati ad una prognosi sfavorevole. Di questa triade di parametri prognostici, l'aumento del volume telediastolico del VD sembrerebbe rappresentare l'indicatore più appropriato di disfunzione ventricolare destra nel follow-up dei pazienti affetti da IAP<sup>58</sup>.

### 7.1.9 Test ematici ed immunologici

Gli esami ematici che vengono richiesti in tutti i pazienti affetti da IAP comprendono l'emogramma e i test biochimici di routine, il profilo tiroideo e ulteriori importanti parametri. I test sierologici sono importanti per individuare la presenza di MTC, infezioni da HIV ed epatiti. Fino al 40% dei pazienti con IAP presenta positività per gli autoanticorpi antinucleo, solitamente a basso titolo (1:80)<sup>59</sup>. La sclerosi sistemica costituisce la principale MTC da escludere in quanto è caratterizzata da un'elevata prevalenza di IAP. Gli anticorpi anticentromero sono solitamente positivi nella sclerodermia limitata così come altri anticorpi antinucleo come dsDNA, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To e U1-RNP. Nella varietà diffusa della sclerodermia sono tipicamente positivi gli U3-RNP. In soggetti affetti da lupus eritematoso sistemico, si possono riscontrare anticorpi anticardiolipina. In caso di CPCTE deve essere eseguito lo screening per valutare la presenza di trombofilia che comprende la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi, lupus anticoagulant, anticorpi anticardiolipina. È fondamentale eseguire il test per escludere un'infezione da HIV. Inoltre, dato che fino al 2% dei soggetti con patologie epatiche sviluppa IAP, in caso di sospetto clinico è necessario eseguire i marker di funzionalità epatica e la sierologia per i vari tipi di epatite virale e immuno-mediata. Nei pazienti affetti da IAP si osservano frequentemente patologie tiroidee che devono essere sempre prese in considerazione, soprattutto se si verificano variazioni cliniche repentine<sup>60</sup>.

### 7.1.10 Ecografia addominale

La cirrosi epatica e l'ipertensione portale possono essere escluse con certezza mediante l'ecografia addominale. L'uso di mezzi di contrasto e della metodica color Doppler può migliorare l'accuratezza della diagnosi<sup>61</sup>. L'ipertensione portale può essere confermata dalla documentazione di un gradiente aumentato tra pressione libera e pressione misurata a catetere occludente (*wedge*) nelle vene sovraepatiche ottenuta durante CCdx<sup>62</sup>.

### 7.1.11 Cateterismo cardiaco destro e test di vasoreattività

Il CCdx è necessario per confermare la diagnosi di IAP, per stabilire l'entità della compromissione emodinamica e per valutare la vasoreattività del circolo polmonare. Il CCdx è una procedura caratterizzata da ridotta morbilità (1.1%) e mortalità (0.055%) se viene eseguito in centri esperti<sup>63</sup>. Durante il CCdx devono es-

sere registrati i seguenti parametri: PAP (sistolica, diastolica e media), PAD, POP e pressione del VD. La PC va calcolata come media di tre misurazioni preferibilmente utilizzando il metodo della termodiluizione, ma anche il metodo di Fick se viene misurato il consumo di ossigeno (VO<sub>2</sub>). Il metodo di Fick è indispensabile in presenza di shunt sistemico-polmonari. Devono essere misurate anche le saturazioni di O<sub>2</sub> in vena cava superiore, in AP e nel sangue arterioso sistemico. Questi parametri sono necessari per il calcolo delle RAP. La valutazione precisa della POP è fondamentale per la diagnosi differenziale con la IP dovuta a patologie del cuore sinistro. Nei rari casi in cui non è possibile una misurazione affidabile della POP, è necessario eseguire un cateterismo cardiaco sinistro per misurare direttamente i valori di pressione telediastolica del VS. Valori di POP >15 mmHg escludono la diagnosi di IAP pre-capillare. Una delle diagnosi differenziali più difficili con la IAP è rappresentata dallo scompenso ventricolare sinistro da disfunzione diastolica con frazione di eiezione conservata (vedere anche paragrafo 9.1)<sup>64</sup>. In questa popolazione di pazienti, i valori di POP a riposo possono essere solo lievemente elevati o ai limiti superiori della norma. La valutazione del profilo emodinamico durante sforzo o dopo carico di volume potrebbe permettere di evidenziare un incremento sproporzionato della POP, anche se il reale significato di tale rilievo non è stato ancora definito. L'esecuzione della coronarografia è indicata nei pazienti che presentano fattori di rischio per cardiopatia ischemica e angina oppure nell'ambito delle indagini di screening per trapianto di doppio polmone o qualora un paziente affetto da CPCTE debba essere sottoposto a intervento di PEA.

In tutti i pazienti affetti da IAP, contestualmente al CCdx diagnostico, deve essere eseguito il test di vasoreattività polmonare con lo scopo di identificare coloro che potrebbero beneficiare da una terapia a lungo termine con farmaci calcioantagonisti (CCB) (vedere anche paragrafo 7.3.3)<sup>65,66</sup>. Il test acuto di vasoreattività dovrebbe essere eseguito soltanto con farmaci a breve durata d'azione, sicuri e facili da somministrare, che presentano effetti sistemici minimi o assanti. Attualmente, l'NO rappresenta l'agente più utilizzato nei test di vasoreattività (Tabella 9)<sup>66</sup>; come alternativa, in base all'esperienza raccolta in passato<sup>65,67,68</sup>, è possibile utilizzare anche epoprostenolo per via endovenosa (e.v.) o adenosina e.v. (ma con il rischio di effetti indesiderati legati alla vasodilatazione sistemica) (Tabella 10).

La somministrazione di iloprost per via inalatoria e sildenafil per via orale può determinare un significativo effetto acuto di vasodilatazione polmonare. Tuttavia, non è stata documentata una correlazione tra l'effetto acuto di tali farmaci e la risposta al trattamento con CCB. A causa del rischio di complicanze potenzialmente letali, viene assolutamente sconsigliata l'esecuzione del test di vasoreattività utilizzando CCB per via ora-

**Tabella 10.** Via di somministrazione, emivita, range di dose, incrementi della posologia e durata della somministrazione delle sostanze più comunemente usate per i test di vasoreattività polmonare.

Farmaco	Via di somministrazione	Emivita	Range di dose <sup>a</sup>	Incrementi <sup>b</sup>	Durata <sup>c</sup>
Epoprostenolo	Endovenosa	3 min	2-12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
Adenosina	Endovenosa	5-10 s	30-350 µg/kg/min	50 µg/kg/min	2 min
Ossido nitrico	Inalatoria	15-30 s	10-20 ppm	-	5 min <sup>d</sup>

<sup>a</sup>dose iniziale e dose massima tollerata suggerite (la dose massima è stabilita in base alla comparsa di effetti collaterali come ipotensione, cefalea, rossore, ecc.);

<sup>b</sup>incrementi di dosaggio ad ogni step; <sup>c</sup>durata della somministrazione in ogni step; <sup>d</sup>per l'ossido nitrico si raccomanda di effettuare un singolo step somministrando la dose suggerita.

le o e.v. I criteri in base ai quali la risposta al test acuto di vasoreattività è definita positiva (paziente *responder* in acuto) comprendono la riduzione della PAP media  $\geq 10$  mmHg che raggiunge un valore assoluto  $\leq 40$  mmHg associata all'incremento o all'assenza di variazione della PC<sup>66</sup>. Soltanto ~10% dei pazienti affetti da IAPI soddisferà questi criteri. I pazienti *responder* in acuto hanno un'elevata probabilità di rispondere favorevolmente al trattamento a lungo termine con CCB ad alte dosi e sono gli unici pazienti a poter essere trattati in maniera sicura con questo tipo di terapia. Circa la metà dei pazienti con IAPI *responder* in acuto presenta una risposta favorevole persistente nel tempo ai CCB<sup>66</sup> e solo in questi casi è raccomandata la continuazione dei CCB come unica forma di trattamento. Nei pazienti affetti da altri tipi di IAP, come la IAP ereditaria, associata a MTC o a infezione da HIV, l'utilità del test acuto di vasoreattività e del trattamento cronico con CCB è meno evidente di quanto non sia nei pazienti con IAPI. Tuttavia, gli esperti consigliano di eseguire il test acuto di vasoreattività anche in questi pazienti e raccomandano di valutare accuratamente la risposta a lungo termine ai CCB nei soggetti che risultano *responder* in acuto. Non essendoci dati disponibili riguardanti l'utilità della terapia a lungo termine con CCB in pazienti affetti da IP associata a CC, l'importanza di eseguire un test acuto di vasoreattività in questo contesto è oggetto di pareri controversi. L'esecuzione del test acuto di vasoreattività per individuare i pazienti con una risposta favorevole a lungo termine ai CCB non è indicata nei gruppi clinici 2, 3, 4 e 5 (Tabella 4).

Le raccomandazioni riguardanti il CCdx e il test acuto di vasoreattività sono sintetizzate nella Tabella 11.

### 7.1.12 Algoritmo diagnostico

L'algoritmo diagnostico è illustrato nella Figura 1: il processo diagnostico ha inizio con l'identificazione dei gruppi più comuni di IP (gruppo 2-malattie del cuore sinistro e gruppo 3-malattie del parenchima polmonare), quindi identifica il gruppo 4-CPTCE, e infine effettua la diagnosi e specifica i diversi tipi appartenenti al gruppo 1-IAP e le condizioni più rare appartenenti al gruppo 5.

L'IAP deve essere considerata nella diagnosi differenziale di condizioni caratterizzate da dispnea da sforzo, sincope, angina, e/o progressiva compromissione della capacità di esercizio, soprattutto nei pazienti che non presentano fattori di rischio, sintomi o segni di patologie cardiovascolari o respiratorie comuni. Si dovrà prestare particolare attenzione ai pazienti con condizioni cliniche potenzialmente associate all'IAP e/o fattori di rischio per lo sviluppo di IAP, come familiarità, le MTC, le CC, l'infezione da HIV, l'ipertensione portale, le anemie emolitiche oppure un'anamnesi indicativa di assunzione di farmaci e tossine che favoriscono lo sviluppo di IAP (Tabella 8). Nella pratica clinica quotidiana l'attenzione dedicata a questi particolari è generalmente limitata. Più spesso la IP viene documentata inaspettatamente da un'ecocardiografia transtoracica richiesta per un'altra indicazione.

Se la valutazione non invasiva è compatibile con la presenza di IP, è necessario valutare la storia clinica, i sintomi, i segni clinici, l'ECG, la radiografia del torace, l'ecocardiogramma transtoracico, le prove di funzionalità respiratoria (compresa l'ossimetria notturna, se ritenuta necessaria) e la TC toracica ad alta risoluzione con lo scopo di individuare la presenza di condizioni appartenenti al gruppo 2-malattie del cuore sinistro, o al gruppo 3-malattie polmonari. Se non viene documentata la presenza di tali condizioni oppure se la IP sembra *out of propor-*

**Tabella 11.** Raccomandazioni per il cateterismo cardiaco destro (A) e i test di vasoreattività polmonare (B).

	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>A</b>		
Il CCdx è indicato in tutti i pazienti con IAP per confermare la diagnosi, valutare la severità e quando si prende in considerazione il trattamento con farmaci specifici per la IAP	I	C
Il CCdx deve essere eseguito per confermare l'efficacia dei farmaci specifici per la IAP	Ila	C
Il CCdx deve essere eseguito per confermare il rilievo di deterioramento clinico e come valutazione basale per verificare l'effetto dell'escalation dei trattamenti e/o della terapia di combinazione	Ila	C
<b>B</b>		
Il test di vasoreattività è indicato in pazienti con IAPI, IAP ereditaria e IAP associata all'assunzione di anoressizzanti per individuare coloro che possono essere trattati con CCB ad alte dosi	I	C
Per risposta positiva al test acuto di vasoreattività si intende: riduzione della PAP media $\geq 10$ mmHg che raggiunge un valore assoluto $\leq 40$ mmHg associata ad incremento o ad assenza di variazione della PC	I	C
I test di vasoreattività dovrebbero essere eseguiti soltanto in centri di riferimento	Ila	C
I test di vasoreattività dovrebbero essere eseguiti utilizzando ossido nitrico come vasodilatatore	Ila	C
I test di vasoreattività possono essere eseguiti in altri tipi di IAP	Ilb	C
I test di vasoreattività possono essere eseguiti utilizzando epoprostenolo e.v. oppure adenosina e.v.	Ilb	C
L'utilizzo di CCB per via orale o e.v. non è raccomandato nei test acuti di vasoreattività	III	C
Il test di vasoreattività finalizzato ad individuare i pazienti che possono essere trattati con sicurezza con CCB ad alte dosi non è raccomandato nei pazienti con IP di altri gruppi (gruppi 2, 3, 4 e 5)	III	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

*tion* rispetto alla loro severità dovranno essere cercate cause meno comuni di IP. Sarà necessario eseguire la scintigrafia polmonare perfusione/ventilatoria. Se alla scintigrafia perfusione e ventilatoria vengono documentati difetti di perfusione segmentari multipli si dovrà sospettare una diagnosi di gruppo 4-CPCTE. La diagnosi finale di CPCTE (e la valutazione dell'idoneità all'intervento di PEA) richiederanno l'esecuzione di angio-TC polmonare, CCdx e angiografia polmonare selettiva. La TC potrebbe anche documentare la presenza di segni tipici del gruppo 1'-MVOP. Se la scintigrafia perfusione e ventilatoria risulta normale oppure documenta soltanto difetti di perfusione subsegmentari *patchy* si dovrà fare una diagnosi presuntiva di una condizione appartenente al gruppo 1-IAP o una delle patologie rare appartenenti al gruppo 5. Nella Tabella 12 sono sintetizzati i suggerimenti per la successiva gestione del paziente in base alla probabilità della diagnosi di IAP, incluse le raccomandazioni per l'esecuzione del CCdx. Specifici test diagnostici aggiuntivi, come l'ematologia, il biochimico plasmatico, il profilo immunologico, la sierologia e gli studi ecografici consentiranno di definire con precisione la diagnosi finale. La biopsia polmonare a cielo aperto o toracoscopica comporta un rischio concreto di morbilità e mortalità. A causa della ridotta probabilità che le informazioni aggiunte dalla biopsia modifichino la

**Tabella 12.** Probabilità della diagnosi IAP e gestione consigliata in base alla diagnosi ecocardiografica di IP (Tabella 9), ai sintomi e alle informazioni cliniche supplementari.

	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Bassa probabilità di IAP</b>		
Diagnosi ecocardiografica di "IP improbabile", nessun sintomo: si consiglia di non eseguire alcun ulteriore accertamento	I	C
Diagnosi ecocardiografica di "IP improbabile", presenza di sintomi e di condizioni associate o fattori di rischio per IAP-gruppo 1: si consiglia di eseguire un follow-up ecocardiografico	I	C
Diagnosi ecocardiografica di "IP improbabile", presenza di sintomi e assenza di condizioni associate o fattori di rischio per IAP-gruppo 1: si consiglia di considerare la presenza di altre condizioni che giustifichino i sintomi	I	C
<b>Probabilità intermedia di IAP</b>		
Diagnosi ecocardiografica di "IP possibile", nessun sintomo e assenza di condizioni associate o fattori di rischio per IAP-gruppo 1: si consiglia di eseguire un follow-up ecocardiografico	I	C
Diagnosi ecocardiografica di "IP possibile", presenza di sintomi e di condizioni associate o fattori di rischio per IAP-gruppo 1: considerare il CCdx	IIb	C
Diagnosi ecocardiografica di "IP possibile", presenza di sintomi e assenza di condizioni associate o fattori di rischio per IAP-gruppo 1: considerare diagnosi alternative e follow-up ecocardiografico. Se i sintomi sono almeno moderati è possibile prendere in considerazione l'esecuzione del CCdx	IIb	C
<b>Alta probabilità di IAP</b>		
Diagnosi ecocardiografica di "IP probabile" con sintomi e presenza/assenza di condizioni associate o fattori di rischio per IAP-gruppo 1: è raccomandato il CCdx	I	C
Diagnosi ecocardiografica di "IP probabile" senza sintomi e presenza/assenza di condizioni associate o fattori di rischio per IAP-gruppo 1: deve essere preso in considerazione il CCdx	IIa	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

diagnosi o il trattamento, viene sconsigliata l'esecuzione routinaria della biopsia polmonare nei pazienti con IAP.

Le raccomandazioni per la strategia diagnostica sono sintetizzate nella Tabella 13.

## 7.2 Valutazione della severità

La valutazione della severità dei pazienti affetti da IAP rappresenta un processo compreso tra l'iter diagnostico e la definizione della strategia terapeutica. La valutazione accurata dello status clinico del singolo paziente riveste un ruolo determinante nella scelta della terapia di prima linea e nella valutazione della risposta alla terapia e dell'eventuale necessità di potenziare il trattamento nel corso del follow-up.

### 7.2.1 Parametri clinici, ecocardiografici ed emodinamici

La valutazione clinica ed emodinamica contribuisce a dare importanti informazioni prognostiche che possono guidare la gestione clinica del singolo paziente. I dati riportati derivano dall'analisi di casistiche di pazienti e potrebbero non riflettere accuratamente la prognosi individuale. La prognosi è significativamente condizionata dall'etiologia dell'IAP<sup>69</sup>.

**Tabella 13.** Raccomandazioni per la strategia diagnostica.

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
La scintigrafia polmonare perfusionale/ventilatoria è raccomandata nei pazienti con IP inspiegata per escludere il CPCTE	I	C
L'angio-TC con contrasto della circolazione polmonare è indicata nel work-up dei pazienti affetti da CPCTE	I	C
I test biochimici, ematologici, immunologici di routine e la valutazione della funzionalità tiroidea sono indicati in tutti i pazienti con IAP per identificare la specifica condizione clinica associata	I	C
L'ecografia addominale è indicata per lo screening dell'ipertensione portale	I	C
La TC ad alta risoluzione deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti con IP	IIa	C
L'angiografia polmonare convenzionale deve essere presa in considerazione nel work-up dei pazienti affetti da CPCTE	IIa	C
La biopsia polmonare toracoscopica o a cielo aperto non è raccomandata nei pazienti con IAP	III	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

La classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (CF-OMS) (Tabella 14), nonostante la sua determinazione sia caratterizzata da un'ampia variabilità interosservatore, rappresenta un potente predittore di sopravvivenza. Dati storici riguardanti pazienti affetti da IAPI o IAP ereditaria non trattati con i farmaci specifici documentano una sopravvivenza media di 6 mesi per la CF-OMS IV, di 2.5 anni per la CF-OMS III, e di 6 anni per la CF-OMS I e II<sup>8</sup>. Altri parametri clinici predittori di prognosi sfavorevole nell'IAPI sono rappresentati da età (<14 o >65 anni), riduzione della capacità di esercizio, episodi sincopali, emottisi e segni clinici di scompenso ventricolare destro.

Tra i numerosi parametri derivati dall'ecocardiografia quelli che, in base ad analisi multivariata, presentano il valore prognostico più affidabile sono: il versamento pericardico<sup>70,71</sup>, l'area indicizzata dell'atrio destro<sup>71</sup>, l'indice di eccentricità del VS<sup>71</sup> e l'indice Doppler del VD (noto anche come indice di Tei)<sup>72,73</sup>. La

**Tabella 14.** Classificazione funzionale dell'ipertensione polmonare modificata dalla classificazione funzionale della New York Heart Association secondo la classificazione dell'OMS - 1998<sup>76</sup>.

<b>Classe I</b>	Pazienti con ipertensione polmonare ma senza conseguente limitazione dell'attività fisica. La normale attività fisica non causa particolare dispnea o astenia, dolore toracico o pre-sincope.
<b>Classe II</b>	Pazienti con ipertensione polmonare che determina una lieve limitazione dell'attività fisica. Asintomatici a riposo. La normale attività fisica causa dispnea o astenia, dolore toracico o pre-sincope.
<b>Classe III</b>	Pazienti con ipertensione polmonare che comporta una marcata limitazione dell'attività fisica. Asintomatici a riposo. Un'attività fisica inferiore al normale causa dispnea o astenia, dolore toracico o pre-sincope.
<b>Classe IV</b>	Pazienti con ipertensione polmonare che non sono in grado di svolgere attività fisica senza sintomi. Questi pazienti presentano segni clinici di scompenso cardiaco destro. Dispnea e/o astenia possono essere presenti anche a riposo. La sintomatologia aumenta durante lo svolgimento di qualsiasi attività fisica.

PAP sistolica stimata derivata dalla velocità del rigurgito tricuspide non ha rilevanza prognostica<sup>71</sup>. Inoltre, è stato documentato che anche l'entità dell'escursione sistolica del piano dell'anello tricuspide (TAPSE) possiede valore prognostico<sup>74</sup>.

I parametri emodinamici a riposo misurati mediante CCdx che presentano una valenza prognostica riconosciuta<sup>8</sup> includono: la saturazione di O<sub>2</sub> in AP, la PAD, la PC, le RVP e la documentazione al test acuto di evidente vasoreattività del circolo polmonare. Anche la PAP ha valore prognostico ma è meno attendibile in quanto può diminuire nelle fasi avanzate della malattia in concomitanza con la progressione della disfunzione del VD. Alcuni studi indicano che la presenza di ridotta saturazione di O<sub>2</sub> nel sangue arterioso, l'ipotensione sistemica e la frequenza cardiaca elevata rappresentano parametri emodinamici correlati ad una prognosi sfavorevole<sup>75</sup>.

La PAD, l'IC e la PAP media sono stati incorporati in una formula di predizione statistica che permette la stima della prognosi dei pazienti affetti da IAPI<sup>8</sup>. Non è chiaro se questa formula sia applicabile alla pratica clinica corrente.

### 7.2.2 Capacità di esercizio

Per valutare obiettivamente la capacità di esercizio nei pazienti affetti da IAP sono comunemente utilizzati il test dei 6 min di marcia (T6m) e il test da sforzo cardiopolmonare.

Il T6m è tecnicamente semplice, poco costoso, riproducibile e ben standardizzato<sup>77</sup>. Oltre alla distanza percorsa, vengono registrati anche il grado soggettivo di dispnea durante lo sforzo (indice di Borg) e la saturazione arteriosa di O<sub>2</sub> mediante saturimetria digitale. Una distanza percorsa <332 m<sup>78</sup> o <250 m<sup>79</sup> e una riduzione della saturazione di O<sub>2</sub> >10% durante il test<sup>80</sup> sono predittori di prognosi sfavorevole nell'IAP. Se consideriamo l'effetto dei trattamenti, è stato documentato che i pazienti affetti da IAPI che percorrono una distanza >380 m dopo 3 mesi di terapia con epoprostenolo e.v. presentano una prognosi migliore rispetto ai pazienti trattati che percorrono distanze inferiori, mentre non è stata osservata una correlazione prognostica significativa con il miglioramento della distanza percorsa dopo il trattamento rispetto alla valutazione basale<sup>79</sup>. L'aumento della distanza percorsa al T6m è stato l'endpoint primario nella maggior parte dei principali TCC sull'IAP. Il test non è sufficientemente validato nei sottogruppi dell'IAP ed è influenzato da (ma non corretto per) peso corporeo, sesso, età e motivazione del paziente<sup>77</sup>.

Il test da sforzo cardiopolmonare permette la registrazione in continuo degli scambi gassosi e della ventilazione durante un esercizio con carico crescente. Nell'IAP si osserva una riduzione, proporzionale alla severità della patologia, dei seguenti parametri: VO<sub>2</sub> alla soglia anaerobica e al picco, carico massimo di lavoro, frequenza cardiaca, polso di O<sub>2</sub> ed efficienza ventilatoria al picco dell'esercizio<sup>81</sup>. In base ad un'analisi multivariata che ha incluso parametri clinici, emodinamici e funzionali, il VO<sub>2</sub> massimo (<10.4 ml O<sub>2</sub>/kg/min) e la pressione arteriosa sistolica massima durante sforzo (<120 mmHg) sono risultati predittori indipendenti di prognosi sfavorevole in pazienti con IAPI<sup>75</sup>.

Anche se vi è correlazione tra i risultati di questi due test nell'IAP, tuttavia il test da sforzo cardiopolmonare non è stato in grado di documentare i miglioramenti osservati con il T6m nei TCC<sup>82,83</sup>. Nonostante la mancanza di standardizzazione e di esperienza nell'esecuzione del test da sforzo cardiopolmonare siano state identificate come le principali ragioni responsabili di questa discrepanza<sup>81</sup>, il T6m rappresenta tuttora l'unico endpoint di capacità funzionale accettato dalla Food and Drug Administration e dall'Agencia Europea di Valutazione dei Medici-

nali per gli studi che valutano l'effetto dei trattamenti nell'IAP. Nonostante raccomandazioni dettagliate<sup>84,85</sup>, nell'IAP manca una standardizzazione unanimemente accettata del test da sforzo cardiopolmonare per quanto riguarda l'acquisizione e l'analisi dei risultati.

### 7.2.3 Marker biochimici

Nell'ultimo decennio i marker biochimici sono stati oggetto di grande attenzione in quanto costituiscono un interessante strumento non invasivo per la valutazione e il monitoraggio della disfunzione del VD in pazienti affetti da IP.

I livelli sierici di acido urico sono un marker di alterato metabolismo ossidativo legato all'ischemia dei tessuti periferici. È stato osservato che elevati livelli di uricemia sono correlati con una prognosi sfavorevole nei pazienti con IAPI<sup>86</sup>. Tuttavia, nella pratica clinica l'utilità del monitoraggio dei livelli sierici di acido urico è compromessa dal frequente utilizzo di allopurinolo nei pazienti con IAP e iperuricemia e dal trattamento diuretico concomitante che può influenzarne le concentrazioni plasmatiche.

Il peptide natriuretico atriale e il peptide natriuretico cerebrale (BNP) condividono proprietà fisiologiche simili. Entrambi inducono vasodilatazione e natriuresi e sono rilasciati dal miocardio in risposta allo stress di parete. Nella pratica clinica, l'interesse relativo all'utilizzo dei peptidi natriuretici nel monitoraggio dello scompenso del VD da IP cronica è stato focalizzato sul BNP.

Lo stadio finale nella sintesi del BNP consiste nel clivaggio di un precursore ad elevato peso molecolare, il proBNP, in un segmento N-terminale biologicamente inattivo (NT-proBNP) e nel vero e proprio BNP a basso peso molecolare. NT-proBNP è caratterizzato da un'emivita più lunga e una maggiore stabilità sia in circolo che dopo campionamento. Lo scompenso ventricolare destro rappresenta la principale causa di morte nella IAP e i livelli di BNP/NT-proBNP correlano con la severità della disfunzione del VD. Nagaya et al.<sup>87</sup> hanno dimostrato che i valori basali di BNP superiori alla mediana (150 pg/ml) sono in grado di identificare i pazienti con una prognosi più severa. In 49 pazienti su 60, la misurazione del BNP è stata ripetuta dopo 3 mesi di terapia mirata ed è stata confermata la correlazione dei valori di BNP superiori alla mediana (>180 pg/ml) con una prognosi peggiore a lungo termine. I livelli plasmatici di BNP risultavano significativamente ridotti nei pazienti sopravvissuti mentre aumentava in coloro che non sopravvivevano nonostante il trattamento. In uno studio che ha coinvolto 68 pazienti con IAP associata a sclerodermia, un valore mediano di NT-proBNP <553 pg/ml è risultato correlato con una sopravvivenza migliore a 6 mesi e a 1 anno<sup>88</sup>. Utilizzando l'analisi *receiver operating characteristic* (ROC), è stato documentato che un valore soglia di NT-proBNP pari a 1400 pg/ml risultava un utile predittore di prognosi a 3 anni in una popolazione di 55 pazienti affetti da IP pre-capillare di grado severo<sup>89</sup>. Un valore sierico di NT-proBNP <1400 pg/ml sembrerebbe particolarmente utile per identificare i pazienti con una prognosi favorevole i quali, verosimilmente, non necessitano di risorse terapeutiche aggiuntive a breve termine e questi risultati sono stati confermati in studi indipendenti<sup>90</sup>. Per validare i valori di cut-off proposti per NT-proBNP è indispensabile l'esecuzione di studi di outcome coinvolgenti un elevato numero di pazienti.

L'aumento dei livelli plasmatici di NT-proBNP durante il follow-up risulta associato ad una prognosi sfavorevole<sup>88</sup>. In numerosi studi clinici recenti, finalizzati a documentare gli effetti di nuovi farmaci nell'IAP e nel CPCTE, è stata osservata una ri-

duzione significativa dei valori di NT-proBNP nei pazienti trattati con il farmaco attivo rispetto al gruppo placebo.

Livelli plasmatici elevati di troponina cardiaca T e I sono marker specifici validati di danno miocardico e sono indicatori prognostici nelle sindromi coronariche acute e nell'embolia polmonare acuta. In un singolo trial che ha coinvolto 51 pazienti con IAP e 5 con CPCTE, livelli elevati di troponina cardiaca T sono risultati predittori indipendenti di mortalità durante i 2 anni di follow-up<sup>91</sup>. In alcuni pazienti, dopo l'inizio della terapia, si osserva la normalizzazione, transitoria o permanente, dei livelli plasmatici di troponina T. Il ruolo del monitoraggio dei livelli di troponina T nei pazienti con IP richiede ulteriori conferme in studi futuri. Altri biomarker sono attualmente oggetto di valutazione<sup>92,93</sup>.

In conclusione, numerosi biomarker circolanti forniscono informazioni prognostiche nei pazienti con IAP ma il loro ruolo effettivo nella pratica clinica quotidiana non è ancora stato definito.

Il dosaggio dei livelli plasmatici di BNP/NT-proBNP dovrebbe essere raccomandato alla valutazione basale per la stratificazione del rischio e, considerate le implicazioni prognostiche, potrebbe essere utile per monitorare gli effetti dei trattamenti. Nell'IAP, il mantenimento di ridotti livelli plasmatici o la ridu-

zione dei livelli di BNP/NT-proBNP potrebbero essere considerati marker di efficace controllo della malattia.

#### 7.2.4 Valutazione prognostica globale

La valutazione periodica dei pazienti affetti da IAP deve essere focalizzata sulle variabili che possiedono una rilevanza prognostica riconosciuta, come è stato sottolineato sopra. Le decisioni riguardanti il trattamento devono essere basate su parametri che riflettono i sintomi e la capacità di esercizio e che siano rilevanti in termini di evoluzione prognostica. Non tutti i parametri che vengono abitualmente analizzati nei pazienti affetti da IAP presentano la stessa validità ai fini della valutazione della severità della patologia. Ad esempio, la PAP viene regolarmente misurata con il CCdx o stimata con l'ecocardiogramma. Il valore della PAP correla debolmente con i sintomi e la prognosi in quanto è determinato non solo dall'aumento delle RAP ma anche dalla performance del VD. Pertanto, le decisioni riguardanti la terapia non devono essere basate esclusivamente sui valori di PAP. Nella Tabella 15 sono elencati diversi parametri di importanza prognostica riconosciuta che sono diffusamente utilizzati come strumento di follow-up. Non è necessario valutare tutti quanti i parametri ad ogni visita (Tabella 16), ma per ottenere un quadro completo è importante considera-

**Tabella 15.** Parametri con importanza riconosciuta per la valutazione della severità, della stabilità clinica e della prognosi nei pazienti con IAP (adattati da McLaughlin e McGoon<sup>94</sup>)

Prognosi migliore	Determinanti prognostici	Prognosi peggiore
No	Evidenza clinica di insufficienza ventricolare destra	Sì
Lenta	Velocità di progressione dei sintomi	Rapida
No	Sincope	Sì
I, II	CF-OMS	IV
Distanza maggiore (>500 m) <sup>a</sup>	T6m	Distanza minore (<300 m)
Consumo massimo O <sub>2</sub> >15 ml/min/kg	Test da sforzo cardiopolmonare	Consumo massimo O <sub>2</sub> <12 ml/min/kg
Normali o quasi normali	Livelli plasmatici BNP/NT-proBNP	Molto elevati e in aumento
Versamento pericardico assente	Rilievi ecocardiografici <sup>b</sup>	Versamento pericardico
TAPSE <sup>b</sup> >2.0 cm		TAPSE <sup>b</sup> <1.5 cm
PAD <8 mmHg	Emodinamica	PAD >15 mmHg
e IC ≥ 2.5 l/min/m <sup>2</sup>		e IC ≤ 2.0 l/min/m <sup>2</sup>

<sup>a</sup>in base all'età; <sup>b</sup>sono stati scelti TAPSE e versamento pericardico in quanto possono essere misurati nella maggior parte dei pazienti.

BNP = peptide natriuretico cerebrale; CF-OMS = classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; IC = indice cardiaco; PAD = pressione atriale destra; T6m = test dei 6 minuti di marcia; TAPSE = escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidale.

**Tabella 16.** Valutazioni suggerite e loro tempistica nel follow-up dei pazienti con IAP.

	Valutazione basale (prima della terapia)	Ogni 3-6 mesi <sup>a</sup>	3-4 mesi dopo l'inizio o variazioni della terapia	In caso di peggioramento clinico
Valutazione clinica				
CF-OMS	√	√	√	√
ECG				
T6m <sup>b</sup>	√	√	√	√
Test da sforzo cardiopolmonare <sup>b</sup>	√		√	√
BNP/NT-proBNP	√	√	√	√
Ecocardiografia	√		√	√
CCdx	√ <sup>c</sup>		√ <sup>d</sup>	√ <sup>d</sup>

<sup>a</sup>gli intervalli devono essere adattati alle esigenze dei singoli pazienti; <sup>b</sup>generalmente viene eseguito uno dei due test da sforzo; <sup>c</sup>è raccomandato (Tabella 11A);

<sup>d</sup>dovrebbe essere eseguito (Tabella 11A).

BNP = peptide natriuretico cerebrale; CCdx = cateterismo cardiaco destro; CF-OMS = classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; ECG = elettrocardiogramma; T6m = test dei 6 minuti di marcia.

re un insieme di dati derivanti da valutazione clinica, prova da sforzo, marker biochimici, valutazione ecocardiografica ed emodinamica. È fondamentale non basarsi esclusivamente su un singolo parametro in quanto accertamenti diagnostici diversi possono fornire risultati contrastanti. Inoltre, per ogni singolo parametro non è possibile identificare valori soglia precisi che consentano di distinguere i pazienti con una prognosi favorevole da quelli con una prognosi sfavorevole. Nella Tabella 15 i pazienti con prognosi migliore sono separati dai pazienti con prognosi peggiore da un gruppo intermedio per il quale è più difficile stabilire la prognosi. In questi casi si dovranno considerare parametri addizionali, non inclusi nella Tabella 15, come età, etiologia e comorbilità.

### 7.2.5 Definizione della condizione clinica del paziente

In base ai dati clinici, invasivi e non invasivi, la condizione clinica di un paziente può essere definita come stabile e soddisfacente, stabile ma non soddisfacente, instabile e in peggioramento.

**Stabile e soddisfacente** – I pazienti in questa condizione devono soddisfare la maggioranza dei requisiti elencati nella colonna “prognosi migliore” della Tabella 15. In particolare, non sono presenti segni clinici di scompenso del VD<sup>79</sup>, il paziente è in CF-OMS I o II stabile, non riferisce episodi sincopali, la distanza percorsa al T6m è >500 m<sup>79,95</sup> (da adattare al singolo paziente), il VO<sub>2</sub> massimo è >15 ml/min/kg<sup>75,96</sup>, vengono documentati livelli plasmatici normali o quasi normali di BNP/NT-proBNP<sup>87,89</sup>, non è presente versamento pericardico<sup>71</sup>, il TAPSE è >2.0 cm<sup>74</sup>, la PAD è <8 mmHg e l'IC ≥2.5 l/min/m<sup>2</sup> <sup>8,79,95,97,98</sup>.

**Stabile e non soddisfacente** – Si tratta di un paziente che, pur essendo stabile, non ha raggiunto lo status clinico che sia il paziente sia il medico riterrebbero desiderabile. Non sono soddisfatti alcuni dei requisiti riportati sopra che descrivono una condizione stabile e soddisfacente e che sono elencati nella prima colonna della Tabella 15. Questi pazienti richiedono una rivalutazione e deve essere considerata la necessità di modificare o potenziare la terapia in base agli accertamenti eseguiti presso il centro di riferimento (vedere paragrafo specifico per la definizione).

**Instabile e in peggioramento** – I pazienti in questa condizione presentano la maggioranza dei requisiti elencati nella colonna “prognosi peggiore” della Tabella 15. In particolare, vi è evidenza di progressione dei segni e dei sintomi di scompenso del VD, peggioramento della CF-OMS, ad esempio da II a III oppure da III a IV, la distanza percorsa al T6m è <300 m<sup>79,95</sup>, il VO<sub>2</sub> massimo è <12 ml/min/kg<sup>75</sup>, i livelli plasmatici di BNP/NT-proBNP sono in aumento<sup>87,89</sup>, è presente versamento pericardico<sup>71</sup>, il TAPSE è <1.5 cm<sup>74</sup>, la PAD è >15 mmHg e in aumento e l'IC è ≤2.0 l/min/m<sup>2</sup> e in diminuzione<sup>8,79,95,97,98</sup>. Segni clinici di allarme sono rappresentati da edemi ingrossanti e/o necessità di potenziare la terapia diuretica, insorgenza o aumento della frequenza/intensità di episodi di angina che possono rappresentare un segno di deterioramento della funzione del VD, la comparsa o l'aumento della frequenza di episodi sincopali che sono spesso suggestivi di prognosi sfavorevole e richiedono attenzione immediata in quanto segnalano una condizione di scompenso cardiaco a bassa portata. Le aritmie sopraventricolari possono essere osservate in questa condizione e contribuiscono al deterioramento clinico.

### 7.2.6 Obiettivi del trattamento e strategia di follow-up (vedere anche paragrafo 7.3.7 e Tabella 22)

Nei pazienti con IAP gli obiettivi del trattamento che dovrebbero essere presi in considerazione sono quelli riportati nella

definizione di “stabile e soddisfacente” e nella colonna “prognosi migliore” della Tabella 15.

I valori target e gli obiettivi del trattamento dovrebbero essere adattati al singolo paziente. Ad esempio, una distanza percorsa al T6m >400 m è solitamente considerata accettabile nei pazienti con IAP. I pazienti più giovani sono spesso in grado di percorrere anche oltre 500 m nonostante la presenza di severa IP e scompenso del VD. In questi pazienti è particolarmente utile l'esecuzione del test da sforzo cardiopolmonare e/o del CCdx al fine di ottenere una valutazione più affidabile della funzione del VD. I valori di VO<sub>2</sub> di picco, polso di O<sub>2</sub>, pressione arteriosa sistolica all'apice dello sforzo e la relazione tra ventilazione al minuto e produzione di anidride carbonica (efficacia ventilatoria) forniscono informazioni importanti sulla funzione del VD durante l'esercizio<sup>75,96</sup>. I biomarker, l'ecocardiogramma e il CCdx sono strumenti addizionali utili per decidere se il paziente può essere considerato stabile. Nella Tabella 16 sono riportati alcuni suggerimenti di strategie di follow-up per pazienti affetti da IAP.

Non esiste consenso unanime in merito a quando e con quale frequenza eseguire il CCdx nel follow-up. Alcuni centri esperti, ma non tutti, eseguono il CCdx a cadenza regolare, ad esempio una volta all'anno. Alcuni centri eseguono il CCdx ogni volta che viene presa in considerazione una modifica nella strategia terapeutica, mentre altri eseguono il CCdx dopo 3-6 mesi dall'inizio di un nuovo trattamento con lo scopo di verificare se i parametri emodinamici rientrano nell'intervallo desiderato. In termini di rilevanza prognostica, le variabili emodinamiche più importanti sono la PC, la PAD e la saturazione di O<sub>2</sub> del sangue venoso misto, ossia i parametri che riflettono la funzione del VD. Le raccomandazioni per l'esecuzione del CCdx nei pazienti affetti da IAP sono riportate nella Tabella 11.

Le raccomandazioni per la valutazione della severità e per il follow-up sono riportate nella Tabella 17.

## 7.3 Terapia

Negli ultimi anni, abbiamo assistito ad una significativa evoluzione nella strategia terapeutica dell'IAP che ha portato all'approvazione da parte delle Agenzie Regolatorie di 8 farmaci con diverse modalità di somministrazione. Altri trattamenti specifici per l'IAP saranno disponibili nel prossimo futuro. L'attuale strategia di trattamento determina un significativo miglioramento dei sintomi dei pazienti e rallenta la progressione della malattia. Inoltre, in una metanalisi di 23 TCC condotti in pazienti affetti da IAP (pubblicata prima dell'ottobre 2008) è stata documentata una riduzione di mortalità del 43% e di ospedalizzazioni del 61% nei pazienti trattati con farmaci specifici rispet-

**Tabella 17.** Raccomandazioni per la valutazione della severità e per il follow-up.

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Si raccomanda di valutare la severità della IAP utilizzando un insieme di dati derivanti da valutazione clinica, test da sforzo, marker biochimici, profilo ecocardiografico ed emodinamico (Tabella 15)	I	C
Si raccomanda di eseguire un regolare follow-up ogni 3-6 mesi (Tabella 16) anche nei pazienti stabili con IAP	I	C
Si raccomanda una strategia di trattamento finalizzata al raggiungimento di target predefiniti nei pazienti con IAP	I	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

to ai pazienti che avevano ricevuto placebo<sup>99</sup>. Questi risultati, ottenuti dopo un periodo di trattamento medio di 14.3 settimane, confermano l'efficacia dei farmaci attualmente approvati per il trattamento dell'IAP. Nonostante ciò, l'IAP rimane tuttora una patologia cronica e non guaribile. Inoltre, nei casi più avanzati, le opzioni terapeutiche mediche e interventistiche disponibili sono invasive e potenzialmente caratterizzate da significativi effetti collaterali.

La gestione terapeutica dei pazienti affetti da IAP non consiste in una semplice somministrazione di farmaci ma prevede una strategia complessa e articolata che include la valutazione della severità della malattia, l'utilizzo di provvedimenti di carattere generale e di supporto, la ricerca della vasoreattività polmonare, la verifica dell'effetto dei trattamenti, la combinazione di diverse classi di farmaci e l'esecuzione di procedure interventistiche. In ognuna di queste fasi, la cultura e l'esperienza del medico responsabile sono determinanti al fine di ottimizzare le risorse disponibili.

### 7.3.1 Misure generali

I pazienti affetti da IAP richiedono consigli ragionevoli in merito ai comportamenti da assumere nelle comuni attività della vita quotidiana e devono adattarsi al senso di insicurezza che deriva dalla presenza di una malattia seria, cronica e potenzialmente letale. In genere, la diagnosi comporta un certo grado di isolamento sociale<sup>100</sup>. Incoraggiare il coinvolgimento dei pazienti e dei loro familiari nelle associazioni può determinare effetti favorevoli sulla loro capacità di tollerare questa condizione, sulla fiducia in se stessi e sulle prospettive future.

#### *Attività fisica e riabilitazione controllata*

I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a svolgere attività fisica ad un livello tale da non determinare l'insorgenza di sintomi. Un grado lieve di dispnea da sforzo è accettabile mentre devono essere evitati gli sforzi che determinano severa dispnea, vertigini o dolore toracico. Uno studio recente ha documentato che adeguati programmi di allenamento sono in grado di migliorare la performance d'esercizio<sup>101</sup>. Pertanto, i pazienti dovrebbero evitare gli sforzi fisici eccessivi responsabili dell'insorgenza di sintomi rilevanti ma, qualora sia presente decondizionamento muscolare, dovrebbe essere suggerito di seguire programmi di riabilitazione motoria controllata.

Uno studio recente ha documentato un miglioramento nella capacità funzionale nei pazienti affetti da IAP coinvolti in specifici programmi di allenamento<sup>101</sup>. Sono necessari ulteriori studi per poter fornire raccomandazioni appropriate. Vi sono crescenti evidenze che sottolineano la perdita di massa muscolare periferica in pazienti affetti da IAP avanzata e questo aspetto potrebbe migliorare attraverso specifici programmi di riabilitazione motoria.

#### *Gravidanza, controllo delle nascite e terapia ormonale sostitutiva nel climaterio*

Vi è accordo tra l'OMS, le linee guida disponibili ed i documenti di consenso degli esperti dell'ESC<sup>102</sup> nel ritenere la gravidanza una condizione associata ad un rischio di mortalità del 30-50% nelle pazienti con IAP<sup>103</sup> e, di conseguenza, nel considerare l'IAP una controindicazione alla gravidanza. Vi è minor consenso a proposito dei metodi anticoncezionali più appropriati. I contraccettivi di barriera sono ritenuti privi di rischio per la paziente ma hanno un'efficacia poco prevedibile. I preparati a base di solo progesterone come il medrossiprogesterone acetato e l'etonogestrel rappresentano approcci efficaci alla contracce-

zione e permettono di evitare i potenziali rischi degli estrogeni contenuti nella mini-pillola di vecchia generazione<sup>104</sup>. Va ricordato che l'antagonista recettoriale dell'endotelina (ERA) bosentan può ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali. Risulta efficace anche l'utilizzo della spirale Mirena anche se, raramente, il suo inserimento può determinare l'insorgenza di reazioni vasovagali che possono essere mal tollerate in pazienti con IAP severa<sup>104</sup>. Inoltre, è possibile combinare insieme i due metodi di contraccezione. La paziente gravida deve essere informata dell'elevato rischio legato alla gravidanza e va discussa la possibilità dell'interruzione volontaria. Le pazienti che decidono di portare avanti la gravidanza dovrebbero essere trattate con i farmaci specifici; inoltre, dovrebbe essere pianificato un parto in elezione ed è indispensabile una stretta collaborazione tra il team ostetrico e i medici esperti di IAP<sup>105,106</sup>.

Non è chiaro se sia opportuno raccomandare l'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva dopo la menopausa nelle donne affette da IAP. L'indicazione al trattamento potrebbe essere presa in considerazione in presenza di sintomi menopausali non tollerabili e in associazione alla terapia anticoagulante orale.

#### *Viaggi*

Non sono mai stati condotti studi che, attraverso l'utilizzo di simulatori di volo, abbiano documentato la necessità della somministrazione di O<sub>2</sub> nel corso di viaggi aerei prolungati nei pazienti affetti da IAP. Gli effetti fisiologici noti dell'ipossia suggeriscono che la somministrazione di O<sub>2</sub> durante il volo debba essere presa in considerazione per i pazienti affetti da IAP in CFOMS III e IV e per quelli che presentano valori di PaO<sub>2</sub> costantemente <8 kPa (60 mmHg). In tali circostanze un flusso di O<sub>2</sub> di 2 l/min è sufficiente a riportare la PaO<sub>2</sub> alveolare ai valori presenti al livello del mare. Per le stesse ragioni, tali pazienti dovrebbero evitare altitudini >1500-2000 m in assenza di ossigenoterapia. Inoltre, sarebbe opportuno che i pazienti viaggiassero con informazioni scritte riguardo alla loro patologia e dovrebbero essere informati su come contattare i medici specializzati nel trattamento dell'IAP più vicini al luogo della loro destinazione.

#### *Supporto psicosociale*

Molti pazienti IAP sviluppano ansia e depressione con importanti ripercussioni sfavorevoli sulla loro qualità di vita. Se indicato, può essere opportuno richiedere un supporto specialistico, psicologico o psichiatrico. Informazioni sulla severità della patologia sono disponibili da numerose fonti non professionali e il ruolo degli specialisti è quello di fornire informazioni adeguate e aggiornate. Anche i gruppi di supporto possono risultare molto utili e i pazienti dovrebbero essere sollecitati a parteciparvi.

#### *Prevenzione delle infezioni*

I pazienti affetti da IAP sono predisposti allo sviluppo di infezioni polmonari che rappresentano la causa di decesso nel 7% dei casi<sup>44</sup>. Anche se non esistono studi clinici controllati, sono raccomandate le vaccinazioni anti-influenzale e anti-pneumococcica.

#### *Chirurgia elettiva*

Nei pazienti affetti da IAP il rischio legato alla chirurgia elettiva risulta aumentato. Anche se non è chiaro quale forma di anestesia sia preferibile, l'epidurale è probabilmente meglio tollerata rispetto all'anestesia generale. I pazienti trattati con farmaci orali potrebbero richiedere l'utilizzo temporaneo di farmaci somministrabili per via e.v. o inalatoria fino alla ripresa della capacità di deglutire e assorbire i farmaci assunti oralmente.

Le raccomandazioni riguardanti i provvedimenti di carattere generale sono sintetizzate nella Tabella 18.

### 7.3.2 Terapia di supporto

#### Anticoagulanti orali

Nelle valutazioni autoptiche eseguite in pazienti con IAP è stata documentata un'elevata prevalenza di lesioni vascolari trombotiche<sup>107</sup>. Inoltre, sono state documentate alterazioni della cascata coagulativa e dei processi fibrinolitici<sup>108-110</sup>. Questi riscontri, associati alla possibile coesistenza di fattori di rischio non specifici per il tromboembolismo venoso, come lo scompenso cardiaco e lo stile di vita sedentario, rappresentano il razionale per l'utilizzo dei farmaci anticoagulanti orali nell'IAP. L'evidenza a favore del trattamento con farmaci anticoagulanti orali è limitata ai pazienti con IAPI, IAP ereditaria e IAP all'assunzione di farmaci anoressizzanti orali; è basata su analisi retrospettive e su studi monocentrici<sup>65,107</sup>. Nelle altre forme di IAP, è necessario eseguire un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio della terapia anticoagulante orale, soprattutto nelle condizioni caratterizzate da un aumentato rischio emorragico come l'ipertensione porto-polmonare con varici esofagee importanti. Dovrebbe essere incoraggiata l'esecuzione di ulteriori studi finalizzati a definire il ruolo della terapia anticoagulante orale nell'IAP. Il valore *target* di *international normalized ratio* (INR) suggerito nei pazienti affetti da IAPI è compreso tra 1.5 e 2.5 nella maggior parte dei centri del Nord America e tra 2.0 e 3.0 nei centri europei. Solitamente, in assenza di controindicazioni specifiche, la terapia anticoagulante viene raccomandata in tutti i pazienti in terapia cronica con prostaciclina e.v. per evitare il rischio aggiuntivo di trombosi associata alla presenza del catetere venoso centrale.

#### Diuretici

Lo scompenso cardiaco destro determina ritenzione di liquidi, incremento della pressione venosa centrale, congestione epatica, ascite ed edemi periferici. Nonostante nei pazienti affetti da IAP non siano stati effettuati TCC per valutare l'efficacia dei

diuretici, l'esperienza clinica dimostra che il loro utilizzo determina effetti sintomatici favorevoli nei pazienti con segni di congestione. La scelta del tipo e della dose di diuretico da utilizzare può essere lasciata all'esperienza del medico. Deve essere presa in considerazione anche l'associazione di antialdosteronici. È necessario monitorare strettamente gli indici di funzionalità renale e gli elettroliti sierici con lo scopo di evitare l'ipokaliemia e l'eccessiva riduzione della volemia intravascolare che può determinare insufficienza pre-renale.

#### Ossigeno

Pur essendo stato dimostrato che la somministrazione di O<sub>2</sub> determina una riduzione delle RAP nei pazienti con IAP, non esistono evidenze derivate da studi randomizzati che documentino che la ossigenoterapia a lungo termine determina effetti favorevoli. La maggior parte dei pazienti affetti da IAP, ad eccezione dei soggetti affetti da IAP associata a CC e shunt destro-sinistro, presenta solo una lieve ipossiemia arteriosa a riposo, a meno che non sia presente pervietà del forame ovale. È stato documentato che, nei pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger in fase avanzata, l'ossigenoterapia notturna non modifica la naturale evoluzione della patologia<sup>111</sup>. I suggerimenti riguardanti l'ossigenoterapia possono essere basati sulle evidenze ottenute nei pazienti affetti da BPCO; l'ossigenoterapia deve essere raccomandata ai pazienti con PaO<sub>2</sub> costantemente <8 kPa (60 mmHg) con l'obiettivo di ottenere valori di PaO<sub>2</sub> >8 kPa per almeno 15h al giorno<sup>112</sup>. La somministrazione continua di O<sub>2</sub> attraverso sistemi portatili viene consigliata nei pazienti che ne hanno tratto benefici sintomatici e in coloro nei quali la terapia ha determinato la correzione della desaturazione arteriosa durante sforzo.

#### Digitale

La somministrazione acuta di digitale nei pazienti affetti da IAPI determina un miglioramento della PC ma gli effetti della somministrazione cronica non sono noti<sup>113</sup>. Una possibile indicazione al trattamento con digitale nei pazienti affetti da IAP potrebbe essere rappresentata dalla presenza di tachiaritmie atriali con lo scopo di ridurre la frequenza di risposta ventricolare.

Le raccomandazioni riguardanti la terapia farmacologica di supporto sono riassunte nella Tabella 19.

**Tabella 18.** Raccomandazioni riguardanti i provvedimenti di carattere generale.

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Si raccomanda di evitare le gravidanze in pazienti con IAP	I	C
Si raccomanda di eseguire le vaccinazioni stagionali su pazienti affetti da IAP contro l'influenza e l'infezione pneumococcica	I	C
Programmi di riabilitazione fisica controllata devono essere presi in considerazione per i pazienti affetti da IAP con decondizionamento muscolare	IIa	B
Un supporto specialistico psicosociale dovrebbe essere considerato nei pazienti con IAP	IIa	C
La somministrazione di O <sub>2</sub> durante i voli aerei dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti in CF-OMS III e IV e in coloro che presentano valori di PaO <sub>2</sub> costantemente <8 kPa (60 mmHg)	IIa	C
Per la chirurgia elettiva si dovrebbe utilizzare, se possibile, l'anestesia epidurale invece dell'anestesia generale	IIa	C
Un'attività fisica eccessiva che determina l'insorgenza di sintomi rilevanti non è raccomandata nei pazienti con IAP	III	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

**Tabella 19.** Raccomandazioni per la terapia farmacologica di supporto.

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Il trattamento con diuretici è indicato nei pazienti affetti da IAP che presentano segni di scompenso ventricolare destro e ritenzione di liquidi	I	C
L'ossigenoterapia continua a lungo termine è indicata nei pazienti affetti da IAP che presentano valori di PaO <sub>2</sub> costantemente <8 kPa (60 mmHg) <sup>c</sup>	I	C
La terapia con farmaci anticoagulanti orali deve essere considerata nei pazienti affetti da IAPI, IAP ereditaria e IAP da assunzione di anoressizzanti	IIa	C
La terapia con farmaci anticoagulanti orali può essere considerata nei pazienti affetti da IAPA	IIb	C
Il trattamento con digossina può essere preso in considerazione nei pazienti affetti da IAP che sviluppano tachiaritmie atriali con lo scopo di rallentare la frequenza ventricolare	IIb	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza; <sup>c</sup>vedere anche le raccomandazioni per la IAP associata a shunt cardiaci congeniti (Tabella 25).

### 7.3.3 Terapia farmacologica specifica

#### Calcioantagonisti

L'ipertrofia e l'iperplasia delle cellule muscolari lisce vascolari e i fenomeni di vasocostrizione sono da tempo riconosciuti come elementi che contribuiscono alla patogenesi dell'IAP e, per tale motivo, dalla metà degli anni '80 si è diffuso l'impiego dei vasodilatatori tradizionali e, in particolare, dei CCB. In realtà, è diffusamente riconosciuto che soltanto i pochi pazienti affetti da IAPI che presentano una risposta positiva al test acuto di vasoreattività polmonare eseguito durante CCdx (vedere anche paragrafo 7.1.11) ottengono risultati favorevoli dal trattamento con CCB<sup>65,66</sup>.

I CCB più utilizzati negli studi disponibili in letteratura sono nifedipina e diltiazem e, meno frequentemente, amlodipina<sup>65,66</sup>. La scelta del CCB può essere basata sulla frequenza cardiaca del paziente alla valutazione basale: nifedipina e amlodipina sono da preferirsi in presenza di bradicardia relativa e diltiazem in presenza di tachicardia a riposo. I dosaggi di questi farmaci efficaci per il trattamento dell'IAPI sono relativamente elevati e cioè 120-240 mg/die per la nifedipina, 240-720 mg/die per il diltiazem e fino a 20 mg/die per l'amlodipina. È consigliabile iniziare con dosaggi ridotti, ad esempio 30 mg bid di nifedipina a lento rilascio, 60 mg tid di diltiazem o 2.5 mg/die di amlodipina, e poi aumentare la posologia progressivamente e con prudenza fino alla massima dose tollerata. Solitamente, i fattori limitanti l'incremento delle dosi sono rappresentati da ipotensione sistemica e comparsa di edemi declivi agli arti inferiori. I pazienti affetti da IAPI che presentano una risposta favorevole al test acuto di vasoreattività polmonare e sono trattati con un CCB devono essere seguiti strettamente per verificare sia l'efficacia sia l'insorgenza di potenziali effetti indesiderati e, dopo 3-4 mesi dall'inizio del trattamento, deve essere eseguita una rivalutazione completa che include l'esecuzione del CCdx.

I pazienti che alla valutazione a 3-4 mesi non presentano una risposta adeguata al trattamento (Figura 2), definita dalla documentazione di una CF-OMS I o II e di un significativo miglioramento del profilo emodinamico, devono essere trattati con altre forme di terapia specifica per l'IAP. Inoltre, i pazienti che non hanno eseguito il test acuto di vasoreattività durante la valutazione emodinamica basale e coloro che non presentano una risposta acuta favorevole non devono essere trattati con CCB per la possibile insorgenza di effetti indesiderati potenzialmente gravi (ad es. ipotensione, sincope e scompenso del VD).

Nei pazienti con IAP associata a MTC la documentazione di vasoreattività polmonare durante il test acuto non è in grado di predire la risposta favorevole della terapia con CCB a lungo termine, e spesso questi pazienti non riescono a tollerare elevate dosi di CCB<sup>114</sup>.

#### Prostanoidi

La prostaciclina è prodotta principalmente dalle cellule endoteliali e determina un potente effetto di vasodilatazione a livello di tutti i distretti vascolari. È il più potente inibitore endogeno dell'aggregazione piastrinica e presenta proprietà sia citoprotettive sia antiproliferative<sup>115</sup>. La via metabolica della prostaciclina risulta alterata nei pazienti affetti da IAP e ciò è confermato dalla documentazione di una ridotta espressione dell'enzima prostaciclina-sintetasi nelle AP e dalla ridotta escrezione giornaliera di metaboliti urinari della prostaciclina<sup>116</sup>. Grazie alla sintesi di analoghi stabili della prostaciclina che possiedono proprietà farmacocinetiche differenti ma che condividono ef-

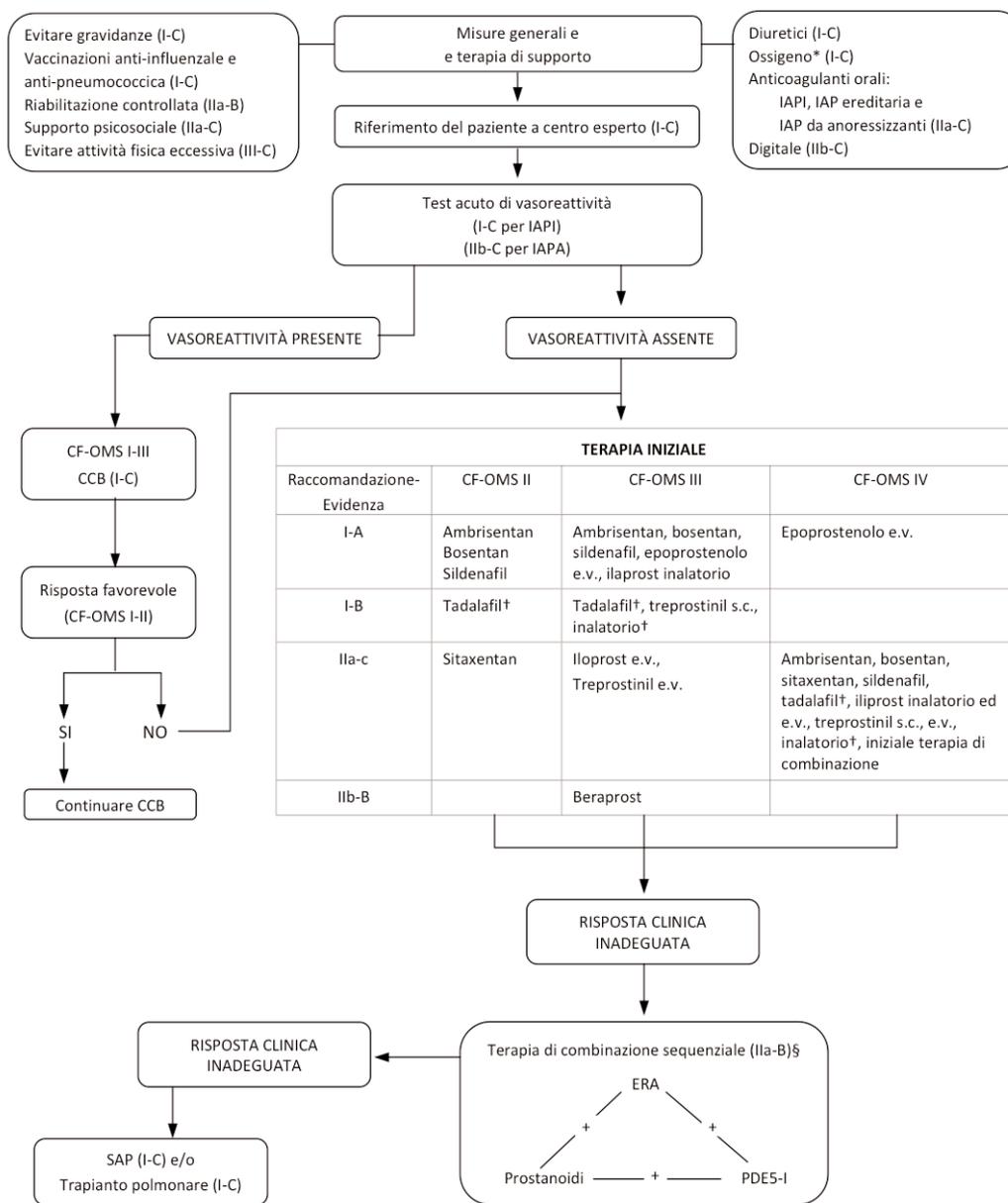
fetti farmacodinamici sostanzialmente simili, stiamo assistendo ad una significativa espansione nell'utilizzo dei prostanoidi per il trattamento dell'IAP.

**Epoprostenolo.** L'epoprostenolo (prostaciclina sintetica) è disponibile come preparato liofilizzato stabile che deve essere disciolto in un tampone alcalino in modo da formare una soluzione somministrabile per via e.v. L'epoprostenolo ha un'emivita breve (3-5 min) ed è stabile a temperatura ambiente per sole 8h. Per tali ragioni è indispensabile che venga somministrato in continuo attraverso una pompa da infusione portatile e un catetere venoso centrale tunnelizzato a permanenza. L'efficacia della somministrazione e.v. continua di epoprostenolo è stata testata in tre TCC condotti in aperto in pazienti affetti da IAPI<sup>117,118</sup> e in pazienti affetti da IAP associata a sclerodermia<sup>119</sup>. L'infusione e.v. continua di epoprostenolo ha determinato un miglioramento dei sintomi, della capacità di esercizio e del profilo emodinamico in entrambe le condizioni cliniche ed è l'unico trattamento per il quale sia stato documentato un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con IAPI in uno studio randomizzato<sup>118</sup>. Nell'IAPI<sup>79,97</sup>, come in altre forme di IAPA<sup>120-122</sup> e nel CPCTE non operabile<sup>123</sup>, è stata dimostrata la persistenza dell'efficacia del trattamento anche a lungo termine.

La dose iniziale del trattamento con epoprostenolo è di 2-4 ng/kg/min e l'entità e la frequenza degli aumenti successivi vengono stabilite in base alla comparsa di effetti collaterali (rossore al volto, cefalea, disturbi gastrointestinali, dolore alle gambe). La dose ottimale varia da paziente a paziente e nella maggioranza dei casi è compresa tra 20 e 40 ng/kg/min<sup>79,97</sup>.

Complicanze gravi correlate al sistema di infusione comprendono malfunzionamento della pompa, infezione locale a livello del sito di inserzione del catetere, ostruzione del catetere e sepsi. Di recente sono state pubblicate le linee guida per la prevenzione della sepsi in pazienti portatori di catetere venoso centrale<sup>124</sup>. L'interruzione improvvisa della somministrazione di epoprostenolo deve essere evitata in quanto, in alcuni pazienti, può determinare un repentino deterioramento emodinamico con esacerbazione acuta dei sintomi e persino decesso.

**Iloprost.** L'iloprost è un analogo della prostaciclina chimicamente stabile disponibile per somministrazione e.v., orale e inalatoria. Nell'IAP, la somministrazione di farmaci per via inalatoria rappresenta un'attraente opzione terapeutica in quanto offre il vantaggio teorico di agire selettivamente sulla circolazione polmonare. L'efficacia della somministrazione di iloprost per via inalatoria è stata valutata in un TCC (AIR) che ha confrontato gli effetti di ripetute inalazioni giornaliere di iloprost (6-9 inalazioni/die, 2.5-5 µg/inalazione, dose mediana 30 µg/die) con inalazioni di placebo in pazienti affetti da IAP e CPCTE<sup>125</sup>. Lo studio ha documentato l'aumento della capacità di esercizio, il miglioramento dei sintomi e delle RAP e la riduzione degli eventi clinici nei pazienti trattati. Un secondo TCC (STEP), che ha coinvolto 60 pazienti già trattati con bosentan, ha documentato un aumento della capacità di esercizio ( $p < 0.051$ ) nei soggetti randomizzati a ricevere l'associazione di iloprost per via inalatoria rispetto ai soggetti randomizzati a ricevere placebo<sup>126</sup>. Negli studi, la somministrazione inalatoria di iloprost è risultata ben tollerata e *flushing* e dolore parotideo rappresentano gli effetti collaterali più frequenti. In una piccola casistica di pazienti affetti da IAP e CPCTE<sup>127</sup> è stato documentato che la somministrazione e.v. continua di iloprost possiede



**Figura 2.** Algoritmo di trattamento basato sull'evidenza per pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (solo per pazienti del gruppo 1).

\*per mantenere la PaO<sub>2</sub> nel sangue arterioso ≥8 kPa (60 mmHg); †in corso di revisione normativa nell'Unione Europea; § IIa-C per CF-OMS II.

BAS = settostomia atriale con pallone; CCB = calcioantagonisti; CF-OMS = classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; ERA = antagonisti recettoriali dell'endotelina; IAP = ipertensione arteriosa polmonare; IAPA = ipertensione arteriosa polmonare associata; IAPI = ipertensione arteriosa polmonare idiopatica; PDE5-I = inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5.

un'efficacia paragonabile a quella dell'epoprostenolo. Gli effetti della somministrazione di iloprost per via orale non sono stati analizzati nell'IAP.

**Treprostinil.** Il treprostinil (benzidina triciclica) è un analogo dell'epoprostenolo con una sufficiente stabilità chimica da poter essere somministrato a temperatura ambiente. Queste caratteristiche garantiscono la possibilità di somministrare il farmaco per via e.v. e anche s.c. La somministrazione s.c. di treprostinil viene effettuata tramite pompe a micro-infusione e piccoli cateteri sottocutanei. Gli effetti del treprostinil nei pazienti affetti da IAP sono stati esaminati nel più ampio TCC condotto in questa condizione; lo studio ha documentato che il trattamento determina il miglioramento di capacità di esercizio,

profilo emodinamico e sintomi<sup>128</sup>. Il miglioramento della capacità di esercizio è risultato più consistente nei pazienti più compromessi alla valutazione basale e in coloro in grado di tollerare dosaggi di farmaco sufficientemente elevati (>13.8 ng/kg/min). L'effetto indesiderato più frequente del treprostinil è stato il dolore a livello del sito di infusione che ha comportato l'interruzione del trattamento nell'8% dei pazienti randomizzati a farmaco attivo e limitato il progressivo incremento delle dosi in un ulteriore gruppo di pazienti<sup>128</sup>. Nel 15% dei pazienti che nel lungo termine hanno continuato a ricevere treprostinil s.c. come monoterapia è stato osservato un miglioramento della sopravvivenza<sup>129</sup>. In un altro studio in aperto a lungo termine, che ha coinvolto pazienti affetti da IAPI o CPCTE, è stato documentato che il trattamento con treprostinil s.c. de-

termina un consistente miglioramento della capacità di esercizio e dei sintomi (periodo medio di follow-up di 26 mesi)<sup>130</sup>. La dose iniziale del trattamento con treprostnil s.c. è di 1-2 ng/kg/min e l'entità e la frequenza degli aumenti successivi vengono stabilite in base alla presenza di effetti collaterali (dolore locale a livello del sito di infusione, *flushing*, emicrania). La dose ottimale varia da paziente a paziente e nella maggioranza dei casi è compresa tra 20 e 80 ng/kg/min. Recentemente è stata approvata negli Stati Uniti anche la somministrazione di treprostnil e.v. nei pazienti con IAP: gli effetti sembrano paragonabili a quelli dell'epoprostenolo ma con una dose da 2 a 3 volte più elevata<sup>131,132</sup>. Nonostante ciò, questa terapia è più pratica per il paziente perché è possibile sostituire il serbatoio ogni 48h mentre utilizzando l'epoprostenolo è necessario sostituirlo ogni 12h. È stato recentemente completato un TCC di fase III (TRIUMPH) che ha valutato gli effetti della somministrazione di treprostnil per via inalatoria in pazienti già in trattamento con l'ERA bosentan oppure con l'inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 sildenafil e i dati preliminari mostrano che la combinazione dei due trattamenti determina un miglioramento della capacità di esercizio<sup>133</sup>. È attualmente in corso un TCC per la valutazione degli effetti della somministrazione orale di treprostnil nell'IAP.

**Beraprost.** Il beraprost è il primo analogo chimicamente stabile della prostaciclina attivo per via orale. Il TCC ALPHABET<sup>134</sup> condotto in Europa e un secondo studio condotto negli Stati Uniti<sup>82</sup> hanno dimostrato un miglioramento della capacità funzionale che purtroppo persiste soltanto fino a 3-6 mesi. Il trattamento non ha determinato un miglioramento del profilo emodinamico. I più frequenti effetti indesiderati sono stati emicrania, *flushing* al volto, dolore parotideo e diarrea.

#### Antagonisti recettoriali dell'endotelina

L'attivazione del sistema dell'endotelina è stata dimostrata sia nel plasma sia nei tessuti polmonari dei pazienti affetti da IAP<sup>135</sup>. Nonostante non sia chiaro se gli elevati livelli plasmatici di endotelina-1 rappresentino una causa o una conseguenza della IP<sup>136</sup>, questi dati suggeriscono che il sistema dell'endotelina svolge un ruolo determinante nella patogenesi dell'IAP<sup>137</sup>. L'endotelina-1 esercita effetti vasocostrittori e mitogeni attraverso il legame con due distinte isoforme di recettori a livello delle cellule muscolari lisce vascolari polmonari, i recettori di tipo A e i recettori di tipo B. I recettori di tipo B sono presenti anche nelle cellule endoteliali e la loro attivazione determina il rilascio di fattori con proprietà di vasodilatazione e di inibizione della proliferazione cellulare come NO e prostaciclina che possono compensare gli effetti deleteri dell'endotelina-1. Nonostante potenziali differenze nell'attività delle due isoforme recettoriali, nell'IAP non è stata documentata alcuna differenza in termini di efficacia tra l'antagonismo recettoriale duplice per i recettori di tipo A e di tipo B e l'antagonismo recettoriale selettivo per i recettori di tipo A.

**Bosentan.** Il bosentan è un antagonista non selettivo dei recettori di tipo A e di tipo B dell'endotelina attivo per via orale ed è stata la prima molecola di questa classe di farmaci ad essere sintetizzata. Gli effetti del bosentan nell'IAP (idiopatica, associata a MTC e sindrome di Eisenmenger) sono stati valutati in cinque TCC (studio Pilota, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 e EARLY) che hanno documentato un miglioramento in termini di capacità di esercizio, classe funzionale, parametri emodina-

mici, variabili ecocardiografiche e Doppler e tempo di deterioramento clinico<sup>138-142</sup>. Due TCC hanno arruolato esclusivamente pazienti in CF-OMS II<sup>141</sup> o pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger<sup>142</sup>. Ciò ha portato all'approvazione ufficiale da parte delle autorità regolatorie dell'utilizzo del bosentan nel trattamento dei pazienti affetti da IAP in CF-OMS II e anche dei pazienti con IAP associata a shunt sistemico-polmonari congeniti e sindrome di Eisenmenger. Il trattamento con bosentan viene iniziato con il dosaggio di 62.5 mg bid per poi essere aumentato a 125 mg bid dopo 4 settimane. Nei pazienti pediatrici la posologia è ridotta e basata sul peso corporeo. Studi osservazionali a lungo termine hanno dimostrato la persistenza nel tempo dell'efficacia del bosentan nei pazienti adulti affetti da IAP<sup>98</sup>. Un incremento delle transaminasi epatiche è stato osservato circa nel 10% dei soggetti trattati con bosentan ma è risultato dose-dipendente e reversibile dopo riduzione della posologia o interruzione del trattamento. Per questi motivi, nei pazienti trattati con bosentan è necessario eseguire mensilmente gli esami di funzionalità epatica. Sono state osservate anche riduzioni dei livelli di emoglobina e alterazione della spermatogenesi.

**Sitaxentan.** Il sitaxentan, un antagonista selettivo dei recettori dell'endotelina di tipo A attivo per via orale, è stato valutato in due TCC (STRIDE 1 e 2) in pazienti affetti da IAP in CF-OMS II e III<sup>83,143</sup>. L'etiologia includeva la forma idiopatica e la IAP associata a MTC o CC. Gli studi hanno documentato che il farmaco determina un miglioramento della capacità di esercizio e del profilo emodinamico. Uno studio osservazionale in aperto di 12 mesi ha documentato la persistenza dell'efficacia del sitaxentan nelle valutazioni condotte a lungo termine<sup>144</sup>. L'incidenza di aumento delle transaminasi epatiche si osserva nel 3-5% dei soggetti trattati con la dose approvata di 100 mg in monosomministrazione giornaliera. È necessario il controllo mensile degli indici di funzionalità epatica. Il sitaxentan interferisce con il warfarin e l'associazione dei due trattamenti richiede la riduzione della posologia del warfarin per evitare eccessivi aumenti dei valori di INR (Tabella 20).

**Ambrisentan.** L'ambrisentan è un ERA non sulfonamidico, che appartiene alla classe dell'acido propanoico, selettivo per i recettori di tipo A. L'efficacia di ambrisentan è stata valutata in uno studio pilota<sup>145</sup> e in due ampi TCC (ARIES 1 e 2) che hanno documentato il miglioramento di sintomi, capacità di esercizio, parametri emodinamici e tempo di deterioramento clinico nei pazienti affetti da IAPI e da IAP associata a MTC e infezione da HIV<sup>146</sup>. Lo studio di continuazione in aperto ha dimostrato la persistenza dell'efficacia del trattamento con ambrisentan nelle valutazioni condotte fino a 12 mesi<sup>146</sup>. L'ambrisentan è approvato per il trattamento dei pazienti in CF-OMS II e III. La dose attualmente approvata è di 5 mg/die in monosomministrazione che può essere aumentata a 10 mg se il farmaco è tollerato al dosaggio iniziale.

L'incidenza di aumento delle transaminasi epatiche è compresa tra lo 0.8% e il 3%. In un piccolo gruppo di pazienti che avevano sospeso il trattamento con bosentan o sitaxentan per la documentazione di indici di funzionalità epatica alterati, la successiva somministrazione di ambrisentan alla dose di 5 mg è risultata ben tollerata<sup>147</sup>. Nonostante ciò, è indispensabile che durante il trattamento con ambrisentan gli indici di funzionalità epatica vengano monitorati a cadenza mensile. Il trattamento con ambrisentan è associato ad un'aumentata incidenza di edemi periferici.

**Tabella 20.** Interazioni farmacologiche potenzialmente significative riguardanti i trattamenti specifici per la IAP.

Farmaco per l'IAP	Meccanismo di interazione	Farmaco interagente	Interazione
<b>Ambrisentan</b>	?	Ciclosporina Ketoconazolo	È richiesta cautela nella somministrazione di ambrisentan con ketoconazolo e ciclosporina.
<b>Bosentan</b>	Induttore CYP3A4	Sildenafil	I livelli di sildenafil diminuiscono del 50%; i livelli di bosentan aumentano del 50%. Può non essere necessario modificare la posologia dei due farmaci.
	Substrato CYP3A4	Ciclosporina	I livelli di ciclosporina diminuiscono del 50%; i livelli di bosentan quadruplicano. Combinazione controindicata.
	Substrato CYP3A4	Eritromicina	I livelli di bosentan aumentano. Può non essere necessario modificare la posologia del bosentan per cicli di trattamento brevi.
	Substrato CYP3A4	Ketoconazolo	I livelli di bosentan raddoppiano.
	Substrato CYP3A4 + inibitore della pompa dei sali biliari	Glibenclamide	Aumenta l'incidenza di transaminasi elevate. Potenziale riduzione dell'effetto ipoglicemizzante della glibenclamide. Combinazione controindicata.
	Substrato CYP2C9 e CYP3A4	Fluconazolo, amiodarone	I livelli di bosentan aumentano considerevolmente. Combinazione potenzialmente controindicata.
	Induttori CYP2C9 e CYP3A4	Rifampicina, fenitoina	I livelli di bosentan diminuiscono del 58%. Non è certo se è necessario modificare la posologia.
	Induttore CYP2C9	Inibitori HMG CoA riduttasi	I livelli di simvastatina diminuiscono del 50%; effetti probabilmente simili con atorvastatina. Monitorare il livello di colesterolemia.
	Induttore CYP2C9	Warfarin	Aumenta il metabolismo del warfarin e può essere necessario modificare il dosaggio del warfarin. Si raccomanda un monitoraggio attento dell'INR dopo l'inizio del trattamento anche se solitamente non è necessario modificare la posologia.
<b>Sitaxentan</b>	Induttori CYP2C9 e CYP3A4	Contraccettivi ormonali	I livelli ormonali diminuiscono. Contraccezione inaffidabile.
		Warfarin	Inibisce il metabolismo del warfarin, all'inizio della somministrazione di sitaxentan il dosaggio del warfarin va ridotto dell'80% e il monitoraggio dell'INR va intensificato.
<b>Sildenafil</b>	? inibizione delle OATP	Ciclosporina	Aumenta i livelli di sitaxentan; combinazione controindicata.
	Substrato CYP3A4	Bosentan	I livelli di sildenafil diminuiscono del 50%; i livelli di bosentan aumentano del 50%. Può non essere necessario modificare la posologia dei due farmaci.
	Substrato CYP3A4	Inibitori HMG CoA riduttasi	Può aumentare i livelli di simvastatina/atorvastatina per un meccanismo di competizione con il loro metabolismo. I livelli di sildenafil possono aumentare. Rischio di rbdomiolisi potenzialmente aumentato.
	Substrato CYP3A4	Inibitori delle proteasi (HIV)	Ritonavir e saquinovir aumentano marcatamente i livelli di sildenafil. Aggiustamenti della dose di sildenafil sono generalmente richiesti.
	Induttore CYP3A4	Fenitoina	I livelli di sildenafil possono diminuire.
	Substrato CYP3A4	Eritromicina	I livelli di sildenafil aumentano ma può non essere necessario modificare la posologia per cicli di trattamento brevi.
	Substrato CYP3A4 Substrato CYP3A4 cGMP	Ketoconazolo Cimetidina Nitrati Nicorandil	I livelli di sildenafil aumentano. Può non essere necessario modificare la posologia. Ipotensione sistemica severa, combinazione controindicata.
<b>Tadalafil</b>	Substrato CYP3A4	Bosentan	I livelli plasmatici di tadalafil diminuiscono del 42%, nessuna variazione significativa nei livelli di bosentan. Può non essere necessario un aggiustamento del dosaggio.
	cGMP	Nitrati Nicorandil	Ipotensione sistemica severa, combinazione controindicata.

cGMP = guanosin monofosfato ciclico; OATP = proteine di trasporto degli anioni organici.

La tabella è tratta da: National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus Statement on the Management of Pulmonary Hypertension in Clinical Practice in the UK and Ireland. Heart 2008; 94 (Suppl 1): 11-4.

### *Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5*

L'inibizione della fosfodiesterasi di tipo 5, l'enzima responsabile della degradazione del cGMP, determina un effetto di vasodilatazione mediato dall'attivazione della via metabolica NO/cGMP. Il razionale che ha portato alla valutazione dell'effetto di tali farmaci nella IAP è rappresentato dalla distribuzione della fosfodiesterasi di tipo 5 che è considerevolmente rappresentata a livello della circolazione polmonare. Inoltre, gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 determinano effetti anti-proliferativi<sup>148,149</sup>. I tre inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 approvati per il trattamento della disfunzione erettile, ossia sildenafil, tadalafil e vardenafil, inducono una significativa vasodi-

latazione polmonare con un effetto massimo osservato rispettivamente dopo 60, 75-90 e 40-45 min<sup>150</sup>.

**Sildenafil.** Il sildenafil è un potente inibitore selettivo, attivo per via orale della fosfodiesterasi di tipo 5. Numerosi studi non controllati hanno documentato che il sildenafil determina effetti favorevoli nei pazienti affetti da IAPI, IAP associata a MTC, CC e CPTCE<sup>151-153</sup>. Un TCC (SUPER-1) che ha coinvolto 278 pazienti affetti da IAP trattati con sildenafil alla dose di 20, 40 o 80 mg tid ha confermato risultati favorevoli sulla capacità di esercizio, sui sintomi e sui parametri emodinamici<sup>154</sup>. Un'analisi *post-hoc* su 84 pazienti affetti da IAP associata a MTC trattati con silde-

nafil per 12 settimane nell'ambito dello studio SUPER-1 ha documentato un miglioramento della capacità di esercizio, dei parametri emodinamici e della classe funzionale rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo<sup>155</sup>. La dose approvata è di 20 mg tid, anche se la persistenza degli effetti clinici favorevoli dopo 1 anno dall'inizio del trattamento è stata dimostrata soltanto con la dose di 80 mg tid. Nella pratica clinica è spesso necessario aumentare la posologia del sildenafil somministrando dosi >20 mg tid (prevalentemente 40-80 mg tid). Il TCC PACES, che ha analizzato gli effetti dell'associazione di sildenafil ed epoprostenolo, verrà discusso nella sezione dedicata alla "Terapia di combinazione"<sup>156</sup>. Gli effetti collaterali del sildenafil sono risultati di entità da lieve a moderata e correlati principalmente all'effetto di vasodilatazione sistemica (emicrania, *flushing* cutaneo, epistassi).

**Tadalafil.** Il tadalafil è un inibitore selettivo delle fosfodiesterasi di tipo 5 efficace in monosomministrazione giornaliera, attualmente approvato per il trattamento della disfunzione erettile. L'efficacia del trattamento con tadalafil alla dose di 5, 10, 20 o 40 mg/die in monosomministrazione è stata valutata in un TCC (PHIRST) che ha incluso 406 pazienti affetti da IAP (circa il 50% dei quali già in trattamento con bosentan). Lo studio ha documentato che la dose più elevata di tadalafil (40 mg) determina un miglioramento della capacità di esercizio, dei sintomi, del profilo emodinamico e del tempo di deterioramento clinico<sup>157</sup>. È stata dimostrata anche la persistenza dell'efficacia del trattamento nelle valutazioni a lungo termine. Il profilo degli effetti indesiderati risulta simile a quello del sildenafil.

#### Farmaci sperimentali e strategie mediche alternative

Nonostante i progressi compiuti nel trattamento dell'IAP, la limitazione della capacità funzionale e la sopravvivenza dei pazienti affetti da questa patologia continuano ad essere insoddisfacenti. Per questi motivi sono in corso di valutazione ulteriori strategie terapeutiche mirate a interferire con differenti aspetti patobiologici al fine di migliorare ulteriormente i sintomi e la prognosi. Attualmente sono in corso di svolgimento studi di fase II e III sui seguenti farmaci: stimolatori ed attivatori del cGMP indipendenti dall'NO, peptide intestinale vasoattivo per via inalatoria, agonisti recettoriali della prostaciclina non prostanoidei, antagonisti non selettivi tissutali degli ERA, inibitori della tirosin-chinasi (inibitori del fattore di crescita di derivazione piastrinica) e antagonisti della serotonina.

I seguenti ulteriori farmaci sono in una fase più precoce di sviluppo: inibitori delle rho-chinasi, inibitori recettoriali del fattore di crescita endoteliale vascolare, inibitori dell'angiopoietina-1 ed inibitori dell'elastasi.

In modelli animali sono state testate strategie di terapia genica. La terapia con cellule staminali si è dimostrata efficace nel modello di IP indotta da monocrotalina nel ratto ed è attualmente oggetto di valutazione nell'ambito di studi preliminari condotti in pazienti affetti da IAP, finalizzati a documentarne l'efficacia e a stabilire la strategia ottimale.

#### Terapia di combinazione

Per terapia di combinazione si intende l'utilizzo concomitante di più farmaci specifici per l'IAP appartenenti a diverse classi farmacologiche, come ad esempio gli ERA, inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5, prostanoidei e farmaci sperimentali. La terapia di combinazione è diventata lo standard di trattamento in molti centri dedicati all'IAP anche se mancano dati consistenti a

lungo termine che ne confermino l'efficacia e il profilo di sicurezza. In numerose casistiche diverse combinazioni di farmaci sono risultate sicure ed efficaci<sup>140,158-161</sup>. In particolare, è stato documentato che la combinazione sequenziale di più farmaci finalizzata al raggiungimento di *target* terapeutici predefiniti determina un significativo vantaggio prognostico rispetto a gruppi storici di controllo<sup>162</sup>.

In letteratura sono disponibili i risultati di alcuni TCC che hanno analizzato gli effetti della terapia di combinazione nei pazienti affetti da IAP. Nello studio BREATHE-2, un TCC che ha incluso un numero di pazienti relativamente ridotto<sup>140</sup>, determina il gruppo trattato *ab initio* con la combinazione epoprostenolo-bosentan presentava una tendenza verso un miglioramento più consistente del profilo emodinamico rispetto al gruppo di pazienti trattati con solo epoprostenolo. Lo studio STEP-1<sup>163</sup> ha esaminato il profilo di sicurezza e l'efficacia dell'associazione di iloprost per via inalatoria in pazienti già trattati con bosentan e, dopo 12 settimane, ha documentato un lieve aumento della distanza percorsa al T6m eseguito dopo l'inalazione (+26 m,  $p = 0.051$ ). Nelle valutazioni eseguite prima dell'inalazione l'aumento della distanza percorsa rispetto al placebo è stato di +19 m ( $p = 0.14$ ). Non è stato osservato un miglioramento del profilo emodinamico pre-inalazione nei pazienti trattati con iloprost per 12 settimane ma il tempo di deterioramento clinico è risultato significativamente aumentato (0 eventi nel gruppo trattato con iloprost vs 5 eventi nel gruppo placebo;  $p = 0.02$ ). In contrasto con questi risultati, un altro TCC, studio COMBI, che ha analizzato gli effetti della associazione di iloprost per via inalatoria con bosentan, è stato interrotto precocemente in quanto l'analisi pianificata di futilità non ha documentato effetti favorevoli sulla distanza percorsa al T6m e sul tempo di deterioramento clinico<sup>164</sup>.

Sono stati conclusi altri due TCC sulla terapia di combinazione: lo studio TRIUMPH<sup>133</sup> e lo studio PACES<sup>156</sup>. Lo studio TRIUMPH ha analizzato gli effetti dell'associazione di treprostinil per via inalatoria in pazienti già in trattamento con bosentan o sildenafil. L'endpoint principale, rappresentato dall'aumento della distanza percorsa al T6m eseguito al picco dell'esposizione (cioè subito dopo l'inalazione), è migliorato di 20 m rispetto al placebo ( $p < 0.0006$ ). Nelle valutazioni eseguite nel periodo "valle", ossia dopo più di 4h dall'inalazione, la differenza tra i due gruppi di trattamento è stata di 14 m in favore del gruppo treprostinil ( $p < 0.01$ ). Non sono state documentate differenze significative per quanto riguarda l'indice di dispnea di Borg, la classe funzionale e il tempo di deterioramento clinico.

Lo studio PACES ha analizzato gli effetti dell'associazione di sildenafil in 267 pazienti affetti da IAP già in trattamento con epoprostenolo. I risultati più rilevanti di questo studio, ottenuti dopo 12 settimane di trattamento, sono rappresentati dal miglioramento significativo del T6m e del tempo di deterioramento clinico. Inoltre, va sottolineato che durante lo studio si sono verificati 7 decessi, tutti nel gruppo placebo.

I TCC pubblicati possono fornire informazioni utili riguardanti la combinazione di ERA e inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5. Nel sottogruppo di pazienti arruolati nello studio EARLY<sup>141</sup> (bosentan in pazienti con IAP in CF-OMS II) che erano già in trattamento con sildenafil, l'effetto emodinamico dell'associazione di bosentan è risultato paragonabile a quello ottenuto nei pazienti *naive*. È stata descritta un'interazione farmacologica di tipo farmacocinetico tra bosentan e sildenafil in quanto agiscono, rispettivamente, da induttori e inibitori del ci-

tocromo P450 CYP3A4. La co-somministrazione delle due sostanze determina una riduzione dei livelli plasmatici di sildenafil e un aumento dei livelli plasmatici di bosentan<sup>165</sup>. Al momento attuale non vi è evidenza che questa interazione alteri il profilo di sicurezza di questi farmaci<sup>166</sup> anche se è ancora oggetto di valutazione la potenziale significativa riduzione dell'efficacia clinica del sildenafil. Non sono state documentate interazioni di tipo farmacocinetico tra sildenafil e gli altri due ERA disponibili, sitaxentan e ambrisentan.

Nello studio PHIRST<sup>157</sup> la combinazione di tadalafil e bosentan ha determinato un miglioramento della capacità di esercizio ai limiti della significatività statistica (analisi dei sottogruppi). Inoltre, è stata documentata un'interazione farmacocinetica tra i due farmaci (Tabella 20).

In merito alla terapia di combinazione ci sono ancora molti quesiti non risolti; in particolare, non è chiaro quale sia la combinazione di farmaci più appropriata, quale sia la tempistica ottimale [combinazione iniziale (in pazienti *naive*) o combinazione sequenziale (in base alla risposta al primo farmaco)], quando sia preferibile sostituire un trattamento con un altro e quando associare due trattamenti. Pertanto, qualora si consideri la strategia di combinazione, i pazienti dovrebbero essere trattati, se possibile, nell'ambito di registri o studi clinici. La combinazione di farmaci approvati per l'IAP è raccomandata per i pazienti che non rispondono in modo adeguato alla monoterapia ma tale strategia di trattamento dovrebbe essere intrapresa esclusivamente in centri esperti. Che la risposta alla monoterapia sia o non sia soddisfacente può essere stabilito soltanto su base individuale. Nel singolo paziente è indispensabile valutare se, nonostante la monoterapia e una terapia di supporto ottimizzata, la risposta clinica sia inadeguata (Figura 2 e Tabella 22).

Sono necessarie ulteriori valutazioni per definire il profilo di sicurezza e l'efficacia degli inibitori della tirosin-chinasi nei pazienti affetti da IAP e, al momento, l'utilizzo di questi farmaci dovrebbe essere circoscritto ai TCC.

#### Interazioni farmacologiche

La Tabella 20 illustra le interazioni farmacologiche rilevanti riguardanti le terapie specifiche per l'IAP. In questa tabella sono presentate le principali interazioni farmacologiche conosciute ma non sono incluse le interazioni teoriche non provate che possono essere altrettanto importanti dal punto di vista clinico.

Il bosentan è un induttore degli isoenzimi CYP3A4 e CYP2C9 del citocromo P450. Le concentrazioni plasmatiche di farmaci metabolizzati da questi isoenzimi risulteranno ridotte qualora vengano somministrati con il bosentan. Anche il bosentan è metabolizzato da questi enzimi e quindi la loro inibizione può determinare un aumento della concentrazione plasmatica del bosentan. In aggiunta alle interazioni illustrate nella Tabella 20, va ricordato che la combinazione di bosentan con un inibitore del citocromo CYP3A4 (ketoconazolo o ritonavir) e/o con un inibitore del citocromo CYP2C9 (ad es. amiodarone di fluconazolo) può determinare un incremento significativo potenzialmente rischioso dei livelli plasmatici di bosentan ed è quindi controindicato. Teoricamente possono verificarsi interazioni con itraconazolo, tacrolimus, sirolimus, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitone, dapsona ed erba di St John.

Il sitaxentan è un inibitore dell'isoenzima CYP2C9 del citocromo P450 e un debole inibitore degli isoenzimi CYP3A4/5, CYP2C19 e CYP2C8. Viene metabolizzato dagli isoenzimi

CYP2C9 e CYP3A4/5. Il sitaxentan rappresenta anche un substrato per le proteine di trasporto di anioni organici e i livelli plasmatici di sitaxentan possono risultare aumentati per effetto di farmaci che interagiscono con le proteine di trasporto di anioni organici come la ciclosporina, alcune statine e i farmaci per la tubercolosi. Se somministrato in concomitanza a farmaci contraccettivi orali, il sitaxentan induce un aumento dei livelli di estrogeni che può determinare un rischio teoricamente più elevato di eventi tromboembolici.

Il sildenafil viene metabolizzato dagli isoenzimi CYP3A4 (via principale) e CYP2C9 (via secondaria) del citocromo P450. I substrati dell'isoenzima CYP3A4 isolatamente o associati a betabloccanti determinano un incremento della biodisponibilità e una ridotta clearance del sildenafil. Gli induttori dell'isoenzima CYP3A4 come carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, rifampicina ed erba di St John possono determinare una significativa riduzione dei livelli di sildenafil. I livelli di sildenafil risultano modestamente aumentati dal succo di pompelmo, un debole inibitore dell'isoenzima CYP3A4.

Infine, è necessario somministrare con cautela i farmaci specifici per l'IAP in associazione ai farmaci antipertensivi sistemici come i betabloccanti, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), ecc., per evitare un'eccessiva ipotensione sistemica.

#### 7.3.4 Trattamento delle aritmie

Le aritmie rappresentano un problema clinico emergente nei pazienti affetti da IAP. Diversamente dai pazienti affetti da patologia del cuore sinistro, le aritmie ventricolari maligne come la tachicardia ventricolare, il flutter ventricolare e la fibrillazione ventricolare sono rare nei pazienti affetti da IAP. In una casistica di 132 pazienti affetti da IAP che hanno presentato un arresto cardiaco documentato, la fibrillazione ventricolare è stata osservata soltanto nell'8% dei casi<sup>168</sup>. In un'altra casistica di 231 pazienti affetti da IAP o CPTCE seguiti per un periodo di 6 anni non è stato documentato nessun caso di aritmia ventricolare maligna<sup>46</sup>. In questa stessa casistica, l'incidenza annuale delle tachiaritmie sopraventricolari è stata del 2.8%. L'incidenza di flutter atriale e di fibrillazione atriale è risultata simile ed entrambe le aritmie hanno determinato invariabilmente un deterioramento clinico con segni di scompenso cardiaco destro. Il trattamento del flutter atriale ha avuto maggior successo del trattamento della fibrillazione atriale. Il ripristino di un ritmo sinusale stabile è risultato associato ad una prognosi migliore a lungo termine mentre la persistenza di fibrillazione atriale è risultata associata ad una mortalità >80% a 2 anni<sup>46</sup>. Anche se non sono disponibili dati prospettici e controllati, questi dati suggeriscono che il mantenimento di un ritmo sinusale stabile debba essere considerato un importante obiettivo terapeutico nei pazienti affetti da IAP. Per il mantenimento del ritmo sinusale dovrebbe essere presa in considerazione anche la possibilità di una profilassi con i farmaci antiaritmici che non determinano un effetto inotropo negativo come l'amiodarone (vedere interazioni nella Tabella 20) anche se mancano dati specifici riguardanti la sua efficacia.

#### 7.3.5 Settostomia atriale con pallone

Il razionale della settostomia atriale nel trattamento dell'IAP si basa sull'evidenza dei vantaggi prognostici che caratterizzano i pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger e i pazienti affetti da IAPI con pervietà del forame ovale rispetto ai pazienti affetti da IAP senza forame ovale pervio<sup>169</sup>. La creazione di una

comunicazione interatriale condiziona uno shunt destro-sinistro che determina la riduzione delle pressioni di riempimento del VD e l'aumento del precarico del VS e della PC sistemica<sup>170,171</sup>. Inoltre, nonostante la desaturazione del sangue arterioso, lo shunt determina un aumento del trasporto sistemico di O<sub>2</sub><sup>170</sup> e riduce l'iperattivazione simpatica. La tecnica raccomandata per l'esecuzione della settostomia atriale prevede la perforazione del setto interatriale e la progressiva dilatazione utilizzando cateteri con pallone di diametro crescente; il miglioramento dei parametri emodinamici e dei sintomi è equivalente a quello che si ottiene con la tecnica tradizionale (settostomia attraverso una punta tagliente) ma i rischi procedurali sono inferiori. Altre modalità di esecuzione della settostomia atriale devono essere considerate sperimentali<sup>172</sup>.

Un'accurata valutazione preprocedurale del rischio può consentire di ridurre significativamente la mortalità. La settostomia atriale con pallone (BAS) non deve essere eseguita in pazienti con scompenso terminale che presentano valori basali di PAD media >20 mmHg e una saturazione arteriosa sistemica di O<sub>2</sub> a riposo <80% in aria ambiente. La BAS deve essere presa in considerazione solo in pazienti trattati con terapia medica massimale che può includere un periodo di pre-trattamento con farmaci inotropi per via parenterale. Le evidenze disponibili suggeriscono che la procedura determina effetti favorevoli nei pazienti in CF-OMS IV con scompenso del VD refrattario alla terapia medica massimale oppure con episodi sincopali ricorrenti<sup>170,171</sup>. Può essere considerata anche nei pazienti in lista di attesa per trapianto polmonare oppure quando la terapia medica non è disponibile. La principale indicazione alla BAS nei pazienti adulti è rappresentata dall'IAP avanzata nonostante venga eseguita anche nei pazienti affetti da IAP associata a CC corrette chirurgicamente, IAP associata a MTC, CPCTE con lesioni distali, MVOP ed emangiomasiosi capillare polmonare.

Le casistiche disponibili documentano che la procedura determina aumento dell'IC, riduzione della PAD con miglioramento del T6m<sup>170,171</sup>. Non sono disponibili TCC prospettici che ci permettano di valutare l'effetto della settostomia atriale sulla prognosi a lungo termine<sup>170,171</sup>. La BAS deve essere considerata una procedura palliativa o di ponte al trapianto polmonare e va effettuata esclusivamente in centri con esperienza riconosciuta nell'esecuzione di tale metodica<sup>42</sup>.

### 7.3.6 Trapianto

La disponibilità dei trattamenti specifici per l'IAP severa ha determinato una riduzione del numero di pazienti che afferiscono a programmi di trapianto polmonare<sup>42</sup>. La prognosi a lungo termine dei pazienti trattati con la terapia medica rimane incerta e il trapianto rappresenta un'opzione importante per coloro che non rispondono ai farmaci. Alcuni studi indicano che fino al 25% dei pazienti affetti da IAP può non rispondere alle nuove forme di terapia medica specifica e la prognosi di coloro che rimangono in CF-OMS III e IV permane molto severa<sup>79,97</sup>. La International Society for Heart and Lung Transplantation ha pubblicato le linee guida internazionali finalizzate a favorire l'appropriatezza del riferimento e dell'inserimento dei pazienti in lista di attesa per trapianto<sup>173</sup>.

La prognosi dell'IAP varia in base all'etiologia: l'IAP associata a MTC, anche se trattata con prostanoidi, è caratterizzata da una prognosi peggiore rispetto alla forma idiopatica mentre i pazienti affetti da IAP associata a CC presentano la sopravvivenza migliore. La prognosi peggiore appartiene ai pazienti affetti da MVOP ed emangiomasiosi capillare polmonare in quan-

to non sono disponibili terapie mediche efficaci per queste condizioni; per tale ragione questi pazienti dovrebbero essere inseriti in lista di attesa per trapianto fin dal momento della diagnosi.

In ogni caso, i pazienti che, nonostante la terapia medica massimale, presentano aspetti clinici che identificano un profilo di prognosi sfavorevole (Tabella 15) dovrebbero essere valutati per l'inserimento in lista di attesa per trapianto.

Nei pazienti affetti da IAP sono stati effettuati trapianti sia di cuore-polmone sia di doppio polmone anche se non esistono criteri oggettivi per stabilire la reversibilità della disfunzione sistolica del VD e/o della disfunzione diastolica del VS. Di conseguenza, ogni centro ha sviluppato una specifica strategia per stabilire il tipo di trapianto da eseguire nel singolo paziente. Tuttavia, data la ridotta disponibilità di organi, la maggior parte dei pazienti viene inserita in lista di attesa per trapianto di doppio polmone. Dopo l'intervento di trapianto di doppio polmone, si assiste ad una istantanea riduzione del postcarico del VD mentre la funzione sistolica del VD e la funzione diastolica del VS non recuperano immediatamente ed è frequente osservare una fase di instabilità emodinamica che rappresenta un problema comune nell'immediato periodo postoperatorio. Sono stati eseguiti sia trapianti di polmone singolo sia di doppio polmone con risultati apparentemente simili in termini di sopravvivenza. Tuttavia, in caso di trapianto di polmone singolo, eventuali complicanze a carico del graft sono associate a ipossiemia di grado severo. Attualmente, la maggior parte dei centri nel mondo preferisce il trapianto di doppio polmone, come mostrato dai dati del registro dell'International Society for Heart and Lung Transplantation<sup>174</sup>.

Anche se i pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger dovuta a difetti cardiaci semplici possono essere sottoposti a trapianto polmonare isolato associato alla riparazione del difetto cardiaco<sup>174</sup>, è stato documentato che, in presenza di difetti del setto interventricolare, il trapianto cuore-polmone ha determinato risultati migliori in termini di sopravvivenza<sup>175</sup>.

La sopravvivenza globale dopo un intervento di trapianto per IAP è del 45-50% a 5 anni ed è associata al mantenimento di una buona qualità di vita<sup>174</sup>.

### 7.3.7 Algoritmo di trattamento

- La Figura 2 illustra l'algoritmo terapeutico per i pazienti affetti da IAP<sup>176</sup>. La classe di raccomandazione e il livello di evidenza di ciascun trattamento per l'IAP<sup>177</sup> sono riportati anche nella Tabella 21. La definizione della risposta clinica ai trattamenti è riportata nella Tabella 22. L'approvazione regolatoria specifica e l'indicazione ufficiale dei farmaci per l'IAP nelle varie nazioni sono riportate nella Tabella 23. Le potenziali interazioni farmacologiche sono illustrate nella Tabella 20.
- Nella Figura 2 e nelle Tabelle 21 e 23 le classi di farmaci sono elencate in ordine alfabetico (ERA, inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5, prostanoidi) e i singoli farmaci sono elencati in ordine alfabetico all'interno di ogni classe.
- L'algoritmo terapeutico non deve essere utilizzato per le forme di IP appartenenti agli altri gruppi clinici e, in particolare, per i pazienti affetti da IP associata a patologie del cuore sinistro (gruppo 2) o a patologie parenchimali polmonari (gruppo 3). Inoltre, i trattamenti inclusi nell'algoritmo terapeutico sono stati valutati prevalentemente nell'IAP, nella IAP ereditaria, nell'IAP associata ad assunzione di farmaci anoressizzanti, nell'IAP associata a MTC e nell'IAP associata a

**Tabella 21.** Raccomandazioni riguardanti l'efficacia dei farmaci specifici, della settostomia atriale con palloncino e del trapianto polmonare nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (gruppo 1) in base alla classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (CF-OMS).

Misura/trattamento	Classe di raccomandazione - livello di evidenza		
	CF-OMS II	CF-OMS III	CF-OMS IV
Calcioantagonisti	I-C <sup>a</sup>	I-C <sup>a</sup>	-
Antagonisti recettoriali dell'endotelina			
	Ambrisentan	I-A	Ia-C
	Bosentan	I-A	Ia-C
	Sitaxentan	Ia-C	Ia-C
Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5			
	Sildenafil	I-A	Ia-C
	Tadalafil <sup>b</sup>	I-B	Ia-C
Prostanoidi			
	Beraprost	-	Ib-B
	Epoprostenolo (e.v.)	-	I-A
	Iloprost (inalatorio)	-	I-A
	Iloprost (e.v.)	-	Ia-C
	Treprostinil (s.c.)	-	I-B
	Treprostinil (e.v.)	-	Ia-C
	Treprostinil (inalatorio) <sup>b</sup>	-	I-B
Terapia di combinazione iniziale	-	-	Ia-C
Terapia di combinazione sequenziale	Ia-C	Ia-B	Ia-B
Settostomia atriale con palloncino	-	I-C	I-C
Trapianto polmonare	-	I-C	I-C

<sup>a</sup>solo nei responder al test acuto di vasoreattività polmonare, I per IAP idiopatica, IAP ereditari e IAP da assunzione di anoressizzanti; Ia per le forme di IAPA; <sup>b</sup>in corso di revisione normativa nell'Unione Europea.

**Tabella 22.** Definizione di risposta inadeguata ai trattamenti per la IAP (vedere anche paragrafi 7.2.5 e 7.2.6).

Risposta clinica inadeguata per pazienti inizialmente in CF-OMS II o III:

1. Condizioni cliniche conseguite definite come stabili e non soddisfacenti
2. Condizioni cliniche conseguite definite come instabili e in peggioramento

Risposta clinica inadeguata per pazienti che erano inizialmente in CF-OMS IV:

1. Assenza di rapido miglioramento in CF-OMS III o migliore
2. Condizioni cliniche conseguite definite come stabili e non soddisfacenti

CC (corrette o non corrette chirurgicamente). Le classi di raccomandazione e i livelli di evidenza per gli altri sottogruppi di IAP sono più bassi (vedere la sezione su sottogruppi specifici di IAP).

- Dopo la diagnosi di IAP, l'approccio terapeutico iniziale prevede l'adozione dei provvedimenti di carattere generale, l'inizio della terapia di supporto e il riferimento del paziente a un centro esperto.
- Il test acuto di vasoreattività deve essere eseguito in tutti i pazienti affetti da IAP (gruppo 1) anche se i pazienti con IAPI, IAP ereditaria e IAP associata ad assunzione di anoressizzanti hanno la maggior probabilità di presentare una risposta acuta favorevole e quindi di trarre beneficio dalla terapia a lungo termine con CCB ad alte dosi. I pazienti vasoreattivi, come definiti in precedenza, devono iniziare il trattamento con CCB alle massime dosi tollerate (vedere paragrafo 7.3.3); dopo 3-4 mesi deve essere verificata la persistenza di una risposta adeguata al trattamento.
- I soggetti *non-responder* al test acuto di vasoreattività che sono in CF-OMS II devono essere trattati con un ERA oppure con un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5.
- I soggetti *non-responder* al test acuto di vasoreattività oppu-

re i pazienti *responder* che rimangono (o progrediscono) in CF-OMS III devono essere trattati con un ERA, con un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 o con un prostanoidi.

- Non essendo disponibili studi di confronto diretto tra i diversi farmaci, non è possibile fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per la scelta della classe di farmaci da utilizzare come terapia di prima linea. Nel singolo paziente la scelta del farmaco dipende da diversi fattori tra i quali la presenza di approvazione ufficiale, la modalità di somministrazione, i potenziali effetti indesiderati, le preferenze del paziente e l'esperienza raccolta nei singoli centri. In alcuni centri di riferimento viene ancora utilizzato l'epoprostenolo e.v. come terapia di prima linea nei pazienti in CF-OMS III sulla base della dimostrazione di effetti favorevoli in termini di sopravvivenza.
- La somministrazione e.v. continua di epoprostenolo è la terapia di prima linea raccomandata nei pazienti con IAP in CF-OMS IV data la documentazione di un effetto prognostico favorevole in questo contesto. Negli Stati Uniti, per i pazienti in CF-OMS IV, è stata approvata anche la somministrazione e.v. e s.c. di treprostinil. Sebbene non siano stati effettuati TCC con la somministrazione e.v. di iloprost, questo analogo della prostaciclina è stato approvato in Nuova Zelanda.
- Anche se ambrisentan, bosentan e sildenafil risultano approvati negli Stati Uniti per il trattamento dei pazienti in CF-OMS IV, soltanto un numero esiguo di questi pazienti è stato incluso nei TCC che hanno valutato gli effetti di tali farmaci. Per tale ragione, nella maggior parte dei centri di riferimento questi farmaci vengono utilizzati come terapia di seconda linea nei pazienti severamente compromessi.
- Nei pazienti in CF-OMS IV deve essere anche considerata la terapia di combinazione iniziale.
- In caso di risposta clinica inadeguata (Tabella 22, Figura 2), si dovrà considerare la terapia di combinazione sequenziale. La

**Tabella 23.** Approvazione regolatoria specifica e indicazione ufficiale dei farmaci per la IAP nelle varie nazioni.

Trattamento	Paese	Indicazione	
		Etiologia	CF-OMS
Calcioantagonisti	–	–	–
Ambrisentan	USA, Canada	IAP	II-III-IV
	Unione Europea	IAP	II-III
Bosentan <sup>a</sup>	Unione Europea	IAP	II-III
	USA, Canada	IAP	II-III-IV
Sitaxentan	Unione Europea	IAP	III
Sildenafil	USA, Canada	IAP	II-III-IV
	Unione Europea	IAP	II-III
Tadalafil <sup>b</sup>	USA	IAP	II-III-IV
Beraprost	Giappone, Corea	IAP	II-III-IV
Epoprostenolo (e.v.)	Europa <sup>c</sup>	IAP	III-IV
	USA, Canada	IAP e IAP-MTC	III-IV
Iloprost (inalatorio)	Unione Europea	IAP	III
	USA	IAP	III-IV
Iloprost (e.v.)	Nuova Zelanda	IAP, IAP-MTC e CPCTE	III-IV
Treprostinil (s.c.)	USA	IAP	II-III-IV
	Canada	IAP	III-IV
	Unione Europea <sup>d</sup>	IAP	III
Treprostinil (e.v.)	USA <sup>e</sup>	IAP	II-III-IV
	Canada	IAP	III-IV
Treprostinil (inalatorio) <sup>b</sup>	USA	IAP	III

<sup>a</sup>approvato specificamente anche per IAP associata a shunt congeniti sistemico-polmonari e a fisiologia Eisenmenger; <sup>b</sup>in corso di revisione normativa nell'Unione Europea; <sup>c</sup>in Europa l'epoprostenolo non è stato registrato tramite la procedura centralizzata dell'EMA ma è approvato in diversi paesi europei su base nazionale; <sup>d</sup>in Europa il treprostinil non è stato registrato tramite la procedura centralizzata dell'EMA ma è approvato in Francia e in altri paesi su base nazionale attraverso un processo di mutuo riconoscimento; <sup>e</sup>in caso di intolleranza alla forma sottocutanea.

CF-OMS = classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; CPCTE = cuore polmonare cronico tromboembolico; EMA = European Medicines Agency; IAP = ipertensione arteriosa polmonare; IAP = ipertensione arteriosa polmonare idiopatica; MTC = malattie del tessuto connettivo.

terapia di combinazione consiste nell'associazione di un ERA e di un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 oppure di un prostanoide e di un ERA, oppure di un prostanoide e di un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5. Non sono stati ancora definiti protocolli specifici che stabiliscano il *timing* della combinazione e la posologia dei singoli farmaci con lo scopo di limitare i potenziali effetti indesiderati di questa strategia. Nei centri di riferimento viene utilizzata anche la triplice terapia di combinazione.

- La BAS e/o il trapianto polmonare sono indicati nei pazienti con IAP che presentano una risposta clinica inadeguata (Tabella 22) nonostante terapia medica massimale o qualora i trattamenti farmacologici non siano disponibili. Queste procedure devono essere eseguite soltanto nei centri esperti.

### 7.3.8 Assistenza di fine vita e considerazioni etiche

Il decorso clinico della IP è tipicamente caratterizzato da un deterioramento progressivo con episodi intercorrenti di scompenso acuto. È difficile predire la prognosi in quanto il decesso può verificarsi improvvisamente o a causa del progressivo aggravamento dell'insufficienza cardiaca. È stato osservato che i medici tendono ad essere eccessivamente ottimisti discutendo la prognosi con i pazienti e spesso non comprendono appropriatamente le loro aspettative.

Una comunicazione aperta e sensibile con i pazienti consente di anticipare e discutere le loro paure, preoccupazioni e desideri, aspetto essenziale per una buona assistenza. Al momento della comunicazione della diagnosi è importante discutere anche gli aspetti prognostici della malattia. Dato che nella IP severa la rianimazione cardiopolmonare dà scarsi risultati si

può arrivare alla decisione di non procedere alle manovre rianimatorie più avanzate. Ciò può permettere ai pazienti di scegliere dove trascorrere gli ultimi momenti della loro vita. È importante che le necessità presentate dai pazienti terminali siano periodicamente valutate da un'equipe multidisciplinare. Particolare attenzione deve essere prestata al controllo dei sintomi più invalidanti e alla corretta prescrizione terapeutica con sospensione dei farmaci non più necessari. Inoltre, è importante che i pazienti ricevano un adeguato supporto psicologico, sociale e religioso. Infine, può essere opportuno richiedere consulti specialistici per valutare la necessità di terapie palliative specifiche che non rientrano tra le competenze dell'equipe dedicata alla cura dell'IP.

### 7.4 Sottogruppi specifici di ipertensione arteriosa polmonare

Alcune condizioni appartenenti al gruppo 1-IAP, sebbene presentino analogie con l'IAP, sono caratterizzate da aspetti peculiari e richiedono specifici commenti. Queste condizioni comprendono l'IAP in età pediatrica e alcune forme di IAP (Tabella 4) come l'IAP associata a CC, MTC, ipertensione portale e infezione da HIV. È molto importante riconoscere le peculiarità che caratterizzano queste condizioni in quanto possono influenzare non solo l'approccio diagnostico ma anche la gestione globale dell'IAP.

#### 7.4.1 Ipertensione arteriosa polmonare in età pediatrica

Nonostante in un bambino in crescita lo sviluppo dei polmoni non sia ancora completo, l'IP in età pediatrica presenta caratteristiche simili alla malattia dell'adulto. Non sono stati conferma-

ti i dati storici indicativi di una prognosi peggiore nei bambini rispetto agli adulti con una sopravvivenza media di 10 mesi rispetto a 2.8 anni<sup>8</sup>. I precisi valori di incidenza e prevalenza di IP nei bambini non sono noti. Anche se nei pazienti pediatrici sono state descritte tutte le forme di IP incluse nella classificazione clinica (Tabella 4), la maggioranza dei bambini con IP è affetta da IAP associata a CC o da IAPI/IAP ereditaria. Al contrario, la prevalenza di IAP associata a MTC, ipertensione portale, infezione da HIV, farmaci e tossine è inferiore rispetto a quella documentata nella popolazione adulta. Una popolazione numericamente in crescita è rappresentata dai pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica legata alla nascita prematura. Anche la IP persistente del neonato è inclusa nel gruppo dell'IAP. Tuttavia, la storia naturale, la terapia e la prognosi di questa condizione sono caratterizzate da significative differenze rispetto alle altre forme di IAP e per tale motivo la IP persistente del neonato non è stata inclusa in questa trattazione<sup>178</sup>.

Non sono state identificate differenze significative tra i meccanismi coinvolti nello sviluppo dell'IAP nei bambini e negli adulti.

### Diagnosi

Dati derivati da studi storici indicavano che il 40% dei pazienti pediatrici affetti da IAPI fossero vasoreattivi; in realtà, osservazioni più recenti sembrerebbero indicare che la percentuale di *responder* al test acuto di vasoreattività polmonare sia simile a quella osservata nella popolazione adulta, ossia compresa tra il 10% e il 15% o persino inferiore<sup>179,180</sup>.

Al momento della diagnosi, i bambini presentano spesso condizioni cliniche più compromesse rispetto agli adulti. Sintomi comuni sono rappresentati da dispnea, affaticamento e problemi di crescita. La sincope è un evento più frequente nel bambino mentre i segni clinici di insufficienza ventricolare destra si manifestano tardivamente e un paziente in età pediatrica può presentare come evento la morte improvvisa prima che vi sia evidenza clinica di scompenso del VD. Il *work-up* diagnostico suggerito è simile a quello dell'adulto. Anche se alcune condizioni cliniche associate all'IAP sono rare nel bambino, queste dovrebbero essere escluse prima di definire la diagnosi. È essenziale raccogliere un'accurata anamnesi personale e familiare comprendente particolari riguardanti la gravidanza, il parto e il periodo post-natale. Il T6m e il test da sforzo cardiopolmonare possono essere eseguiti ma richiedono personale esperto e devono essere adattati all'età. La diagnosi richiede il CCdx e il test di vasoreattività che vengono eseguiti con le stesse modalità descritte negli adulti. Nei bambini, per eseguire questi esami, potrebbe essere necessaria l'anestesia generale con un conseguente incremento dei rischi procedurali.

### Terapia

La risposta alla terapia è difficile da prevedere: alcuni pazienti rispondono molto favorevolmente mentre in altri è necessario potenziare rapidamente la terapia medica. L'algoritmo terapeutico utilizzato nei bambini è simile a quello degli adulti anche se non sono disponibili TCC specifici. Numerosi centri esperti hanno proposto l'utilizzo di algoritmi di trattamento specifici per i bambini che, in realtà, sono molto simili a quelli utilizzati nell'adulto<sup>179</sup>. Peraltro, esistono pochi studi finalizzati a stabilire la specifica posologia dei nuovi farmaci per l'IAP da utilizzare nel paziente pediatrico.

La terapia deve prevedere un attento follow-up. È fondamentale trattare prontamente le infezioni delle vie aeree supe-

riori o inferiori in quanto le infezioni respiratorie possono determinare un rapido deterioramento delle condizioni cliniche. Non vi è una chiara indicazione al trattamento con farmaci anticoagulanti in quanto non sono disponibili studi clinici specifici nei pazienti pediatrici. Infatti, il profilo rischio/beneficio può non essere favorevole nei bambini più piccoli. Vi sono opinioni contrastanti anche riguardo alla possibilità di utilizzare l'aspirina al posto del coumadin. Invece, vi è accordo unanime sull'utilità della terapia anticoagulante nei pazienti con evidenza clinica di scompenso del VD.

I CCB vengono utilizzati nei *responder* ma è indispensabile un attento follow-up in quanto è possibile la perdita dell'efficacia della terapia nel lungo termine.

Sono disponibili dati riguardanti la terapia con bosentan e le caratteristiche farmacocinetiche di tale farmaco sono state analizzate in uno studio specifico<sup>181</sup>. Numerosi studi clinici non controllati condotti nei bambini hanno documentato che il farmaco determina effetti favorevoli, simili a quelli osservati nella popolazione adulta, con percentuali di sopravvivenza dell'80-90% a 1 anno<sup>182</sup>. Recentemente, una nuova formulazione pediatrica di bosentan è stata approvata dall'EMA. Attualmente, non sono disponibili dati sugli antagonisti recettoriali selettivi per i recettori di tipo A dell'endotelina.

Il sildenafil ha dato risultati favorevoli nella popolazione pediatrica<sup>183</sup> ed è attualmente in corso un TCC finalizzato all'identificazione della posologia e alla valutazione dell'efficacia.

Le indicazioni al trattamento con epoprostenolo sono simili a quelle per gli adulti. Il dosaggio iniziale abituale è di 2 ng/kg/min con un rapido incremento della posologia. Poiché i dosaggi ottimali variano notevolmente tra i pazienti è necessaria una titolazione individuale<sup>184,185</sup>. La somministrazione di treprostinil e ilprost e.v. dà risultati analoghi a quelli osservati negli adulti. Il beraprost per via orale viene utilizzato soltanto in alcuni paesi anche se non esiste una prova definitiva di efficacia. Anche il treprostinil s.c. può essere utilizzato nei bambini ma è necessario considerare che il dolore locale nel sito di infusione potrebbe rappresentare un limite molto importante. Nonostante recenti valutazioni abbiano documentato la potenziale efficacia della somministrazione di ilprost per via inalatoria<sup>186</sup>, anche tale forma di trattamento presenta importanti limitazioni di tipo pratico nella popolazione pediatrica. Un numero sempre maggiore di pazienti pediatrici è trattato con la terapia di combinazione nonostante la mancanza di evidenze scientifiche che confermino la correttezza di questa strategia<sup>187</sup>. La settostomia atriale e lo shunt di Pott<sup>188</sup> possono essere eseguiti nei bambini con risultati soddisfacenti. Come specificato anche per la popolazione adulta, la cura dell'IAP prevede il trapianto polmonare anche se la carenza di donatori idonei costituisce un grave problema nella popolazione pediatrica.

Le raccomandazioni per l'IAP pediatrica sono sintetizzate nella Tabella 24.

**Tabella 24.** Raccomandazioni per la IAP in età pediatrica.

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Il <i>work-up</i> diagnostico dell'IP proposto per gli adulti dovrebbe essere utilizzato anche nei bambini	Ila	C
L'algoritmo terapeutico per l'IAP proposto per gli adulti dovrebbe essere utilizzato anche nei bambini	Ila	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

#### 7.4.2 Iperensione arteriosa polmonare associata a shunt cardiaci congeniti

L'IAP associata a CC è inclusa nel gruppo 1 della classificazione clinica della IP (Tabella 4). Una classificazione clinica specifica (Tabella 6) e una classificazione anatomica-fisiopatologica (Tabella 7) sono utili per meglio definire ogni singolo paziente con IAP associata a CC<sup>1,16</sup>.

I dati epidemiologici sono limitati in quanto non esistono studi finalizzati ad analizzare la prevalenza dell'IAP in pazienti adulti affetti da CC anche se, in un recente registro europeo, è stato identificato un valore compreso tra il 5% e il 10%<sup>189</sup>. La presenza di uno shunt sistemico-polmonare determina la persistenza nel tempo di un aumentato flusso ematico e di elevati regimi di pressione a livello delle strutture vascolari polmonari che può favorire lo sviluppo della tipica arteriopatia ostruttiva polmonare (identica a quella che si osserva nelle altre forme di IAP) responsabile dell'aumento delle RAP. Quando le RAP raggiungono o superano le resistenze vascolari sistemiche si realizza l'inversione dello shunt (sindrome di Eisenmenger)<sup>190</sup>.

##### Diagnosi

I segni e i sintomi della sindrome di Eisenmenger sono legati alla presenza di IP, alla ridotta saturazione arteriosa di O<sub>2</sub> e all'eritrocitosi secondaria. I sintomi includono dispnea, astenia e sincope. Nei pazienti con IAP associata a CC senza inversione dello shunt, la cianosi e l'eritrocitosi possono essere lievi o moderate. I pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger possono presentare episodi di emottisi, eventi cerebrovascolari, accessi cerebrali, alterazione dei processi della coagulazione e morte improvvisa. I soggetti con sindrome di Eisenmenger hanno un'aspettativa di vita ridotta anche se possono sopravvivere fino alla terza o quarta decade e, in alcuni casi, fino alla settima decade di vita<sup>191</sup>. In una casistica di pazienti in lista di attesa per trapianto di polmone o cuore-polmone prima della disponibilità della terapia medica specifica, la sopravvivenza a 3 anni dei pazienti con sindrome di Eisenmenger è risultata pari al 77%, significativamente migliore rispetto al 35% osservato nei pazienti affetti da IAP<sup>192</sup>. Tra tutti i pazienti con CC, i pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger sono i più severamente compromessi in termini di riduzione della capacità di esercizio<sup>193</sup>.

I vantaggi prognostici possono essere legati alla capacità di preservare più a lungo una funzione efficace del VD dato che, dopo la nascita, il VD non subisce il fisiologico rimodellamento strutturale e rimane ipertrofico<sup>194</sup>. Inoltre, la presenza dello shunt destro-sinistro permette di ridurre il sovraccarico ventricolare destro e consente di preservare la PC sistemica, anche se a spese di ipossiemia e cianosi.

I pazienti con CC (in particolare quelli che non presentano shunt) possono anche sviluppare IP dovuta a patologie del cuore sinistro (gruppo 2, Tabella 4) o a patologie polmonari concomitanti (gruppo 3, Tabella 4). In questi casi è necessario eseguire un *work-up* diagnostico completo, come illustrato nel paragrafo 7.1.12.

##### Terapia

La strategia di trattamento nei pazienti affetti da IAP associata a CC, e in particolare da sindrome di Eisenmenger, si basa principalmente sull'esperienza clinica degli esperti piuttosto che sull'evidenza scientifica<sup>190</sup>. Di recente è stato proposto un algoritmo di trattamento specifico simile a quello presentato nella Figura 2<sup>16</sup>.

I pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger devono essere trattati in centri specializzati. Aspetti di fondamentale importanza nella gestione di questa patologia sono rappresentati dall'adeguata educazione del paziente, dalle modifiche comportamentali e dalla consapevolezza dei potenziali fattori di rischio di tipo clinico.

Le circostanze che possono determinare un deterioramento clinico nei pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger comprendono gli interventi di chirurgia non cardiaca in anestesia generale, la disidratazione, le infezioni polmonari e la permanenza ad elevate altitudini. È consigliabile evitare sforzi fisici intensi anche se un'attività fisica lieve potrebbe essere favorevole. La gravidanza è associata ad elevato rischio di mortalità sia per la madre sia per il feto. La gravidanza deve essere sconsigliata e deve essere raccomandato l'utilizzo di metodi di contraccezione.

L'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine può migliorare i sintomi ma in uno studio che ha analizzato gli effetti dell'ossigenoterapia notturna è stato osservato che non modifica la sopravvivenza<sup>111</sup>. L'ossigenoterapia è raccomandata nei pazienti nei quali determina un consistente incremento della saturazione arteriosa di O<sub>2</sub> e il miglioramento dei sintomi.

L'utilizzo della terapia anticoagulante orale nella sindrome di Eisenmenger è oggetto di discussione: infatti, questi pazienti possono presentare un'aumentata incidenza di trombosi dell'AP e ictus ischemici ma anche un maggiore rischio di emorragia ed emottisi<sup>195</sup>. Dato che non sono disponibili studi specifici, non è possibile fornire raccomandazioni precise in proposito. Il trattamento anticoagulante orale può essere considerato nei pazienti con documentazione di trombosi dell'AP, segni di insufficienza cardiaca e in assenza di emottisi o con episodi di lieve entità<sup>195</sup>.

L'eritrocitosi secondaria è vantaggiosa per un adeguato trasporto dell'O<sub>2</sub> e i salassi periodici devono essere evitati. Se sono presenti sintomi da iperviscosità, che si manifestano in genere solo quando l'ematocrito è >65%, può essere utile eseguire un salasso ma con reintegrazione isovolumica. Inoltre, è importante correggere la carenza di ferro. Non esistono dati che documentino l'utilità dei CCB nei pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger e il loro utilizzo empirico è potenzialmente pericoloso e deve essere evitato.

È disponibile un TCC sulla terapia farmacologica specifica: nei pazienti in CF-OMS III è stato osservato un miglioramento del T6m e una riduzione delle RAP dopo 16 settimane di trattamento con bosentan<sup>142</sup>. Il follow-up a lungo termine (40 settimane) ha documentato la persistenza degli effetti favorevoli<sup>196</sup>. Il bosentan è attualmente approvato in Europa per i pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger in CF-OMS III. In questo contesto non sono disponibili studi sull'utilizzo di altri ERA.

Esperienze aneddotiche con gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5, sildenafil<sup>197</sup> e tadalafil<sup>198</sup>, mostrano risultati funzionali ed emodinamici favorevoli nei pazienti affetti da IAP associata a CC e sindrome di Eisenmenger.

È stato documentato che, nei pazienti con sindrome di Eisenmenger, l'epoprostenolo e.v. determina un miglioramento del profilo emodinamico e della capacità d'esercizio anche se la presenza di un catetere venoso centrale espone il paziente al rischio di embolie paradosse e sepsi<sup>120</sup>. Non sono disponibili dati sull'utilizzo di altri prostanoidi.

Non sono disponibili dati pubblicati sulla terapia di combinazione ma il rationale è lo stesso che ne ha giustificato l'utilizzo nella IAPI. Dopo l'introduzione delle terapie specifiche per

la sindrome di Eisenmenger si è osservato un interesse crescente nei confronti dei pazienti con CC ritenuti inoperabili in base al profilo emodinamico (RAP troppo elevate); infatti, è stato ipotizzato che il trattamento con farmaci specifici potesse favorire la regressione delle alterazioni strutturali della parete vascolare polmonare rendendo possibile la successiva correzione del difetto, sia chirurgica sia attraverso procedure interventistiche. Dato che sono stati pubblicati soltanto casi aneddotici, non è possibile fornire alcuna raccomandazione a proposito di questa strategia di trattamento.

Il trapianto cuore-polmone o il trapianto di polmone associato alla correzione chirurgica della CC rappresenta un'opzione terapeutica per i pazienti che non rispondono alla terapia medica massimale. Tale forma di trattamento è fortemente limitata dalla scarsa disponibilità di organi. Le percentuali di sopravvivenza a breve e lungo termine dopo trapianto cuore-polmoni sono simili a quelle che si osservano nelle altre forme di IAP. La maggior attesa di vita che caratterizza i pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger contribuisce a rendere particolarmente difficoltosa la decisione e il *timing* dell'inserimento in lista per trapianto<sup>16</sup>.

Le raccomandazioni per l'IAP associata a shunt cardiaci congeniti sono elencate nella Tabella 25.

**Tabella 25.** Raccomandazioni per la IAP associata a shunt cardiaci congeniti.

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
L'ERA bosentan è indicato nei pazienti in CF-OMS III affetti da sindrome di Eisenmenger	I	B
Altri ERA, gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 e i prostanoidei possono essere considerati nei pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger	IIa	C
In assenza di emottisi significativa, il trattamento anticoagulante orale dovrebbe essere considerato nei pazienti con documentazione di trombosi dell'arteria polmonare o con segni di insufficienza cardiaca	IIa	C
L'ossigenoterapia deve essere presa in considerazione nei pazienti nei quali determina aumento consistente della saturazione arteriosa di O <sub>2</sub> e il miglioramento dei sintomi	IIa	C
Se sono presenti sintomi di iperviscosità può essere utile eseguire un salasso con reintegrazione isovolumica, solitamente quando l'ematokrito è >65%	IIa	C
La terapia di combinazione può essere presa in considerazione nei pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger	IIb	C
L'uso di CCB non è raccomandato nei pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger	III	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

### 7.4.3 Iperensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo

L'IAP è una nota complicanza delle MTC come la sclerosi sistemica<sup>114</sup>, il lupus eritematoso sistemico, la connettivite mista e, più raramente, l'artrite reumatoide, la dermatomiosite e la sindrome di Sjögren. I dati epidemiologici derivati dai registri nazionali indicano che l'IAP associata a MTC rappresenta la forma più frequente di IAP dopo la IAPI<sup>3,4</sup>.

La sclerosi sistemica, particolarmente nella sua variante limitata (sindrome CREST), rappresenta la principale MTC associata ad IAP. Nelle maggiori casistiche di pazienti affetti da sclero-

rosi sistemica, la prevalenza emodinamicamente confermata di IAP varia tra il 7% e il 12%<sup>2,114</sup>. In questi pazienti, la IP può essere associata alla fibrosi interstiziale oppure può rappresentare l'espressione di un'arteriopatia polmonare isolata. Inoltre, può essere dovuta a patologie del cuore sinistro che determinano ipertensione venosa polmonare. È essenziale definire con accuratezza qual è il meccanismo fisiopatologico alla base dell'aumento dei valori di pressione polmonare in quanto ciò è determinante ai fini della strategia terapeutica.

Nell'IAP associata a MTC le alterazioni istopatologiche sono generalmente indistinguibili da quelle che si riscontrano nell'IAP anche se è stato segnalato più frequentemente il coinvolgimento del distretto venoso<sup>199</sup>. Non sono noti i meccanismi fisiopatologici responsabili dello sviluppo di IAP nei pazienti affetti da MTC. La presenza di anticorpi antinucleo, fattore reumatoide, immunoglobuline G e depositi di frazioni del complemento nella parete polmonare dei vasi polmonari suggerisce il coinvolgimento di meccanismi immunologici.

### Diagnosi

Rispetto ai pazienti affetti da IAPI, i pazienti con IAP associata a MTC sono principalmente di sesso femminile (rapporto donne/uomini 4:1), hanno un'età media più elevata (età media alla diagnosi: 66 anni), possono presentare patologie concomitanti (fibrosi polmonare, malattie del cuore sinistro) e hanno una prognosi peggiore<sup>114</sup>. Nei pazienti affetti da IAP associata a sclerosi sistemica il rischio di morte è consistentemente superiore (2.9 volte) rispetto ai pazienti affetti da IAPI<sup>200</sup>, mentre i parametri predittori di prognosi sono gli stessi (PAD, PAP e IC). I sintomi e la presentazione clinica sono molto simili a quelli della IAPI e talvolta, in pazienti che si ritenevano affetti da IAPI, viene formulata una diagnosi di IAP associata a MTC solo dopo i test di screening immunologico. La TC ad alta risoluzione è utile per valutare la presenza di una patologia interstiziale polmonare associata. Nell'IAP associata a sclerosi sistemica è frequente documentare una riduzione isolata della DL<sub>CO</sub>.

È raccomandata l'esecuzione di uno screening ecocardiografico annuale per verificare la presenza di IP in tutti i pazienti affetti da sclerodermia anche se asintomatici mentre, nelle altre MTC, l'ecocardiogramma è raccomandato solo in presenza di sintomi. Tuttavia, il rapporto costo/efficacia di tale strategia non è chiaro e potrebbe essere sufficiente eseguire uno studio ecocardiografico mirato esclusivamente ai pazienti sintomatici (vedere anche paragrafo 7.1.5). Come nelle altre forme di IAP, il CCdx è raccomandato in tutti i casi di sospetta IAP associata a MTC per confermare la diagnosi, determinare la severità ed escludere patologie del cuore sinistro. Il CCdx è obbligatorio se viene considerata la possibilità di intraprendere una terapia specifica. La percentuale di *responder* al test acuto di vasoreattività polmonare è inferiore rispetto all'IAPI<sup>66</sup>.

### Terapia

Il trattamento dei pazienti con IAP associata a MTC è più complesso rispetto a quello dei pazienti affetti da IAPI. La terapia immunosoppressiva, rappresentata dall'associazione di steroidi e ciclofosfamide, può determinare effetti clinici favorevoli nei pazienti affetti da IAP associata a lupus eritematoso sistemico o a connettivite mista<sup>201</sup>.

Rispetto ai pazienti affetti da IAPI, una risposta favorevole a lungo termine al trattamento con CCB nei pazienti vasoreattivi viene documentata meno frequentemente. Inoltre, non è ben definito il rapporto rischio/beneficio della terapia anticoagulante orale.

L'algoritmo terapeutico dei pazienti con MTC e IAP deve rispecchiare quello proposto per l'IAP (Figura 2). Questa raccomandazione si basa sul fatto che i pazienti con MTC sono stati inclusi nella maggior parte dei principali TCC che hanno determinato l'approvazione ufficiale della terapia per l'IAP, compresi quelli relativi alla terapia di combinazione.

Nei TCC finalizzati ad analizzare gli effetti di bosentan<sup>139</sup>, sitaxentan<sup>202</sup>, sildenafil<sup>155</sup> e treprostinil s.c.<sup>203</sup> l'analisi dei sottogruppi ha documentato effetti favorevoli nei pazienti affetti da sclerodermia. In alcuni di questi studi l'entità della risposta nel sottogruppo di pazienti affetti da IAP associata a MTC è risultata inferiore rispetto all'IAP.

In un TCC di 3 mesi condotto in pazienti affetti da sclerodermia è stato documentato che la somministrazione con epoprostenolo per via e.v. continua determina un miglioramento della capacità d'esercizio, dei sintomi e dei parametri emodinamici<sup>119</sup>. Tuttavia, dati derivanti da valutazioni retrospettive documentano che l'epoprostenolo per via e.v. continua determina effetti prognostici più favorevoli nell'IAP rispetto all'IAP associata a sclerodermia. La presenza di una MTC non rappresenta di per sé una controindicazione al trapianto polmonare qualora i trattamenti medici non siano efficaci.

Nella Tabella 26 sono sintetizzate le raccomandazioni per la IAP associata a MTC.

**Tabella 26.** Raccomandazioni per la IAP associata a malattia del tessuto connettivo.

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti affetti da IAP associata a MTC si raccomanda di utilizzare lo stesso algoritmo di trattamento proposto per i pazienti con IAP	I	A
Lo screening ecocardiografico per rilevare la presenza di IP è raccomandato nei pazienti sintomatici affetti dallo spettro di patologie correlate alla sclerodermia	I	B
Lo screening ecocardiografico per rilevare la presenza di IP è raccomandato nei pazienti sintomatici affetti da altre MTC	I	C
Il CCdx è indicato in tutti i casi di sospetta IAP associata a MTC, in particolare se si prende in considerazione l'inizio di un trattamento con farmaci specifici	I	C
La terapia anticoagulante va presa in considerazione su base individuale	Ila	C
Lo screening ecocardiografico per rilevare la presenza di IP può essere considerato nei pazienti asintomatici affetti dallo spettro di patologie correlate alla sclerodermia	Ilb	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

#### 7.4.4 Iperensione arteriosa polmonare associata a ipertensione portale

L'IAP è una complicanza ben nota delle patologie epatiche croniche<sup>204,205</sup>. Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di IAP sembrerebbe essere rappresentato dall'ipertensione portale e non tanto dalla specifica patologia epatica<sup>204</sup>.

L'IAP associata ad ipertensione portale (denominata anche ipertensione porto-polmonare) non è una condizione rara e rappresenta circa il 10% di tutte le forme di IAP<sup>3</sup>. Si stima che l'1-2% dei pazienti affetti da patologie epatiche croniche e ipertensione portale sviluppi IAP, mentre la prevalenza della IAP può raggiungere il 5% nei pazienti affetti da epatopatie

avanzate in screening per trapianto di fegato<sup>206</sup>. La patogenesi non è chiara: è stato ipotizzato che la presenza di shunt porto-sistemici possa permettere a sostanze normalmente metabolizzate dal fegato di raggiungere la circolazione polmonare e provocare un danno a livello endoteliale. Inoltre, è possibile che lo sviluppo di IAP sia favorito dallo stato ipercinetico che condiziona una PC elevata.

#### Diagnosi

Il quadro clinico dei pazienti affetti da ipertensione porto-polmonare è sostanzialmente sovrapponibile a quello dei pazienti con IAP anche se possono essere presenti segni e sintomi legati all'epatopatia di base<sup>204</sup>.

Lo screening ecocardiografico per la documentazione di IP nei pazienti con patologie epatiche è indicato in presenza di sintomi e/o nei candidati al trapianto di fegato. In tutti i pazienti nei quali viene documentato un aumento dei valori di PAP sistolica deve essere eseguito il CCdx per chiarire il profilo emodinamico e per definire la prognosi e la strategia terapeutica. Il profilo emodinamico dei pazienti con ipertensione porto-polmonare è caratterizzato da valori significativamente più elevati di PC e da valori di RAP e resistenze vascolari sistemiche significativamente inferiori rispetto a quello che si osserva nei pazienti con IAP. In uno studio retrospettivo<sup>204</sup> è stato osservato che la prognosi dei pazienti con ipertensione porto-polmonare è migliore rispetto a quella dei pazienti affetti da IAP, anche se questo aspetto è tuttora fonte di dibattito.

#### Terapia

L'ipertensione porto-polmonare è inclusa nello spettro di patologie dell'IAP e in generale questi pazienti dovrebbero essere trattati in modo simile a quelli con le altre forme di IAP anche se la gestione globale deve tenere in considerazione la presenza della patologia epatica e delle sue conseguenze. L'algoritmo terapeutico (Figura 2) può essere applicato anche a questa condizione nonostante vada opportunamente adattato.

La terapia anticoagulante dovrebbe essere evitata nei pazienti che presentano un rischio emorragico aumentato. I beta-bloccanti, utilizzati spesso in pazienti con ipertensione portale per ridurre il rischio di sanguinamento da varici esofagee, possono determinare un peggioramento dei parametri emodinamici e della capacità di esercizio nei pazienti affetti da ipertensione porto-polmonare<sup>207</sup>.

I pazienti affetti da ipertensione porto-polmonare sono stati esclusi da quasi tutti i TCC condotti nell'IAP. Alcune casistiche documentano che epoprostenolo, bosentan e sildenafil possono determinare effetti clinici ed emodinamici favorevoli in pazienti selezionati<sup>208-210</sup>. Uno studio retrospettivo ha documentato che il trattamento con bosentan determina effetti più favorevoli rispetto ad iloprost per via inalatoria<sup>211</sup>. Nei pazienti trattati con ERA, data la potenziale epatotossicità di questi farmaci, è indispensabile eseguire un attento monitoraggio clinico e laboratoristico.

La presenza di IAP può aumentare sostanzialmente il rischio associato al trapianto di fegato e, generalmente, si ritiene che l'IAP rappresenti una controindicazione al trapianto se la PAP media è >35 mmHg e/o se le RAP sono >250 dynes.s.cm<sup>-5</sup> <sup>206,212</sup>. È stato suggerito che la terapia specifica per la IAP debba essere utilizzata per ottimizzare il profilo emodinamico in previsione del trapianto di fegato; tuttavia, non sono disponibili dati a lungo termine dopo il trapianto che permettano di validare questa strategia.

In pazienti selezionati affetti da patologia epatica avanzata e IP severa è possibile prendere in considerazione il trapianto combinato fegato-cuore-polmone o fegato-polmone. Ad oggi, la casistica più ampia riguardante il trapianto combinato fegato-polmone ha documentato una sopravvivenza a 3 anni del 62%. Questa opzione di trattamento è effettivamente disponibile solo in pochi centri al mondo<sup>213</sup>.

Nella Tabella 27 sono sintetizzate le raccomandazioni per la IAP associata a ipertensione portale.

**Tabella 27.** Raccomandazioni per la IAP associata a ipertensione portale.

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Lo screening ecocardiografico per rilevare la presenza di IP è raccomandato nei pazienti sintomatici affetti da patologie epatiche e/o nei candidati al trapianto di fegato	I	B
Nei pazienti affetti da IAP associata a ipertensione portale si dovrebbe utilizzare lo stesso algoritmo di trattamento proposto per i pazienti con IAPI, tenendo in considerazione la presenza di eventuali comorbilità	Ila	C
Il trattamento anticoagulante non è raccomandato nei pazienti con aumentato rischio di sanguinamento	III	C
La presenza di IAP significativa costituisce una controindicazione al trapianto di fegato se la PAP media è $\geq 35$ mmHg e/o le RAP sono $\geq 250$ dynes.s.cm <sup>-5</sup>	III	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

#### 7.4.5 Ipertensione arteriosa polmonare associata a infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita umana

La disponibilità di nuovi farmaci antiretrovirali e la gestione aggressiva delle infezioni opportunistiche hanno contribuito ad aumentare significativamente l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da infezione da HIV. Di conseguenza, risultano attualmente più frequenti le complicanze non infettive a lungo termine comprese le patologie cardiovascolari come la cardiomiopatia dilatativa, le patologie pericardiche, l'endocardite trombotica non batterica, l'aterosclerosi e l'IAP. Nei primi studi epidemiologici la prevalenza dell'IAP risultava compresa tra lo 0.1% e lo 0.5% dei pazienti affetti da infezione da HIV e l'incidenza annuale stimata era pari allo 0.1%<sup>214</sup>. Negli ultimi anni era stato ipotizzato che l'utilizzo dei nuovi farmaci antiretrovirali potesse determinare una riduzione dell'incidenza dell'IAP associata all'infezione da HIV, ma un recente studio prospettico condotto in Francia ha contraddetto questa ipotesi documentando una prevalenza minima di IAP associata ad HIV pari allo 0.46%, un valore sovrapponibile a quello documentato prima della disponibilità della moderna terapia antiretrovirale<sup>49</sup>.

Il meccanismo patogenetico alla base dello sviluppo della IAP nei pazienti affetti da infezione da HIV non è noto. L'assenza di DNA virale nelle lesioni plessiformi suggerisce che un'azione indiretta del virus, mediata da citochine infiammatorie e fattori di crescita, possa innescare lo sviluppo della malattia in soggetti costituzionalmente predisposti<sup>49</sup>.

#### Diagnosi

L'IAP associata ad infezione da HIV presenta caratteristiche cliniche simili all'IAP. Al momento della diagnosi, il 71-81% dei pazienti presenta una CF-OMS avanzata<sup>49,122</sup>. I pazienti con HIV possono presentare altri fattori di rischio per lo sviluppo di IAP,

come patologie epatiche (epatite cronica B o C), abuso di farmaci e sostanze tossiche oppure embolia polmonare secondaria ad assunzione di sostanze e.v. Tra i pazienti affetti da IAP associata ad infezione da HIV vi è una prevalenza del genere maschile e un'elevata incidenza di soggetti con abuso anamnestico di sostanze e.v.<sup>49</sup>. Nella maggioranza dei casi (>80%) l'infezione risulta adeguatamente controllata grazie alla terapia antiretrovirale e la conta dei CD4 non rappresenta un fattore di rischio per l'IAP<sup>49,122</sup>.

I pazienti asintomatici con infezione da HIV non devono essere sottoposti a screening per la ricerca di IAP. L'ecocardiografia è indicata nei pazienti con infezione da HIV che presentano dispnea ingiustificata con lo scopo di identificare la presenza delle potenziali complicanze cardiologiche dell'infezione, come miocardite, cardiomiopatia dilatativa o IAP. Il CCdx è indispensabile per confermare la diagnosi di IAP associata ad HIV e per escludere la presenza di patologie del cuore sinistro.

L'IAP è un predittore indipendente di mortalità nei pazienti affetti da HIV, con una percentuale di sopravvivenza a 3 anni pari al 21% nei casi più avanzati (CF-OMS III/IV) rispetto all'84% nei pazienti oligosintomatici<sup>122</sup>. In uno studio monocentrico, una prognosi migliore è risultata associata a valori di CD4 >212 cellule/ $\mu$ l, nuovi farmaci antiretrovirali e terapia con epoprostenolo<sup>122</sup>.

#### Terapia

Rispetto ad altre forme di IAP, le evidenze disponibili sul trattamento dell'IAP associata ad infezione da HIV sono meno consistenti. Soltanto tre TCC hanno incluso pazienti con IAP associata a HIV i quali, complessivamente, rappresentavano meno del 5% della popolazione dello studio: un TCC con beraprost, un prostanoido attivo per via orale<sup>134</sup>, e due con ambrisentan, un ERA selettivo<sup>146</sup>.

Il trattamento con farmaci anticoagulanti orali non è raccomandato di routine per diverse ragioni: maggior rischio emorragico, potenziali problematiche di compliance e interazioni farmacologiche. I pazienti affetti da IAP associata ad HIV sono tipicamente *non-responder* al test di vasoreattività polmonare<sup>66</sup> e pertanto non devono essere trattati con CCB.

In numerosi studi clinici non controllati è stato osservato che l'epoprostenolo e.v.<sup>122</sup>, il treprostiniil s.c.<sup>215</sup> e l'iloprost per via inalatoria<sup>216</sup> sono in grado di determinare un miglioramento della capacità di esercizio, dei parametri emodinamici e dei sintomi nei pazienti affetti da IAP associata ad infezione da HIV.

Due studi clinici condotti in aperto hanno valutato gli effetti di bosentan in pazienti affetti da IAP associata ad HIV<sup>217,218</sup> e hanno documentato un miglioramento di tutti gli indicatori clinici di efficacia: T6m, CF-OMS, variabili emodinamiche derivate attraverso la metodica Doppler e profilo emodinamico invasivo. L'incidenza di tossicità epatica è risultata simile a quella documentata in altre forme di IAP. La possibilità di estrapolare questi risultati è limitata dalla ridotta numerosità dei pazienti inclusi e dal disegno in aperto di questi studi.

Per quanto riguarda il sildenafil, va sottolineato che la posologia deve essere modulata in caso di somministrazione concomitante di ritonavir e saquinovir a causa dell'interazione farmacologica tra le due forme di trattamento (Tabella 20).

L'infezione da HIV è generalmente considerata un criterio di esclusione per il trapianto polmonare anche se in alcuni centri sono stati attivati programmi specifici per questa popolazione di pazienti.

Nella Tabella 28 sono sintetizzate le raccomandazioni per la IAP associata ad infezione da HIV.

**Tabella 28.** Raccomandazioni per la IAP associata a infezione da HIV.

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
L'ecocardiogramma è indicato nei pazienti con dispnea ingiustificata per individuare le potenziali complicanze cardiovascolari correlate all'infezione da HIV	I	C
Nei pazienti affetti da IAP associata a infezione da HIV si dovrebbe utilizzare lo stesso algoritmo di trattamento proposto per i pazienti con IAPI, tenendo in considerazione la presenza di eventuali comorbidità e le interazioni farmacologiche	Ila	C
Il trattamento anticoagulante non è raccomandato nei pazienti con aumentato rischio di sanguinamento	III	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

## 8. Malattia veno-occlusiva polmonare ed emangiomasiosi capillare polmonare (gruppo 1')

Pur essendo condizioni rare, sia la MVOP sia l'emangiomasiosi capillare polmonare vengono sempre più frequentemente riconosciute come cause di IAP<sup>219</sup>. Esse sono state classificate in un sottogruppo specifico della classificazione clinica (Tabella 4, gruppo 1') in quanto presentano differenze di ordine clinico, istopatologico e terapeutico rispetto alle altre forme di IAP incluse nel gruppo 1. In letteratura sono descritti meno di 200 casi di MVOP e di emangiomasiosi capillare polmonare. La MVOP e l'emangiomasiosi capillare polmonare presentano alcune similitudini, soprattutto per ciò che riguarda le alterazioni del parenchima polmonare precedentemente descritte<sup>20</sup>. Sono stati riportati casi familiari di MVOP e, in un paziente affetto da tale patologia, è stata identificata una mutazione del BMPR2<sup>220</sup>. Questi dati suggeriscono che l'IAP e la MVOP potrebbero rappresentare manifestazioni fenotipiche diverse dello spettro di un'unica patologia. Rispetto all'IAP, nella MVOP si osserva la prevalenza del genere maschile<sup>221</sup> e la prognosi sembra peggiore.

### 8.1 Malattia veno-occlusiva polmonare

#### 8.1.1 Diagnosi

Grazie alla combinazione di sospetto clinico, esame fisico, broncoscopia e reperti radiologici può essere stabilita una diagnosi altamente probabile di MVOP<sup>221</sup>. Nella maggioranza dei casi questo approccio non invasivo consente di evitare la biopsia polmonare (il *gold standard* per confermare la diagnosi di MVOP). La maggior parte dei pazienti riferisce dispnea da sforzo e astenia, sintomi indistinguibili da quelli dell'IAP. L'esame fisico può evidenziare ippocratismo digitale e crepitazioni bibasali all'auscultazione polmonare, rilievi inusuali nelle altre forme di IAP. Alcune casistiche suggeriscono che i pazienti affetti da MVOP presentano un'ipossiemia più severa e una DL<sub>CO</sub> più bassa rispetto alle altre forme di IAP<sup>54,221,222</sup>. Ciò può essere legato alla presenza di edema polmonare interstiziale cronico, tipico della MVOP, e/o alla ridotta PC e/o alla presenza di pervietà del forame ovale.

La radiografia del torace può documentare la presenza delle strie B di Kerley e di infiltrati interstiziali periferici oltre agli altri segni radiologici tipici della IP.

La TC ad alta risoluzione rappresenta la metodica diagnostica di elezione. Reperti tipici indicativi di MVOP sono rappresentati da ispessimento dei setti a livello subpleurico, opacità centrolobulari a vetro smerigliato (contrastanti con la distribu-

zione panlobulare che si riscontra nell'IAP) e linfadenopatie mediastiniche<sup>54</sup>. In presenza di IAP, l'associazione di questi tre rilievi radiologici presenta una specificità del 100% per la diagnosi di MVOP con una sensibilità del 66%<sup>54</sup>. Inoltre, la loro presenza sembra essere strettamente correlata con il rischio di sviluppare edema polmonare in caso di trattamento con eprostenolo<sup>223,224</sup>.

Dato che la MVOP può essere caratterizzata da emorragie alveolari occulte, la broncoscopia con lavaggio broncoalveolare rappresenta un'indagine diagnostica estremamente utile. In uno studio retrospettivo sono stati analizzati i risultati del lavaggio broncoalveolare eseguito in 19 pazienti con sospetto di IAP<sup>222</sup>. Rispetto all'IAP, gli 8 casi di MVOP presentavano una conta cellulare significativamente più elevata, una percentuale maggiore di macrofagi carichi di emosiderina e un Golde score marcatamente elevato. La percentuale di macrofagi, linfociti e neutrofili era simile.

Il profilo emodinamico della MVOP è simile a quello della IAP. È importante sottolineare che la POP è tipicamente normale in quanto le alterazioni patologiche si verificano a livello delle piccole venule e non interessano le vene polmonari più grandi. Il test di vasoreattività polmonare può essere complicato da edema polmonare acuto.

#### 8.1.2 Terapia

Non esiste una terapia medica definita per la MVOP. È fondamentale che i vasodilatatori, e soprattutto i prostanoidi, vengano utilizzati con estrema cautela per l'elevato rischio di edema polmonare<sup>223,224</sup>. Tuttavia, in singoli pazienti trattati con questi farmaci è stato documentato un miglioramento clinico significativo e persistente. Non sono disponibili dati relativi all'utilizzo delle terapie mediche più recenti, come ERA o inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5, nel trattamento della MVOP e dell'emangiomasiosi capillare polmonare. Pertanto, la terapia della MVOP deve essere intrapresa soltanto presso centri con comprovata esperienza nella gestione della IP e i pazienti devono essere adeguatamente informati in merito ai potenziali rischi del trattamento. La settostomia atriale può essere presa in considerazione anche se l'indicazione a tale procedura è generalmente limitata dalla presenza di ipossiemia. La sola reale forma di trattamento per la MVOP e per l'emangiomasiosi capillare polmonare è rappresentata dal trapianto polmonare e, analogamente all'IAP, non sono stati riportati casi di recidiva della patologia dopo il trapianto. Non appena formulata la diagnosi i pazienti affetti da MVOP devono essere riferiti ad un centro dedicato ai trapianti per la relativa valutazione.

Le raccomandazioni per la MVOP sono sintetizzate nella Tabella 29.

**Tabella 29.** Raccomandazioni per la malattia veno-occlusiva polmonare.

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Non appena formulata la diagnosi i pazienti con MVOP devono essere indirizzati ad un centro dedicato ai trapianti per la relativa valutazione	I	C
I pazienti con MVOP devono essere gestiti soltanto in centri con grande esperienza nella IAP per il rischio di edema polmonare dopo l'inizio di un trattamento farmacologico specifico per la IAP	Ila	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

## 8.2 Emangiomasiosi capillare polmonare

Questa patologia, estremamente rara, può essere difficile da distinguere dalla MVOP e gli aspetti diagnostici e la strategia terapeutica sono molto simili. Spesso soltanto l'esame istopatologico è in grado di distinguere le due condizioni<sup>20</sup>.

## 9. Iperensione polmonare dovuta a patologie del cuore sinistro (gruppo 2)

I progressi ottenuti nel trattamento della IP riguardano prevalentemente l'IAP. Infatti, nessuna nuova acquisizione è stata virtualmente ottenuta nell'ambito delle forme di IP molto più frequenti ossia nell'IP che si osserva nei pazienti affetti da patologie del cuore sinistro, da patologie polmonari e nel CPCTE. Nonostante la mancanza di dati, i farmaci con documentazione di efficacia nell'IAP vengono sempre più frequentemente utilizzati per altre forme di IP. Ciò può essere clinicamente giustificato in alcuni pazienti attentamente selezionati ma può risultare inutile o persino dannoso in molti altri. Questa tendenza è preoccupante e l'utilizzo dei farmaci per l'IAP nelle altre forme di IP al di fuori dei centri esperti è fortemente sconsigliato.

Le caratteristiche istopatologiche, la fisiopatologia e l'epidemiologia della IP dovuta a patologie del cuore sinistro sono state descritte in precedenza.

La presenza di IP nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico rappresenta un marker di prognosi sfavorevole<sup>225</sup>. In uno studio è stato documentato che, dopo un periodo di follow-up di 28 mesi, la mortalità nei pazienti con IP moderata era del 57% mentre nei pazienti che non presentavano IP era pari al 17%. Inoltre, nei pazienti con valori di RAP >6-8 unità Wood (480-640 dynes.s.cm<sup>5</sup>) il rischio di disfunzione acuta del VD dopo trapianto cardiaco è più elevato.

### 9.1 Diagnosi

L'approccio diagnostico della IP dovuta a patologie del cuore sinistro è simile a quello utilizzato per l'IAP e l'ecocardiografia Doppler costituisce l'indagine migliore a scopo di *screening*. La presenza di disfunzione diastolica del VS deve essere sospettata nei pazienti che presentano dilatazione dell'atrio sinistro, fibrillazione atriale, alterazioni caratteristiche del flusso transmitralico e del flusso nelle vene polmonari, *pattern* specifico del Doppler tissutale a livello dell'anulus mitralico e ipertrofia del VS<sup>64,226</sup>. Dati ottenuti dalla valutazione con Doppler tissutale mostrano che il rapporto E/E' della velocità del flusso transmitralico iniziale (E) diviso per la velocità del rilasciamento diastolico iniziale (E') correla strettamente con le pressioni di riempimento del VS: si stima che le pressioni di riempimento del VS siano elevate quando il rapporto E/E' è >15 e ridotte quando tale rapporto è <8; se il rapporto E/E' è compreso tra 8 e 15, è necessario effettuare ulteriori indagini non invasive<sup>64</sup>. Le principali caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche della IP da disfunzione diastolica del VS sono elencate nella Tabella 30<sup>227</sup>.

Anche se tramite l'ecocardiogramma con Doppler è possibile stimare l'aumento delle pressioni di riempimento del VS<sup>64,228</sup>, può essere necessaria la misurazione invasiva dei valori di POP o della pressione telediastolica del VS per accertare una diagnosi di IP dovuta a patologie del cuore sinistro (vedere anche paragrafo 7.1.11)<sup>64</sup>. La POP e la pressione telediastolica del VS potrebbero risultare "pseudonormali", in particolare nei pazienti trattati con diuretici. In questo contesto, per slantizzare la presenza di disfunzione del VS è stato proposto di effettuare una valutazione emodinamica da sforzo o con carico

**Tabella 30.** Fattori favorenti la diagnosi di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro in presenza di ipertensione polmonare documentata all'ecocardiogramma Doppler.

#### Caratteristiche cliniche

Età >65 anni  
Elevata pressione arteriosa sistolica  
Elevata pressione differenziale (di polso)  
Obesità, sindrome metabolica  
Iperensione  
Cardiopatia ischemica  
Diabete mellito  
Fibrillazione atriale

#### Ecocardiografia

Dilatazione atriale sinistra  
Iperetrofia concentrica del VS (spessore parietale relativo >0.45)  
Iperetrofia ventricolare sinistra  
Presenza di marker ecocardiografici di valori elevati di pressione di riempimento del VS<sup>64,226</sup>

#### Valutazione ad interim (dopo l'ecocardiogramma)

Miglioramento dei sintomi con terapia diuretica  
Aumento eccessivo della pressione arteriosa sistolica durante sforzo  
Rivalutazione della radiografia del torace indicativa di scompenso cardiaco<sup>226</sup>

Da Hoepfer et al.<sup>227</sup>, modificata.

VS = ventricolo sinistro.

di liquidi; tuttavia, queste procedure diagnostiche richiederebbero maggiore standardizzazione e validazione. La presenza di valori elevati (>12 mmHg) di GTP (PAP media – POP media) è indicativa di alterazioni intrinseche delle arteriole polmonari distali che determinano valori di PAP media sproporzionati rispetto all'incremento della POP. In alcuni pazienti può essere difficile la distinzione tra IAP e IP da disfunzione del VS, soprattutto in presenza di valori *borderline* di POP (15-18 mmHg).

Non è stata confermata l'utilità dei livelli plasmatici di BNP per la diagnosi di malattie del cuore sinistro in presenza di IP in quanto l'aumento del BNP può essere presente in entrambe le condizioni fisiopatologiche. Anche l'utilizzo della valutazione emodinamica da sforzo o del carico di liquidi non è stato adeguatamente validato.

Per quanto riguarda i test farmacologici nella IP da patologie del cuore sinistro rimane poco chiaro il loro ruolo, il loro significato e il contesto nel quale debbano essere effettuati anche se vengono raccomandati nei candidati al trapianto di cuore con lo scopo di identificare i pazienti a maggiore rischio di insufficienza acuta del VD nel periodo postoperatorio<sup>229</sup>. Nei pazienti candidati al trapianto cardiaco, l'aumento persistente dei valori di RAP >2.5 unità Wood e/o di GTP >15 mmHg risulta correlato ad un rischio 3 volte più elevato di disfunzione acuta del VD e di mortalità precoce dopo il trapianto<sup>230</sup>. Tale rischio sembrerebbe più basso in caso di riduzione dei valori di RAP durante test farmacologico (ad es. con nitroprussiato e.v.)<sup>231</sup>. Dato che non esiste un protocollo standardizzato, vengono utilizzate diverse sostanze per testare la vasoreattività del circolo polmonare compresi farmaci inotropi, vasodilatatori, prostanoidi, NO e inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5. La disfunzione acuta postoperatoria del VD può essere osservata anche in pazienti con emodinamica polmonare normale alla valutazione basale suggerendo che potrebbero essere coinvolti anche altri meccanismi.

### 9.2 Terapia

Attualmente non esiste una terapia specifica per la IP dovuta a

patologie del cuore sinistro. L'utilizzo di numerosi farmaci (compresi diuretici, nitrati, idralazina, ACE-inibitori, betabloccanti, nesiritide e inotropi) o di procedure interventistiche (dispositivi per l'assistenza ventricolare sinistra, chirurgia valvolare, terapia di resincronizzazione e trapianto cardiaco) consente di ridurre più o meno rapidamente i valori di PAP attraverso la riduzione delle pressioni di riempimento delle sezioni cardiache di sinistra<sup>12</sup>. Pertanto, la gestione della IP dovuta a patologie del cuore sinistro deve essere rivolta al trattamento ottimale della patologia di base. La presenza di IP non rappresenta una controindicazione per nessuno dei farmaci utilizzati nella cura dello scompenso cardiaco<sup>226</sup>. Pochi studi hanno invece valutato l'effetto dei farmaci attualmente raccomandati per il trattamento dell'IAP. I TCC che hanno analizzato gli effetti del l'utilizzo cronico di epoprostenolo<sup>232</sup> e bosentan<sup>233,234</sup> nello scompenso cardiaco avanzato sono stati interrotti precocemente a causa di un'aumentata incidenza di eventi nel gruppo trattato con il farmaco in studio rispetto alla terapia tradizionale. Recentemente, in base ai risultati di uno studio che ha coinvolto un numero limitato di pazienti, è stato suggerito che il sildenafil potrebbe migliorare la capacità di esercizio e la qualità della vita dei pazienti affetti da IP da patologie del cuore sinistro<sup>235</sup>. La storia della terapia medica per lo scompenso cardiaco è caratterizzata da numerosi esempi di farmaci con effetti favorevoli su endpoint surrogati ma che successivamente sono risultati dannosi per i pazienti, come gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 3. Pertanto, l'utilizzo di farmaci specifici per l'IAP non è raccomandato fino a quando non saranno disponibili dati affidabili derivati da studi a lungo termine, in particolare nell'ambito della IP *out of proportion* in presenza di patologie del cuore sinistro (Tabella 3). Nella maggior parte dei pazienti sottoposti a efficace intervento cardiocirurgico correttivo di patologie della valvola mitrale, nonostante la IP rappresenti un fattore di rischio per la chirurgia, si prevede una persistente riduzione dei valori di pressione polmonare nel corso delle settimane/mesi dopo l'intervento<sup>33,236</sup>.

Le raccomandazioni per la IP dovuta a patologie del cuore sinistro sono sintetizzate nella Tabella 31.

**Tabella 31.** Raccomandazioni per la IP dovuta a patologie del cuore sinistro.

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Il trattamento ottimale della patologia di base è raccomandato nei pazienti con IP dovuta a patologie del cuore sinistro	I	C
I pazienti con IP <i>out of proportion</i> dovuta a patologie del cuore sinistro (Tabella 3) dovrebbero essere arruolati in TCC finalizzati a valutare l'effetto dei farmaci specifici per la IAP	IIa	C
L'aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro potrebbero essere stimato utilizzando l'ecocardiogramma Doppler	IIb	C
La misura invasiva della POP o della pressione telediastolica del ventricolo sinistro potrebbero essere necessarie per confermare la diagnosi di IP dovuta a patologie del cuore sinistro	IIb	C
È possibile considerare l'esecuzione del CCdx in presenza di segni ecocardiografici indicativi di severa IP nei pazienti con patologie del cuore sinistro	IIb	C
L'utilizzo di farmaci specifici per la IAP non è raccomandato nei pazienti con IP dovuta a patologie del cuore sinistro	III	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

## 10. Ipertensione polmonare dovuta a patologie polmonari e/o ipossiemia (gruppo 3)

Le caratteristiche istopatologiche, la fisiopatologia e l'epidemiologia di queste condizioni sono state trattate in precedenza. Nella BPCO, la presenza di IP rappresenta un indicatore di prognosi sfavorevole<sup>237</sup> e risulta associata a una maggior incidenza di episodi di riacutizzazione<sup>238</sup>. Nelle patologie polmonari interstiziali, la IP rappresenta un fattore prognostico sfavorevole e il valore di PAP costituisce il principale parametro correlato alla mortalità<sup>37</sup>.

### 10.1 Diagnosi

I sintomi e i segni clinici di IP possono essere difficili da identificare nei pazienti affetti da patologie respiratorie. Peraltro, nella BPCO, l'edema periferico può non essere un segno di scompenso del VD in quanto potrebbe derivare dagli effetti di ipossiemia e ipercapnia sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Inoltre, anche la coesistenza di patologie del cuore sinistro, che sono comunemente associate alle patologie respiratorie croniche, potrebbe contribuire ad aumentare i valori di PAP.

Come per le altre forme di IP, l'ecocardiografia costituisce il migliore strumento di *screening* per l'identificazione della IP. Nonostante ciò, il suo valore diagnostico nelle patologie respiratorie avanzate è inferiore rispetto a quanto osservato nella IAP. Una misurazione attendibile dei valori di PAP sistolica è eseguibile praticamente soltanto in un numero limitato di casi; la stima della PAP sistolica che si ottiene può essere imprecisa. La specificità della PAP sistolica nell'individuare la presenza di IP è ridotta anche se il valore predittivo negativo è accettabile<sup>239,240</sup>. Le indicazioni all'esecuzione dell'ecocardiografia nello *screening* della IP nella BPCO e nelle patologie polmonari interstiziali sono rappresentate da: a) esclusione di IP significativa, b) identificazione di concomitanti patologie del cuore sinistro e c) selezione dei pazienti da sottoporre a CCdx.

La diagnosi certa di IP si basa sulle misurazioni ottenute mediante il CCdx. Le indicazioni all'esecuzione del CCdx nelle patologie polmonari avanzate sono rappresentate da: a) diagnosi appropriata di IP nei candidati a trattamenti chirurgici (trapianto, riduzione del volume polmonare); b) sospetta IP *out of proportion* potenzialmente suscettibile di essere inclusa in un TCC con i farmaci specifici per l'IAP; c) frequenti episodi di scompenso del VD; e d) studio ecocardiografico inconclusivo in casi con sospetto clinico elevato.

### 10.2 Terapia

Attualmente non esiste una terapia specifica per la IP dovuta a BPCO o patologie polmonari interstiziali. È stato dimostrato che la somministrazione di O<sub>2</sub> a lungo termine riduce parzialmente la progressione della IP nella BPCO. Nonostante ciò, con questo trattamento i valori di PAP raramente si normalizzano e le anomalie strutturali della parete vascolare polmonare rimangono inalterate<sup>112</sup>. Nelle patologie polmonari interstiziali, il ruolo dell'ossigenoterapia a lungo termine nella progressione della IP è meno chiaro. Il trattamento con vasodilatatori tradizionali non è consigliato in quanto possono alterare gli scambi gassosi a causa dell'inibizione della vasocostrizione polmonare ipossica<sup>241,242</sup> e anche perché non vi è evidenza scientifica di efficacia nell'utilizzo a lungo termine<sup>243,244</sup>. Le esperienze pubblicate in merito all'utilizzo della terapia specifica per l'IAP sono limitate e consistono nella valutazione degli effetti in acuto<sup>245,246</sup> e in studi non controllati in piccole casistiche<sup>247-251</sup>.

Il trattamento di elezione per i pazienti ipossiemici affetti da IP associata a BPCO o a patologie polmonari interstiziali consiste nell'ossigenoterapia a lungo termine. I pazienti con patologie polmonari e IP *out of proportion* (caratterizzata da dispnea non giustificabile dalle alterazioni parenchimali e funzionali polmonari e da valori di PAP media  $\geq 40-45$  mmHg a riposo) devono essere riferiti ai centri esperti e inclusi nei trial clinici finalizzati a valutare gli effetti della terapia specifica per l'IAP. L'utilizzo dei farmaci specifici per l'IAP nei pazienti con BPCO o patologie polmonari interstiziali e valori di PAP media  $< 40$  mmHg è attualmente sconsigliato in quanto non esistono dati attendibili relativi alla loro sicurezza o efficacia.

Le raccomandazioni per la IP dovuta a patologie polmonari sono sintetizzate nella Tabella 32.

**Tabella 32.** Raccomandazioni per la IP dovuta a patologie polmonari.

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
L'ecocardiografia è raccomandata come strumento di screening per la valutazione della IP dovuta a patologie polmonari	I	C
Il CCdx è raccomandato per una diagnosi certa di IP dovuta a patologie polmonari	I	C
Nei pazienti con IP dovuta a patologie polmonari è raccomandato il trattamento ottimale della patologia di base che comprende l'ossigenoterapia a lungo termine in presenza di ipossiemia cronica	I	C
I pazienti con IP <i>out of proportion</i> dovuta a patologie polmonari dovrebbero essere arruolati in TCC finalizzati a valutare l'effetto dei farmaci specifici per la IAP	Ila	C
L'utilizzo di farmaci specifici per la IAP non è raccomandato nei pazienti con IP dovuta a patologie polmonari	III	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

## 11. Cuore polmonare cronico tromboembolico (gruppo 4)

Le caratteristiche istopatologiche, la fisiopatologia e l'epidemiologia di questa condizione sono state discusse in precedenza. Il CPCTE rappresenta una delle forme più frequenti di IP. Nonostante ciò, è pressoché impossibile determinarne la prevalenza in quanto non tutti questi pazienti hanno una storia di embolia polmonare acuta. Anche se l'embolia polmonare acuta può essere clinicamente silente<sup>252</sup>, esistono evidenze sempre più consistenti che il CPCTE possa svilupparsi anche in assenza di precedenti episodi di embolia polmonare<sup>40</sup>. In questi casi, probabilmente la patologia viene innescata da lesioni trombotiche o infiammatorie a livello del letto vascolare polmonare. Quando le lesioni ostruttive vascolari sono sufficienti a determinare un aumento dei valori di PAP, si avvia un processo di rimodellamento della parete vascolare polmonare che determina la progressione della IP anche in assenza di ulteriori eventi tromboembolici<sup>253</sup>. Alcune condizioni cliniche, come una pregressa splenectomia, la presenza di shunt ventricolo-atriale per il trattamento dell'idrocefalo, i disordini mieloproliferativi e le malattie infiammatorie intestinali croniche, sono associate ad un rischio aumentato di sviluppare CPCTE. Anche se i meccanismi che legano queste condizioni al CPCTE non sono stati completamente chiariti, i processi infiammatori cronici oppure i processi infettivi cronici che coinvolgono la circolazione ematica, potrebbero svolgere un ruolo determinante<sup>254</sup>.

### 11.1 Diagnosi

In tutti i pazienti con IP non giustificata da altre condizioni cliniche deve essere esclusa la presenza di CPCTE. Il sospetto clinico di CPCTE dovrebbe essere elevato nei pazienti con un'anamnesi indicativa di pregressi episodi di tromboembolismo venoso. Nei pazienti che hanno avuto un'embolia polmonare acuta è necessario verificare la comparsa di segni o sintomi di CPCTE nel successivo follow-up. I pazienti con embolia polmonare acuta che durante il ricovero ospedaliero presentano segni di IP o di disfunzione del VD dovrebbero essere sottoposti ad un follow-up ecocardiografico post-dimissione (solitamente dopo 3-6 mesi) per verificare la persistenza o la risoluzione della IP.

Nei pazienti con IP non spiegata, è raccomandata l'esecuzione di una scintigrafia polmonare ventilatoria/perfusionale per escludere la presenza di CPCTE. Una scintigrafia polmonare ventilatoria/perfusionale normale permette di escludere la diagnosi di CPCTE. Qualora la scintigrafia polmonare risulti dubbia oppure documenti difetti di perfusione è indicata l'esecuzione di un'angio-TC. Va tenuto in considerazione che, nonostante la disponibilità dei moderni tomografi computerizzati multistrato, non sono ancora presenti evidenze sufficienti che ci permettano di stabilire che un'angio-TC normale esclude con certezza la presenza di una forma operabile di CPCTE. Se la scintigrafia ventilatoria/perfusionale e/o l'angio-TC mostrano segni suggestivi di CPCTE, il paziente deve essere riferito ad un centro esperto nella gestione medica e chirurgica di questa patologia. Per stabilire la strategia terapeutica appropriata è solitamente necessario eseguire indagini invasive come il CCdx e l'angiografia polmonare tradizionale. La coronarografia è indicata nei candidati all'intervento di PEA che presentano fattori di rischio coronarico. Al fine di ridurre al minimo i rischi procedurali ed evitare la ripetizione di indagini diagnostiche invasive, sarebbe opportuno che queste procedure venissero eseguite presso un centro di riferimento e non negli ospedali referenti<sup>63</sup>. La diagnosi finale di CPCTE si basa sulla presenza di IP precapillare (PAP media  $\geq 25$  mmHg, POP  $\leq 15$  mmHg, RAP  $> 2$  unità Wood) in pazienti con multipli trombi/emboli occlusivi cronici/organizzati nelle AP di tipo elastico (principali, lobari, segmentarie, subsegmentarie).

### 11.2 Terapia

I pazienti affetti da CPCTE devono essere trattati con farmaci anticoagulanti *ad vitam*, generalmente con antagonisti della vitamina K, la posologia dei quali va regolata con l'obiettivo di mantenere i valori di INR nel range compreso tra 2.0 e 3.0.

La strategia terapeutica dei pazienti affetti da CPCTE deve essere stabilita nei centri di riferimento e prevede una valutazione interdisciplinare che coinvolge internisti, radiologi e chirurghi esperti. La PEA costituisce il trattamento di elezione per i pazienti con CPCTE e rappresenta un'opzione terapeutica potenzialmente curativa. A rigore, un paziente non deve essere considerato inoperabile fino a quando non sia stato valutato da un chirurgo esperto. La dettagliata valutazione e selezione preoperatoria del paziente, l'esperienza e la tecnica chirurgica e l'accurata gestione postoperatoria rappresentano i requisiti preliminari essenziali per il successo di questo intervento<sup>55</sup>. La selezione dei pazienti da candidare all'intervento chirurgico si basa sulla correlazione tra il livello di IP e l'estensione e la sede dei trombi organizzati e deve tenere in considerazione anche l'età e la presenza di eventuali comorbilità. I trombi organizzati prossimali rappresentano l'indicazione ideale mentre la presenza di ostruzioni più distali può pregiudicare l'esito favorevo-

le dell'intervento. Dopo un intervento efficace, è possibile osservare una riduzione rilevante delle RAP e una normalizzazione pressoché completa dell'emodinamica polmonare. Si ritiene che un centro abbia un'esperienza appropriata in questo settore se vengono eseguiti almeno 20 interventi di PEA all'anno con un tasso di mortalità <10%.

La terapia specifica per l'IAP può svolgere un ruolo in pazienti selezionati affetti da CPCTE, prevalentemente nelle tre seguenti circostanze: a) nei pazienti che non sono candidati all'intervento chirurgico; b) per migliorare il profilo emodinamico in previsione dell'intervento; e c) nei pazienti con IP sintomatica residua/ricorrente dopo intervento di PEA. Numerosi studi clinici non controllati indicano che i prostanoidi, gli ERA e gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 possono determinare effetti clinici ed emodinamici favorevoli nel CPCTE, sia nei pazienti con indicazione chirurgica sia nei pazienti considerati inoperabili<sup>255-260</sup>. Fino ad oggi l'unico trial clinico randomizzato, controllato con placebo, che ha valutato il profilo di sicurezza e l'efficacia della terapia medica è stato lo studio BENEFIT, che ha analizzato gli effetti del bosentan in pazienti affetti da CPCTE inoperabile trattati per 16 settimane<sup>261</sup>. Questo studio ha dimostrato una riduzione significativa delle RAP nel gruppo di pazienti trattati con bosentan ma non ha documentato differenze significative con il gruppo placebo per quanto riguarda la capacità di esercizio valutata al T6m, la classe funzionale e il tempo di deterioramento clinico.

Considerata l'esiguità dei dati disponibili, è indispensabile che vengano condotti ulteriori studi con l'obiettivo di ottenere dati affidabili sugli effetti a lungo termine della terapia medica nei pazienti affetti da CPCTE e, qualora possibile, questi pazienti dovrebbero essere trattati nell'ambito di TCC. Attualmente, non esiste nessuna terapia medica approvata per il CPCTE in Europa e negli Stati Uniti. Il trapianto bipolmonare rappresenta un'opzione nei casi avanzati che vengono esclusi da un programma di PEA.

Le raccomandazioni per il CPCTE sono sintetizzate nella Tabella 33.

## 12. Definizione di un centro di riferimento per l'ipertensione arteriosa polmonare

Il compito di un centro di riferimento è quello di valutare e indagare tutte le possibili forme di IP, di occuparsi della gestione ordinaria dei pazienti in trattamento con farmaci specifici per l'IAP, di collaborare con altri soggetti coinvolti nella gestione sanitaria di questi pazienti per ottimizzare i risultati e di intraprendere attività di audit, ricerca e formazione. Dato che, in genere, i centri con un elevato volume di pazienti tendono a garantire i risultati migliori, per ottenere lo status di centro di riferimento è necessario avere un numero adeguato di pazienti in trattamento cronico e un certo numero di nuovi pazienti riferiti. Un centro di riferimento dovrebbe seguire almeno 50 pazienti affetti da IAP o CPCTE e dovrebbe ricevere almeno due nuovi pazienti al mese con documentazione di IAP o CPCTE. Questi numeri possono essere adattati alle specifiche caratteristiche nazionali (distribuzione della popolazione, vincoli geografici, ecc.).

Dotazioni e qualifiche di un centro di riferimento<sup>180</sup>:

1. I centri di riferimento dovranno fornire assistenza attraverso un'equipe multidisciplinare comprendente, al minimo, le seguenti figure:

**Tabella 33.** Raccomandazioni per il cuore polmonare cronico tromboembolico.

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
La diagnosi di CPCTE si basa sulla presenza di IP pre-capillare (PAP media $\geq 25$ mmHg, POP $\leq 15$ mmHg, RAP $> 2$ unità Wood) in pazienti con multipli trombi/emboli occlusivi cronici/organizzati nelle arterie polmonari di tipo elastico (principali, lobari, segmentarie, subsegmentarie)	I	C
Nei pazienti con CPCTE è indicata la terapia anticoagulante <i>ad vitam</i>	I	C
Nei pazienti affetti da CPCTE il trattamento di elezione è rappresentato dall'intervento chirurgico di endarterectomia polmonare	I	C
Se la scintigrafia polmonare di perfusione e/o l'angio-TC mostrano segni compatibili con la diagnosi di CPCTE, il paziente deve essere riferito ad un centro esperto nell'esecuzione dell'endarterectomia polmonare	IIa	C
La selezione dei pazienti da candidare all'intervento chirurgico dovrebbe basarsi sui seguenti elementi: estensione e sede dei trombi organizzati, livello di IP e presenza di comorbilità	IIa	C
La terapia specifica per la IAP può essere indicata in pazienti selezionati affetti da CPCTE come nei pazienti non candidati all'intervento chirurgico o con IP residua dopo l'intervento di endarterectomia polmonare	IIb	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

- Due medici (uno od entrambi specializzati in cardiologia o pneumologia) esperti nella gestione della IP
  - Personale infermieristico specializzato
  - Referente radiologo esperto nell'imaging della IP
  - Cardiologo esperto in ecocardiografia
  - Possibilità di supporto psico-sociale
  - Servizio di guardia continuativo.
2. I centri di riferimento dovranno disporre di:
- Un reparto di degenza con personale particolarmente esperto nella gestione della IP
  - Una unità di terapia intensiva con competenze adeguate
  - Un servizio ambulatoriale dedicato
  - Pronto Soccorso specialistico
  - Accessibilità alle principali procedure diagnostiche che comprendono ecocardiografia, TC, tomografia ad emissione di positroni, risonanza magnetica, ecografia, test da sforzo, prove di funzionalità respiratoria e laboratorio di emodinamica (con esperienza nell'eseguire i test di vaso-reattività)
  - Accesso a tutte le possibilità terapeutiche specifiche per la IAP disponibili nei rispettivi paesi.
3. Possibilità di collegamenti predefiniti (ad es. modalità di riferimento, percorso del paziente e protocolli di gestione clinica) con altri servizi che non dovranno essere necessariamente nella stessa sede:
- Servizio di genetica (a scopo di ricerca)
  - Servizio di reumatologia
  - Servizio di consulenza per la pianificazione familiare
  - Centro esperto nell'esecuzione dell'intervento di PEA
  - Centro dedicato al trapianto polmonare
  - Servizio dedicato alle cardiopatie congenite dell'adulto.
4. I centri di riferimento devono essere sottoposti a ispezioni periodiche per verificare i risultati ottenuti inclusa la valutazione della sopravvivenza dei pazienti.

5. I centri di riferimento parteciperanno a studi collaborativi di ricerca clinica sull'IAP, comprendenti trial clinici di fase II e di fase III.
6. I centri di riferimento offriranno regolari corsi di formazione su tutti gli aspetti clinici della IP ai professionisti dedicati.
7. I centri di riferimento saranno in contatto con le rispettive associazioni nazionali e/o con l'associazione europea di pazienti affetti da IP.

Le raccomandazioni per un centro di riferimento dedicato alla IP sono sintetizzate nella Tabella 34.

**Tabella 34.** Raccomandazioni per un centro di riferimento dedicato all'ipertensione polmonare.

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
I centri di riferimento devono fornire assistenza attraverso un'équipe multidisciplinare (medici cardiologi o pneumologi, personale infermieristico specializzato, medici radiologi, professionisti per il supporto psicologico e sociale, servizio di guardia continuativo)	I	C
I centri di riferimento devono avere la possibilità di collegamenti diretti e percorsi rapidi per il riferimento dei pazienti ad altri servizi (come servizio di reumatologia, servizio di consulenza per la pianificazione familiare, centro dedicato all'intervento di PEA, centro dedicato al trapianto polmonare, servizio dedicato alle cardiopatie congenite nell'adulto)	I	C
Un centro di riferimento dovrebbe seguire almeno 50 pazienti con IAP o CPCTE e dovrebbe ricevere almeno due nuovi pazienti al mese con IAP o CPCTE documentati	Ila	C
I centri di riferimento dovrebbero eseguire almeno 20 test di vasoreattività polmonare all'anno in pazienti affetti da IAP	Ila	C
I centri di riferimento dovrebbero partecipare a studi multicentrici per la ricerca clinica sulla IAP comprendenti trial clinici di fase II e di fase III	Ila	C

<sup>a</sup>classe di raccomandazione; <sup>b</sup>livello di evidenza.

## Bibliografia

1. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43-S54.
2. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Kiet PT, Clerson P, de Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-800.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30.
4. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-9.
5. Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, van Loon RLE, Hoendermis E, Vriend JWJ, van der Velde ET, Bresser P, Mulder BJM. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007; 120: 198-204.

6. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Hodgkins D, Goldsmith K, Hughes RJ, Sheares K, Tsui SSL, Armstrong IJ, Torpy C, Crackett R, Carlin CM, Das C, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1122-7.
7. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
8. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
9. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J* 2009; doi: 10.1183/09031936.00145608.
10. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-S56.
11. Naeije R, Melot C, Niset G, Delcroix M, Wagner PD. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1666-71.
12. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007; 28: 233-41.
13. Simonneau G, Galié N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S5-S12.
14. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, Gruenig E, Janssen B, Koehler R, Seeger W, Eickelberg O, Olschewski H, Elliott CG, Glissmeyer E, Carlquist J, Kim M, Torbicki A, Fijalkowska A, Szewczyk G, Parma J, Abramowicz MJ, Galie N, Morisaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Morisaki T, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O, Soubrier F, Coulet F, Morrell NW, Trembath RC. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27: 121-32.
15. Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, Newman J, Phillips JA, Soubrier F, Trembath R, Chung WK. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S32-S42.
16. Galié N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, Mariucci E, Dotti A, Branzi A, Picchio FM. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008; 68: 1049-66.
17. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins BC, Arakaki JS, Souza R. [Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo]. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52: 139-43.
18. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 886-95.
19. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO III, Schechter AN, Gladwin MT. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* 2002; 8: 1383-9.
20. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S25-S32.
21. Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, Haworth S. Pulmonary circulation: development and pathology. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S3-S9.
22. Fedullo PF, Auger WVR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-72.
23. Galie N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 571-76.

24. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S13-S24.
25. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, Lloyd-Jones P, Maitland ML, Michelakis E, Morrell N, Newman B, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Voelkel N, Yuan JX, Humbert M. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S10-S19.
26. Morrell N, Adnot S, Archer S, Dupuis J, Jones P, MacLean MR, McMurry IF, Stenmark KR, Thistlethwaite PA, Weissmann N, Yuan JX, Weir EK. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S20-S31.
27. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, Sotelo T, Gomez de la Camara A, Cortina J, de la Calzada CS. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1011-6.
28. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350: 2236-8.
29. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 175: A713.
30. Szyrmf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, Montani D, Souza R, Simonneau G, Soubrier F, Humbert M. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1377-83.
31. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, Simonneau G, Galie N, Loyd JE, Humbert M, Nichols WC, Morrell NW, Berg J, Manes A, McGaughan J, Pauculo M, Wheeler L. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325-34.
32. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inerra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 183-8.
33. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-68.
34. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Darteville P, Housset B, Hamon M, Weitzenblum E, Adnot S. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 108: 1839-44.
35. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-6.
36. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189-94.
37. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746-52.
38. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-93.
39. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
40. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011-20.
41. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, Larrabee P, Skerl L, Klein JW, Anderson FL, Murray J, Mestroni L, Karwande SV. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest* 1992; 89: 803-15.
42. Keogh A, Benza RL, Corris P, Darteville P, Frost A, Kim NH, Lang IM, Pepke-Zaba J, Sandoval J, Mayer E. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S67-S77.
43. Abraham WT, Raynolds MV, Gottschall B, Badesch DB, Wynne KM, Groves BM, Lowes BD, Bristow MR, Perryman MB, Voelkel NF. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology* 1995; 10 (Suppl 1): 9-15.
44. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
45. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension [published erratum appears in *Lancet* 1999; 353: 74]. *Lancet* 1998; 352: 719-25.
46. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoeper MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; 153: 127-32.
47. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Hosten-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 615-21.
48. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104: 2797-802.
49. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De ZD, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 108-13.
50. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, Black CM, Coghlan JG. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 461-6.
51. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, de Groote P, Remy-Jardin M, Matran R, Lambert M, Queyrel V, Morell-Dubois S, Guillemin L, Hatron PY. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 1005-11.
52. Grunig E, Weissmann S, Ehken N, Fijalkowska A, Fischer C, Fourme T, Galie N, Ghofrani A, Harrison RE, Huez S, Humbert M, Janssen B, Kober J, Koehler R, Machado RD, Mereles D, Naeije R, Olschewski H, Provencher S, Reichenberger F, Retailleau K, Rocchi G, Simonneau G, Torbicki A, Trembath R, Seeger W. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009; 119: 1747-57.
53. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680-4.
54. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 65-70.
55. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simon-

- neau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637-48.
56. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009; 71: 49-54.
  57. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte MJW, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 750-7.
  58. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1187-9.
  59. Rich S, Kieras K, Groves B, Stobo JD, Brundage B. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1307-11.
  60. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002; 122: 1668-73.
  61. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999; 353: 1579-83.
  62. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 163-9.
  63. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546-52.
  64. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539-50.
  65. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
  66. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Isov V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-11.
  67. Galié N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 55A-62A.
  68. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273-7.
  69. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, Ahearn GS. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 785-92S.
  70. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichel N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989; 80: 353-60.
  71. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW, Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-9.
  72. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838-47.
  73. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1157-61.
  74. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamara E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Giris RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034-41.
  75. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319-24.
  76. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 540-547.
  77. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
  78. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.
  79. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-8.
  80. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647-52.
  81. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, Wasserman K. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 97: 123-6.
  82. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins I, Channick R, Badesch BD, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson K, Jeffs R, for the Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2125.
  83. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-7.
  84. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1451.
  85. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29: 185-209.
  86. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117: 19-24.
  87. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-70.
  88. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smees J, Nair D, Denton CP, Black CM, Coghlan JG. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485-94.
  89. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic

- peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313-21.
90. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 98: 525-9.
  91. Torbicki A, Kurzyrna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J, Wawrzynska L. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-8.
  92. Lankeit M, Dellas C, Panzenbock A, Skoro-Sajer N, Bonderman D, Olschewski M, Schafer K, Puls M, Konstantinides S, Lang IM. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 1024-9.
  93. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, Golpon H, Olsson K, Wilkins MR, Gibbs JS, Hoepfer MM, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 534-41.
  94. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-31.
  95. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Humbert M, Rainisio M, Rubin LJ, Simonneau G. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005; 60: 1025-30.
  96. Sun XG, Hansen JE, Oudiz R, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429-35.
  97. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
  98. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-9.
  99. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403.
  100. Loewe B, Graefe K, Ufer C, Kroenke K, Grunig E, Herzog W, Borst MM. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004; 66: 831-6.
  101. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoepfer MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzappel N, Opitz C, Winkler J, Herth FFJ, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grunig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482-9.
  102. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761-81.
  103. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009; 30: 256-65.
  104. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, Rosenthal E, Walker F, Williams D, de Swiet M, Guillebaud J. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006; 32: 75-81.
  105. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1206-10.
  106. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jais X, Humbert M, Audibert F, Frydman R, Simonneau G, Benhamou D. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005; 102: 1133-7.
  107. Fuster V, Steele PM, Edwards W, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-7.
  108. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, Garcia G, Simonneau G. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451-8.
  109. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12: 1446-9.
  110. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 929-33.
  111. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, Rosas M, Bautista E. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682-7.
  112. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493-8.
  113. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787-92.
  114. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-93.
  115. 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.
  116. Galié N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003; 2: 123-37.
  117. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485-91.
  118. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
  119. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-34.
  120. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858-65.
  121. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999; 30: 641-8.
  122. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ, Simonneau G. Prognos-

- tic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1433-9.
123. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, Dartevelle P, Simonneau G, Sitbon O. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 357-62.
  124. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2008; 160: 5-9.
  125. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nekkho S, Sitbon O, Speich R, Hoepfer M, Behr J, Winkler J, Seeger W, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
  126. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-63.
  127. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 80: 151-5.
  128. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. 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.
  129. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, Rubin LJ. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006; 28: 1195-203.
  130. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escibano P, Skoro-Sajer N, Vachery JL. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1636-43.
  131. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, Barst RJ. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest* 2006; 129: 683-8.
  132. Sitbon O, Manes A, Jais X, Palladini M, Humbert M, Presotto L, Paillette L, Zaccardelli D, Davis G, Jeffs R, Simonneau G, Galie N. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 1-5.
  133. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, Channick R, Vosswinkel R, Tapson V, Robbins I, Olschewski H, Seeger W. TRIUMPH I: efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 177: A965.
  134. Galie N, Humbert M, Vachery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoepfer M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. 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.
  135. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732-9.
  136. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114: 464-9.
  137. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227-37.
  138. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
  139. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
  140. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
  141. Galie N, Rubin LJ, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-100.
  142. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54.
  143. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, Naeije R, Galie N. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2049-56.
  144. Benza RL, Barst RJ, Galie N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, Strange C, Black CM, Badesch DB, Rubin L, Fleming TR, Naeije R. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a one year, prospective, open label, observation of outcome and survival. *Chest* 2008; 134: 775-82.
  145. Galie N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro RS, Olschewski H, Rubin L. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529-35.
  146. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. 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.
  147. McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch BD, Galie N, Olschewski H, McLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despain DJ, Rubin LJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009; 135: 122-9.
  148. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, Phillips SC, Wilkins MR. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 105-13.
  149. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri G, Zannoli R, Branzi A, Galie N. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005; 100: 131-8.
  150. Ghofrani HA, Voswinkel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1488-96.
  151. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, Durst LA, McGoon MD. Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1207-13.
  152. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, Wang SH, Modry D, Archer SL. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066-9.

153. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, Olschewski H, Weissmann N, Enke B, Ghofrani S, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139-41.
154. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
155. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galie N, Simonneau G. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 2417-22.
156. Simonneau G, Rubin L, Galie N, Barst RJ, Fleming T, Frost A, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch BD, for the Pulmonary Arterial Hypertension combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES) Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521-30.
157. Galie N, Brundage B, Ghofrani A, Oudiz R, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro RS, White J, Chan M, Beardsworth A, Frumkin LR, Barst R. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-903.
158. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, Weissmann N, Ghofrani S, Enke B, Seeger W, Grimminger F. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158-64.
159. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeier J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24: 1007-10.
160. Hoeper M, Taha N, Bekjarova A, Spiekerkoetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003; 22: 330-4.
161. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, Hassoun PM. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 469-75.
162. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeier J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-63.
163. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-63.
164. Hoeper M, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Wensel R, Ripken F, Bremer H, Kluge S, Hoeffken G, Behr J. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 4: 691-4.
165. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 107-12.
166. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 338-44.
167. Wrishko RE, Dingemans J, Yu A, Darstein C, Phillips DL, Mitchell MI. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 610-8.
168. Hoeper MM, Galie N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, Farber HW, McLaughlin V, Shapiro S, Pepke-Zaba J, Winkler J, Ewert R, Opitz C, Westerkamp V, Vachiery JL, Torbicki A, Behr J, Barst RJ. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 341-4.
169. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986; 55: 449-58.
170. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez Guerra ML, Zeбалlos M, Palomar A, Gomez A. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297-304.
171. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, Burakowski J, Florczyk M, Tomkowski WZ, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Torbicki A. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131: 977-83.
172. Althoff TF, Knebel F, Panda A, McArdle J, Glicch V, Franke I, Witt C, Baumann G, Borges AC. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008; 133: 283-5.
173. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachiery JL, Glanville AR; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update - a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745-55.
174. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI; International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty third official adult lung and heart lung transplantation report - 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 880-92.
175. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR, Keshavjee SH. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 731-7.
176. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galie N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 578-584.
177. Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. Recommendations for Task Force Creation and Report Production. A document for Task Force members and expert panels responsible for the creation and production of Guidelines and Expert Consensus Documents Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Website. <http://www.escardio.org/scinfo/Recommendations.pdf>
178. Konduri GG. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clin Perinatol* 2004; 31: 591-611.
179. Rosenzweig EB, Widlitz A, Barst R. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 2-22.
180. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart* 2008; 94: i1-i41.
181. Barst R, Ivy D, Widlitz AC, Moore K, Doran A, Nguyen N, Gaitonde M. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 372-82.
182. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, Abman SH, Morganti A, Nguyen N, Barst RJ. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 697-704.
183. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005; 111: 3274-80.
184. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197-208.

185. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007; 93: 739-43.
186. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB Jr, Beghetti M, Barst RJ, Brady D, Law Y, Parker D, Claussen L, Abman SH. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 161-9.
187. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, Bonhoeffer P, Derrick G, Rees P, Haworth SG. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006; 92: 969-72.
188. Blanc J, Vouhe P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2004; 350: 623.
189. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Moller T, Boersma E, Tijssen JGP, Thaulow E, Gatzoulis MA, Mulder BJM. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007; 93: 682-7.
190. Beghetti M, Galié N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 733-40.
191. Daliendo L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizoli G, Stone S. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1845-55.
192. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 100-5.
193. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007; 115: 1039-50.
194. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 19-25.
195. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, Davidson SJ, Bouzas B, Gibbs JS, Burman J, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 634-42.
196. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galié N, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2007; 127: 27-32.
197. Palazzini M, Manes A, Romanazzi S, Gambetti S, Leci E, Grossi M, Negro L, Ionico T, Branzi A, Galié N. Effects of sildenafil treatment in patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac shunts. *Eur Heart J* 2007; 28: 308.
198. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, Trehan V, Tyagi S. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation* 2006; 114: 1807-10.
199. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Muller KM, Capron F. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol* 2007; 38: 893-902.
200. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344-50.
201. Jais X, Launay D, Yaici A, Le PJ, Tcherakian C, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 521-31.
202. Girgis RE, Frost AE, Hill NS, Horn EM, Langleben D, McLaughlin VV, Oudiz RJ, Robbins IM, Seibold JR, Shapiro S, Tapson VF, Barst RJ. Selective endothelin-A receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1467-72.
203. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galié N, Rich S, Rubin LJ, Simonneau G. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126: 420-7.
204. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, Duroux P. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1153-66.
205. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461-8.
206. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44: 1502-10.
207. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; 130: 120-6.
208. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, Niedermeyer J, Winkler J. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 502-8.
209. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 563-7.
210. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997; 63: 604-6.
211. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, Welte T, Halank M. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 1096-102.
212. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 443-50.
213. Grannas G, Neipp M, Hoeper MM, Gottlieb J, Luck R, Becker T, Simon A, Strassburg CP, Manns MP, Welte T, Haverich A, Klempnauer J, Nashan B, Strueber M. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008; 85: 524-31.
214. Opravil M, Pechere M, Speich R, Joller Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, Hirschel B, Luthy R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Swiss HIV Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 990-5.
215. Cea-Calvo L, Escribano Subias P, Tello de Meneses R, Lazaro Salvador M, Gomez Sanchez MA, Delgado Jimenez JF, Pindado Rodriguez C, Ruiz Cano MJ, Saenz de la Calzada C. Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 421-5.
216. Ghofrani HA, Friese G, Discher T, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F, Lohmeyer J. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 321-6.
217. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, Fourme T, Humbert M, Delfraissy JF, Simonneau G. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1212-7.
218. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006; 92: 1164-6.
219. Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins IM. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest* 2000; 118: 1671-9.
220. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, Loyd JE, Wheeler L, Robbins IM, Lane KB, Newman JH, Johnson J, Nichols WC, Phillips JA. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 889-94.

221. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1964-73.
222. Rabiller A, Jais X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, Capron F, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 108-13.
223. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jais X, Yaici A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 189-200.
224. Humbert M, Maitre S, Capron F, Rain B, Musset D, Simonneau G. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomas. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1681-5.
225. Grigioni F, Potena L, Galie N, Fallani F, Bigliardi M, Coccolo F, Magnani G, Manes A, Barbieri A, Fucili A, Magelli C, Branzi A. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1241-6.
226. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
227. Hoeper M, Barbera JA, Channick R, Hassoun PM, Lang I, Manes A, Martinez F, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Redfield M, Robbins I, Souza R, Torbicki A, McGoon M. Diagnosis, assessment, and treatment of non-PAH pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S85-S96.
228. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 1097-105.
229. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, Rose E. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 3593-612.
230. Chang PP, Longenecker JC, Wang NY, Baughman KL, Conte JV, Hare JM, Kasper EK. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 998-1007.
231. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 48-54.
232. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghiadu M, Uretsky BF, McNulty SE, Darius H, Schulman K, Zannad F, Handberg-Thurmond E, Harrell FE Jr, Wheeler W, Soler-Soler J, Swedberg K. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44-54.
233. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, Kiowski W, Kostuk W, Krum H, Levine B, Rizzon P, Soler J, Swedberg K, Anderson S, Demets DL. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 2005; 11: 12-20.
234. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002; 85: 195-7.
235. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 116: 1555-62.
236. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 816-22.
237. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193-8.
238. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158-64.
239. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, St John SM, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735-40.
240. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, Fessler AH. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30: 914-21.
241. Agusti AG, Barbera JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodriguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 268-75.
242. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347: 436-40.
243. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005; 6: 88-95.
244. Saadjan AY, Philip-Joet FF, Vestri R, Arnaud AG. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J* 1988; 1: 716-20.
245. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895-900.
246. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 600-7.
247. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD - an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 386-90.
248. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 897-99.
249. Gunther A, Enke B, Markart P, Hammerl P, Morr H, Behr J, Stahler G, Seeger W, Grimminger F, Leconte I, Roux S, Ghofrani HA. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J* 2007; 29: 713-9.
250. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol* 2006; 44: 372-6.
251. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008; 31: 759-64.

252. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJB, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Document Review, Zamorano JL, Andreotti F, Ascherman M, Athanassopoulos G, De Sutter J, Fitzmaurice D, Forster T, Heras M, Jondeau G, Kjeldsen K, Knuuti J, Lang I, Lenzen M, Lopez-Sendon J, Nihoyannopoulos P, Perez Isla L, Schwehr U, Torraca L, Vachiery JL. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
253. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 601-7.
254. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischinig AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325-31.
255. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, Jamieson SW, Rubin LJ. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 595-600.
256. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, Nakanishi N. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 338-43.
257. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers HJ, Welte T, Mayer E. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363-7.
258. Hughes R, George P, Parameshwar J, Cafferty F, Dunning J, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 707.
259. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, Lang IM. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2599-603.
260. Reichenberger F, Voswinkel R, Enke B, Rutsch M, Fechtali EE, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, Seeger W. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922-7.
261. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENE-FIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127-34.