- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:12

Linee guida ESC/ERS 2022 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare

elaborate dalla task force per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della European Respiratory Society (ERS)

con il patrocinio di: International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) e European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG)

Autori/Membri della Task Force

Marc Humbert (Francia), Gabor Kovacs (Austria), Marius M. Hoeper (Germania), Roberto Badagliacca (Italia), Rolf M.F. Berger (Olanda), Margarita Brida (Croazia), Jørn Carlsen (Danimarca), Andrew J.S. Coats (UK), Pilar Escribano-Subias (Spagna), Pisana Ferrari (Italia), Diogenes S. Ferreira (Brasile), Hossein Ardeschir Ghofrani (Germania), George Giannakoulas (Grecia), David G. Kiely (UK), Eckhard Mayer (Germania), Gergely Meszaros (Ungheria), Blin Nagavci (Germania), Karen M. Olsson (Germania), Joanna Pepke-Zaba (UK), Jennifer K. Quint (UK), Göran Rådegran (Svezia), Gerald Simonneau (Francia), Olivier Sitbon (Francia), Thomy Tonia (Svizzera), Mark Toshner (UK), Jean-Luc Vachiery (Belgio), Anton Vonk Noordegraaf (Olanda), Marion Delcroix (Chairperson ERS) (Belgio), Stephan Rosenkranz (Chairperson ESC) (Germania), ESC/ERS Scientific Document Group

Revisori del Documento

Markus Schwerzmann (Coordinatore ESC) (Svizzera), Anh-Tuan Dinh-Xuan (Coordinatore ESC) (Francia), Andy Bush (UK), Magdy Abdelhamid (Egitto), Victor Aboyans (Francia), Eloisa Arbustini (Italia), Riccardo Asteggiano (Italia), Joan-Albert Barberà (Spagna), Maurice Beghetti (Svizzera), Jelena Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croazia), Robin Condliffe (UK), Frances de Man (Olanda), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Francia), Sean Gaine (Irlanda), Nazzareno Galiè (Italia), Wendy Gin-Sing (UK), John Granton (Canada), Ekkehard Grünig (Germania), Paul M. Hassoun (USA), Merel Hellemons (Olanda), Tiny Jaarsma (Svezia), Barbro Kjellström (Svezia), Frederikus A. Klok (Olanda), Aleksandra Konradi (Russia), Konstantinos C. Koskinas (Svizzera), Dipak Kotecha (UK), Irene Lang (Austria), Basil S. Lewis (Israele), Ales Linhart (Repubblica Ceca), Gregory Y.H. Lip (UK), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Alexander G. Mathioudakis (UK), Richard Mindham (UK), Shahin Moledina[1] (UK), Robert Naeije (Belgio), Eva Prescott (Danimarca), Amina Rakisheva (Kazakistan), Abilio Reis (Portogallo), Arsen D. Ristić (Serbia), Jens Cosedis Nielsen (Danimarca), Horst Olschewski (Austria), Isabelle Opitz (Svizzera), Steffen E. Petersen (UK),

Organismi specialistici ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), Heart Failure Association (HFA).

Comitati: Council on Cardiovascular Genomics.

Gruppi di Lavoro: Adult Congenital Heart Disease, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Thrombosis.

Forum dei Pazienti

Disclaimer: Le Linee Guida ESC esprimono l'opinione dell'ESC e dell'ERS e si basano su un'accurata valutazione delle conoscenze medico-scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura. L'ESC e l'ERS non hanno alcuna responsabilità nel caso di contraddizioni, divergenze e/o ambiguità tra le Linee Guida ESC/ERS e le altre raccomandazioni o linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica, in particolare in riferimento al buon uso dell'assistenza sanitaria e delle strategie terapeutiche. I medici sono invitati a prendere in considerazione le Linee Guida ESC/ERS nel loro esercizio del giudizio clinico e nella definizione ed implementazione di strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche. Va tuttavia precisato che esse non sopperiscono alla responsabilità individuale di ciascun medico di dover prendere le decisioni più appropriate in rapporto alle specifiche condizioni di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo medico curante quando indicato o necessario. Analogamente, esse non esentano il medico dal tenere in debita considerazione gli aggiornamenti delle raccomandazioni o delle linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica al fine di gestire ciascun paziente alla luce dei dati scientificamente riconosciuti ai sensi dei rispettivi obblighi etici e professionali. È inoltre responsabilità del medico verificare le normative vigenti circa l'utilizzo di ciascun farmaco o dispositivo medico al momento della loro prescrizione.

© 2022 Società Europea di Cardiologia e European Respiratory Society – Tutti i diritti riservati. Per la richiesta di permessi: journals.permissions@oup.com

Tradotto da: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (*Eur Heart J* 2022;43:3618-3731 – doi: 10.1093/eurheartj/ehac237). Traduzione a cura dell'Italian Federation of Cardiology, l'ESC non è in alcun modo responsabile dei contenuti della versione tradotta

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:12

Nicolas Roche (Francia), Rita Rodrigues (Portogallo), Christine Selton-Suty (Francia), Rogerio Souza (Brasile), Andrew J. Swift (UK), Rhian M. Touyz (Canada/UK), Silvia Ulrich (Svizzera), Martin R. Wilkins (UK), Stephen John Wort (UK)

[1]*Rappresentante della Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)*

G Ital Cardiol 2023;24(4 Suppl 1):e1-e116

Parole chiave. Agonisti recettoriali della prostaciclina; Analoghi della prostaciclina; Angioplastica polmonare con palloncino; Antagonisti recettoriali dell'endotelina; Cardiopatia congenita; Inibitori della fosfodiesterasi 5; Endoarterectomia polmonare; Ipertensione arteriosa polmonare; Ipertensione polmonare; Ipertensione polmonare cronica tromboembolica; Linee guida; Malattia polmonare; Malattie del cuore sinistro; Malattie del tessuto connettivo; Stimolatori della guanilato ciclasi solubile; Trapianto polmonare.

1. Prefazione 4
2. Introduzione 5
2.1. Le novità....5
2.2. Metodi 18
3. Definizioni e classificazioni....18
3.1. Definizioni 18
3.2. Classificazioni 20
4. Epidemiologia e fattori di rischio....20
4.1. Gruppo 1: Ipertensione arteriosa polmonare 22
4.2. Gruppo 2: Ipertensione polmonare associata a malattie del cuore sinistro 22
4.3. Gruppo 3: Ipertensione polmonare associata a malattia polmonare e/o ipossiemia 22
4.4. Gruppo 4: Ipertensione polmonare associata ad ostruzione cronica dell'arteria polmonare....22
4.5. Gruppo 5: Ipertensione polmonare con meccanismi non chiari e/o multifattoriali....22
5. Diagnosi di ipertensione polmonare....23
5.1. Diagnosi 23
5.1.1. Presentazione clinica 23
5.1.2. Elettrocardiogramma....23
5.1.3. Radiografia del torace 23
5.1.4. Test di funzionalità polmonare ed emogasanalisi 24
5.1.5. Ecocardiografia 25
5.1.6. Scintigrafia polmonare perfusionale/ventilatoria 27
5.1.7. Tomografia computerizzata del torace con o senza mezzo di contrasto e angiografia a sottrazione digitale....27
5.1.8. Risonanza magnetica cardiaca....28
5.1.9. Test ematici e immunologici 28
5.1.10. Ecografia addominale 29
5.1.11. Test da sforzo cardiopolmonare....29
5.1.12. Cateterismo cardiaco destro, vasoreattività, esercizio fisico e carico di liquidi 29
5.1.12.1. Cateterismo cardiaco destro....29
5.1.12.2. Test di vasoreattività....30
5.1.12.3. Cateterismo cardiaco destro da sforzo 30
5.1.12.4. Carico di liquidi....31
5.1.13. Test e counseling genetico 31
5.2. Algoritmo diagnostico 33
5.2.1 Step 1 (sospetto)....33
5.2.2. Step 2 (diagnosi)....35
5.2.3. Step 3 (conferma) 35
5.3. Screening e identificazione precoce....36
5.3.1. Sclerosi sistemica....36
5.3.2. Portatori di mutazioni nel gene BMPR2 37
5.3.3. Ipertensione portale 37
5.3.4. Embolia polmonare....37
6. Ipertensione arteriosa polmonare (gruppo 1)....38
6.1. Caratteristiche cliniche....38
6.2. Valutazione del rischio e della severità....38
6.2.1. Parametri clinici....38
6.2.2. Imaging 39
6.2.2.1. Ecocardiografia....39
6.2.2.2. Risonanza magnetica cardiaca....40
6.2.3. Emodinamica....40
6.2.4. Capacità di esercizio....40
6.2.5. Biomarker 42
6.2.6. Misure di esito riferite dal paziente....42
6.2.7. Valutazione prognostica completa, valutazione del rischio e obiettivi del trattamento 42
6.3. Terapia....44
6.3.1. Misure generali 44
6.3.1.1. Attività fisica e riabilitazione controllata 44
6.3.1.2. Terapia anticoagulante....44
6.3.1.3. Diuretici....45
6.3.1.4. Ossigenoterapia....45
6.3.1.5. Farmaci cardiovascolari 45
6.3.1.6. Anemia e stato marziale 45
6.3.1.7. Vaccinazione....45
6.3.1.8. Supporto psicosociale 45
6.3.1.9. Aderenza al trattamento....46
6.3.2. Circostanze particolari....46
6.3.2.1. Gravidanza e controllo delle nascite 46
6.3.2.1.1. Gravidanza 46
6.3.2.1.2. Contraccezione....46
6.3.2.2. Procedure chirurgiche 46
6.3.2.3. Viaggi e altitudine....47
6.3.3. Terapie per l'ipertensione arteriosa polmonare 48
6.3.3.1. Calcio-antagonisti....48
6.3.3.2. Antagonisti del recettore dell'endotelina....48
6.3.3.2.1. Ambrisentan....49
6.3.3.2.2. Bosentan 49
6.3.3.2.3. Macitentan 50
6.3.3.3. Inibitori della fosfodiesterasi 5 e stimolatori della guanilato ciclasi 50
6.3.3.3.1. Sildenafil....50
6.3.3.3.2. Tadalafil 51
6.3.3.3.3. Riociguat 51
6.3.3.4. Analoghi della prostaciclina e agonisti del recettore della prostaciclina 52
6.3.3.4.1. Epoprostenolo 52
6.3.3.4.2. Iloprost 52
6.3.3.4.3. Treprostinil 52
6.3.3.4.4. Beraprost....52
6.3.3.4.5. Selexipag 52
6.3.4. Strategie di trattamento nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria e associata all'assunzione di farmaci o a malattie del tessuto connettivo....52
6.3.4.1. Trattamento iniziale dei pazienti senza comorbilità cardiopolmonari....53
6.3.4.2. Trattamento durante il follow-up dei pazienti senza comorbilità cardiopolmonari....54
6.3.4.3. Ipertensione arteriosa polmonare associata a comorbilità cardiopolmonari....55
6.3.5. Interazioni farmacologiche 56
6.3.6. Trattamento interventistico....57
6.3.6.1. Settostomia atriale con palloncino e shunt di Pott 57
6.3.6.2. Denervazione dell'arteria polmonare....57
6.3.7. Insufficienza ventricolare destra avanzata 57
6.3.7.1. Gestione in unità di terapia intensiva 57
6.3.7.2. Supporto meccanico al circolo....57
6.3.8. Trapianto polmonare e trapianto combinato cuore-polmone....58
6.3.9. Algoritmo di trattamento basato sull'evidenza 58
6.3.10. Diagnosi e trattamento delle complicanze dell'ipertensione arteriosa polmonare....58
6.3.10.1. Aritmie 58
6.3.10.2. Emottisi 59
6.3.10.3. Complicanze meccaniche....59
6.3.11. Assistenza di fine vita e questioni etiche....59
6.3.12. Nuovi farmaci in fase avanzata di sviluppo clinico (studi di fase 3) 59
7. Sottogruppi specifici di ipertensione arteriosa polmonare 60
7.1. Ipertensione arteriosa polmonare associata all'assunzione di farmaci e tossine....60
7.2. Ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo 60
7.2.1. Epidemiologia e diagnosi 60
7.2.2. Terapia....61

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:12

7.3. Ipertensione arteriosa polmonare associata ad infezione da virus dell'immunodeficienza umana 61
7.3.1. Diagnosi 61
7.3.2. Terapia 62
7.4. Ipertensione arteriosa polmonare associata ad ipertensione portale 62
7.4.1. Diagnosi 62
7.4.2. Terapia 63
7.4.2.1. Trapianto di fegato 63
7.5. Ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie congenite dell'adulto 63
7.5.1. Diagnosi e valutazione del rischio 64
7.5.2. Terapia 64
7.6. Ipertensione arteriosa polmonare associata a schistosomiasi 66
7.7. Ipertensione arteriosa polmonare con segni di interessamento venoso/capillare 67
7.7.1. Diagnosi 67
7.7.2. Terapia 67
7.8. Ipertensione polmonare in età pediatrica 67
7.8.1. Epidemiologia e classificazione 67
7.8.2. Diagnosi e valutazione del rischio 69
7.8.3. Terapia 69
8. Ipertensione polmonare associata a malattie del cuore sinistro (gruppo 2) 72
8.1. Definizione, prognosi e fisiopatologia 72
8.2. Diagnosi 72
8.2.1. Diagnosi e controllo della malattia del cuore sinistro sottostante 73
8.2.2. Valutazione dell'ipertensione polmonare e fenotipizzazione del paziente 74
8.2.3. Valutazione invasiva del profilo emodinamico 74
8.3. Terapia 74
8.3.1. Ipertensione polmonare associata a scompenso cardiaco sinistro 74
8.3.1.1. Scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta 74
8.3.1.2. Scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata 75
8.3.1.3. Dispositivi per la creazione di shunt interatriali 75
8.3.1.4. Monitoraggio remoto della pressione arteriosa polmonare nello scompenso cardiaco 75
8.3.2. Ipertensione polmonare associata a valvulopatie 76
8.3.2.1. Patologie della valvola mitrale 76
8.3.2.2. Stenosi aortica 76
8.3.2.3. Insufficienza tricuspidale 76
8.3.3. Raccomandazioni per l'impiego dei farmaci approvati per il trattamento della IAP nei pazienti con IP-LHD 76
9. Ipertensione polmonare associata a malattia polmonare e/o ipossiemia (gruppo 3) 77
9.1. Diagnosi 78
9.2. Terapia 79
9.2.1. Ipertensione polmonare associata a broncopneumopatia cronica ostruttiva o enfisema 79
9.2.2. Ipertensione polmonare associata a malattia polmonare interstiziale 79
9.2.3. Raccomandazioni per l'impiego dei farmaci approvati per il trattamento della IAP nei pazienti con IP associata a malattia polmonare 80
10. Ipertensione polmonare cronica tromboembolica (gruppo 4) 81
10.1. Diagnosi 82
10.2. Terapia 82
10.2.1. Trattamento chirurgico 82
10.2.2. Trattamento farmacologico 83
10.2.3. Trattamento interventistico 85
10.2.4. Trattamento multimodale 85
10.2.5. Follow-up 85
10.3. Team per l'ipertensione polmonare cronica tromboembolica e criteri di esperienza 85
11. Ipertensione polmonare con meccanismi non chiari e/o multifattoriali (gruppo 5) 87
11.1. Malattie ematologiche 87
11.2. Malattie sistemiche 87
11.3. Malattie metaboliche 88
11.4. Insufficienza renale cronica 88
11.5. Microangiopatia trombotica tumorale polmonare 88
11.6. Mediastinite fibrosante 88
12. Definizione di un centro di riferimento per l'ipertensione polmonare 88
12.1. Strutture e competenze di un centro di riferimento per l'ipertensione polmonare 90
12.2. Le reti di riferimento europee 90
12.3. Associazioni di pazienti e responsabilizzazione del paziente 91
13. Messaggi chiave 91
14. Le lacune nelle evidenze 91
14.1. Ipertensione arteriosa polmonare (gruppo 1) 91
14.2. Ipertensione polmonare associata a malattie del cuore sinistro (gruppo 2) 92
14.3. Ipertensione polmonare associata a malattia polmonare e/o ipossiemia (gruppo 3) 92
14.4. Ipertensione polmonare cronica tromboembolica (gruppo 4) 92
14.5. Ipertensione polmonare con meccanismi non chiari e/o multifattoriali (gruppo 5) 92
15. "Cosa fare" e "cosa non fare": i messaggi delle linee guida 92
16. Indicatori di qualità per la cardio-oncologia 99
17. Materiale supplementare 99
Bibliografia 99

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

2D	bidimensionale
3D	tridimensionale
6MWD	distanza percorsa al test del cammino di 6 min
6MWT	test del cammino di 6 min
AD	atrio destro
AP	arteria polmonare
ARNI	inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina
ASIG	Australian Scleroderma Interest Group
AVK	antagonista della vitamina K
BNP	peptide natriuretico di tipo B
BPA	angioplastica polmonare con palloncino
BPCO	broncopneumopatia cronica ostruttiva
CAMPHOR	Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review
CC	cardiopatia congenita
CCB	calcio-antagonista
CCdx	cateterismo cardiaco destro
CDH	ernia diaframmatica congenita
CF-OMS	classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità
cGMP	guanosina monofosfato ciclico
CpcPH	ipertensione polmonare combinata pre- e post-capillare
CPET	test da sforzo cardiopolmonare
CPG	Linee Guida di Pratica Clinica
CTD	malattia del tessuto connettivo
DBP	displasia broncopolmonare
DECT	tomografia computerizzata a doppia energia
DLCO	capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio
DPG	gradiente pressorio diastolico
ECG	elettrocardiogramma
ECMO	ossigenazione extracorporea a membrana
EMA	European Medicines Agency
EP	embolia polmonare
ERA	antagonista recettoriale dell'endotelina
ERN	reti di riferimento europee
ERN-LUNG	European Reference Network on rare respiratory diseases
ERS	European Respiratory Society
ESC	Società Europea di Cardiologia
EtD	Evidence to Decision
e.v.	per via endovenosa
FAC	variazione dell'area frazionaria
FEVD	frazione di eiezione ventricolare destra
FOCUS	Follow-up After Acute Pulmonary Embolism
FPHR	French PH Registry
FVC	capacità vitale forzata
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HAART	terapia antiretrovirale altamente attiva
Hb	emoglobina
HFmrEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta
HFpEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata
HFrEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta
HIV	virus dell'immunodeficienza umana
HPS	sindrome epatopolmonare
HR	hazard ratio
HR-QoL	qualità di vita correlata alla salute
IAP	ipertensione arteriosa polmonare
IC	intervallo di confidenza
IgG4	immunoglobulina G4
I/H/D-IAP	ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci
ILD	malattia polmonare interstiziale
IP	ipertensione polmonare
IpcPH	ipertensione polmonare post-capillare isolata
IPCTE	ipertensione polmonare cronica tromboembolica
ISWT	test del cammino incrementale
LAS	punteggio di allocazione polmonare
LES	lupus eritematoso sistemico
LHD	malattia del cuore sinistro

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:12

LVAD	dispositivo di assistenza ventricolare sinistra
MPCTE	malattia polmonare cronica tromboembolica
MVOP	malattia veno-occlusiva polmonare
NOAC	nuovi anticoagulanti orali
NT-proBNP	frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B
OR	odds ratio
$PaCO_2$	pressione parziale dell'anidride carbonica nel sangue arterioso
PAD	pressione atriale destra
PADN	denervazione dell'arteria polmonare
PAH-SYMPACT	Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact
PaO_2	pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso
PAP	pressione arteriosa polmonare
PAPd	pressione arteriosa polmonare diastolica
PAPm	pressione arteriosa polmonare media
PAPs	pressione arteriosa polmonare sistolica
PAWP	pressione di incuneamento capillare polmonare
PC	portata cardiaca
PCH	emangiomatosi capillare polmonare
PDE5	fosfodiesterasi 5
PDE5i	inibitore della fosfodiesterasi 5
PET	tomografia ad emissione di positroni
$P_{ET}CO_2$	pressione parziale di anidride carbonica a fine espirazione
PFT	test di funzionalità polmonare
PICO	pazienti, intervento, confronti, outcome
PoPH	ipertensione porto-polmonare
PPHN	ipertensione polmonare persistente del neonato
PROM	misura di esito riferita dal paziente
Qp/Qs	rapporto tra portata polmonare e sistemica
RCT	studi randomizzati controllati
RMC	risonanza magnetica cardiaca
RR	rischio relativo
RVOT	tratto di efflusso del ventricolo destro
RVP	resistenze vascolari polmonari
SaO_2	saturazione arteriosa di ossigeno
SC	scompenso cardiaco
s.c.	per via sottocutanea
sGC	guanilato ciclasi solubile
SGLT2i	inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2
SPAHR	Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Registry
SPECT	tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo
SSc	sclerosi sistemica
SV	gittata sistolica
SVI	gittata sistolica indicizzata
SvO_2	saturazione venosa mista di ossigeno
TAPSE	escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidale
TC	tomografia computerizzata
TRV	velocità di rigurgito tricuspidale
UW	unità Wood
WSPH	Simposio Mondiale sull'Ipertensione Polmonare
VD	ventricolare destro/a
VE/VCO_2	equivalente ventilatorio per anidride carbonica
VO_2	consumo di ossigeno
VO_2/HR	polso di ossigeno
V/Q	ventilo-perfusoria
VS	ventricolare sinistro/a

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare i professionisti sanitari nella scelta della migliore strategia gestionale per ciascun paziente affetto da una determinata patologia. Le linee guida e le raccomandazioni mirano a facilitare le decisioni del professionista sanitario nella sua pratica clinica quotidiana, ma non devono intendersi sostitutive del rapporto medico-paziente. Le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario sulla base dell'appropriatezza in relazione alle specifiche condizioni di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo caregiver.

Le linee guida sono destinate all'uso da parte degli operatori sanitari e, allo scopo di garantire a tutti gli utenti l'accesso alle raccomandazioni più recenti, sono rese disponibili gratuitamente dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) e dalla European Respiratory Society (ERS). Tuttavia, in considerazione del fatto che il linguaggio tecnico può essere passibile di fraintendimenti, si fa presente che l'ESC e l'ERS declinano ogni responsabilità al riguardo.

Negli ultimi anni l'ESC e l'ERS hanno emanato numerose linee guida e, tenuto conto del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché ogni decisione risultasse trasparente a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e la pubblicazione delle linee guida ESC/ERS sono disponibili sul sito web delle rispettive società (https://www.escardio.org/Guidelines e https://openres.ersjournals.com/content/8/1/00655-2021). Le linee guida ESC/ERS esprimono la posizione ufficiale delle due Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici.

I membri di questa Task Force sono stati parimenti selezionati dall'ESC e dall'ERS, compresi i delegati dei relativi gruppi di sottospecialità, in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state revisionate sulla base delle norme ESC che regolamentano la dichiarazione dei conflitti di interesse e, oltre ad essere disponibili sul sito web dell'ESC (https://www.escardio.org/Guidelines), sono state raccolte in un report e pubblicate contestualmente alle linee guida in un documento supplementare. Tale procedimento è atto a garantire la trasparenza e a prevenire potenziali bias durante la preparazione e la revisione del documento. Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si sia verificata durante il periodo di stesura del documento è stata notificata all'ESC e aggiornata. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC e dall'ERS, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG) e il Responsabile delle Linee Guida ERS afferente all'ERS Science Council supervisionano e coordinano la preparazione di nuove linee guida. Le linee guida ESC/ERS sono sottoposte ad un'approfondita revisione da parte del Comitato CPG, dell'ERS Guidelines Working Group e di esperti. Le linee guida sono state elaborate dopo un'accurata valutazione delle conoscenze mediche e scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura e, dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento è stato quindi approvato da tutti gli esperti della Task Force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del Comitato CPG con il patrocinio dell'ERS Executive Committee, è stata pubblicata contemporaneamente sullo *European Heart Journal* (EHJ) e sullo *European Respiratory Journal* (ERJ), così da garantire un'adeguata diffusione delle raccomandazioni in ambito sia cardiologico che respiratorio.

Il compito di redigere le linee guida ESC/ERS prevede anche la predisposizione di mezzi formativi e di programmi di implementazione delle raccomandazioni, compresa la realizzazione di versioni tascabili, diapositive riassuntive, schede riassuntive per i medici non specialisti e versioni elettroniche per le applicazioni digitali (smartphone, ecc.). Tuttavia, essendo queste versioni in forma abbreviata, quando necessario si deve sempre fare riferimento alla versione integrale, disponibile gratuitamente sui siti web dell'ESC e dell'ERS, nonché sul siti web delle riviste *EHJ* e *ERJ*. Le Società Nazionali affiliate all'ESC sono esortate a patrocinare, adottare, tradurre e mettere in pratica tutte

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:12

le linee guida ESC, così come le società nazionali di pneumologia sono invitate a condividere queste linee guida con i loro membri e, se lo ritengono opportuno, a realizzare una sintesi o degli editoriali nella lingua nativa. È necessario prevedere dei programmi di implementazione, in quanto è stato documentato che l'applicazione meticolosa delle raccomandazioni cliniche può portare ad un miglioramento dell'outcome.

Il professionista sanitario è invitato a prendere in debita considerazione le linee guida ESC/ERS nell'esercizio del suo giudizio clinico, nonché nella definizione e implementazione delle strategie mediche preventive e diagnostico-terapeutiche. Le linee guida ESC/ERS non sopperiscono comunque alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, laddove necessario e/o indicato, il caregiver. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti nel proprio paese inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione, rispettando laddove opportuno le norme etiche che disciplinano la loro professione.

In queste linee guida viene proposto anche l'utilizzo off-label di alcuni farmaci nei casi in cui sussista un livello di evidenza sufficiente che ne dimostri l'appropriatezza clinica in determinate condizioni o nei pazienti che possano trarre beneficio dalla terapia raccomandata. Tuttavia, le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario su base individuale, prestando particolare attenzione:

(a) alla situazione di ciascun paziente. A tal riguardo si precisa che, salvo diverse disposizioni delle normative nazionali, l'utilizzo off-label dei farmaci deve essere limitato a quelle situazioni che coincidono con l'interesse del paziente in termini di qualità, sicurezza ed efficacia delle cure, e solamente dopo aver informato il paziente ed ottenuto il suo consenso;
(b) alle normative sanitarie di ciascun paese, alle indicazioni fornite dagli enti regolatori governativi e, laddove applicabile, alle norme etiche a cui sono soggetti i professionisti sanitari.

2. INTRODUZIONE

L'ipertensione polmonare (IP) è un disturbo fisiopatologico che può coinvolgere molteplici condizioni cliniche e può associarsi a svariate malattie cardiovascolari e respiratorie, la cui complessità gestionale richiede un approccio multiforme, olistico e multidisciplinare, con il coinvolgimento attivo dei pazienti che ne sono affetti in stretta collaborazione con i medici. Riuscire a semplificare la cura dei pazienti con IP nella pratica clinica quotidiana non è semplice ma è fondamentale ai fini di una gestione efficace della IP. Negli ultimi anni sono stati compiuti notevoli progressi nell'identificazione e nella gestione dell'IP e le nuove evidenze disponibili sono state puntualmente integrate in questa quarta edizione delle linee guida ESC/ERS per la diagnosi e il trattamento dell'IP. In linea con un approccio multidisciplinare nella gestione dei pazienti con IP e nell'interpretazione delle nuove evidenze, in questa Task Force sono stati inclusi cardiologi e pneumologi, un chirurgo toracico, un esperto di metodologia e i pazienti. Queste linee guida di pratica clinica coprono l'intero spettro della IP, con particolare attenzione alla diagnosi e al trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) e dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica (IPCTE).

2.1. Le novità

In occasione del 6° Simposio Mondiale sull'Ipertensione Polmonare (WSPH) è stata avanzata la proposta di riconsiderare la definizione emodinamica di IP[1] e, in seguito ad un'accurata valutazione, sono state approvate le nuove definizioni di IP riportate in dettaglio in queste linee guida, che prevedono anche un diverso valore cut-off per le resistenze vascolari polmonari (RVP) e una definizione di IP da sforzo.

La classificazione aggiornata della IP contempla una nuova collocazione dei pazienti con IAP idiopatica (I-IAP) responsivi al test di vasoreattività e una revisione della IP di gruppo 5 con la nuova collocazione della IP nella linfangioleiomiomatosi nel gruppo 3.

Per quanto riguarda la diagnosi di IP, è stato sviluppato un nuovo algoritmo mirato ad identificare precocemente la IP nella comunità, che prevede anche l'immediato "referral" per i pazienti ad alto rischio o complessi. Vengono inoltre proposte alcune strategie di screening.

La tabella per la stratificazione del rischio è stata ampliata includendo ulteriori indicatori prognostici ecocardiografici e di risonanza magnetica cardiaca (RMC). Le raccomandazioni per la terapia farmacologica iniziale sono state semplificate elaborando un nuovo modello di rischio multiparametrico a tre categorie, in sostituzione della classificazione funzionale. Per la stratificazione del rischio durante il follow-up viene proposto un modello a quattro categorie basato su precisi cut-off relativi alla classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (CF-OMS), alla distanza percorsa al test del cammino di 6 min (6MWD) e al frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP), classificando i pazienti a rischio basso, intermedio-basso, intermedio-alto o alto.

L'algoritmo di trattamento della IAP è stato modificato dando maggiore rilevanza alle comorbilità cardiopolmonari, alla valutazione del rischio sia al momento della diagnosi che durante il follow-up e alle terapie di combinazione. Le strategie terapeutiche durante il follow-up sono state basate sul modello a quattro categorie mirato a facilitare un processo decisionale completo altamente circostanziato.

Le raccomandazioni per la gestione della IP associata a malattie del cuore sinistro (IP-LHD) e a patologie polmonari sono state aggiornate prevedendo una nuova definizione emodinamica di IP severa nei pazienti con malattia polmonare.

Nella IP di gruppo 4 è stato introdotto il termine di malattia polmonare cronica tromboembolica (MPCTE) associata o meno a IP, stante il riscontro di analoghi sintomi, difetti di perfusione e lesioni fibrotiche ostruttive organizzate nei pazienti con o senza IP a riposo. Nell'algoritmo terapeutico per la IPCTE è stata assegnata una classe di raccomandazione più elevata al trattamento interventistico mediante angioplastica polmonare con palloncino (BPA) in combinazione con la terapia medica.

Sono stati presentati nuovi standard per i centri di riferimento per la IP e per la prima volta nell'elaborazione di queste linee guida sono stati attivamente coinvolti i rappresentanti dei pazienti.

Sono stati selezionati ed esaminati tutti quegli aspetti relativi a ciascun gruppo di IP che coinvolgono direttamente i medici clinici, in particolare per fornire un orientamento sulle seguenti questioni: la strategia di trattamento iniziale per la IP di gruppo 1 (pazienti, intervento, confronti, outcome [PICO]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

I), l'uso degli inibitori orali della fosfodiesterasi 5 (PDE5i) per il trattamento della IP di gruppo 2 (PICO II), l'uso dei PDE5i per via orale per il trattamento della IP di gruppo 3 (PICO III) e l'uso di farmaci specifici per la IP prima della BPA per il trattamento della IP di gruppo 4 (PICO IV). Questi aspetti sono stati ritenuti rilevanti in quanto: la maggior parte dei registri contemporanei sulla IP riportano un utilizzo variabile della monoterapia orale iniziale e della terapia di combinazione; in ampie casistiche si rileva un utilizzo diffuso dei PDE5i nella IP sia di gruppo 2 che di gruppo 3 nonostante una raccomandazione di classe III nelle precedenti linee guida ESC/ERS del 2015; e non esistono chiare indicazioni in merito alla terapia con farmaci specifici per la IP nei pazienti con IPCTE inoperabile prima della BPA.

Specifiche raccomandazioni riviste (R) e nuove raccomandazioni (N)

Nuova o rivista	Raccomandazione della versione 2015	Classe[a]	Raccomandazione della versione 2022	Classe[a]
Cateterismo cardiaco destro e test di vasoreattività – Tabella 1 delle raccomandazioni				
N			Si raccomanda che il CCdx comprenda la misurazione di un set completo di parametri emodinamici e che sia eseguito secondo protocolli standardizzati.	I
R	Per eseguire il test di vasoreattività in alternativa deve essere presa in considerazione l'adenosina. Per eseguire il test di vasoreattività in alternativa deve essere preso in considerazione l'iloprost per via inalatoria.	IIa	Si raccomanda di eseguire il test di vasoreattività utilizzando l'ossido nitrico per via inalatoria, l'iloprost per via inalatoria o l'epoprostenolo per via endovenosa.	I
Strategia diagnostica – Tabella 2 delle raccomandazioni				
N			Si raccomanda di attribuire la probabilità ecocardiografica di IP sulla base della presenza di valori alterati di TRV e di altri segni ecocardiografici suggestivi di IP (vedi Tabella 10).	I
N			Si raccomanda di mantenere l'attuale valore soglia di TRV (>2.8 m/s) per determinare la probabilità ecocardiografica di IP secondo la definizione emodinamica aggiornata.	I
N			In base alla probabilità ecocardiografica di IP deve essere preso in considerazione di eseguire ulteriori test a seconda del contesto clinico (sintomi e fattori di rischio o condizioni associate a IAP/IPCTE).	IIa
N			Nei pazienti sintomatici con probabilità ecocardiografica intermedia di IP può essere preso in considerazione il CPET per definire meglio la probabilità di IP.	IIb
Screening e migliore identificazione dell'ipertensione arteriosa polmonare e dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica – Tabella 3 delle raccomandazioni				
N			Nei pazienti con SSc si raccomanda di valutare ogni 12 mesi il rischio di IAP.	I
R	Nei pazienti asintomatici con SSc si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico a riposo, con follow-up annuale mediante ecocardiografia e misurazione della DLCO e dei biomarker.	I	Nei pazienti adulti affetti da SSc da oltre 3 anni che presentano una CVF ≥40% e una DLCO <60% si raccomanda di adottare l'algoritmo DETECT per identificare i pazienti asintomatici con IAP.	I
N			Nei pazienti con SSc nei quali la dispnea resta inspiegata dopo valutazione non invasiva si raccomanda il CCdx per escludere la presenza di IAP.	I
N			Nei pazienti con SSc deve essere preso in considerazione di valutare il rischio di IAP non solo in base alla presenza di dispnea ma in combinazione con esame ecocardiografico o PFT e la determinazione dei livelli di BNP/NT-proBNP.	IIa

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Nuova o rivista	Raccomandazione della versione 2015	Classe[a]	Raccomandazione della versione 2022	Classe[a]
N			Nelle strutture ospedaliere che gestiscono i pazienti con SSc devono essere prese in considerazione le politiche di valutazione del rischio di IAP.	IIa
R	Il CCdx è raccomandato in tutti i pazienti con sospetta IAP associata a CTD.	I	Nei pazienti sintomatici con SSc può essere presa in considerazione l'ecocardiografia da sforzo, il CPET o la RMC per decidere se eseguire o meno il CCdx.	IIb
N			Nei pazienti con malattie del tessuto connettivo con caratteristiche sovrapponibili alla SSc può essere preso in considerazione di valutare ogni 12 mesi il rischio di IAP.	IIb
R	Nei pazienti sopravvissuti ad un evento di EP che presentano dispnea da sforzo deve essere sospettata la presenza di IPCTE.	IIa	Nei pazienti con dispnea persistente o di nuova insorgenza o con limitata tolleranza all'esercizio fisico dopo EP si raccomanda di eseguire un'ulteriore valutazione diagnostica per IPCTE/MPCTE.	I
N			Nei pazienti sintomatici con difetti di perfusione polmonare dopo oltre 3 mesi di terapia anticoagulante per EP acuta si raccomanda l'invio ad un centro di riferimento per la IP/IPCTE dopo aver preso in considerazione i reperti ecocardiografici, i livelli di BNP/NT-proBNP e/o il CPET.	I
N			Nei soggetti risultati positivi al test genetico per la ricerca di mutazioni causative di IAP e nei parenti di primo grado dei pazienti con IAP ereditaria si raccomanda il counseling sul rischio di IAP e lo screening annuale.	I
N			Nei pazienti indirizzati a trapianto di fegato si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico come test di screening per la IP.	I
N			Ai fini dello screening per IAP, nei pazienti sintomatici con malattie del tessuto connettivo, ipertensione portale o infezione da HIV deve essere preso in considerazione di eseguire ulteriori esami (ecocardiografia, determinazione dei livelli di BNP/NT-proBNP, PFT e/o CPET).	IIa
Valutazione della severità della malattia e del rischio di mortalità nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare – Tabella 4 delle raccomandazioni				
N			Per la stratificazione del rischio al momento della diagnosi si raccomanda di utilizzare il modello a tre categorie (rischio basso, intermedio e alto) tenendo conto di tutti i dati disponibili, compresi i parametri emodinamici.	I
N			Per la stratificazione del rischio durante il follow-up si raccomanda di utilizzare il modello a quattro categorie (rischio basso, intermedio-basso, intermedio-alto e alto) basato su CF-OMS, 6MWD e BNP/NT-proBNP, tenendo conto di ulteriori variabili quando opportuno.	I
R	Nella maggior parte dei pazienti con IAP, il conseguimento/mantenimento di un profilo di rischio intermedio deve essere ritenuto indicativo di una inadeguata risposta al trattamento.	IIa	Per alcune eziologie della IAP e nei pazienti con comorbilità deve essere presa in considerazione l'ottimizzazione della terapia su base individuale, tenendo conto che non sempre è possibile conseguire un profilo di basso rischio.	IIa

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Nuova o rivista	Raccomandazione della versione 2015	Classe[a]	Raccomandazione della versione 2022	Classe[a]
Misure generali e circostanze particolari – Tabella 5 delle raccomandazioni				
R	L'allenamento fisico sotto supervisione deve essere preso in considerazione nei pazienti con IAP in terapia farmacologica che mostrano decondizionamento fisico.	IIa	Nei pazienti con IAP in terapia medica è raccomandato l'allenamento fisico sotto supervisione.	I
R	Nei pazienti con IAP è raccomandata la vaccinazione antinfluenzale e anti-pneumococcica.	I	Nei pazienti con IAP è raccomandata la vaccinazione anti-SARS-CoV-2, antinfluenzale e anti-pneumococcica.	I
R	Nei pazienti con IAP può essere presa in considerazione la correzione dell'anemia e/o dello stato marziale.	IIb	Nei pazienti con IAP che presentano anemia da carenza di ferro è raccomandata la correzione dello stato marziale.	I
N			In assenza di anemia, nei pazienti con IAP che presentano carenza marziale può essere presa in considerazione la supplementazione di ferro.	IIb
R	Nei pazienti con IAP idiopatica/ereditaria o con IAP associata all'assunzione di farmaci anoressizzanti può essere presa in considerazione la terapia anticoagulante orale.	IIb	In linea generale, nei pazienti con IAP non è raccomandata la terapia anticoagulante ma può essere presa in considerazione su base individuale.	IIb
R	Nei pazienti con IAP non è raccomandato l'impiego di ACEi, ARB, beta-bloccanti e ivabradina a meno che non sia necessario per la presenza di comorbilità (es. ipertensione arteriosa, coronaropatia o scompenso cardiaco sinistro).	III	Nei pazienti con IAP non è raccomandato l'impiego di ACEi, ARB, ARNI, SGLT2i, beta-bloccanti e ivabradina a meno che non sia necessario per la presenza di comorbilità (es. ipertensione arteriosa, coronaropatia, scompenso cardiaco sinistro o aritmie).	III
R	Nei pazienti in CF-OMS III-IV o con valori di pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso <8 kPa (60 mmHg) deve essere presa in considerazione la somministrazione di ossigeno durante i voli aerei.	IIa	Nei pazienti in ossigenoterapia o con valori di pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso <8 kPa (60 mmHg) a livello del mare è raccomandata la somministrazione di ossigeno durante i voli aerei.	I
R	Gli interventi di chirurgia elettiva devono essere eseguiti preferibilmente in anestesia epidurale piuttosto che in anestesia generale.	IIa	Nel caso di interventi che devono essere eseguiti sotto anestesia deve essere preso in considerazione un consulto multidisciplinare presso un centro di riferimento per la IP per valutare i rischi e i benefici.	IIa
Donne in età fertile – Tabella 6 delle raccomandazioni				
R	Si raccomanda che le donne affette da IAP non intraprendano una gravidanza.	I	Al momento della diagnosi si raccomanda di informare le pazienti con IAP in età fertile dei rischi e delle incertezze associati alla gravidanza, consigliando di non intraprendere una gravidanza e prevedendo se necessario un supporto psicologico specialistico.	I
N			Alle donne con IAP in età fertile si raccomanda di fornire indicazioni chiare sulla contraccezione, tenendo conto delle esigenze individuali ma facendo presente che la mancata adozione di opportuni metodi anticoncezionali comporta implicazioni significative nella IAP.	I
N			Si raccomanda che le donne con IAP che intendano pianificare una gravidanza o sono gravide ricevano tempestivamente una consulenza presso un centro di riferimento per la IP per facilitare il counseling genetico e un processo decisionale condiviso e, se necessario, per fornire un supporto psicologico alle pazienti e ai loro familiari.	I

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Nuova o rivista	Raccomandazione della versione 2015	Classe[a]	Raccomandazione della versione 2022	Classe[a]
N			Nelle donne con IAP che devono essere sottoposte ad interruzione della gravidanza si raccomanda che questa sia eseguita presso un centro di riferimento per la IP fornendo un supporto psicosociale alle pazienti e ai loro familiari.	I
N			Nelle donne con IAP che desiderano avere dei figli, quando possibile può essere presa in considerazione l'adozione o la maternità surrogata con counseling genetico preconcezionale.	IIb
N			In ragione dei potenziali effetti teratogeni degli antagonisti recettoriali dell'endotelina e di riociguat riportati in modelli preclinici, tali farmaci non sono raccomandati durante la gravidanza.	III
Trattamento dei pazienti vasoreattivi con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci – Tabella 7 delle raccomandazioni				
R	Nei pazienti con I/H/D-IAP in CF-OMS I-II che mostrano un marcato miglioramento emodinamico (con normalizzazione quasi completa dei valori) si raccomanda di proseguire il trattamento con CCB ad alte dosi.	I	Nei pazienti con I/H/D-IAP in CF-OMS I-II che mostrano un marcato miglioramento emodinamico (PAPm <30 mmHg e RVP <4 UW) si raccomanda di proseguire il trattamento con CCB ad alte dosi.	I
N			Nei pazienti con risposta positiva al test di vasoreattività ma con inadeguata risposta a lungo termine al trattamento con CCB che necessitano della terapia aggiuntiva per la IAP deve essere presa in considerazione la prosecuzione del trattamento con CCB.	IIa
Trattamento dei pazienti non vasoreattivi con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci che non presentano comorbilità cardiopolmonari[b] – Tabella 8 delle raccomandazioni				
N			Nei pazienti con I/H/D-IAP ad alto rischio di mortalità deve essere presa in considerazione la terapia di combinazione iniziale con PDE5i, un ERA e analoghi della prostaciclina e.v./s.c[c].	IIa
N			Nei pazienti con I/H/D-IAP a rischio intermedio-basso di mortalità che sono già in trattamento con ERA/PDE5i deve essere presa in considerazione la somministrazione combinata con selexipag.	IIa
N			Nei pazienti con I/H/D-IAP a rischio intermedio-alto o alto di mortalità che sono già in trattamento con ERA/PDE5i deve essere presa in considerazione la somministrazione combinata con analoghi della prostaciclina e.v./s.c. e l'invio per la valutazione di eventuale trapianto polmonare.	IIa
N			Nei pazienti con I/H/D-IAP a rischio intermedio-basso di mortalità che sono già in trattamento con ERA/PDE5i può essere preso in considerazione di sostituire i PDE5i con riociguat.	IIb
Terapia farmacologica di combinazione orale iniziale nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci che non presentano comorbilità cardiopolmonari – Tabella 9 delle raccomandazioni				
R	Ambrisentan + tadalafil.	I	Si raccomanda la terapia di combinazione iniziale con ambrisentan e tadalafil.	I
N			Si raccomanda la terapia di combinazione iniziale con macitentan e tadalafil.	I

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Nuova o rivista	Raccomandazione della versione 2015	Classe[a]	Raccomandazione della versione 2022	Classe[a]
R	Altro ERA + PDE5i.	IIa	Deve essere presa in considerazione la terapia di combinazione iniziale con altri ERA e PDE5i.	IIa
N			La terapia di combinazione iniziale con macitentan, tadalafil e selexipag non è raccomandata.	III
Terapia farmacologica di combinazione sequenziale nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci – Tabella 10 delle raccomandazioni				
N			Si raccomanda di basare l'intensificazione della terapia sulla valutazione del rischio e sulle strategie generali di trattamento (vedi Figura 9).	I
R	Combinazione di macitentan con sildenafil.	I	La combinazione di macitentan con PDE5i o analoghi della prostaciclina per via orale/inalatoria è raccomandata per ridurre il rischio di eventi di morbilità/mortalità.	I
N			La combinazione di treprostinil per via orale con ERA o PDE5i/riociguat in monoterapia è raccomandata per ridurre il rischio di eventi di morbilità/mortalità.	I
R	Combinazione di bosentan con sildenafil.	IIb	La combinazione di bosentan con sildenafil non è raccomandata per ridurre il rischio di eventi di morbilità/mortalità.	III
R	Combinazione di riociguat con bosentan.	I	La combinazione di riociguat con bosentan deve essere presa in considerazione per migliorare la capacità di esercizio.	IIa
Trattamento dei pazienti non vasoreattivi con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci che presentano comorbilità cardiopolmonari[b] – Tabella 11 delle raccomandazioni				
N			Nei pazienti con I/H/D-IAP e comorbilità cardiopolmonari deve essere presa in considerazione la monoterapia iniziale con PDE5i o ERA.	IIa
N			Nei pazienti con I/H/D-IAP e comorbilità cardiopolmonari a rischio intermedio o alto di mortalità che sono già in trattamento con PDE5i o ERA in monoterapia può essere presa in considerazione la combinazione con farmaci specifici per la IAP su base individuale.	IIb
Efficacia della gestione in unità di terapia intensiva dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare – Tabella 12 delle raccomandazioni				
N			Nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco destro in UTI si raccomanda di coinvolgere medici esperti, di trattare i fattori causali e di utilizzare le misure di supporto appropriate come i farmaci inotropi e vasopressori, la gestione dei liquidi e i farmaci specifici per la IAP.	I
N			Il supporto meccanico al circolo può rappresentare un'opzione in pazienti selezionati come bridge al trapianto o al recupero della funzione cardiaca, prendendo in considerazione il trasferimento ad altra struttura ospedaliera quando tali risorse non siano disponibili in loco.	IIa

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Nuova o rivista	Raccomandazione della versione 2015	Classe[a]	Raccomandazione della versione 2022	Classe[a]
Trapianto polmonare – Tabella 13 delle raccomandazioni				
R	Il trapianto polmonare è raccomandato non appena si osservi una inadeguata risposta clinica alla terapia medica massimale.	I	Si raccomanda che i pazienti con inadeguata risposta alla terapia di combinazione orale, definita da un rischio intermedio-alto o alto o da uno score di rischio REVEAL >7, siano indirizzati a valutazione per trapianto polmonare se ritenuti candidati potenzialmente eleggibili.	I
N			Si raccomanda di inserire in lista d'attesa per trapianto polmonare i pazienti ad alto rischio di mortalità o con uno score di rischio REVEAL ≥10 nonostante terapia medica ottimale comprensiva di analoghi della prostaciclina s.c. o e.v.	I
Ipertensione arteriosa polmonare associata all'assunzione di farmaci o tossine – Tabella 14 delle raccomandazioni				
N			Si raccomanda di porre diagnosi di IAP associata all'assunzione di farmaci o tossine nei pazienti con elevati livelli di esposizione o nei quali siano state escluse altre cause di IP.	I
N			Nei pazienti con sospetta IAP associata all'assunzione di farmaci o tossine, se possibile si raccomanda di interrompere immediatamente l'agente causale.	I
N			Nei pazienti che presentano IAP a rischio intermedio/alto al momento della diagnosi deve essere preso in considerazione di instaurare immediatamente la terapia per la IAP.	IIa
N			I pazienti con IAP a basso rischio devono essere rivalutati a distanza di 3-4 mesi dall'interruzione del farmaco o della tossina sospetti e la terapia per la IAP può essere presa in considerazione dopo normalizzazione del profilo emodinamico.	IIb
Ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo – Tabella 15 delle raccomandazioni				
N			Nei pazienti con IAP associata a CTD si raccomanda di trattare la condizione sottostante secondo quanto indicato dalle attuali linee guida.	I
Ipertensione arteriosa polmonare associata ad infezione da virus dell'immunodeficienza umana – Tabella 16 delle raccomandazioni				
N			Nei pazienti con IAP associata ad infezione da HIV è raccomandata la terapia antiretrovirale secondo quanto indicato nelle attuali linee guida.	I
N			Nei pazienti con IAP associata ad infezione da HIV deve essere presa in considerazione la monoterapia iniziale seguita, se necessario, dalla terapia di combinazione sequenziale, tenendo conto della presenza di eventuali comorbilità e delle interazioni farmacologiche.	IIa
Ipertensione arteriosa polmonare associata ad ipertensione portale – Tabella 17 delle raccomandazioni				
R	L'esame ecocardiografico mirato a rilevare i segni di IP è raccomandato nei pazienti sintomatici con patologia epatica o ipertensione portale e in tutti i pazienti candidati a trapianto di fegato.	I	L'esame ecocardiografico è raccomandato nei pazienti con patologia epatica o ipertensione portale con segni e sintomi suggestivi di IP e come strumento di screening nei pazienti candidati a trapianto di fegato o con shunt porto-sistemico intraepatico transgiugulare.	I

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Nuova o rivista	Raccomandazione della versione 2015	Classe[a]	Raccomandazione della versione 2022	Classe[a]
R	Nei pazienti con IAP associata a ipertensione portale si raccomanda di applicare lo stesso algoritmo terapeutico previsto per i pazienti con altre forme di IAP, tenendo conto della severità della patologia epatica.	I	Nei pazienti con IAP associata ad ipertensione portale deve essere presa in considerazione la monoterapia iniziale seguita, se necessario, dalla terapia di combinazione sequenziale, tenendo conto della patologia epatica sottostante e dell'indicazione a trapianto di fegato.	IIa
R	Il trapianto di fegato può essere preso in considerazione in pazienti selezionati che rispondono bene alla terapia per la IAP.	IIb	Il trapianto di fegato deve essere preso in considerazione su base individuale nei pazienti con IAP associata ad ipertensione portale a condizione che si riscontrino valori normali o quasi normali di RVP durante trattamento della IAP.	IIa
N			I farmaci approvati per il trattamento della IAP non sono raccomandati nei pazienti con ipertensione portale e IP non classificata, cioè con elevata PAPm, elevata portata cardiaca e normali RVP.	III
Chiusura dello shunt nei pazienti con rapporto tra flusso sistemico e polmonare >1.5 basato sul calcolo delle resistenze vascolari polmonari – Tabella 18 delle raccomandazioni				
N			Nei pazienti con DIA, DIV o PDA e RVP <3 UW è raccomandata la chiusura dello shunt.	I
N			Nei pazienti con DIA, DIV o PDA e RVP 3-5 UW deve essere presa in considerazione la chiusura dello shunt.	IIa
N			Nei pazienti con DIA e RVP >5 UW che durante trattamento per la IAP scendono al di sotto di 5 UW può essere presa in considerazione la chiusura dello shunt.	IIb
N			Nei pazienti con DIV o PDA e RVP >5 UW può essere presa in considerazione la chiusura dello shunt dopo accurata valutazione in centro specialistico.	IIb
N			Nei pazienti con DIA e RVP >5 UW nonostante trattamento della IAP non è raccomandata la chiusura dello shunt.	III
Ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie congenite dell'adulto – Tabella 19 delle raccomandazioni				
N			La valutazione del rischio è raccomandata nei pazienti con IAP persistente dopo chiusura del difetto.	I
N			La valutazione del rischio deve essere presa in considerazione nei pazienti con sindrome di Eisenmenger.	IIa
R	Il bosentan è raccomandato nei pazienti in CF-OMS III con sindrome di Eisenmenger.	I	Il bosentan è raccomandato nei pazienti sintomatici con sindrome di Eisenmenger per migliorare la capacità di esercizio.	I
R	La supplementazione di ferro può essere presa in considerazione nei pazienti con ridotte concentrazioni plasmatiche di ferritina.	IIb	La supplementazione di ferro deve essere presa in considerazione nei pazienti con carenza marziale.	IIa
R	Nei pazienti con sindrome di Eisenmenger può essere presa in considerazione la terapia di combinazione.	IIb	Nei pazienti con IAP sottoposti a correzione della CC dell'adulto deve essere presa in considerazione la terapia di combinazione orale con farmaci approvati per il trattamento della IAP se il paziente è a rischio intermedio-basso o una terapia di combinazione iniziale con analoghi della prostaciclina e.v./s.c. se il paziente è ad alto rischio.	IIa

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Nuova o rivista	Raccomandazione della versione 2015	Classe[a]	Raccomandazione della versione 2022	Classe[a]
R	Nei pazienti con sindrome di Eisenmenger può essere presa in considerazione la terapia di combinazione.	IIb	Nei pazienti con CC dell'adulto, inclusa la sindrome di Eisenmenger, deve essere presa in considerazione la terapia di combinazione sequenziale in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici.	IIa
N			Nelle donne con sindrome di Eisenmenger è controindicata la gravidanza.	III
R	In presenza di sintomi da iperviscosità deve essere preso in considerazione di eseguire un salasso con reintegrazione isovolumica, generalmente quando l'ematocrito è >65%.	IIa	Nei pazienti con sindrome di Eisenmenger non è raccomandata l'esecuzione di salassi periodici per ridurre gli elevati valori di ematocrito.	III
Ipertensione arteriosa polmonare con segni di interessamento venoso/capillare – Tabella 20 delle raccomandazioni				
R	Per porre diagnosi di MVOP/PCH si raccomanda la combinazione di rilievi clinici, esame obiettivo, broncoscopia e reperti radiologici.	I	Per porre diagnosi di IAP con segni di interessamento venoso/capillare (MVOP/PCH) si raccomanda la combinazione di rilievi clinici e radiologici, l'emogasanalisi, i test di funzionalità polmonare e il test genetico.	I
N			Nei pazienti con MVOP/PCH può essere preso in considerazione l'impiego dei farmaci approvati per il trattamento della IAP dopo accurato monitoraggio dei sintomi clinici e degli scambi gassosi.	IIb
N			La biopsia polmonare non è raccomandata per confermare la diagnosi di MVOP/PCH.	III
Ipertensione polmonare in età pediatrica – Tabella 21 delle raccomandazioni				
N			Si raccomanda di eseguire il work-up diagnostico, incluso il CCdx e il test acuto di vasoreattività, e di trattare i bambini con IP presso centri con esperienza specifica in IP in età pediatrica.	I
R	Nei bambini con IP si raccomanda di eseguire il work-up diagnostico per confermare la diagnosi e definire l'eziologia specifica.	I	Nei bambini con IP si raccomanda di eseguire un work-up completo (analogo a quello previsto per i pazienti adulti ma adattato all'età) per confermare la diagnosi e l'eziologia specifica.	I
N			Per confermare la diagnosi di IP si raccomanda di eseguire il CCdx, preferibilmente prima di iniziare la terapia per la IAP.	I
N			Nei bambini con IAP idiopatica/ereditaria si raccomanda di eseguire il test acuto di vasoreattività per identificare quelli che possono trarre vantaggio dalla terapia con calcio-antagonisti.	I
N			Analogamente a quanto previsto per i pazienti adulti, nei bambini si raccomanda di definire la risposta positiva al test acuto di vasoreattività sulla base di una riduzione della PAPm ≥10 mmHg che raggiunge un valore assoluto ≤40 mmHg associata ad un incremento o all'assenza di variazione della portata cardiaca.	I
R	Nei bambini con IP è raccomandato uno specifico algoritmo di trattamento per la IAP.	I	Nei bambini con IAP si raccomanda una strategia terapeutica basata sulla stratificazione del rischio e sulla risposta al trattamento, analogamente a quanto previsto per i pazienti adulti ma adattata all'età.	I

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Nuova o rivista	Raccomandazione della versione 2015	Classe[a]	Raccomandazione della versione 2022	Classe[a]
R	Nei bambini devono essere presi in considerazione specifici determinanti del rischio.	**IIa**	Nei bambini con IAP si raccomanda di monitorare la risposta al trattamento valutando ripetutamente un panel di dati derivati dalla valutazione clinica, dall'ecocardiografia, dai biomarker e dai test di tolleranza all'esercizio fisico.	**I**
N			Nei bambini con IAP, il conseguimento e il mantenimento di un profilo di basso rischio deve essere considerato espressione di un'adeguata risposta al trattamento.	**IIa**
N			Si raccomanda di sottoporre a screening per IP gli infanti affetti da displasia broncopolmonare.	**I**
N			Negli infanti con (o a rischio di) displasia broncopolmonare e IP si raccomanda di trattare la patologia polmonare, come l'ipossia, l'aspirazione e le alterazioni strutturali delle vie aeree, e di ottimizzare il supporto respiratorio prima di iniziare la terapia per la IAP.	**I**
N			Nei neonati e negli infanti deve essere preso in considerazione un approccio diagnostico-terapeutico differente da quello previsto per i bambini di età più avanzata o per gli adulti, tenuto conto della frequente associazione con patologie dello sviluppo vascolare e del parenchima polmonare.	**IIa**
Ipertensione polmonare associata a malattie del cuore sinistro – Tabella 22 delle raccomandazioni				
N			Nei pazienti con LHD con sospetta IP, il CCdx è raccomandato quando possa facilitare le decisioni gestionali.	**I**
N			Il CCdx è raccomandato nei pazienti con insufficienza tricuspidale severa associata o meno a LHD prima dell'intervento chirurgico o transcatetere di riparazione valvolare.	**I**
R	Nei pazienti con IP-LHD e una componente pre-capillare severa determinata sulla base di un elevato gradiente pressorio diastolico e/o elevati valori di RVP deve essere preso in considerazione l'invio ad un centro dedicato alla IP per eseguire un work-up diagnostico completo e ai fini di un approccio terapeutico individualizzato.	**IIa**	Nei pazienti con LHD e sospetta IP che presentano caratteristiche di una componente pre-capillare severa e/o marker di disfunzione VD si raccomanda l'invio ad un centro di riferimento per la IP per eseguire un work-up diagnostico completo.	**I**
N			Nei pazienti con LHD e CpcPH con componente pre-capillare severa (es. RVP >5 UW) si raccomanda un approccio terapeutico individualizzato.	**I**
N			Nei pazienti con IP e fattori di rischio multipli per LHD che sono in trattamento con i farmaci specifici per la IAP e che presentano normali valori di PAWP a riposo ma una risposta alterata sotto sforzo o dopo carico di liquidi è raccomandato uno stretto monitoraggio.	**I**
N			Nei pazienti con IP al CCdx che presentano valori borderline di PAWP (13-15 mmHg) e caratteristiche di HFpEF può essere preso in considerazione di eseguire ulteriori test da sforzo o con carico di liquidi per slatentizzare la IP post-capillare.	**IIb**

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Nuova o rivista	Raccomandazione della versione 2015	Classe[a]	Raccomandazione della versione 2022	Classe[a]
Ipertensione polmonare associata a malattia polmonare e/o ipossiemia – Tabella 23 delle raccomandazioni				
R	L'ecocardiografia è raccomandata per la valutazione diagnostica non invasiva dei pazienti con malattia polmonare e sospetta IP.	I	Nei pazienti con malattia polmonare e sospetta IP si raccomanda di eseguire l'esame ecocardiografico[d] e di interpretarne i risultati congiuntamente ai reperti dell'emogasanalisi, dei PFT con DLCO e della TC.	I
R	Nei pazienti con IP dovuta a malattia polmonare si raccomanda di ottimizzare il trattamento della patologia polmonare sottostante, inclusa l'ossigenoterapia a lungo termine per i pazienti con ipossiemia cronica.	I	Nei pazienti con malattia polmonare e sospetta IP si raccomanda di ottimizzare il trattamento della patologia polmonare sottostante e, se indicato, dell'ipossiemia, dei disturbi respiratori del sonno e/o dell'ipoventilazione alveolare.	I
R	Nei pazienti con segni ecocardiografici di IP severa e/o disfunzione ventricolare destra severa è raccomandato l'invio ad un centro di riferimento.	I	Nei pazienti con malattia polmonare e sospetta IP severa o in caso di dubbi sulla modalità di trattamento della IP è raccomandato l'invio ad un centro di riferimento per la IP[e].	I
N			Nei pazienti con malattia polmonare e IP severa si raccomanda di adottare un approccio terapeutico individualizzato.	I
N			Si raccomanda che i pazienti con malattia polmonare e IP eleggibili a trapianto polmonare siano indirizzati ad un centro trapianti per la relativa valutazione.	I
R	Il CCdx non è raccomandato nei pazienti con patologia polmonare e sospetta IP a meno che non comporti delle conseguenze terapeutiche (es. trapianto polmonare, diagnosi alternative come IAP o IPCTE o potenziale arruolamento in un trial clinico).	III	Nei pazienti con malattia polmonare e sospetta IP, il CCdx è raccomandato quando possa facilitare le decisioni gestionali.	I
N			La terapia con treprostinil per via inalatoria può essere presa in considerazione nei pazienti con IP associata a malattia polmonare interstiziale.	IIb
N			L'impiego di ambrisentan non è raccomandato nei pazienti con IP associata a fibrosi polmonare idiopatica.	III
N			L'impiego di riociguat non è raccomandato nei pazienti con IP associata a polmonite interstiziale idiopatica.	III
Ipertensione polmonare cronica tromboembolica e malattia polmonare cronica tromboembolica in assenza di ipertensione polmonare – Tabella 24 delle raccomandazioni				
R	In tutti i pazienti con IPCTE è raccomandata la terapia anticoagulante a tempo indeterminato.	I	Nei pazienti con IPCTE è raccomandata la terapia anticoagulante a dosi terapeutiche a tempo indeterminato.	I
N			Nei pazienti con IPCTE si raccomanda di eseguire il test per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi.	I
N			Nei pazienti con IPCTE e sindrome da anticorpi antifosfolipidi è raccomandata la terapia anticoagulante con AVK.	I
R	Si raccomanda che tutti i pazienti con IPCTE siano valutati per la candidabilità alla chirurgia e che le decisioni relative alle altre strategie terapeutiche siano prese da un team multidisciplinare esperto.	I	Si raccomanda che tutti i pazienti con IPCTE siano valutati da un team per la IPCTE al fine di definire la gestione multimodale.	I

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Nuova o rivista	Raccomandazione della versione 2015	Classe[a]	Raccomandazione della versione 2022	Classe[a]
R	Nei pazienti con IPCTE è raccomandata la PEA chirurgica utilizzando l'arresto circolatorio in ipotermia profonda.	I	La PEA è raccomandata come trattamento preferenziale nei pazienti con IPCTE e lesioni fibrotiche occlusive delle arterie polmonari accessibili chirurgicamente.	I
R	La BPA può essere presa in considerazione nei pazienti ritenuti tecnicamente inoperabili o che presentano un rapporto rischio/beneficio sfavorevole per l'intervento di PEA.	IIb	La BPA è raccomandata nei pazienti ritenuti tecnicamente inoperabili o che presentano IP residua dopo intervento di PEA ed occlusioni distali correggibili mediante BPA.	I
R	L'impiego di riociguat è raccomandato nei pazienti sintomatici con IPCTE persistente/ricorrente dopo trattamento chirurgico o che sono ritenuti inoperabili da un team esperto in IPCTE che includa la partecipazione di almeno un chirurgo esperto in PEA.	I	L'impiego di riociguat è raccomandato nei pazienti sintomatici con IPCTE inoperabile o IP persistente/ricorrente dopo intervento di PEA.	I
N			Il follow-up a lungo termine è raccomandato sia dopo intervento di PEA e BPA sia nei pazienti con IPCTE accertata trattati con terapia medica.	I
N			Nei pazienti con IP persistente dopo intervento di PEA e nei pazienti con IPCTE inoperabile deve essere preso in considerazione un approccio multimodale.	IIa
N			Nei pazienti con IPCTE senza IP deve essere presa in considerazione la terapia anticoagulante a lungo termine su base individuale[f].	IIa
N			In pazienti sintomatici selezionati con IPCTE senza IP deve essere preso in considerazione l'intervento di PEA o BPA.	IIa
N			La somministrazione di treprostinil s.c. può essere presa in considerazione nei pazienti in CF-OMS III-IV con IPCTE inoperabile o IP persistente/ricorrente dopo intervento di PEA.	IIb
R	Nei pazienti sintomatici con IPCTE ritenuti inoperabili da un team esperto in IPCTE che includa la partecipazione di almeno un chirurgo esperto in PEA può essere preso in considerazione l'utilizzo off-label dei farmaci approvati per il trattamento della IAP.	IIb	Nei pazienti con IPCTE inoperabile può essere preso in considerazione l'utilizzo off-label dei farmaci approvati per il trattamento della IAP.	IIb
N			Nei pazienti con IPCTE inoperabile può essere presa in considerazione la combinazione di stimolatori della sGC/PDE5i, ERA o analoghi della prostaciclina per via parenterale.	IIb
N			La BPA può essere presa in considerazione nei pazienti tecnicamente operabili che presentano lesioni ostruttive prevalentemente distali ed uno sfavorevole rapporto rischio/beneficio per l'intervento di PEA.	IIb
Centri di riferimento dedicati all'ipertensione polmonare – Tabella 25 delle raccomandazioni				
N			Si raccomanda che i centri di riferimento per la IP conservino un registro dei pazienti.	I
N			Si raccomanda che i centri di riferimento per la IP collaborino con le associazioni di pazienti.	I
N			Deve essere preso in considerazione l'accreditamento dei centri di riferimento per la IP (es. https://ec.europa.eu/health/ern/assessment_en).	IIa

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Nuova o rivista	Raccomandazione della versione 2015	Classe[a]	Raccomandazione della versione 2022	Classe[a]
R	I centri di riferimento per la IP devono seguire almeno 50 pazienti con IAP o IPCTE e devono ricevere almeno due nuovi pazienti al mese con IAP o IPCTE documentata.	IIa	I centri di riferimento per la IP devono seguire un numero di pazienti adeguato a mantenere l'expertise (almeno 50 pazienti con IAP o IPCTE e almeno due nuovi pazienti al mese con IAP o IPCTE documentata), prendendo in considerazione la collaborazione con centri ad alto volume.	IIa

6MWD, distanza percorsa al test del cammino di 6 min; ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; ARNI, inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; AVK, antagonisti della vitamina K; BNP, peptide natriuretico di tipo B; BPA, angioplastica polmonare con palloncino; CC, cardiopatia congenita; CCB, calcio-antagonisti; CCdx, cateterismo cardiaco destro; CF-OMS, classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; CpcPH, ipertensione polmonare combinata pre- e post-capillare; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; CTD, malattie del tessuto connettivo; CVF, capacità vitale forzata; DIA, difetto del setto interatriale; DIV, difetto del setto interventricolare; DLCO, capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio; EP, embolia polmonare; ERA, antagonista recettoriale dell'endotelina; e.v., per via endovenosa; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; I/H/D-IAP, ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; LHD, malattia del cuore sinistro; MPCTE, malattia polmonare cronica tromboembolica; MVOP, malattia veno-occlusiva polmonare; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; PAWP, pressione di incuneamento capillare polmonare; PCH, emangiomatosi capillare polmonare; PDA, dotto arterioso pervio; PDE5i, inibitore della fosfodiesterasi 5; PEA, endoarterectomia polmonare; PFT, test di funzionalità polmonare; RMC, risonanza magnetica cardiaca; RVP, resistenze vascolari polmonari; SARS-CoV-2, sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2; s.c., per via sottocutanea; sGC, guanilato ciclasi solubile; SGLT2i, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SSc, sclerosi sistemica; SVI, gittata sistolica indicizzata; TC, tomografia computerizzata; TRV, velocità di rigurgito tricuspidale; UTI, unità di terapia intensiva; UW, unità Wood.

[a]Classe della raccomandazione.

[b]Le comorbilità cardiopolmonari si riscontrano prevalentemente nei pazienti anziani e comprendono fattori di rischio per HFpEF quali obesità, diabete, coronaropatia, storia di ipertensione e/o una ridotta DLCO.

[c]La triplice terapia di combinazione iniziale comprensiva di analoghi della prostaciclina e.v./s.c. può essere presa in considerazione anche nei pazienti a rischio intermedio che presentano compromissione emodinamica di grado severo, es. PAD ≥20 mmHg, indice cardiaco <2.0 l/min/m^2, SVI <31ml/m^2 e/o RVP ≥12 UW.

[d]L'esame deve essere eseguito possibilmente in condizioni di stabilità clinica in quanto stati di esacerbazione possono indurre un significativo aumento della pressione arteriosa polmonare.

[e]Questa raccomandazione non si applica ai pazienti con malattia polmonare allo stadio terminale ritenuti non candidabili a trapianto polmonare.

[f]La terapia anticoagulante a lungo termine è raccomandata in presenza di un rischio intermedio-alto di EP ricorrente o in assenza di storia pregressa di tromboembolismo venoso.

Nuove raccomandazioni formulate applicando il framework Evidence to Decision del metodo GRADE

GRADE				
Raccomandazioni	**Qualità dell'evidenza**	**Forza della raccomandazione**	**Classe[a]**	**Livello[b]**
Nei pazienti con I/H/D-IAP a rischio intermedio o basso di mortalità è raccomandata la terapia di combinazione iniziale con PDE5i e ERA	Bassa	Debole	I	B
L'utilizzo dei PDE5i non è raccomandato nei pazienti con HFpEF e IP post-capillare isolata	Bassa	Debole	III	C
L'utilizzo dei PDE5i può essere preso in considerazione nei pazienti con IP severa associata a malattia polmonare interstiziale (processo decisionale su base individuale presso centri di riferimento per la IP)	Molto bassa	Debole	IIb	C
L'impiego dei PDE5i non è raccomandato nei pazienti con malattia polmonare interstiziale e IP di grado non severo	Molto bassa	Debole	III	C
Nei pazienti con IPCTE candidati a BPA, prima dell'intervento deve essere presa in considerazione la terapia medica	Molto bassa	Debole	IIa	B

BPA, angioplastica polmonare con palloncino; ERA, antagonista recettoriale dell'endotelina; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; I/H/D-IAP, ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; PDE5i, inibitori della fosfodiesterasi 5.

[a]Classe della raccomandazione.

[b]Livello di evidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

2.2. Metodi

In queste linee guida sono stati adottati tre principali approcci metodologici, a seconda del tipo di domande:

1) Utilizzando il modello PICO sono state formulate 4 domande ritenute altamente rilevanti, valutate operando una revisione sistematica completa e applicando il metodo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)[2] e il framework Evidence to Decision[3] (EtD) (vedi Sezione 2.1 del materiale supplementare per la descrizione completa della metodologia e il materiale di supporto). Le raccomandazioni che ne sono derivate sono state classificate in forti o deboli sulla base di quattro potenziali livelli di evidenza (alto, moderato, basso o molto basso; Tabelle 1 e 2). Tutti i membri della Task Force hanno approvato le raccomandazioni, che sono state inoltre discusse e votate adottando il solito approccio utilizzato dall'ESC.
2) Altre 8 domande ritenute estremamente importanti (domande narrative fondamentali) sono state valutate operando una ricerca sistematica della letteratura e applicando il framework EtD[6]. La classificazione delle evidenze è stata effettuata adottando il solito approccio utilizzato dall'ESC.
3) I restanti temi di interesse sono stati valutati utilizzando il procedimento comunemente applicato nelle linee guida ESC, operando una ricerca strutturata della letteratura ed elaborando le tabelle per la classificazione delle raccomandazioni e dei livelli di evidenza a supporto delle raccomandazioni (Tabelle 3 e 4). La Task Force ha discusso ciascuna raccomandazione nel corso di riunioni via web dedicate alle specifiche sezioni, convenendo sulle modifiche da apportare e procedendo successivamente alla votazione online. Solamente le raccomandazioni che sono state ritenute appropriate dal 75% dei membri della task force sono state incluse nelle linee guida. Le tabelle delle raccomandazioni sono state codificate a colori in maniera tale da facilitarne l'interpretazione.

3. DEFINIZIONI E CLASSIFICAZIONI

3.1. Definizioni

Le definizioni di IP si basano sulla valutazione emodinamica mediante cateterismo cardiaco destro (CCdx) e, sebbene il profilo emodinamico sia fondamentale ai fini della caratterizzazione della IP, la diagnosi finale e la classificazione devono riflettere l'intero contesto clinico e tenere in considerazione i risultati di tutte le indagini effettuate.

Per IP si intende una condizione caratterizzata da un valore di pressione arteriosa polmonare media (PAPm) >20 mmHg a riposo (Tabella 5). Tale valore è suffragato da studi che hanno valutato il limite superiore del range di normalità della pressione arteriosa polmonare (PAP) in soggetti sani[7-9] e da studi che hanno indagato la rilevanza prognostica di un'elevata PAP (domanda narrativa n. 1, Sezione 3.1 del materiale supplementare)[10-12].

Nella definizione di IP pre-capillare è fondamentale includere i valori di RVP e di pressione di incuneamento capillare polmonare (PAWP) allo scopo di discriminare una PAP elevata dovuta ad una patologia che interessa il comparto vascolare polmonare da quella dovuta ad una malattia del cuore sinistro (LHD) o ad un aumento del flusso ematico polmonare o della pressione intratoracica (Tabella 5). Sulla base dei dati disponibili, il limite superiore di normalità per le RVP e il valore soglia contraddistinto da una minore rilevanza prognostica è pari a circa 2 unità Wood (UW)[7,8,13,14]. Le RVP sono correlate alla superficie corporea e all'età, con valori più elevati nei soggetti anziani sani. I dati disponibili sul valore soglia ottimale di PAWP per poter differenziare la IP pre-capillare da quella post-capillare sono contraddittori. Sebbene il limite superiore di normalità per la PAWP sia ritenuto pari a 12 mmHg[15], le precedenti linee guida ESC/ERS e le recenti raccomandazioni della Heart Failure Association dell'ESC[16] suggeriscono un valore soglia più elevato per la diagnosi invasiva di scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (HFpEF) (PAWP ≥15 mmHg). Inoltre,

Tabella 1. Forza delle raccomandazioni secondo il metodo GRADE.

Forza delle raccomandazioni	Razionale
Raccomandazione forte a favore	Il panel è certo che gli effetti auspicabili siano superiori a quelli indesiderati
Raccomandazione debole a favore	Il panel è meno certo che gli effetti auspicabili siano superiori a quelli indesiderabili
Raccomandazione debole a sfavore	Il panel è meno certo che gli effetti indesiderati siano superiori a quelli auspicabili
Raccomandazione forte a sfavore	Il panel ritiene che gli effetti indesiderati siano superiori a quelli auspicabili
Nessuna raccomandazione	Non vi è certezza dei risultati al punto di non poter formulare alcuna raccomandazione oppure gli effetti auspicabili e indesiderati sono assolutamente bilanciati, o non esistono dati disponibili.

Adattata dall'ERS Handbook for Clinical Practice Guidelines[4].

Tabella 2. Qualità dei livelli di evidenza e loro definizione[5].

Qualità	Definizione
Alta	Si è molto fiduciosi che l'effetto reale si avvicini a quello stimato
Moderata	Si è moderatamente fiduciosi nell'effetto stimato: si ritiene che l'effetto reale possa avvicinarsi a quello stimato ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Bassa	Si è poco fiduciosi nell'effetto stimato: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso da quello stimato
Molto bassa	Si è molto poco fiduciosi nell'effetto stimato: è probabile che l'effetto reale sia sostanzialmente diverso da quello stimato

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Tabella 3. Classi delle raccomandazioni.

Classi delle raccomandazioni	Definizione		Espressione consigliata
Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace.		È raccomandato/indicato
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.	Deve essere preso in considerazione
Classe IIb		L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione.	Può essere preso in considerazione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso.		Non è raccomandato

Tabella 4. Livelli di evidenza.

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

quasi tutti gli studi sul trattamento della IAP hanno utilizzato un valore di PAWP ≤15 mmHg. Pertanto, per la definizione di IP pre-capillare si raccomanda di considerare un valore di PAWP ≤15 mmHg, tenendo conto che qualsiasi valore soglia è da ritenersi arbitrario e che nel differenziare la IP pre-capillare da quella post-capillare occorre tenere in considerazione il fenotipo del paziente, i fattori di rischio e i reperti ecocardiografici come il volume atriale sinistro.

Tabella 5. Definizioni emodinamiche di ipertensione polmonare.

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

IP, ipertensione polmonare; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; PAWP, pressione di incuneamento capillare polmonare; PC, portata cardiaca; RVP, resistenze vascolari polmonari; UW, unità Wood. Alcuni pazienti presentano una PAPm elevata (>20 mmHg) con ridotte RVP (≤2 UW) e una bassa PAPW (≤15 mmHg). Questa condizione emodinamica può essere definita con il termine di "IP non classificata" (vedi testo per ulteriori dettagli).

Il profilo emodinamico dei pazienti con IAP è caratterizzato da IP pre-capillare non giustificata da altre condizioni cliniche, quali IPCTE e IP associata a patologie polmonari. Tutti i gruppi di IP possono comprendere entrambe le componenti pre- e post-capillare che contribuiscono all'elevazione della PAP. In particolare, i pazienti di età avanzata possono presentare alcune condizioni che predispongono all'insorgenza di IP. La classificazione primaria deve basarsi sulla causa predominante che si ritiene sia responsabile dell'incremento della pressione polmonare.

La definizione emodinamica di IP post-capillare si basa sul riscontro di una PAPm >20 mmHg e di una PAWP >15 mmHg. Le RVP vengono utilizzate per differenziare la forma di IP post-capillare isolata (IpCPH; RVP ≤2 UW) da quella caratterizzata da una significativa componente pre-capillare (IP combinata pre- e post-capillare [CpcPH]; RVP >2 UW).

Alcuni pazienti presentano una PAPm elevata (>20 mmHg) ma ridotte RVP (≤2 UW) e una bassa PAWP (≤15 mmHg) e sono spesso caratterizzati da un elevato flusso polmonare ma, sebbene affetti da IP, non soddisfano i criteri di IP pre- o post-capillare. Tale condizione emodinamica può essere definita come "IP non classificata". I pazienti con IP non classificata possono presentare cardiopatie congenite (CC), epatopatie, patologie delle vie aeree o polmonari o ipertiroidismo che inducono un'elevazione della PAPm. In questa categoria di pazienti è generalmente raccomandato il follow-up clinico. In caso di elevato flusso polmonare, deve esserne ricercata l'eziologia.

Poiché i gruppi di IP secondo la classificazione clinica includono condizioni cliniche diverse, oltre ai valori soglia generali della definizione emodinamica di IP, per ciascun gruppo di IP possono esserci ulteriori valori soglia emodinamici clinicamente rilevanti (es. per le RVP), che sono analizzati nelle relative sezioni.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

È stata reintrodotta la definizione di IP da sforzo basata su una differenza nella pendenza tra PAPm e portata cardiaca (PC) (PAPm/PC slope) >3 mmHg/l/min in condizioni di riposo e durante esercizio fisico[17]. La pendenza PAPm/PC è fortemente correlato all'età con un limite superiore di normalità compreso tra 1.6-3.3 mmHg/l/min in posizione supina[17]. Un PAPm/PC slope >3 mmHg/l/min non è fisiologico in soggetti di età <60 anni e raramente si riscontra in soggetti sani di età >60 anni[17]. Un aumento patologico della pressione polmonare durante esercizio fisico si associa ad una prognosi sfavorevole nei pazienti con dispnea da sforzo[18] o affetti da alcune patologie cardiovascolari[19-22]. Un elevato PAPm/PC slope sta ad indicare una risposta emodinamica anomala all'esercizio fisico ma non consente di differenziare la causa di IP pre-capillare da quella di IP post-capillare. La pendenza PAWP/PC con un valore soglia >2 mmHg/l/min può teoricamente differenziare meglio la componente pre- e post-capillare nella IP da sforzo[23,24].

3.2. Classificazioni

È stata mantenuta la struttura di base della classificazione riportata nella precedente versione delle linee guida ESC/ERS del 2015[25,26] e negli Atti del 6° WSPH[1] (Tabella 6). In linea generale, la classificazione clinica di IP si prefigge di raggruppare le condizioni cliniche associate a IP sulla base di meccanismi fisiopatologici simili, della presentazione clinica, delle caratteristiche emodinamiche e della gestione terapeutica (Figura 1). Le principali modifiche sono le seguenti:

1) Rispetto alle linee guida ESC/ERS 2015, nel gruppo di pazienti con I-IAP sono stati incorporati quelli "non responsivi al test di vasoreattività" e quelli "responsivi al test acuto di vasoreattività[25,26]. Oltre ai pazienti con I-IAP, anche alcuni pazienti con IAP ereditaria (H-IAP) o IAP associata all'assunzione di farmaci o tossine (D-IAP) possono risultare responsivi al test acuto di vasoreattività.
2) Rispetto alle linee guida ESC/ERS 2015 e in linea con gli Atti del 6° WSPH[1], nel gruppo 1 (IA) sono stati incorporati i pazienti affetti da "IAP con caratteristiche di coinvolgimento venoso/capillare (malattia veno-occlusiva polmonare/emangiomatosi capillare polmonare [MVOP/PCH])" e da "IP persistente del neonato (PPHN)".
3) In sostituzione del termine generale "disordini della ventilazione durante il sonno", nell'ambito del gruppo 3 viene utilizzato il termine "sindromi da ipoventilazione" per descrivere quelle condizioni associate ad aumentato rischio di IP. L'apnea ostruttiva notturna non provoca generalmente IP, ma la IP è frequente nei pazienti con sindromi da ipoventilazione che comportano ipercapnia diurna.

4. EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

La IP costituisce un importante problema di salute a livello mondiale, che può colpire qualsiasi soggetto a prescindere dall'età, con una prevalenza stimata intorno all'1% ma che risulta più elevata negli ultra65enni per la presenza di cause cardiache e polmonari di IP [29]. Le LHD rappresentano la principale causa di IP in tutto il mondo[29], seguite dalle patologie polmonari, in particolare la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)[29]. Nel Regno Unito, la prevalenza di IP è raddoppiata negli ultimi 10 anni ed è attualmente di 125 casi per milione di abitanti[30]. Indipendentemente dalla condizione sottostante, lo sviluppo di IP si associa a un peggioramento dei

Tabella 6. Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare.

GRUPPO 1 Ipertensione arteriosa polmonare (IAP)
1.1 Idiopatica
1.1.1 Pazienti che non rispondono al test di vasoreattività
1.1.2 Pazienti che rispondono al test acuto di vasoreattività
1.2 Ereditaria[a]
1.3 Associata all'assunzione di farmaci o tossine[a]
1.4 Associata a:
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
1.5 IAP con caratteristiche di coinvolgimento venoso/capillare (MVOP/PCH)
1.6 IP persistente del neonato
GRUPPO 2 IP associata a malattie del cuore sinistro
2.1 Scompenso cardiaco:
2.1.1 con frazione di eiezione preservata
2.1.2 con frazione di eiezione ridotta o lievemente ridotta[b]
2.2 Valvulopatie
2.3 Condizioni cardiovascolari congenite/acquisite che causano IP post-capillare
GRUPPO 3 IP associata a malattia polmonare e/o ipossiemia
3.1 Malattia polmonare ostruttiva o enfisema
3.2 Malattia polmonare restrittiva
3.3 Malattia polmonare con pattern misto ostruttivo e restrittivo
3.4 Sindromi da ipoventilazione
3.5 Ipossia non associata a malattia polmonare (es. esposizione ad elevate altitudini)
3.6 Anomalie dello sviluppo polmonare
GRUPPO 4 IP associata ad ostruzione dell'arteria polmonare
4.1 IP cronica tromboembolica
4.2 Altri tipi di ostruzione dell'arteria polmonare[c]
GRUPPO 5 IP con meccanismi non chiari e/o multifattoriali
5.1 Malattie ematologiche[d]
5.2 Malattie sistemiche[e]
5.3 Malattie metaboliche[f]
5.4 Insufficienza renale cronica con necessità o meno di emodialisi
5.5 Microangiopatia trombotica tumorale polmonare
5.6 Mediastinite fibrosante

HIV, virus dell'immunodeficienza umana; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare; MVOP, malattia veno-occlusiva polmonare; PCH, emangiomatosi capillare polmonare.
[a]I pazienti con IAP ereditaria o associata all'assunzione di farmaci o tossine possono essere responsivi al test acuto di vasoreattività.
[b]Frazione di eiezione ventricolare sinistra nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta: ≤40%; nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta: 41-49%.
[c]Altre cause di ostruzione dell'arteria polmonare comprendono: sarcoma (di grado intermedio-alto o angiosarcoma), altri tumori maligni (es. carcinoma renale, tumore dell'utero, tumore a cellule germinali del testicolo), tumori non maligni (es. leiomioma dell'utero), arterite in assenza di malattia del tessuto connettivo, stenosi congenita delle arterie polmonari, echinococcosi.
[d]Compresa l'anemia emolitica cronica ereditaria o acquisita e le patologie mieloproliferative croniche.
[e]Compresa la sarcoidosi, l'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans e la neurofibromatosi di tipo 1.
[f]Comprese le malattie da accumulo di glicogeno e la malattia di Gaucher.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

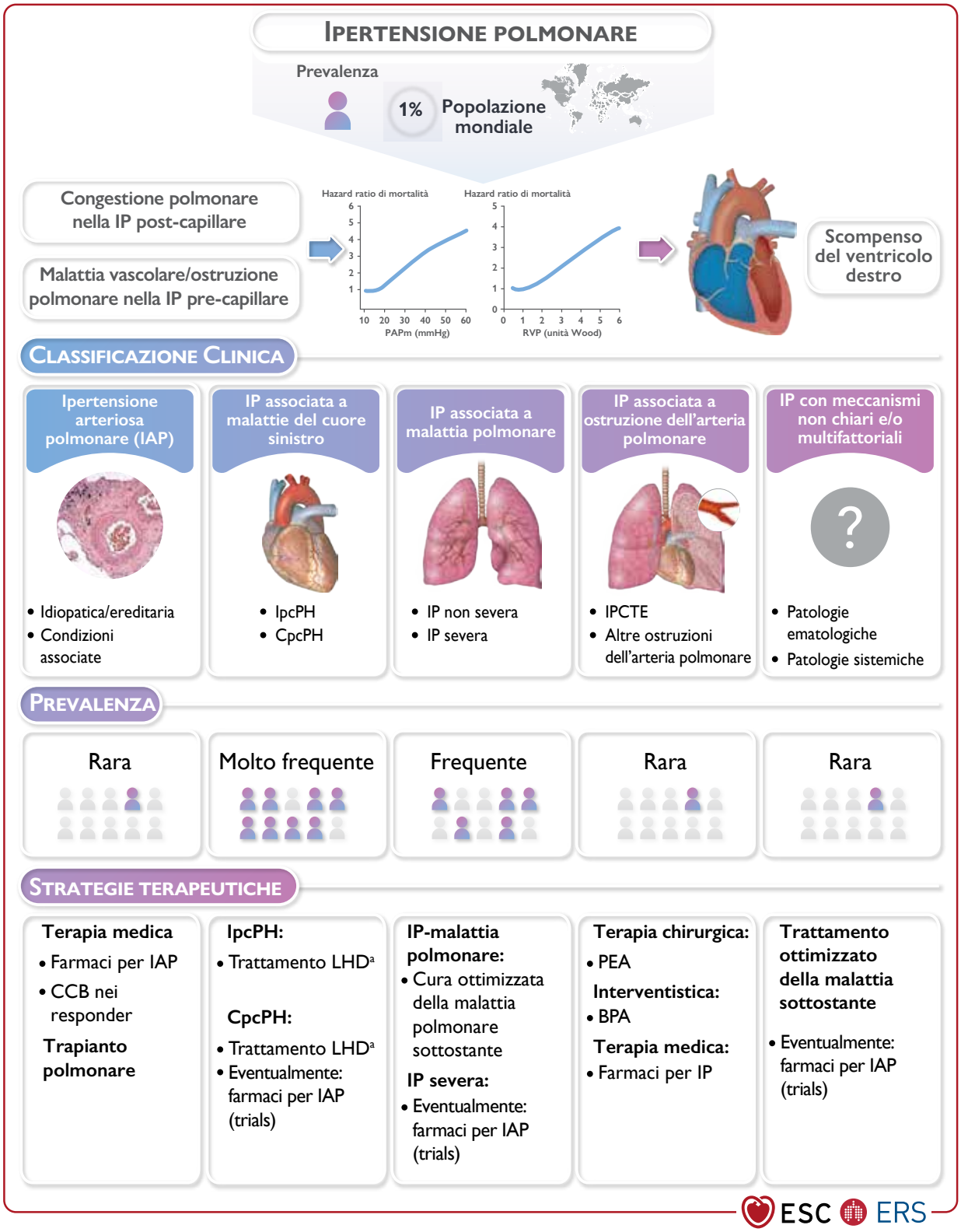

Figura 1. Illustrazione centrale.
BPA, angioplastica polmonare con palloncino; CCB, calcio-antagonisti; CpcPH, ipertensione polmonare combinata pre- e post-capillare; IP, ipertensione polmonare; IpcPH, ipertensione polmonare post-capillare isolata; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; LHD, malattia del cuore sinistro; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; PEA, endoarterectomia polmonare; RVP, resistenze vascolari polmonari. [a]Per il trattamento dello scompenso cardiaco fare riferimento alle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico[27]; per il trattamento delle valvulopatie del cuore sinistro fare riferimento alle linee guida ESC/European Association for Cardio-Thoracic Surgery 2021 per la gestione delle valvulopatie[28].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

sintomi e ad un aumento della mortalità[29]. Nei paesi in via di sviluppo, le CC, alcune malattie infettive (come la schistosomiasi e il virus dell'immunodeficienza umana [HIV]) e l'esposizione ad alte altitudini rappresentano delle cause importanti di IP, ma sono state oggetto di un numero limitato di studi[29].

4.1. Gruppo 1: Ipertensione arteriosa polmonare

Recenti dati di registro provenienti da paesi sviluppati indicano un'incidenza e una prevalenza di IAP rispettivamente di ~6 e 48-55 casi per milione di adulti[31]. Fino a poco tempo fa si riteneva che la IAP colpisse prevalentemente soggetti giovani e per la maggior parte di sesso femminile[32,33], cosa che si riscontra tuttora nella H-IAP, che ha una prevalenza doppia nelle donne rispetto agli uomini. Tuttavia, dati recenti statunitensi ed europei mostrano che oggigiorno la IAP è diagnosticata frequentemente nei pazienti di età avanzata (cioè di età ≥65 anni che presentano spesso comorbilità cardiovascolari, con una distribuzione quasi analoga tra i due sessi)[32]. Nella maggior parte dei registri l'I-IAP risulta il tipo di IAP più comune (50-60% di tutti i casi), seguito dalla IAP associata a malattie del tessuto connettivo (CTD), CC e ipertensione portale (ipertensione porto-polmonare [PoPH])[32].

Anche l'assunzione di alcuni farmaci e tossine può predisporre all'insorgenza di IAP[1,34-45] e, secondo la classificazione proposta dalla 6° WSPH, l'associazione tra esposizione a farmaci o tossine e IAP viene definita "certa" o "possibile" (Tabella 7)[1]. L'associazione è ritenuta certa se supportata da dati basati su epidemie, studi epidemiologici caso-controllo o casistiche multicentriche di ampie dimensioni, mentre è ritenuta possibile se documentata in molteplici casistiche o singoli studi caso-controllo in cui sono stati utilizzati farmaci con un meccanismo d'azione simile[1].

Tabella 7. Farmaci e tossine associate allo sviluppo di ipertensione arteriosa polmonare.

Associazione certa	Associazione possibile
Aminorex	Agenti alchilanti (ciclofosfamide, mitomicina C)[a]
Benfluorex	Anfetamine
Dasatinib	Bosutinib
Dexfenfluramina	Cocaina
Fenfluramina	Diazossido
Metanfetamine	Antivirali ad azione diretta contro il virus dell'epatite C (sofosbuvir)
Olio di colza tossico	Indirubina (erba cinese Qing-dai)
	Interferone alfa e beta
	Leflunomide
	L-triptofano
	Fenilpropanolamina
	Ponatinib
	Inibitori selettivi del proteasoma (carfilzomib)
	Solventi (tricloroetilene)[a]
	Erba di San Giovanni

[a]Malattia veno-occlusiva polmonare.

4.2. Gruppo 2: Ipertensione polmonare associata a malattie del cuore sinistro

Nel 2013, il Global Burden of Disease Study ha riportato 61.7 milioni di casi di scompenso cardiaco (SC) nel mondo, quasi il doppio rispetto al 1990[46]. In Europa e negli Stati Uniti, oltre l'80% dei pazienti affetti da SC è di età ≥65 anni. La IP post-capillare, sia isolata che combinata con una componente pre-capillare, rappresenta una complicanza frequente soprattutto nell'HFpEF, che colpisce almeno il 50% di questi pazienti[47,48]. La prevalenza di IP aumenta in funzione della severità delle malattie valvolari a carico del cuore sinistro, riscontrandosi nel 60-70% dei pazienti con valvulopatia mitralica severa sintomatica[49] e nel 50% di quelli affetti da stenosi aortica sintomatica[50].

4.3. Gruppo 3: Ipertensione polmonare associata a malattia polmonare e/o ipossiemia

Nelle patologie parenchimali e interstiziali polmonari in stadio avanzato è frequente il riscontro di IP lieve. Sulla base dei dati disponibili, l'1-5% dei pazienti con BPCO avanzata e insufficienza respiratoria cronica o candidati a chirurgia di riduzione volumetrica polmonare o a trapianto polmonare mostrano una PAPm >35-40 mmHg[51,52]. Nel contesto della fibrosi polmonare idiopatica, nell'8-15% dei pazienti è stata documentata una PAPm ≥25 mmHg al momento del work-up iniziale, con una maggiore prevalenza nello stadio avanzato (30-50%) e terminale della malattia (>60%)[52]. L'ipossia è un problema di salute pubblica tenuto conto che si stima che circa 120 milioni di persone vivono ad altitudini >2500 m. Coloro che vivono ad elevate altitudini sono a rischio di sviluppare IP e mal di montagna cronico, ma sono necessari studi di popolazione di ampie dimensioni condotti con metodologie moderne per stabilire fino a che punto la IP e lo SC destro costituiscano effettivamente un problema di salute pubblica nelle comunità che vivono ad elevate altitudini[53].

4.4. Gruppo 4: Ipertensione polmonare associata ad ostruzione cronica dell'arteria polmonare

Il numero di pazienti con diagnosi di IPCTE sta aumentando, probabilmente per effetto delle maggiori conoscenze acquisite su tale patologia e di uno screening più attivo per questa condizione nei pazienti dispnoici dopo embolia polmonare (EP) o con fattori di rischio che predispongono allo sviluppo di IPCTE. Dati di registro indicano un'incidenza e una prevalenza di IPCTE rispettivamente di 2-6 e 26-38 casi per milione di adulti[31,54,55]. I pazienti con MPCTE senza IP rappresentano solo una minima percentuale dei pazienti indirizzati ai centri per la IPCTE[56].

4.5. Gruppo 5: Ipertensione polmonare con meccanismi non chiari e/o multifattoriali

Il gruppo 5 comprende una serie complessa di disturbi associati ad IP[57], la cui causa è spesso multifattoriale o secondaria all'aumento della pressione pre- e post-capillare, nonché agli effetti diretti sulla struttura vascolare polmonare. Per la maggior parte di questi disturbi non è nota l'incidenza e la prevalenza di IP, ma alcuni registri di alta qualità hanno recentemente consentito di stimare la prevalenza di IP nei pazienti adulti con sarcoidosi, evidenziando che la IP è frequente e si associa spesso ad un'aumentata morbilità e mortalità[58,59].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

5. DIAGNOSI DI IPERTENSIONE POLMONARE

5.1. Diagnosi

L'approccio diagnostico alla IP deve assolvere fondamentalmente a due funzioni: la prima consiste nel formulare precocemente il sospetto diagnostico di IP e garantire l'invio immediato del paziente con un'elevata probabilità di IAP, IPCTE o altre forme di IP severa ad un centro dedicato alla IP, mentre la seconda consiste nell'identificare i processi fisiopatologici sottostanti, in particolare la LHD (IP di gruppo 2) e la malattia polmonare (IP di gruppo 3), nonché le comorbilità, per garantire un'adeguata classificazione e valutazione del rischio e un adeguato trattamento.

5.1.1. Presentazione clinica

I sintomi della IP sono prevalentemente correlati a disfunzione ventricolare destra (VD) e nella fase precoce della malattia sono tipicamente associati all'esercizio fisico[25,26]. La dispnea in condizioni anche di esercizio fisico leggero rappresenta il sintomo basilare. Altri sintomi frequenti correlati allo stadio e al grado di severità della malattia sono elencati nella Figura 2[60-62], mentre i potenziali segni clinici ed i rilievi all'esame obiettivo sono riassunti nella Figura 3[60,61]. Da sottolineare che l'esame obiettivo può anche rivelarsi fondamentale per identificare la causa sottostante della IP (vedi Figura 3).

5.1.2. Elettrocardiogramma

Le anomalie rilevate all'elettrocardiogramma (ECG) (Tabella 8) possono suggerire una diagnosi di IP, fornire informazioni prognostiche e identificare aritmie e segni di LHD. Nei soggetti adulti con sospetto clinico di IP (es. con dispnea inspiegata sotto sforzo), la presenza di deviazione assiale destra ha un elevato valore predittivo per IP[63]. Un ECG normale non esclude la presenza di IP ma, congiuntamente a normali valori dei biomarcatori (peptide natriuretico di tipo B [BNP]/NT-proBNP), è associato a una bassa probabilità di IP nei pazienti indirizzati per sospetta IP o a rischio di IP (dopo EP acuta)[64,65].

5.1.3. Radiografia del torace

Nella maggior parte dei pazienti con IP la radiografia del torace è anormale, ma reperti normali non escludono la presenza di IP[68]. I segni radiografici di IP comprendono una peculiare

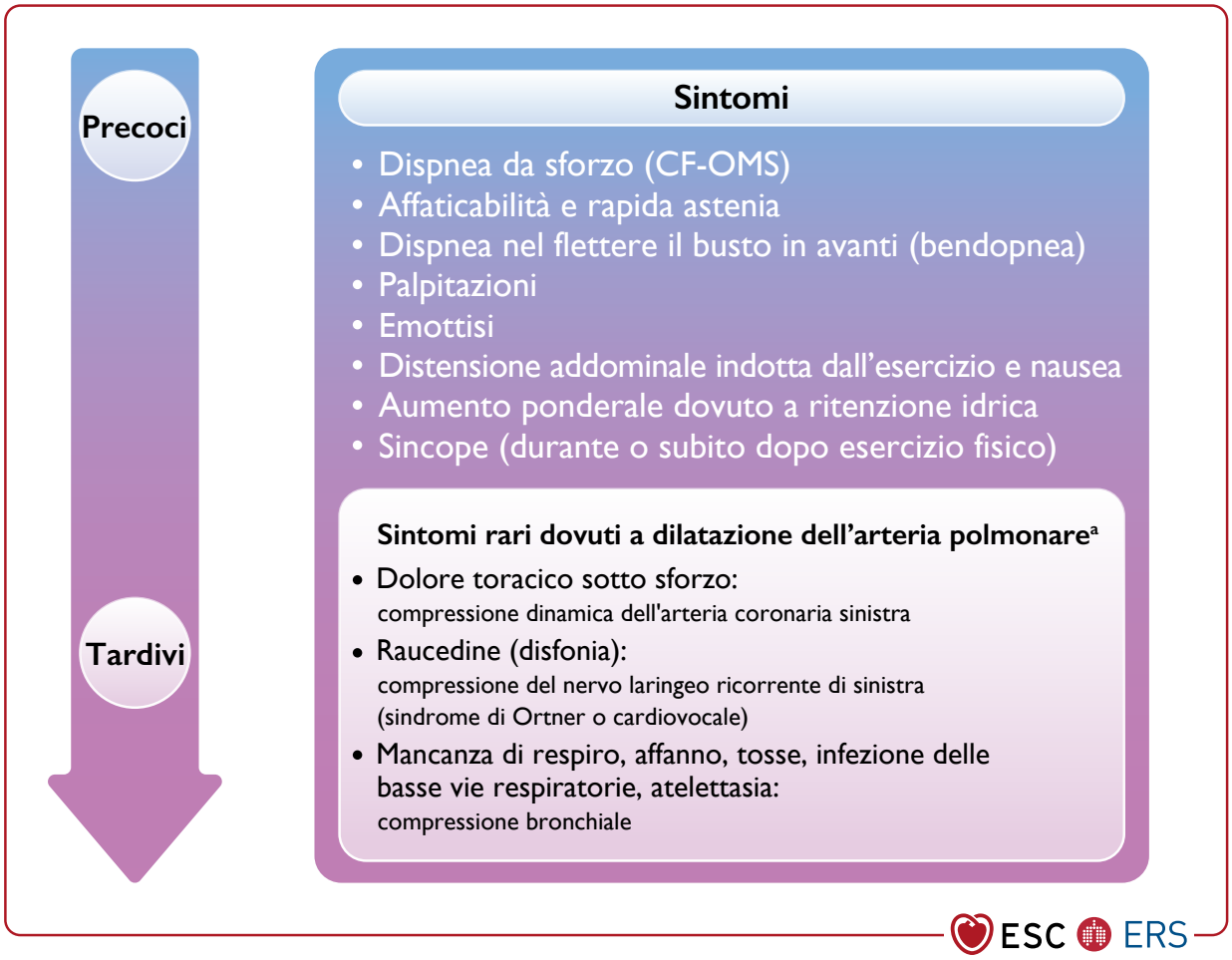

Figura 2. I sintomi nei pazienti con ipertensione polmonare.
CF-OMS, classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.
[a]La sindrome da compressione toracica si riscontra in una minoranza dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare con marcata dilatazione dell'arteria polmonare ma può verificarsi a qualsiasi stadio della malattia, anche nei pazienti che presentano solo una lieve compromissione funzionale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

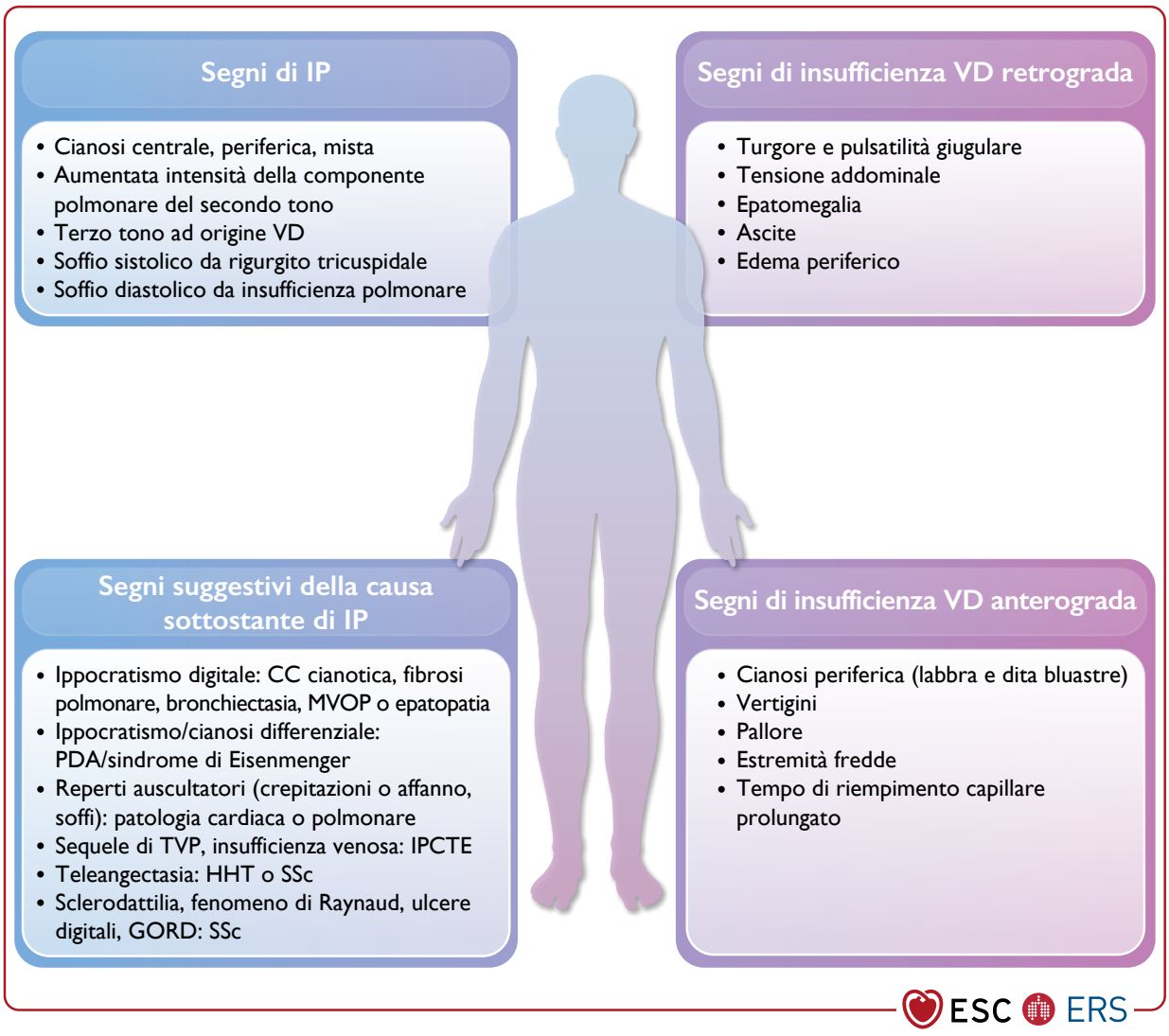

Figura 3. I segni clinici nei pazienti con ipertensione polmonare.
CC, cardiopatia congenita; GORD, malattia da reflusso gastroesofageo; HHT, teleangectasia emorragica ereditaria; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; MVOP, malattia veno-occlusiva polmonare; PDA, dotto arterioso pervio; SSc, sclerosi sistemica; TVP, trombosi venosa profonda; VD, ventricolare destra.

configurazione dell'ombra cardiaca dovuta a dilatazione del cuore destro (atrio destro [AD]/VD) e dell'arteria polmonare (AP), talvolta con povertà vascolare dei campi periferici (aspetto "ad albero potato"). Inoltre, si possono osservare segni della patologia sottostante, come LHD o malattia polmonare (Tabella 9)[25,60,69,70].

5.1.4. Test di funzionalità polmonare ed emogasanalisi

I test di funzionalità polmonare (PFT) e l'emogasanalisi capillare e arteriosa consentono di distinguere i vari gruppi di IP, di valutare le comorbilità e l'eventuale necessità di ossigenoterapia e di determinare la severità della malattia. Il work-up iniziale dei pazienti con sospetta IP deve prevedere l'esame spirometrico, la pletismografia corporea, la capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio (DLCO) e l'emogasanalisi.

Nei pazienti con IAP, i PFT sono generalmente normali o possono evidenziare lievi anomalie restrittive o ostruttive o una loro combinazione[71,72]. Anomalie più gravi si riscontrano occasionalmente nei pazienti con IAP associata a CC[73] e in quelli con IP del gruppo 3. Nei pazienti affetti da IAP si documenta solitamente una lieve riduzione della DLCO, che può tuttavia anche risultare normale[71]. Una marcata riduzione della DLCO (<45% del valore predetto) in presenza di PFT altrimenti normali si riscontra nella IAP associata a sclerosi sistemica (SSc) o a MVOP, nella IP del gruppo 3 – associata a enfisema, malattia polmonare interstiziale (ILD) o fibrosi ed enfisema polmonare combinati – e in alcuni fenotipi di IAP[74]. In alcune forme di IP una ridotta DLCO si associa ad una prognosi sfavorevole[75-78].

I pazienti con IAP presentano generalmente una pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso (PaO_2) normale o lievemente ridotta. Una marcata riduzione della PaO_2 può es-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Tabella 8. Alterazioni elettrocardiografiche nei pazienti con ipertensione polmonare.

Tipiche alterazioni ECG nella IP
• P polmonare (onda P >0.25 mV nella derivazione II)
• Deviazione assiale destra o sagittale (asse del QRS >90° o non determinabile)
• Ipertrofia VD (R/S >1, con R >0.5 mV in V1; R in V1 + S >1 mV in V5)
• Blocco di branca destra – completo o incompleto (con pattern qR o rSR in V1)
• Pattern di strain VD[a] (sottoslivellamento del tratto ST/inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali destre V1-V4 e nelle derivazioni inferiori II, III, aVF)
• QTc prolungato (aspecifico)[b]

ECG, elettrocardiogramma; IP, ipertensione polmonare; QTc, intervallo QT corretto; VD, ventricolare destra/o.
[a]Riscontrabile nella IP in stadio avanzato.
[b]Nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare si può osservare un prolungamento del QTc (anche se aspecifico), che può essere indicativo di disfunzione VD e di ritardo nella ripolarizzazione ventricolare, che costituisce un fattore predittivo indipendente di mortalità[67].

sere suggestiva di pervietà del forame ovale, malattia epatica, altre anomalie con shunt destro-sinistro (es. difetto settale) o condizioni associate a una ridotta DLCO.

La pressione parziale dell'anidride carbonica nel sangue arterioso ($PaCO_2$) tende ad essere solitamente ridotta per effetto dell'iperventilazione alveolare[79]. Valori ridotti di $PaCO_2$ alla diagnosi e al follow-up si riscontrano frequentemente nella IAP e sono associati ad outcome sfavorevole[80], mentre valori elevati di $PaCO_2$ sono molto rari e dovuti ad ipoventilazione alveolare, che di per sé può indurre lo sviluppo di IP. In presenza di un sospetto clinico di disturbi respiratori del sonno o di ipoventilazione è indicata l'esecuzione della saturimetria notturna o della polisonnografia[81].

5.1.5. Ecocardiografia

Indipendentemente dall'eziologia sottostante, la IP si associa a sovraccarico pressorio e disfunzione del VD rilevabili all'ecocardiografia[82-84]. L'esame ecocardiografico, quando eseguito con accuratezza, consente di ottenere informazioni complete sulla morfologia del cuore destro e sinistro, sulla funzione del ventricolo destro e sinistro e sulle anomalie valvolari, oltre a fornire una stima dei parametri emodinamici. In caso di IP sospetta o confermata, l'ecocardiografia si dimostra anche un valido strumento per individuare la causa, in particolare nei casi di IP associata a LHD o a CC. Tuttavia, il solo esame ecocardiografico non è sufficiente per confermare una diagnosi di IP ma è necessario eseguire il CCdx.

In considerazione della natura eterogenea della IP e della particolare geometria del VD, non esiste uno specifico parametro ecocardiografico in grado di fornire informazioni affidabili sullo stato della IP e sull'eziologia sottostante. Pertanto, in caso di sospetta IP una valutazione ecocardiografica completa deve prevedere la stima della pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs) e la rilevazione di ulteriori segni suggestivi di IP, allo scopo di poter attribuire un livello ecocardiografico di probabilità di IP. I rilievi ecocardiografici di IP, come la stima dei valori pressori e i segni di sovraccarico e/o disfunzione del VD, sono sintetizzati nella Figura 4.

La stima della PAPs si ottiene attraverso la misurazione della velocità di picco del rigurgito tricuspidale (TRV) e del gradiente pressorio del rigurgito tricuspidale derivato dalla TRV – dopo aver escluso la presenza di stenosi polmonare – tenendo conto della stima non invasiva della pressione atriale destra (PAD). In considerazione del fatto che le stime della PAD possono non essere precise e che nell'utilizzare variabili derivate si possono verificare errori di misurazione[85-87], queste linee guida raccomandano di utilizzare la TRV di picco (e non la PAPs stimata) come principale variabile per stabilire la probabilità ecocardiografica di IP. Una TRV di picco >2.8 m/s può essere indicativa di IP ma questo parametro da solo non permette di determinare in maniera affidabile la presenza o meno di IP[88] e, sulla base dei dati disponibili, alla luce della definizione emodinamica modificata di IP non è indicato ridurre il valore soglia di TRV (domanda narrativa n. 2, Sezione 5.1 del materiale supplementare)[89-92]. La TRV può sottostimare (es. nei pazienti con insufficienza tricuspidale severa)[28] o sovrastimare i gradienti pressori (es. nei pazienti con elevata PC affetti da malattia epatica o anemia falciforme[93,94], o per errata interpretazione nel caso di artefatti correlati alla chiusura della valvola tricuspide per effetto del jet di rigurgito, o per un'errata misurazione della TRV di picco nel caso di artefatti correlati ai valori di velocità massima). Pertanto, per definire la probabilità ecocardiografica di IP, che può essere bassa, intermedia o alta, vengono utilizzate ulteriori variabili relative

Tabella 9. Segni radiografici di ipertensione polmonare e alterazioni concomitanti.

Segni di IP e alterazioni concomitanti	Segni di malattia del cuore sinistro/congestione polmonare	Segni di malattia polmonare
Dilatazione delle camere di destra	Opacità a distribuzione centrolobulare	Appiattimento diaframmatico (BPCO/enfisema)
Dilatazione dell'AP (compresa la dilatazione aneurismatica)	Ispessimento dei setti interlobulari (strie B di Kerley)	Iperlucenza (BPCO, enfisema)
Vasi periferici con aspetto "ad albero potato"	Versamento pleurico	Perdita di volume polmonare (fibrosi polmonare)
Ombra cardiaca a "bottiglia d'acqua"[a]	Dilatazione dell'atrio sinistro ("slargamento della carena") Dilatazione del ventricolo sinistro	Opacità reticolare (fibrosi polmonare)

AP, arteria polmonare; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; IP, ipertensione polmonare; ECG, elettrocardiogramma; QTc, intervallo QT corretto; VD, ventricolare destra/o.
[a]Riscontrabile nei pazienti con IP che presentano insufficienza VD avanzata e moderato versamento pericardico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

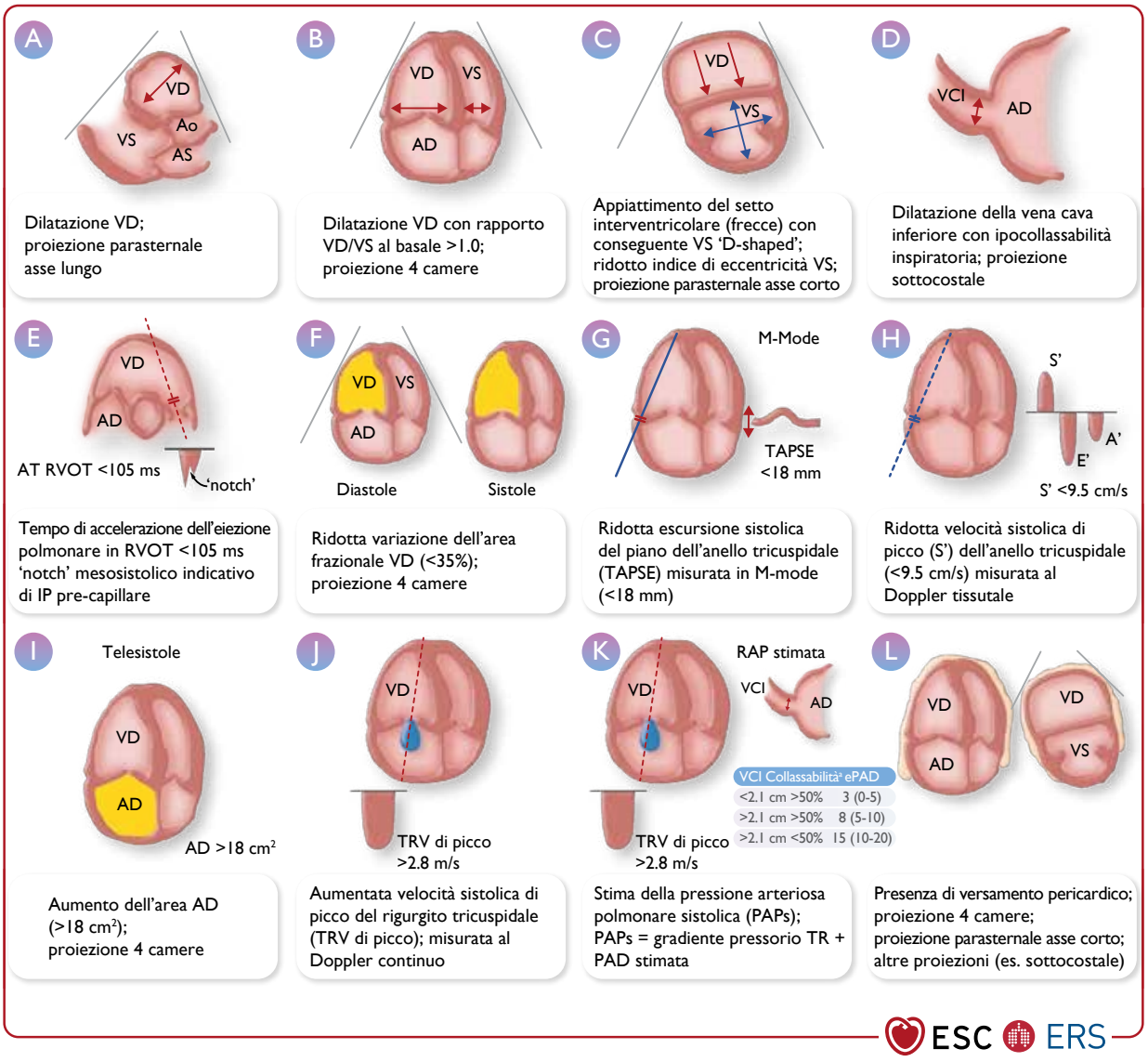

Figura 4. Parametri all'ecocardiografia transtoracica per la valutazione dell'ipertensione polmonare.
AD, atrio destro; Ao, aorta; AS, atrio sinistro; AT RVOT, tempo di accelerazione del tratto di efflusso del ventricolo destro; ePAD, pressione atriale destra stimata; IP, ipertensione polmonare; PAD, pressione atriale destra; PAPs, pressione arteriosa polmonare sistolica; TAPSE, escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidale; TR, rigurgito tricuspidale; TRV, velocità di rigurgito tricuspidale; VCI, vena cava inferiore; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.
[a]Si riferisce alla collassabilità in inspirazione.

alla morfologia e alla funzione VD (Tabella 10)[82-84,95]. Quando interpretata nel contesto clinico, la probabilità ecocardiografica di IP può essere utilizzata per stabilire nel singolo paziente la necessità di ulteriori indagini, come il cateterismo cardiaco (Figura 5).

Le misure ecocardiografiche della funzione VD comprendono l'escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidale (TAPSE), la variazione dell'area frazionaria (FAC) del ventricolo destro, lo strain della parete libera del VD e la velocità dell'anulus tricuspidale (onda S') al Doppler tissutale ed eventualmente la frazione di eiezione VD (FEVD) all'ecocardiografia tridimensionale (3D). Inoltre, il rapporto TAPSE/PAPs – che rappresenta una misura non invasiva dell'accoppiamento VD-AP[96] – può verosimilmente contribuire alla diagnosi di IP[90,97,98]. Il pattern del flusso del tratto di efflusso del VD (RVOT) ("notch" mesosistolico) può essere indicativo di IP pre-capillare[99,100].

Per differenziare la IP di gruppo 2 dalle altre forme di IP e per valutare la probabilità di disfunzione diastolica ventricolare sinistra (VS), occorre sempre valutare non solo le dimensioni dell'AD e i segni di ipertrofia VS ma anche i segni eco-Doppler (es. rapporto E/A, E/E') anche se l'affidabilità di questi ultimi è ritenuta bassa[16]. L'eco-Doppler bidimensionale (2D) e con mezzo di contrasto è utile per identificare la presenza di CC, ma in alcuni casi per rilevare o escludere la presenza di difetti del setto interatriale di tipo seno-venoso, di dotto arterioso pervio e/o di ritorno venoso polmonare anomalo è necessario ricorrere all'ecocardiografia transesofagea con mezzo di con-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

trasto o ad altre metodiche di imaging (es. angio-tomografia computerizzata [TC], RMC)[101]. Data la mancanza di criteri validati e di dati prospettici confermativi, resta da chiarire il valore clinico dell'eco-Doppler da sforzo nell'identificazione dei soggetti che sviluppano IP durante esercizio. Nella maggior parte dei casi, un aumento della PAPs durante esercizio fisico è dovuto a disfunzione diastolica del VS[16].

5.1.6. Scintigrafia polmonare perfusionale/ventilatoria

La scintigrafia polmonare ventilo-perfusoria (V/Q) (TC planare o ad emissione di fotone singolo [SPECT]) è raccomandata per il work-up diagnostico dei pazienti con IP sospetta o di nuova diagnosi allo scopo di escludere o rilevare la presenza di segni di IPCTE[102,103]. La SPECT V/Q è superiore all'imaging planare e rappresenta la metodica preferenziale, anche se la SPECT è stata maggiormente valutata nel contesto dell'EP e solo limitatamente nella IPCTE[68]. In assenza di malattia polmonare parenchimale, una scintigrafia polmonare perfusionale permette di escludere la diagnosi di IPCTE con un valore predittivo negativo del 98%[104,105]. Nella maggior parte dei pazienti con IAP, la scintigrafia V/Q è normale con pattern "a chiazze" ma senza difetti di perfusione tipici di EP o IPCTE, mentre difetti di perfusione associati a corrispondenti alterazioni della ventilazione possono essere rilevati in pazienti con patologie polmonari (IP di gruppo 3). Difetti di perfusione non associati a difetti corrispondenti della ventilazione, come quelli osservati nella IPCTE, possono essere documentati nel 7-10% dei pazienti con MVOP/PCH o IAP[106,107]. Il deposito dell'agente di perfusione negli organi extrapolmonari può essere indicativo di shunt destro-sinistro, come descritto in pazienti con CC, sindrome epatopolmonare o malformazioni artero-venose polmonari[68].

5.1.7. Tomografia computerizzata del torace con o senza mezzo di contrasto e angiografia a sottrazione digitale

La TC può fornire informazioni importanti nei pazienti con dispnea inspiegata o IP sospetta/accertata. I segni suggestivi di IP alla TC comprendono una dilatazione delle AP, un rapporto AP/aorta >0.9 e un ingrandimento delle camere cardiache di destra[68]. La combinazione di tre parametri (diametro dell'AP ≥30 mm, spessore parietale dell'RVOT ≥6 mm e una deviazione settale ≥140° [o rapporto VD/VS ≥1]) è altamente predittiva di IP[108]. La TC toracica senza mezzo di contrasto contribuisce a determinare la causa della IP in presenza di segni caratteristici di malattia polmonare parenchimale e talvolta può essere anche suggestiva di MVOP/PCH mostrando diffuse opacità a vetro smerigliato a distribuzione centrolobulare (che possono anche essere riscontrate nella IAP), ispessimento dei setti interlobulari e linfoadenopatia[68].

L'angio-TC polmonare viene utilizzata soprattutto per rilevare segni diretti o indiretti di IPCTE, come difetti di riempimento (es. trombo aderente alla parete vascolare), reti e bande nelle AP, restringimenti/dilatazioni delle AP, perfusione a mosaico e dilatazione delle arterie bronchiali. Da sottolineare che l'accuratezza diagnostica dell'angio-TC polmonare per IPCTE è limitata (a livello del paziente, la sensibilità e la specificità sono rispettivamente del 76% e 96%)[109], ma è stata riportata una migliore resa diagnostica con l'utilizzo dei moderni sistemi di TC multidetettore di alta qualità e quando le scansioni sono state interpretate da operatori esperti[109,110]. L'angio-TC polmonare può anche essere utilizzata per rilevare altre anomalie cardiovascolari, come la presenza di shunt intracardiaci, ritorno venoso polmonare anomalo, dotto arterioso pervio e malformazioni artero-venose polmonari.

Nei pazienti che presentano un quadro clinico di EP acuta, la TC del torace può essere utile nell'evidenziare segni di IPCTE non rilevati in precedenza, come la presenza dei sopramenzionati segni di IPCTE e di ipertrofia VD indicativa di uno stato di cronicità[111,112]. L'individuazione dell'EP "acuta su cronica" è importante, in quanto può influenzare la gestione dei pazienti con presunta EP acuta.

L'angio-TC a doppia energia (DECT) e la mappatura per sottrazione dello iodio possono fornire ulteriori informazioni diagnostiche creando mappe di iodio[113] che riflettono la perfusione polmonare, aumentando così l'accuratezza diagnostica per IPCTE[114]. Resta tuttavia da definire il valore diagnostico della DECT nel work-up dei pazienti con IP, anche se tale metodica viene sempre più spesso utilizzata.

L'angiografia a sottrazione digitale viene utilizzata principalmente per confermare la diagnosi di IPCTE e per valutare le opzioni di trattamento (cioè l'operabilità o l'accessibilità in caso di BPA). La maggior parte dei centri utilizza sistemi convenzionali di angiografia a sottrazione digitale bi- o triplanari. Tuttavia, l'imaging con TC con arco a C può fornire una risoluzione spaziale più elevata, identificando teoricamente un maggior numero di vasi target per la BPA e fornendo una guida alla procedura[115,116].

Tabella 10. Ulteriori segni ecocardiografici suggestivi di ipertensione polmonare[a].

A: Ventricoli	B: Arteria polmonare	C: VCI e AD
Rapporto VD/VS del diametro basale o dell'area >1.0	AT RVOT <105 ms e/o "notch" mesosistolico	Diametro della VCI >21 mm con ipocollassabilità in inspirazione (<50% in inspirazione profonda o <20% in inspirazione normale)
Appiattimento del setto interventricolare (LVEI >1.1 in sistole e/o diastole)	Velocità di rigurgito protodiastolico polmonare >2.2 m/s	Area AD (telesistole) >18 cm^2
Rapporto TAPSE/PAPs <0.55 mm/mmHg	Diametro AP > diametro radice aortica Diametro AP >25 mm	

AD, atrio destro; AP, arteria polmonare; AT RVOT, tempo di accelerazione del tratto di efflusso del ventricolo destro; IP, ipertensione polmonare; LVEI, indice di eccentricità del ventricolo sinistro; PAPs, pressione arteriosa polmonare sistolica; TAPSE, escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidale; TRV, velocità di rigurgito tricuspidale; VCI, vena cava inferiore; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.
[a]Segni che contribuiscono a valutare la probabilità di IP oltre alla TRV (vedi Figura 5). Per la variazione di livello di probabilità ecocardiografica di IP devono necessariamente essere presenti segni riconducibili ad almeno due categorie differenti (A/B/C).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

5.1.8. Risonanza magnetica cardiaca

La RMC permette una valutazione accurata e riproducibile delle dimensioni, della morfologia e della funzione atriale e ventricolare. Ulteriori informazioni sullo strain del VD/VS possono essere ottenute usando tecniche di "tagging" o di ricostruzione "post-processing". Inoltre, la RMC può essere utilizzata per misurare il flusso ematico nelle AP, nell'aorta e nella vena cava, consentendo di quantificare la gittata sistolica (SV), lo shunt intracardiaco e il flusso retrogrado. Combinando l'angio-risonanza con mezzo di contrasto e l'imaging di perfusione polmonare con l'imaging della captazione tardiva di gadolinio è possibile ottenere un quadro completo del cuore e della struttura vascolare polmonare (vedi Tabella S2 del materiale supplementare per gli indici di RMC e i valori normali). Una limitazione della metodica risiede nel fatto che non esiste un metodo predefinito per stimare la PAP. Tale tecnica è dotata di sensibilità nel rilevare i primi segni di IP e nel diagnosticare la CC[117], ma gli elevati costi e la limitata disponibilità ne precludono l'utilizzo nella diagnosi precoce di IAP.

5.1.9. Test ematici e immunologici

La valutazione iniziale dei pazienti con IP/IAP di nuova diagnosi ha lo scopo di identificare le comorbilità e le possibili cause o complicanze della IP. I test di laboratorio che devono essere effettuati al momento della diagnosi di IP comprendono: emocromo (inclusa l'emoglobina [Hb]), elettroliti sierici (sodio, potassio), funzionalità renale (creatinina, velocità di filtrazione glomerulare stimata e urea), acido urico, parametri epatici (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi e fosfatasi alcalina, gamma-glutamil transpeptidasi, bilirubina), sideremia (ferro sierico, saturazione della transferrina e ferritina) e BNP o NT-proBNP. Inoltre, gli esami sierologici devono prevedere il test per epatite virale e HIV. Si raccomanda di eseguire i routinari test laboratoristici immunologici, compresi i test di screening per anticorpi antinucleo, anticorpi anticentromero e anti-Ro. Nei pazienti con IPCTE è raccomandato lo screening per i biomarker della sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Un ulteriore screening per valutare la presenza di trombofilia non è solitamente raccomandato, a meno che l'esito comporti variazioni nella gestione terapeutica[118]. L'IAP e altre forme di IP

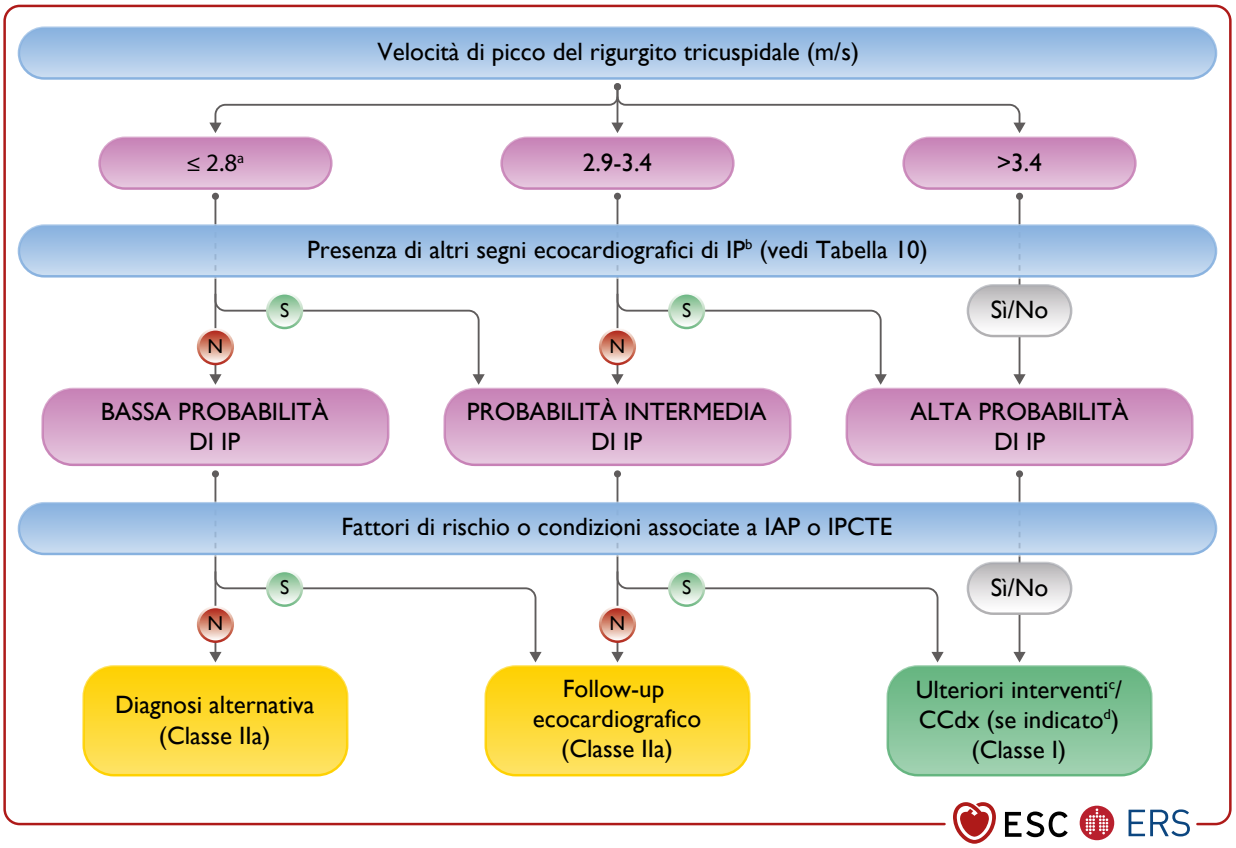

Figura 5. Probabilità ecocardiografica di ipertensione polmonare e raccomandazioni per ulteriori valutazioni.
CCdx, cateterismo cardiaco destro; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; LHD, malattia del cuore sinistro; N, no; S, si; TRV, velocità di rigurgito tricuspidale.
[a]Oppure non misurabile. Il valore soglia di 2.8 m/s per la TRV non è stato modificato secondo la definizione emodinamica aggiornata di IP.
[b]Per la variazione di livello di probabilità ecocardiografica di IP devono necessariamente essere presenti segni riconducibili ad almeno due categorie differenti (A/B/C) della Tabella 10.
[c]Può essere necessario eseguire ulteriori test (es. di imaging, CPET).
[d]Il CCdx deve essere eseguito quando si ritenga che possa fornire utili informazioni o che possa influenzare le scelte terapeutiche (es. in caso di sospetta IAP o IPCTE) ma può non essere indicato nei pazienti senza fattori di rischio o condizioni associate per IAP o IPCTE (es. in caso di IP lieve o di LHD o patologia polmonare predominante).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

severa possono essere associate a patologie tiroidee e, quindi, lo screening di laboratorio deve comprendere almeno la determinazione dei valori dell'ormone tireotropo.

5.1.10. Ecografia addominale

Un esame ecografico addominale deve essere parte integrante del work-up diagnostico completo dei pazienti con IP di nuova diagnosi, in particolare in caso di sospetta epatopatia. Uno dei principali obiettivi è quello di ricercare l'eventuale presenza di epatopatie e/o ipertensione portale o shunt porto-cavale (malformazione di Abernethy). Durante il decorso della malattia, i pazienti con IP possono sviluppare disfunzione d'organo secondaria che colpisce prevalentemente il fegato e i reni[119]. In questi pazienti, l'ecografia addominale consente di eseguire una diagnosi differenziale e di valutare l'entità del danno d'organo.

5.1.11. Test da sforzo cardiopolmonare

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) è uno strumento utile per valutare i meccanismi fisiopatologici sottostanti che portano all'intolleranza all'esercizio. I pazienti con IAP mostrano un pattern tipico, con una ridotta pressione parziale di anidride carbonica a fine espirazione ($P_{ET}CO_2$), un elevato equivalente ventilatorio per anidride carbonica (VE/VCO_2), un ridotto polso di ossigeno (VO_2/HR) e un ridotto consumo di ossigeno di picco (VO_2)[120]. Tali rilievi devono indurre a prendere in considerazione un'eventuale patologia vascolare polmonare. Nei pazienti con LHD o BPCO, tale pattern può essere indicativo di un'ulteriore limitazione vascolare polmonare[121,122]. Nei pazienti a rischio di IAP, come quelli affetti da SSc, il riscontro di un normale VO_2 di picco sembra escludere la diagnosi di IAP[123].

5.1.12. Cateterismo cardiaco destro, vasoreattività, esercizio fisico e carico di liquidi

5.1.12.1. Cateterismo cardiaco destro

Il CCdx rappresenta il "gold standard" per la diagnosi e la classificazione della IP e deve essere eseguito presso centri esperti applicando una metodologia meticolosa e seguendo protocolli standardizzati. Oltre alla diagnosi e alla classificazione della IP, le indicazioni cliniche comprendono la valutazione emodinamica dei candidati a trapianto cardiaco o polmonare[124] e la valutazione di shunt cardiaci congeniti. L'interpretazione dei parametri emodinamici utilizzando un metodo invasivo deve essere effettuata nel contesto del quadro clinico e di altre indagini diagnostiche. Il CCdx è una procedura caratterizzata da un ridotto tasso di eventi avversi gravi (1.1%) e da una ridotta mortalità (0.055%) se viene eseguita in centri dedicati alla IP[125]. La presenza di trombi o tumori noti in VD o AD, il recente impianto di pacemaker (< 1 mese) una protesi valvolare meccanica nella cavità destra, l'impianto di TriClip e un'infezione acuta costituiscono tutte controindicazioni al CCdx e il rapporto rischio/beneficio deve essere valutato individualmente prima di ogni esame e deve essere discusso con il paziente. La complicanza più temibile del CCdx consiste nella perforazione dell'AP.

È di estrema importanza procedere ad un'adeguata preparazione del paziente da sottoporre a CCdx. Le condizioni mediche preesistenti devono essere controllate in maniera ottimale

Tabella 11. Misurazioni emodinamiche che possono essere ottenute mediante cateterismo cardiaco destro

Variabili misurate	Valori normali
Pressione atriale destra (PAD) media	2-6 mmHg
Pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs)	15-30 mmHg
Pressione arteriosa polmonare diastolica (PAPd)	4-12 mmHg
Pressione arteriosa polmonare media (PAPm)	8-20 mmHg
Pressione di incuneamento capillare polmonare (PAWP)	≤15 mmHg
Portata cardiaca (PC)	4-8 l/min
Saturazione venosa mista di ossigeno (SvO_2)[a]	65-80%
Saturazione arteriosa di ossigeno (SaO_2)	95-100%
Pressione arteriosa sistemica	120/80 mmHg
Parametri calcolati	
Resistenze vascolari polmonari (RVP)[b]	0.3-2.0 UW
Resistenze vascolari polmonari indicizzate (RVPI)	3-3.5 UW*m^2
Resistenze polmonari totali (RPT)[c]	<3 UW
Indice cardiaco (IC)	2.5-4.0 l/min/m^2
Gittata sistolica (SV)	60-100 ml
Gittata sistolica indicizzata (SVI)	33-47 ml/m^2
Compliance dell'arteria polmonare (PAC)[d]	>2.3 ml/mmHg

UW, unità Wood.
[a]Determinata su un campione di sangue prelevato dall'arteria polmonare; in caso di SvO_2 >75% si raccomanda di misurare l'ossimetria dei compartimenti per escludere la presenza di uno shunt intracardiaco.
[b]RVP (PAPm – PAWP)/PC.
[c]RPT, PAPm/PC.
[d]PAC, SV/(PAPs – PAPd).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

al momento dell'esame (in particolare la pressione arteriosa e la volumetria). In posizione supina, il livello medio-toracico è raccomandato come livello zero di riferimento, che nella maggior parte dei pazienti si colloca all'altezza dell'atrio sinistro[126].

Per una valutazione completa dell'emodinamica cardiopolmonare devono essere misurate o calcolate tutte le variabili elencate nella Tabella 11, evitando valutazioni incomplete in quanto possono portare a diagnosi errate e determinando almeno la saturazione venosa mista di ossigeno (SvO_2) e la saturazione arteriosa di ossigeno (SaO_2). Nei pazienti con SvO_2 >75% o con sospetto shunt sinistro-destro deve essere eseguita una valutazione sequenziale della saturazione di ossigeno. La PC deve essere valutata utilizzando il metodo Fick diretto o della termodiluizione (valori medi di almeno tre misurazioni). Il metodo di Fick indiretto è considerato meno affidabile rispetto a quello della termodiluizione[127], ma quest'ultimo non deve essere utilizzato in presenza di shunt. In ciascun paziente devono essere calcolate le RVP ([PAPm–PAWP]/PC). Tutte le misurazioni pressorie, inclusa la PAWP, devono essere eseguite a fine espirazione (evitando l'apnea). Nei pazienti con marcate variazioni della pressione intratoracica durante il ciclo respiratorio (cioè con BPCO, obesità o durante esercizio fisico) è opportuno fare una media di almeno tre o quattro cicli respiratori. Se non è possibile ottenere una curva della PAWP affidabile, o se i valori di PAWP non sono plausibili, deve essere presa in considerazione la misurazione aggiuntiva della pressione telediastolica del VS per evitare errori di classificazione. I valori di saturazione ottenuti con il catetere in posizione di incuneamento possono fornire una valutazione accurata della PAWP[128].

5.1.12.2. Test di vasoreattività

Il test acuto di vasoreattività polmonare ha lo scopo di identificare i pazienti responsivi che potrebbero beneficiare del trattamento con calcio-antagonisti (CCB) ad alte dosi ed è raccomandato unicamente nei pazienti affetti da I/H/D-IAP. Gli agenti raccomandati per l'esecuzione del test sono l'ossido nitrico[129] e l'iloprost[130,131], entrambi per via inalatoria (Tabella 12) o, in alternativa, ci sono altrettanti dati a supporto dell'utilizzo dell'epoprostenolo per via endovenosa (e.v.), ma in ragione della necessità di dosi incrementali e di misurazioni ripetute, il test richiede molto più tempo ed è quindi meno fattibile[129]. L'adenosina e.v. non è più raccomandata a causa di frequenti effetti indesiderati[132]. Una risposta al test acuto di vasoreattività è definita positiva se si riscontra una riduzione della PAPm ≥10 mmHg, che raggiunge un valore assoluto ≤40 mmHg, associata all'incremento o all'assenza di variazione della PC[129]. Nei pazienti con IP-LHD, il test di vasoreattività è limitato ad individuare i pazienti candidabili a trapianto cardiaco (vedi Sezione 8.1), mentre nei pazienti con IP nel contesto delle CC con shunt sistemico-polmonare iniziale può essere eseguito per valutare la possibilità di chiusura del difetto (vedi Sezione 7.5)[101].

5.1.12.3. Cateterismo cardiaco destro da sforzo

Il cateterismo cardiaco destro rappresenta il "gold standard" per valutare l'emodinamica cardiopolmonare durante esercizio fisico e per definire la IP da sforzo[133]. Il motivo principale per eseguire il CCdx da sforzo consiste nel valutare i pazienti con dispnea inspiegata e normale emodinamica a riposo al fine di identificare la presenza di malattia vascolare polmonare precoce o di disfunzione cardiaca sinistra. Inoltre, l'emodinamica da sforzo può fornire importanti informazioni prognostiche e funzionali nei pazienti a rischio di IAP e IPCTE[22,134,135]. Per massimizzare la quantità di informazioni, il CCdx da sforzo può essere eseguito in combinazione con il CPET. Sulla base dei dati disponibili e dell'esperienza acquisita, il CCdx da sforzo non è associato a un rischio aggiuntivo di complicanze rispetto al CCdx a riposo e al CPET[133].

Il test da sforzo con un protocollo incrementale (a step o a rampa) con misurazioni emodinamiche ripetute fornisce il maggior numero di informazioni cliniche sulla circolazione polmonare. Le variabili emodinamiche basilari che devono essere misurate ad ogni livello di esercizio comprendono la PAPm, la PAPs, la PAP diastolica (PAPd), la PAWP, la PC, la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistemica. Inoltre, la PAD, la SvO_2 e la SaO_2 devono essere misurati almeno a riposo e al picco di esercizio. Le resistenze polmonari totali, le RVP e l'indice cardiaco devono essere calcolati ad ogni livello di esercizio, così come la differenza artero-venosa di ossigeno al picco di esercizio. Devono essere calcolati anche i valori di PAPm/PC e PAWP/PC slope[136,137]. Nei pazienti con malattia vascolare polmonare precoce, le RVP possono risultare normali o lievemente elevate a riposo, ma possono subire variazioni durante l'esercizio con un rapido incremento della PAPm, espresso da valori di PAPm/PC slope >3 mmHg/l/min, mentre il PAWP/PC slope resta solitamente al di sotto dei 2 mmHg/l/min. I pazienti con disfunzione cardiaca sinistra, come quelli con HFpEF[23] e/o insufficienza mitralica dinamica[138], e normali valori di PAWP a riposo mostrano generalmente un rapido incremento della PAPm e della PAWP (PAPm/PC, PAWP/PC slope) durante esercizio.

Secondo studi recenti, valori di PAWP/PC slope >2 mmHg/l/min possono verosimilmente contribuire a rilevare un anomalo incremento della PAWP e, quindi, una ridotta capacità di esercizio, specialmente nei pazienti con PAWP 12-15 mmHg a riposo[23,24,139]. Per la diagnosi di HFpEF è stato raccomandato un cut-off di PAWP >25 mmHg durante esercizio in posizione supina[16]. Nei pazienti con patologie polmonari, l'aumento della pressione intratoracica può concorrere all'elevazione

Tabella 12. Via di somministrazione, emivita, dosaggio e durata della somministrazione degli agenti raccomandati per il test di vasoreattività nell'ipertensione arteriosa polmonare.

Agente	Via	Emivita	Dosaggio	Durata
Ossido nitrico[129]	Inalatoria	15-30 s	10-20 ppm	5-10 min[a]
Iloprost[130,131]	Inalatoria	30 min	5-10 μg[b]	10-15 min[c]
Epoprostenolo[129]	Endovenosa	3 min	2-12 ng/kg/min	10 min[d]

[a]In singolo step nel range del dosaggio.
[b]Inspirato attraverso la bocca.
[c]In singolo step regolando il tempo per l'effetto pieno.
[d]Incrementi della velocità di infusione di 2 ng/kg/min per 10 min ad ogni step.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

della PAPm, ancor più durante esercizio fisico e rilevabile da un concomitante aumento della PAD[140]. Alcune caratteristiche emodinamiche durante esercizio fisico sono correlate all'età, con i soggetti anziani sani che presentano valori di PAPm/PC e PAWP/PC slope più elevati rispetto ai soggetti giovani sani[9,141].

5.1.12.4. Carico di liquidi

Il carico di liquidi può slatentizzare una disfunzione diastolica del VS nei pazienti con PAWP ≤15 mmHg ma con un fenotipo clinico indicativo di LHD. La maggior parte dei dati disponibili deriva da studi volti ad indentificare la presenza di HFpEF (sulla base di un aumento della PAWP) piuttosto che di IP del gruppo 2 (sulla base di un aumento della PAP; vedi Sezione 8.1).

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il cateterismo cardiaco destro e il test di vasoreattività

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Cateterismo cardiaco destro		
Il CCdx è raccomandato per confermare la diagnosi di IP (in particolare di IAP e IPCTE) e per supportare le decisioni terapeutiche[25,26].	I	B
Nei pazienti con IP sospetta o accertata si raccomanda di eseguire il CCdx presso centri esperti[125].	I	C
Si raccomanda che il CCdx comprenda la misurazione di un set completo di parametri emodinamici e che sia eseguito secondo protocolli standardizzati[25,26,145].	I	C
Test di vasoreattività		
Il test di vasoreattività è raccomandato nei pazienti con IAP idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci per individuare coloro che possono essere trattati con calcio-antagonisti ad alte dosi[129,146].	I	B
Si raccomanda di eseguire il CCdx presso centri di riferimento per la IP.	I	C
Si raccomanda di considerare positiva una risposta al test di vasoreattività in presenza di una riduzione della PAPm ≥10 mmHg che raggiunge un valore assoluto ≤40 mmHg associata ad incremento o ad assenza di variazione della portata cardiaca[c129].	I	C
Si raccomanda di eseguire il test di vasoreattività utilizzando l'ossido nitrico per via inalatoria, l'iloprost per via inalatoria o l'epoprostenolo per via endovenosa[129-132].	I	C
Il test di vasoreattività finalizzato ad identificare i pazienti che possono essere trattati con calcio-antagonisti non è raccomandato nei pazienti con IAP che non sia idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci e in quelli con IP del gruppo 2, 3, 4 e 5[124,129].	III	C

CCdx, cateterismo cardiaco destro; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; PAPm, pressione arteriosa polmonare media.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Il test deve essere eseguito anche nei pazienti con PAPm ≤40 mmHg al basale nei quali vanno applicati gli stessi criteri di risposta.

In linea generale si ritiene che un'infusione rapida (in 5-10 min) di 500 ml (7-10 ml/kg) di soluzione salina è sufficiente a rilevare un aumento anormale della PAWP a valori ≥18 mmHg (indicativo di HFpEF)[142], anche se sono necessari studi per la validazione e la valutazione a lungo termine di questi dati[143]. Esistono solo dati limitati sulla risposta emodinamica al carico di fluidi nei pazienti con IAP. Alcuni dati recenti indicano che il sollevamento passivo delle gambe durante CCdx può anche contribuire a slatentizzare l'HFpEF occulto[144].

5.1.13. Test e counseling genetico

Nella H-IAP, I-IAP, MVOP/PCH e IAP associata all'assunzione di farmaci anoressizzanti sono state identificate mutazioni genetiche correlate allo sviluppo di IAP (Tabella 13)[148]. Le raccomandazioni per lo screening riportate qui di seguito riguardano specificatamente i pazienti con una diagnosi a priori di IAP e non si riferiscono alle popolazioni "a rischio" sottoposte a screening per IAP (vedi Sezione 5.3). Tutti i pazienti affetti da tali condizioni devono essere informati della possibilità di una patologia genetica e che i loro familiari possono essere portatori di una mutazione associata ad un aumentato rischio di IAP, tale da giustificare la necessità di uno screening e di una diagnosi precoce[33,148]. Anche se non viene eseguito il test genetico, i familiari devono essere a conoscenza di quali siano i primi segni e sintomi in maniera tale da giungere tempestivamente ad una diagnosi appropriata[148].

Prima di eseguire il test genetico è necessario che gli operatori o i medici genetisti esperti di IAP offrano un counseling genetico allo scopo di discutere gli aspetti complessi relativi alla penetranza, ai familiari geneticamente a rischio, alla riproduzione, alla differenziazione genetica e alle questioni psicosociali. Un accurato counseling genetico con consulenti o medici genetisti è fondamentale prima di eseguire un test genetico nei familiari asintomatici[148].

In caso di mutazione familiare nota, quando un familiare non affetto risulta negativo al test genetico per la ricerca della relativa mutazione, il suo rischio di IAP è analogo a quello della popolazione generale[148].

Molte delle mutazioni meno comuni possono teoricamente comportare una serie di caratteristiche sindromiche, riassunte nella Tabella 13 insieme alla specifica storia clinica, gli esami e gli accertamenti da eseguire. In particolare, i medici devono eseguire un'anamnesi ed esami approfonditi, in quanto la diagnosi di IAP sindromica può sfuggire se non vengono intraprese le opportune indagini. Ad esempio, in uno dei più ampi studi realizzati fino ad oggi, le mutazioni nei geni *TBX4*, *ALK1* e *ENG* sono risultate tra le prime sei mutazioni di più frequente riscontro negli adulti con precedente diagnosi di I-IAP[149]. Queste osservazioni sono state confermate ed ampliate in consorzi internazionali in 4241 pazienti con IAP[150]. È evidente quindi che tali sindromi presentano sia un'eterogeneità fenotipica sia caratteristiche diagnostiche che possono non essere rilevate. Con l'accrescersi del numero di geni associati alla IAP che vengono identificati, sarà sempre più difficile poter eseguire il test genetico per ricercarne la presenza in ciascun paziente. Grazie alle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione sono stati sviluppati dei pannelli di geni che consentono la ricerca simultanea di multipli geni[151], ma al momento del test è importante verificare la lista dei geni inclusi in ciascun pannello, in quanto questa può modificarsi nel tempo con il progredire delle scoperte genetiche.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Tabella 13. Caratteristiche fenotipiche associate all'ipertensione arteriosa polmonare da mutazione genetica.

Gene	Associazione fenotipica dell'ipertensione polmonare	Meccanismo molecolare putativo	Pattern ereditario	Potenziali caratteristiche distintive cliniche e strumentali	Indagini	Popolazione	Ref.
BMPR2	IAP ereditaria e idiopatica	Aploinsufficienza	Autosomico dominante	Non sono riportate caratteristiche specifiche o diagnostiche cliniche	Non sono riportate indagini discriminatorie	Pediatrica e adulta	152
ATP13A3		Non noto	Autosomico dominante			Adulta	149
AQP1		Non noto	Autosomico dominante			Adulta	149
ABCC8		Aploinsufficienza	Autosomico dominante			Adulta	153
KCNK3		Aploinsufficienza	Autosomico dominante			Adulta	154
SMAD9		Aploinsufficienza	Autosomico dominante			Adulta	155
Sox17	IAP ereditaria e idiopatica Cardiopatia congenita	Non noto	Autosomico dominante			Pediatrica e adulta	149
CAV1	IAP ereditaria e idiopatica Lipodistrofia	Gain of function: dominante negativo	Autosomico dominante	Perdita di tessuto adiposo sottocutaneo	Livelli di trigliceridi e leptina a digiuno	Pediatrica e adulta	156
TBX4	IAP ereditaria e idiopatica Sindrome coxo-podo-patellare (displasia ischiopatellare) Malattia polmonare parenchimale Displasia broncopolmonare Ipertensione polmonare persistente del neonato	Non noto	Autosomico dominante	Aplasia della rotula Anomalie scheletriche, in particolare di pelvi, ginocchia e piedi	Rx scheletro: pelvi, ginocchia e piedi TC del torace: malattia polmonare parenchimale diffusa	Pediatrica e (meno frequentemente) adulta	149,157
EIF2AK4	Malattia polmonare veno-occlusiva/ emangiomatosi capillare polmonare	Loss of function	Autosomico recessivo	Ippocratismo digitale	Ridotta DLCO TC del torace: ispessimento dei setti interlobulari e linfoadenopatia mediastinica e opacità a vetro smerigliato a distribuzione centrolobulare	Adulta	158
KDR	IAP ereditaria e idiopatica	Loss of function	Autosomico dominante	Non sono riportate caratteristiche specifiche o diagnostiche cliniche	Possibile riduzione della DLCO	Adulta ad esordio tardivo	159
ENG	IAP ereditaria e idiopatica Teleangectasia emorragica ereditaria	Non noto	Autosomico dominante	Teleangectasia Formazione anomala di vasi sanguigni Malformazioni artero-venose viscerali Diatesi emorragica	Anemia sideropenica Presenza all'imaging di malformazioni artero-venose polmonari, epatiche, cerebrali o spinali Valutazione endoscopica invasiva della teleangectasia gastrointestinale	Adulta e pediatrica	160
ACVRL1		Aploinsufficienza	Autosomico dominante			Adulta e pediatrica	160
GDF2		Aploinsufficienza	Autosomico dominante			Adulta e pediatrica	149

DLCO, capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; TC, tomografia computerizzata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

5.2. Algoritmo diagnostico

Nei pazienti con dispnea non spiegata o segni/sintomi suggestivi di IP, ai fini della diagnosi deve essere adottato un approccio pragmatico multi-step illustrato in dettaglio nella Figura 6 e nella Tabella 14. L'algoritmo diagnostico non comprende lo screening di specifici gruppi a rischio di IP.

5.2.1 Step 1 (sospetto)

Il più delle volte, i pazienti con IP vengono visitati da medici di prima linea, soprattutto medici di medicina generale, per sintomi aspecifici. La valutazione iniziale deve prevedere l'anamnesi medica completa (inclusa quella familiare), un accurato esame obiettivo (comprensivo di misurazione della

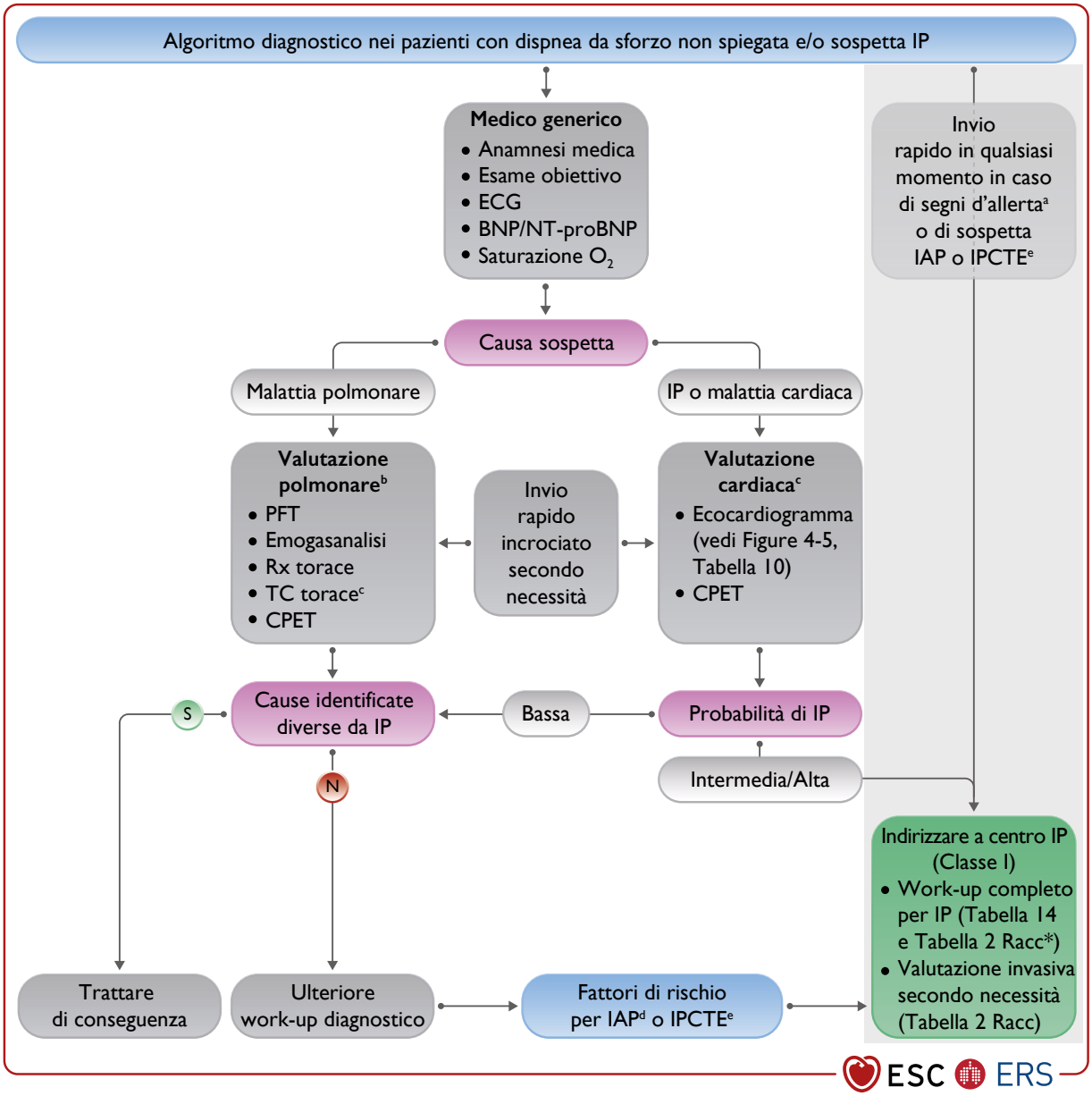

Figura 6. Algoritmo diagnostico per i pazienti con dispnea non spiegata e/o sospetta ipertensione polmonare.
BNP, peptide natriuretico di tipo B; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; ECG, elettrocardiogramma; EP, embolia polmonare; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; N, no; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PFT, test di funzionalità polmonare; Racc, raccomandazione; S, sì; TC, tomografia computerizzata.
[a]I segni d'allerta comprendono: rapida progressione dei sintomi, capacità di esercizio marcatamente ridotta, pre-sincope o sincope dopo sforzo lieve, segni di scompenso cardiaco destro.
[b]Valutazione polmonare e cardiaca specialistica in base alla pratica locale.
[c]Come da indicazioni; in caso di sospetta IP si raccomanda di eseguire un'angio-TC polmonare.
[d]Comprendono malattie del tessuto connettivo (in particolare la sclerosi sistemica), ipertensione portale, infezione da HIV, storia familiare di IAP.
[e]Storia di EP, dispositivi intravascolari permanenti, malattie infiammatorie intestinali, trombocitemia essenziale, splenectomia, terapia sostitutiva tiroidea ad alte dosi e tumori maligni.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Tabella 14. Peculiari caratteristiche diagnostiche nei pazienti con differenti forme di ipertensione polmonare.

Strumento diagnostico	Caratteristiche/ rilievi peculiari	Gruppo 1 (IAP)	Gruppo 2 (IP associata a malattie del cuore sinistro)	Gruppo 3 (IP associata a malattia polmonare)	Gruppo 4 (IP associata ad ostruzione dell'arteria polmonare)
5.1.1 Presentazione clinica	Caratteristiche cliniche	In linea teorica colpisce più frequentemente i pazienti di sesso femminile di età variabile, ma tendenzialmente più giovani[a 161]. La presentazione clinica dipende dalle condizioni associate e dal fenotipo Vedi Sezione 5.1.1	Per la maggior parte pazienti anziani, prevalentemente di sesso femminile in caso di HFpEF[161]. Rilievi anamnestici e clinici suggestivi di LHD	Per la maggior parte pazienti anziani, prevalentemente di sesso maschile[161]. Rilievi anamnestici e clinici suggestivi di malattia polmonare. È frequente il riscontro di storia di fumo di tabacco	Colpisce pazienti di entrambi i sessi di età variabile, ma tendenzialmente più anziani. Storia di TEV (può svilupparsi IPCTE anche in assenza di storia di TEV). Fattori di rischio per IPCTE Vedi Sezione 10.1
	Necessità di ossigenoterapia per ipossiemia	Infrequente, ad eccezione delle condizioni con ridotta DLCO o shunt destro-sinistro	Infrequente	Frequente, spesso ipossiemia profonda nella IP severa	Infrequente; frequente nei casi severi di ostruzione dell'AP prevalentemente a livello distale
5.1.3 Radiografia del torace		↑ Dimensioni AD/VD/AP Vasi periferici con aspetto "ad albero potato"	↑ Dimensioni AS/VS Cardiomegalia Segni occasionali di congestione (edema interstiziale/strie di Kerley, edema alveolare, versamento pleurico)	Segni di malattia polmonare parenchimale	↑ Dimensioni AD/VD/AP ↓ Numero e dimensioni dei vasi periferici Segni occasionali di infarto polmonare
5.1.4 PFT ed emogasanalisi	Spirometria/PFT alterati	Normali o lievemente alterati	Normali o lievemente alterati	Alterati a causa della sottostante malattia polmonare	Normali o lievemente alterati
	DLCO	Normale o lievemente o moderatamente ridotta (ridotta DLCO in IAP-SSc, MVOP e alcuni fenotipi di I-IAP)	Normale o lievemente o moderatamente ridotta, soprattutto nell'HFpEF	Spesso molto ridotta (<45% del predetto)	Normale o lievemente o moderatamente ridotta
	Emogasanalisi PaO_2 $PaCO_2$	 Normale o ridotta Ridotta	 Normale o ridotta Generalmente normale	 Ridotta Ridotta, normale o aumentata	 Normale o ridotta Normale o ridotta
5.1.5 Ecocardiografia		Segni di IP (elevata PAPs, dilatazione AD/VD) Possono essere presenti difetti cardiaci congeniti Vedi Sezione 5.1.5	Segni di LHD (HFrEF, HFpEF, valvulopatia) e IP (elevata PAPs, dilatazione AD/VD) Vedi Sezione 8	Segni di IP (elevata PAPs, dilatazione AD/VD) Vedi Sezione 5.1.5	Segni di IP (elevata PAPs, dilatazione AD/VD) Vedi Sezione 5.1.5
5.1.6 Scintigrafia polmonare	Planare – SPECT V/Q	Normale o senza mismatch	Normale o senza mismatch	Normale o senza mismatch	Difetto di perfusione
5.1.7 TC del torace		Segni di IP o MVOP Vedi Sezione 5.1.7	Segni di LHD Edema polmonare Segni di IP	Segni di malattia polmonare parenchimale Segni di IP	Difetti di riempimento intravascolare, perfusione a mosaico, dilatazione delle arterie bronchiali Segni di IP

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Strumento diagnostico	Caratteristiche/ rilievi peculiari	Gruppo 1 (IAP)	Gruppo 2 (IP associata a malattie del cuore sinistro)	Gruppo 3 (IP associata a malattia polmonare)	Gruppo 4 (IP associata ad ostruzione dell'arteria polmonare)
5.1.11 Test da sforzo cardiopolmonare		VE/VCO_2 slope elevato Bassa $P_{ET}CO_2$, in riduzione durante esercizio No EOV	VE/VCO_2 slope lievemente elevato Normale $P_{ET}CO_2$, in aumento durante esercizio EOV	VE/VCO_2 slope lievemente elevato Normale $P_{ET}CO_2$, in aumento durante esercizio	VE/VCO_2 slope elevato Bassa $P_{ET}CO_2$, in riduzione durante esercizio No EOV
5.1.12 Cateterismo cardiaco destro		IP pre-capillare	IP post-capillare	IP pre-capillare	IP pre- (o post-) capillare

AD, atrio destro; AP, arteria polmonare; AS, atrio sinistro; DLCO, capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio; EOV, ventilazione oscillatoria da sforzo; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; I-IAP, ipertensione arteriosa polmonare idiopatica; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; LHD, malattia del cuore sinistro; MVOP, malattia veno-occlusiva polmonare; $PaCO_2$, pressione parziale dell'anidride carbonica nel sangue arterioso; PaO_2, pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso; PAPs, pressione arteriosa polmonare sistolica; $P_{ET}CO_2$, pressione parziale di anidride carbonica a fine espirazione; PFT, test di funzionalità polmonare; SPECT V/Q, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo ventilo-perfusoria; SSc, sclerosi sistemica; TC, tomografia computerizzata; TEV, tromboembolismo venoso; VD, ventricolo destro; VE/VCO_2, equivalente ventilatorio per anidride carbonica; VS, ventricolo sinistro.
↑, aumento; ↓, riduzione.
[a]Può comunque colpire soggetti di qualsiasi età e sesso; la diagnosi non deve essere ritardata nei soggetti di sesso maschile.

pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e pulsossimetria), un prelievo ematico per la determinazione dei livelli di BNP/NT-proBNP e un ECG a riposo. Questo primo step può portare a sospettare un disturbo cardiaco o respiratorio responsabile della sintomatologia.

5.2.2. Step 2 (diagnosi)

Il secondo step prevede l'esecuzione dei classici test non invasivi per la valutazione della funzione cardiaca e polmonare, tra i quali l'ecocardiografia ha un ruolo importante nell'algoritmo diagnostico (Figura 6), in quanto consente di definire il livello di probabilità di IP, indipendentemente dalla causa sottostante, e di identificare anche la presenza di altri disturbi cardiaci. Sulla base di questa valutazione iniziale, la gestione del paziente dipenderà dal fatto se siano state identificate cause diverse dalla IP e/o una bassa probabilità di IP.

5.2.3. Step 3 (conferma)

I pazienti devono essere indirizzati a un centro di riferimento per la IP per ulteriori accertamenti nei seguenti casi: (1) quando viene stabilita una probabilità intermedia/alta di IP; (2) in presenza di fattori di rischio per IAP o di storia di EP. Deve essere eseguito un work-up completo ai fini di una diagnosi differenziale e dell'identificazione della causa di IP sulla base dell'attuale classificazione clinica. Il centro dedicato alla IP è responsabile dell'esecuzione di una valutazione invasiva in base allo scenario clinico.

Occorre prestare attenzione a riconoscere in qualsiasi momento i segnali di allarme, quali una rapida progressione dei sintomi o sintomi severi (CF-OMS III/IV), segni clinici di scompenso VD, sincope, segni di ridotta PC, aritmie scarsamente tollerate, compromissione o deterioramento emodinamico (ipotensione, tachicardia), in quanto sono associati ad un outcome avverso e richiedono un intervento immediato. In questi casi, il paziente deve essere ricoverato in una struttura ospedaliera nei pressi del centro IP per l'iniziale work-up. La presenza di disfunzione VD all'ecocardiografia, di elevati livelli dei biomarker cardiaci e/o di instabilità emodinamica richiede l'invio del paziente ad un centro di riferimento per la IP ai fini di una valutazione immediata.

Tale procedimento diagnostico sottolinea l'importanza di un sufficiente grado di consapevolezza e di una collaborazione tra i medici di prima linea, gli specialisti ed i centri per la IP che, se efficace e rapida, consente una diagnosi e una gestione precoce con conseguente miglioramento dell'outcome.

Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la strategia diagnostica

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Ecocardiografia		
L'ecocardiografia è raccomandata quale esame diagnostico non invasivo di prima scelta nei pazienti con sospetta IP[82,84,91].	I	B
Si raccomanda di attribuire la probabilità ecocardiografica di IP sulla base della presenza di valori alterati di TRV e di altri segni ecocardiografici suggestivi di IP (vedi Tabella 10)[91,92,162].	I	B
Si raccomanda di mantenere l'attuale valore soglia di TRV (>2.8 m/s) per determinare la probabilità ecocardiografica di IP secondo la definizione emodinamica aggiornata[88].	I	C
In base alla probabilità ecocardiografica di IP deve essere preso in considerazione di eseguire ulteriori test a seconda del contesto clinico (sintomi e fattori di rischio o condizioni associate a IAP/IPCTE)[92].	IIa	B
Nei pazienti sintomatici con probabilità ecocardiografica intermedia di IP può essere preso in considerazione il CPET per definire meglio la probabilità di IP[123,163].	IIb	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Imaging		
La scintigrafia polmonare perfusionale/ventilatoria è raccomandata nei pazienti con IP inspiegata per escludere la presenza di IPCTE[105].	I	C
L'angio-TC polmonare è raccomandata nel work-up dei pazienti con sospetta IPCTE[104].	I	C
Gli esami biochimici, ematici e immunologici di routine, nonché il test per l'infezione da HIV e i test di funzionalità tiroidea sono raccomandati in tutti i pazienti con IAP per identificare le condizioni associate.	I	C
L'ecografia addominale è raccomandata per lo screening dell'ipertensione portale[164].	I	C
La TC del torace deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti con IP.	IIa	C
L'angiografia a sottrazione digitale deve essere presa in considerazione nel work-up dei pazienti con IPCTE.	IIa	C
Altri test diagnostici		
I test di funzionalità polmonare con DLCO sono raccomandati nella valutazione iniziale dei pazienti con IP[78].	I	C
La biopsia polmonare a cielo aperto o toracoscopica non è raccomandata nei pazienti con IAP.	III	C

CPET, test da sforzo cardiopolmonare; DLCO, capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; TC, tomografia computerizzata; TRV, velocità di rigurgito tricuspidale.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

5.3. Screening e identificazione precoce

Nonostante l'avvento di terapie specifiche per la IAP in grado di prevenire l'aggravamento clinico[166-168] e di interventi efficaci per il trattamento dell'IPCTE, il tempo che intercorre tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi di IP è tuttora di oltre 2 anni[169,170], con la maggior parte dei pazienti in uno stadio avanzato della malattia alla presentazione. Ridurre quindi il tempo che precede la formulazione della diagnosi può tradursi in una minore incertezza emotiva dei pazienti[171] e in un minor ricorso alle risorse sanitarie, oltre a consentire di instaurare il trattamento in una fase più precoce quando le terapie possono risultare ancor più efficaci[172].

Nell'ottica di facilitare una diagnosi precoce è stato suggerito un approccio strutturato[172] che comprende: (1) lo screening dei soggetti asintomatici ad alto rischio (con elevata prevalenza o nei quali la diagnosi ha un impatto significativo sull'intervento proposto), compresi i pazienti con SSc (prevalenza: 5-19%)[173,174], i portatori di una mutazione del gene *BMPR2* (14-42%)[33], i parenti di primo grado di pazienti con H-IAP[148] e i pazienti sottoposti a valutazione per trapianto di fegato (2-9%)[175]; (2) l'identificazione precoce dei pazienti sintomatici a rischio affetti da condizioni quali ipertensione portale[176], infezione da HIV (0.5%)[177] e CTD non-SSc, nei quali i minori tassi di prevalenza non giustificano l'esecuzione dello screening in assenza di sintomi; e (3) l'implementazione di strategie di popolazione volte a diffondere un approccio di diagnosi precoce nelle strutture cliniche dedicate al follow-up dell'EP[178,179] e al trattamento della dispnea[172], o per i pazienti definiti a rischio sulla base del loro comportamento sanitario e/o di precedenti indagini[180].

Per screening si intende l'applicazione sistematica di uno o più test allo scopo di identificare i soggetti a rischio e asintomatici. L'approccio mediante screening può essere anche esteso a quei soggetti che, seppure sintomatici, non avrebbero cercato assistenza medica, così da facilitarne l'identificazione precoce. Gli strumenti utilizzati per lo screening della IP sono stati valutati prevalentemente, anche se non esclusivamente, nella SSc[172,174] e comprendono la determinazione dei livelli sierici dei biomarker (NT-proBNP), l'ECG, l'ecocardiografia (utilizzando soprattutto la PAPs misurata a riposo, ma anche sotto sforzo)[182], i PFT (DLCO e rapporto capacità vitale forzata [FVC]/DLCO) e il test da sforzo come il CPET (utilizzato in combinazione con algoritmi di screening per ridurre il ricorso al CCdx)[123,163].

5.3.1. Sclerosi sistemica

La prevalenza di IAP nei pazienti con SSc è del 5-19%[174], con un'incidenza annuale compresa tra lo 0.7-1.5%[183-185]. Il valore clinico dell'identificazione precoce della IAP nella SSc è stato evidenziato da un programma di screening[186], che ha documentato una compromissione emodinamica meno severa e una migliore sopravvivenza nei pazienti sottoposti a screening rispetto a una coorte contemporanea non sottoposta a screening[187], fornendo un forte razionale per lo screening della IAP nei pazienti con SSc.

L'ecocardiografia da sola o altri singoli test hanno un'accuratezza diagnostica subottimale nell'identificare la presenza di IAP[173]. Per selezionare i pazienti con SSc da candidare a CCdx sono stati valutati alcuni algoritmi di screening che prevedevano la combinazione di caratteristiche cliniche, esame ecocardiografico, PFT e NT-proBNP (DETECT[173]; Australian Scleroderma Interest Group [ASIG][188]). Tali approcci combinati sono risultati dotati di una maggiore accuratezza diagnostica rispetto all'utilizzo dell'ecocardiografia, dei livelli di NT-proBNP o dei PFT da soli, evitando il ricorso al CCdx quando non necessario e identificando i pazienti con PAPm 21-24 mmHg[189]. Pertanto, nell'effettuare lo screening per IAP nei pazienti con SSc è opportuno adottare un approccio multimodale, seguendo la strategia descritta nella Sezione 5.1.5 per quanto riguarda la valutazione ecocardiografica.

Al di là dello screening iniziale, non è chiaro con quale frequenza debba essere eseguito lo screening nei pazienti con SSc asintomatici. In uno studio dell'Australian Scleroderma Study Cohort nel quale era raccomandato uno screening su base annuale (effettuato anche 10 volte in alcuni pazienti), nella maggior parte dei pazienti la diagnosi di IAP è stata posta al momento del primo screening; tuttavia, i pazienti nei quali era stata diagnosticata la IAP durante screening successivi mostravano PAPm e RVP ridotte, una più bassa CF-OMS e una sopravvivenza migliore rispetto a quelli con diagnosi posta in occasione del primo screening[190]. Sulla base delle attuali evidenze, nei pazienti con SSc è sufficiente lo screening annuale per IAP. In considerazione dei costi e del disagio emotivo associati ad uno screening periodico sarebbe oppor-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

tuno stratificare i soggetti con SSc in quelli a più alto e più basso rischio di IAP. I fattori di rischio per IAP comprendono: (1) fattori clinici e demografici (dispnea, malattia di più lunga durata, sindrome della secchezza degli occhi, ulcere digitali, età avanzata e sesso maschile); e (2) i risultati delle indagini (es. profilo anticorpale anticentromero positivo, ILD lieve, DLCO ridotta, elevato rapporto FVC/DLCO o elevati livelli di NT-proBNP)[174,191]. Una recente metanalisi ha mostrato che una ridotta densità capillare digitale, valutata mediante videocapillaroscopia, e la progressione verso un pattern attivo/tardivo severo di coinvolgimento vascolare costituiscono entrambe un fattore di rischio per IAP[192]. Oltre a identificare i pazienti ad aumentato rischio di IAP, un semplice modello predittivo che comprendeva sintomi, DLCO e NT-proBNP ha consentito di identificare i soggetti con una probabilità di IAP molto bassa nei quali teoricamente può essere evitata l'esecuzione di ulteriori test specifici per IP[183]. Anche il CPET può verosimilmente contribuire a identificare i pazienti con SSc a basso rischio per IAP, evitando così il ricorso al CCdx[123].

Le raccomandazioni per lo screening per IAP nei pazienti con SSc sono state formulate in risposta alla domanda narrativa n. 3 (Sezione 5.2 del materiale supplementare).

5.3.2. Portatori di mutazioni nel gene BMPR2

Nell'elenco in continua evoluzione dei geni noti per essere associati alla IAP, l'esperienza è in gran parte limitata ai portatori della mutazione del *BMPR2* che hanno un rischio di sviluppare IAP nel corso della vita di circa il 20%, con una maggiore penetranza nei portatori di sesso femminile (42%) rispetto a quelli di sesso maschile (14%)[33,148,193]. Allo stato attuale non esiste una strategia di screening comunemente accettata per valutare la IAP nei portatori di una mutazione a carico de gene *BMPR2* e, sulla base del consenso degli esperti, lo screening ecocardiografico annuale viene spesso offerto ai parenti asintomatici che risultano positivi allo screening per mutazioni causative della IAP[25,26]. Nel recente studio DELPHI-2, basato su un programma di screening prospettico nei portatori della mutazione e nei loro parenti, la IAP è stata identificata nel 9.1% dei soggetti nell'arco di 47 ± 27 mesi, con 2 su 55 pazienti diagnosticati al basale e 3 su 55 al follow-up, pari a un'incidenza annuale del 2.3%[33]. Il programma di screening prevedeva un ECG, la misurazione dei livelli di NT-proBNP, la DLCO, l'esame ecocardiografico, il CPET ed eventualmente il CCdx; tuttavia, nessuno dei casi si sarebbe potuto identificare con la sola ecocardiografia. I programmi di screening devono adottare un approccio multimodale, anche se per la strategia e il periodo di screening ottimali, tuttora da definire, è necessario uno studio multinazionale e multicentrico.

5.3.3. Ipertensione portale

Si stima che l'1-2% dei pazienti con malattia epatica e ipertensione portale sviluppa PoPH[176,194], il che assume particolare rilevanza nei pazienti candidati a shunt porto-sistemico transgiugulare o a trapianto di fegato. In questa categoria di pazienti si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico per lo screening della IAP, anche se asintomatici. L'ecocardiografia consente di misurare la PAPs nell'80% circa dei pazienti con ipertensione portale, facilitando la decisione in merito all'opportunità o meno di eseguire il CCdx. In uno studio condotto in pazienti sottoposti a valutazione per trapianto di fegato, una PAPs >50 mmHg è risultata avere una sensibilità del 97% e una specificità del 77% nel rilevare la presenza di IAP moderato-severa[195]. In altri studi è stato raccomandato il CCdx a fronte di valori di PAPs >38 mmHg[196]. Nell'effettuare lo screening per PoPH si suggerisce di valutare la probabilità ecocardiografica di IP (vedi Sezione 5.1.5). In accordo con l'International Liver Transplant Society, nei pazienti candidati a trapianto di fegato si raccomanda di eseguire lo screening per IAP su base annuale, anche se resta da definire chiaramente l'intervallo ottimale[175].

5.3.4. Embolia polmonare

L'IPCTE è una complicanza rara e sottodiagnosticata dell'EP acuta[112], con un'incidenza cumulativa dopo EP acuta sintomatica compresa tra 0.1-11.8%, a seconda della popolazione studiata[112,178,197-199]. In una revisione sistematica e in una metanalisi è stata riportata un'incidenza di IPCTE dello 0.6% fra tutti i pazienti con EP acuta, del 3.2% nei sopravvissuti e del 2.8% nei sopravvissuti senza comorbilità maggiori[178]. In uno studio multicentrico osservazionale di screening è stata riportata un'incidenza IPCTE di 3.7/1000 pazienti-anno e un'incidenza cumulativa a 2 anni dello 0.79% dopo EP acuta[200]. In un recente studio osservazionale prospettico (FOCUS, Follow-up After Acute Pulmonary Embolism) è stata documentata un'incidenza cumulativa a 2 anni del 2.3% e del 16.0% rispettivamente per IPCTE e compromissione post-EP, entrambe associate a un rischio più elevato di riospedalizzazione e morte[201]. A causa di un basso grado di consapevolezza, in alcuni pazienti la diagnosi di IPCTE può essere posta tardivamente in quanto inizialmente vengono erroneamente classificati come affetti da EP acuta[112]. In tale contesto, le attuali linee guida non raccomandano il follow-up di routine dei pazienti con EP mediante metodi di imaging dell'albero vascolare polmonare, ma per valutare i segni di IPCTE suggeriscono di fare riferimento al test di imaging indice utilizzato per diagnosticare l'EP acuta. L'ecocardiografia è il test diagnostico preferenziale per la valutazione dei pazienti con sospetta IPCTE[103].

Il 50% dei pazienti presenta difetti persistenti di perfusione dopo EP acuta, la cui rilevanza clinica è comunque ancora da chiarire[02-204]. Nei pazienti in cui i sintomi sono riconducibili a depositi post-trombotici nelle AP sono da ritenersi affetti da MPCTE, associata o meno a IP[54]. La comparsa di dispnea persistente è frequente dopo EP acuta[205], mentre la prevalenza di MPCTE in assenza IP non è nota e sono necessari ulteriori studi (vedi Sezione 10.1). In uno studio che ha esplorato lo screening ecocardiografico per IPCTE dopo EP acuta è stata riportata una bassa resa diagnostica nel rilevare ulteriori casi di IPCTE nei pazienti asintomatici[206]. Le attuali linee guida sull'EP indicano che una valutazione diagnostica aggiuntiva può essere presa in considerazione a 3-6 mesi di follow-up nei pazienti asintomatici che presentano fattori di rischio per IPCTE[103,207]. Gli approcci mirati a rilevare precocemente la presenza di IPCTE dopo EP acuta si basano sull'identificazione dei pazienti ad aumentato rischio[208]. Nei pazienti con dispnea persistente o di nuova insorgenza dopo EP, gli approcci non invasivi si avvalgono dell'ecocardiografia per identificare i pazienti con IP e dell'imaging trasversale per la ricerca di eventuali difetti persistenti di perfusione. Esistono solamente pochi dati sulle strategie di valutazione mediante DECT, mappatura per sottrazione dello iodio alla TC polmonare o imaging di perfusione alla risonanza magnetica 3D. I sistemi a punteggio, come quello di Leiden per l'esclusione di IPCTE[206,209], possono essere utilizzati per orientare la strategia diagnostica. Il CPET può teoricamente identificare peculiari caratteristiche nei pazienti con limitata capacità di esercizio

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

dovuta a malattia vascolare polmonare o può suggerire una diagnosi alternativa. Il timing ottimale per la valutazione dei sintomi nell'ottica di facilitare la diagnosi precoce di IPCTE può essere 3-6 mesi dopo EP acuta, in concomitanza della valutazione di routine del trattamento anticoagulante, ma può essere prevista una tempistica più ristretta nei pazienti altamente sintomatici o che presentano un aggravamento delle condizioni cliniche[54,103].

Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening e per migliorare l'identificazione dell'ipertensione arteriosa polmonare e dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Sclerosi sistemica		
Nei pazienti con SSc si raccomanda di valutare ogni 12 mesi il rischio di IAP[183,186].	I	B
Nei pazienti adulti affetti da SSc da oltre 3 anni che presentano una CVF ≥40% e una DLCO <60% si raccomanda di adottare l'algoritmo DETECT per identificare i pazienti asintomatici con IAP[173,186].	I	B
Nei pazienti con SSc nei quali la dispnea resta inspiegata dopo valutazione non invasiva si raccomanda il CCdx per escludere la presenza di IAP[185-187].	I	C
Nei pazienti con SSc deve essere preso in considerazione di valutare il rischio di IAP non solo in base alla presenza di dispnea ma in combinazione con esame ecocardiografico o PFT e la determinazione dei livelli di BNP/NT-proBNP[172,173,186,188,190].	IIa	B
Nelle strutture ospedaliere che gestiscono i pazienti con SSc devono essere prese in considerazione le politiche di valutazione del rischio di IAP.	IIa	C
Nei pazienti sintomatici con SSc può essere presa in considerazione l'ecocardiografia da sforzo, il CPET o la RMC per decidere se eseguire o meno il CCdx.	IIb	C
Nei pazienti con malattie del tessuto connettivo con caratteristiche sovrapponibili alla SSc può essere preso in considerazione di valutare ogni 12 mesi il rischio di IAP.	IIb	C
IPCTE/MPCTE		
Nei pazienti con dispnea persistente o di nuova insorgenza o con limitata tolleranza all'esercizio fisico dopo EP si raccomanda di eseguire un'ulteriore valutazione diagnostica per IPCTE/MPCTE[103].	I	C
Nei pazienti sintomatici con difetti di perfusione polmonare dopo oltre 3 mesi di terapia anticoagulante per EP acuta si raccomanda l'invio ad un centro di riferimento per la IP/IPCTE dopo aver preso in considerazione i reperti ecocardiografici, i livelli di BNP/NT-proBNP e/o il CPET[203,206].	I	C
Altro		
Nei soggetti risultati positivi al test genetico per la ricerca di mutazioni causative di IAP e nei parenti di primo grado dei pazienti con IAP ereditaria si raccomanda il counseling sul rischio di IAP e lo screening annuale[33].	I	B
Nei pazienti indirizzati a trapianto di fegato si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico come test di screening per la IP.	I	C
Ai fini dello screening per IAP, nei pazienti sintomatici con malattie del tessuto connettivo, ipertensione portale o infezione da HIV deve essere preso in considerazione di eseguire ulteriori esami (ecocardiografia, determinazione dei livelli di BNP/NT-proBNP, PFT e/o CPET)[172].	IIa	B

BNP, peptide natriuretico di tipo B; CCdx, cateterismo cardiaco destro; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; CVF, capacità vitale forzata; DLCO, capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio; EP, embolia polmonare; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; MPCTE, malattia polmonare cronica tromboembolica; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PFT, test di funzionalità polmonare; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SSc, sclerosi sistemica.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

6. IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE (GRUPPO 1)

6.1. Caratteristiche cliniche

I sintomi della IAP sono aspecifici e prevalentemente correlati alla progressione della disfunzione VD (vedi Sezione 5.1.1) dovuta all'avanzamento della vasculopatia polmonare (Figura 7). La presentazione della IAP può risultare alterata dalla presenza di concomitanti patologie e comorbilità. Una descrizione più dettagliata delle diverse forme di IAP è riportata nella Sezione 7.

6.2. Valutazione del rischio e della severità

6.2.1. Parametri clinici

La valutazione clinica costituisce una parte fondamentale nella valutazione dei pazienti con IAP in quanto fornisce utili informazioni sulla severità o sul miglioramento, il deterioramento o la stabilità della malattia. Durante il follow-up, le variazioni di CF-OMS (Tabella 15), gli episodi di dolore toracico e la presenza di aritmie, emottisi, sincope e segni di SC destro forniscono informazioni importanti. All'esame obiettivo deve essere valutata la frequenza cardiaca, il ritmo, la pressione arteriosa, la cianosi, il turgore delle vene giugulari, l'edema, l'ascite ed i versamenti pleurici. Alla diagnosi e durante il follow-up, la CF-OMS rappresenta uno dei più forti fattori predittivi di sopravvivenza[210-212] ed il suo peggioramento nel tempo costituisce uno degli indicatori più allarmanti di progressione della malattia che deve indurre ad eseguire ulteriori indagini per identificare la causa (o le cause) del deterioramento clinico[210,213,214].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

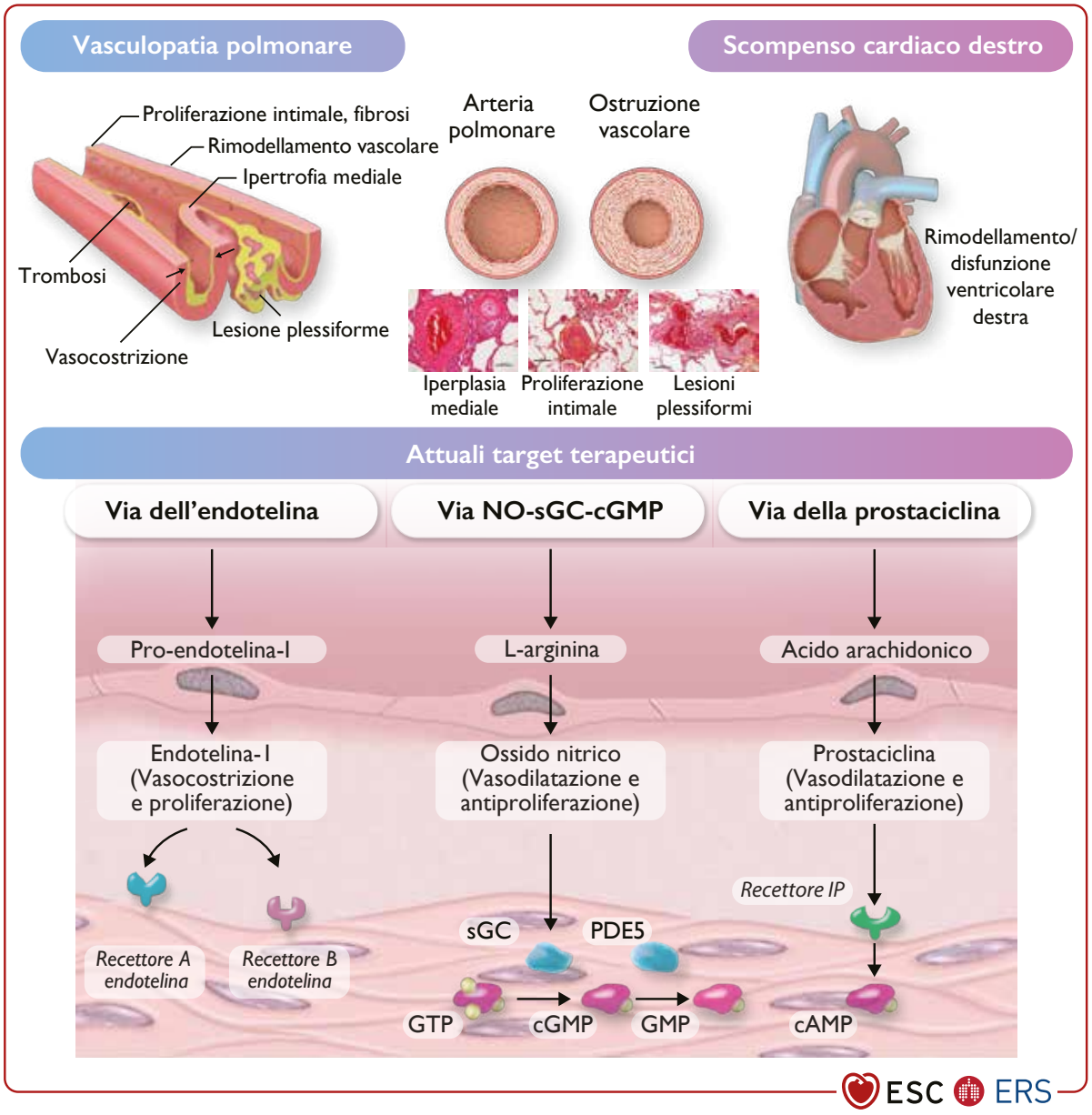

Figura 7. Fisiopatologia e attuali target terapeutici dell'ipertensione arteriosa polmonare (gruppo 1).
cAMP, adenosina monofosfato ciclico; (c)GMP, guanosina monofosfato (ciclico); GTP, guanosina trifosfato; recettore IP, recettore I2 della prostaciclina; NO, ossido nitrico; PDE5, fosfodiesterasi 5; sGC, guanilato ciclasi solubile.

6.2.2. Imaging

L'imaging cardiaco svolge un ruolo essenziale nel follow-up dei pazienti con IAP e sono stati proposti diversi parametri ecocardiografici e di RMC per monitorare la funzione VD durante il decorso della malattia. Nella Tabella S2 del materiale supplementare è riportato un elenco dei parametri di imaging e dei relativi cut-off associati ad un più elevato o minor rischio di eventi avversi.

6.2.2.1. Ecocardiografia

L'ecocardiografia è una modalità di imaging ampiamente disponibile e può essere facilmente eseguita al letto del paziente. Nell'ottica di ridurre la variabilità intra- e interosservatore è fondamentale che venga effettuata una valutazione ecocardiografica di alta qualità ad opera di specialisti esperti di IP. Da sottolineare che la stima della PAPs a riposo non è utile a fini prognostici né del processo decisionale terapeutico[212,215,216] in quanto un'elevata PAPs non è necessariamente indicativa di progressione della malattia, così come una ridotta PAPs non è necessariamente indicativa di un miglioramento.

Nonostante la complessa geometria del cuore destro, la determinazione dell'area del ventricolo destro e dell'AD e l'indice di eccentricità del ventricolo sinistro possono essere utilizzati come surrogati ecocardiografici delle dimensioni cardiache effettive del cuore destro in grado di fornire utili informazioni cliniche nella IAP[217,218]. La disfunzione VD può

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Tabella 15. Classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità dello stato funzionale dei pazienti con ipertensione polmonare.

Classe	Descrizione[a]
CF-OMS I	Pazienti con IP ma senza conseguente limitazione dell'attività fisica. La normale attività fisica non causa particolare dispnea o astenia, dolore toracico o pre-sincope
CF-OMS II	Pazienti con IP che determina una lieve limitazione dell'attività fisica. Asintomatici a riposo. La normale attività fisica causa dispnea o astenia, dolore toracico o pre-sincope
CF-OMS III	Pazienti con IP 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
CF-OMS IV	Pazienti con IP 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

CF-OMS, classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; IP, ipertensione polmonare.
[a]Classificazione funzionale della IP modificata dalla classificazione funzionale della New York Heart Association secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità 1998[147].

essere valutata mediante la determinazione della FAC, l'entità del TAPSE, il Doppler tissutale e lo strain della parete libera del ventricolo destro con metodica speckle tracking 2D, che rappresentano tutti indici isovolumetrici e della fase di eiezione della disfunzione di pompa del ventricolo destro dovuta a sovraccarico[219-224]. L'impiego delle misurazioni sopraripportate si basa su un forte razionale, in quanto i parametri di funzione sistolica VD consentono di valutare l'adattamento della contrattilità VD all'aumento del postcarico e il riscontro di una dilatazione delle cavità destre e della vena cava inferiore è indicativo di una depressione della contrattilità VD[225]. La presenza di versamento pericardico e il grado di insufficienza tricuspidale sono ulteriori fattori suggestivi di sovraccarico VD e hanno rilevanza prognostica in questa categoria di pazienti[218,226-228]. Tutte queste variabili sono fisiologicamente interdipendenti e la loro combinazione fornisce informazioni prognostiche additive rispetto alle singole misurazioni[223].

L'ecocardiografia consente anche di misurare parametri combinati, come il rapporto TAPSE/PAPs che è strettamente correlato al condotto VD-AP ed è predittivo dell'outcome[96,97]. Le misurazioni ecocardiografiche delle dimensioni del VD e dell'AD combinate con l'indice di eccentricità del ventricolo sinistro sono fondamentali per valutare il rimodellamento inverso del ventricolo destro, che sta emergendo quale marker di efficacia del trattamento[220,229]. In linea di massima l'ecocardiografia 3D può fornire misurazioni più accurate rispetto alla valutazione 2D standard, anche se può sottostimare i volumi e la frazione di eiezione oltre ad essere gravata da alcuni problemi tecnici ancora da risolvere[230].

6.2.2.2. Risonanza magnetica cardiaca

Il ruolo della RMC nella valutazione dei pazienti con IAP è stato indagato in diversi studi. I volumi del ventricolo destro, la FEVD e la SV sono determinanti prognostici fondamentali nella IAP[225,231-236]. Nei pazienti con IAP, le misurazioni iniziali di RMC hanno conferito un valore prognostico aggiuntivo agli attuali score di rischio[231,232]. Inoltre, la valutazione del rischio a 1 anno di follow-up basata sulla RMC è risultata praticamente analoga a quella basata sul CCdx[237]. Nella Tabella 16 sono riportate le variabili di RMC utilizzate negli studi della letteratura per la valutazione del rischio[117,225,231-235,237]. I valori cut-off di gittata sistolica indicizzata (SVI) sono derivati dai dati concordi della letteratura[238], secondo i quali una variazione di 10 ml di SV (volume telediastolico VS – volume telesistolico VS) durante il follow-up viene ritenuta clinicamente significativa[239]. Il valore della RMC nel follow-up è stato riconosciuto in diversi studi che hanno dimostrato come la RMC consenta di monitorare gli effetti del trattamento e di adattare tempestivamente le strategie di trattamento evitando così l'insuccesso clinico[240-242].

6.2.3. Emodinamica

L'emodinamica cardiopolmonare valutata mediante CCdx fornisce importanti informazioni prognostiche, sia al momento della diagnosi che durante il follow-up[129,212,213,216,238,243-248]. Gli strumenti di stratificazione del rischio attualmente disponibili comprendono una serie di variabili emodinamiche di rilevanza prognostica, come la PAD e le RVP nello score di rischio REVEAL[213,249,250] e la PAD, l'indice cardiaco e la SvO_2 nella tabella di stratificazione del rischio ESC/ERS[25,26]. La PAPm ha uno scarso valore prognostico, ad eccezione nei pazienti con risposta positiva al test acuto di vasoreattività polmonare[129]. In un recente studio francese che ha utilizzato una combinazione di parametri clinici ed emodinamici, la CFOMS, la 6MWD, la PAD e la SVI (ma non SV e SvO_2) sono risultati fattori predittivi indipendenti dell'outcome[238].

La tabella per la stratificazione del rischio (Tabella 16) è stata integrata con l'aggiunta della SVI, dove valori soglia >38 ml/m^2 e <31 ml/m^2 definiscono rispettivamente una condizione di basso e alto rischio[238].

Resta tuttora da definire la tempistica ottimale per il CCdx durante il follow-up. Alcuni centri eseguono periodicamente la valutazione invasiva durante il follow-up, mentre altri la eseguono solo quando sussiste un'indicazione clinica. Allo stato attuale non vi sono evidenze a supporto di un outcome migliore con una delle due strategie (Tabella 17).

6.2.4. Capacità di esercizio

Per valutare la capacità di esercizio, nei centri di riferimento della IP viene comunemente utilizzato il test del cammino di 6 min (6MWT), che è facile da eseguire, poco costoso, ampiamente accettato dai pazienti e riconosciuto dagli operatori sanitari e dagli enti regolatori quale variabile importante e validata nella IP. Come per ogni valutazione effettuata nel paziente con IP, i risultati del 6MWT devono sempre essere interpretati tenendo conto del contesto clinico. Diversi fattori possono influire sulla 6MWD, quali età, sesso, altezza, peso corporeo, comorbilità, carenza di ossigeno, curva di apprendimento e motivazione del paziente. I risultati del test sono generalmente espressi come distanza percorsa assoluta (in metri) e non come percentuale del valore predetto. La variazione nella 6MWD rappresenta uno dei parametri più comunemente utilizzati negli studi clinici sulla IAP come endpoint primario o endpoint secondario principale o come indicatore di aggravamento clinico[251]. In un recente studio, i valori soglia assoluti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Tabella 16. Valutazione completa del rischio nell'ipertensione arteriosa polmonare (modello basato su tre categorie).

Determinanti prognostici (mortalità stimata ad 1 anno)	Basso rischio (<5%)	Rischio intermedio (5-20%)	Alto rischio (>20%)
Osservazione clinica e variabili modificabili			
Segni di SC destro	Assenti	Assenti	Presenti
Progressione dei sintomi e manifestazioni cliniche	Nessuna	Lenta	Rapida
Sincope	No	Sincope occasionale[a]	Sincope ricorrente[b]
CF-OMS	I, II	III	IV
6MWD[c]	>440 m	165-440 m	<165 m
CPET	VO_2 di picco >15 ml/min/kg (>65% del predetto) VE/VCO_2 slope <36	VO_2 di picco 11-15 ml/min/kg (35-65% del predetto) VE/VCO_2 slope 36-44	VO_2 di picco <11 ml/min/kg (<35% del predetto) VE/VCO_2 slope >44
Biomarker: BNP o NT-proBNP[d]	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50-800 ng/l NT-proBNP 300-110 ng/l	BNP >800 ng/l NT-proBNP >1100 ng/l
Ecocardiografia	Area AD <18 cm^2 TAPSE/PAPs >0.32 mm/mmHg Versamento pericardico assente	Area AD 18-26 cm^2 TAPSE/PAPs 0.19-0.32 mm/mmHg Minimo versamento pericardico	Area AD >26 cm^2 TAPSE/PAPs <0.19 mm/mmHg Versamento pericardico moderato o severo
RMC[e]	FEVD >54% SVI >40 ml/m^2 VTSVDi <42 ml/m^2	FEVD 37-54% SVI 26-40 ml/m^2 VTSVDi 42-54 ml/m^2	FEVD <37% SVI <26 ml/m^2 VTSVDi >54 ml/m^2
Profilo emodinamico	PAD <8 mmHg IC ≥2.5 $l/min/m^2$ SVI >38 ml/m^2 SvO_2 >65%	PAD 8-14 mmHg IC 2.0-2.4 $l/min/m^2$ SVI 31-38 ml/m^2 SvO_2 60-65%	PAD >14 mmHg IC <2.0 $l/min/m^2$ SVI <31 ml/m^2 SvO_2 <60%

6MWD, distanza percorsa al test del cammino di 6 min; AD, atrio destro; BNP, peptide natriuretico di tipo B; CF-OMS, classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; FEVD, frazione di eiezione ventricolare destra; IC, indice cardiaco; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PAD, pressione atriale destra; PAPs, pressione arteriosa polmonare sistolica; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SC, scompenso cardiaco; SVI, gittata sistolica indicizzata; SvO_2, saturazione venosa mista di ossigeno; TAPSE, escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidale; VE/VCO_2, equivalenti ventilatori di anidride carbonica; VO_2, consumo di ossigeno; VTSVDi, volume telesistolico ventricolare destro indicizzato.
[a]Episodi sincopali occasionali durante esercizio fisico intenso o sincope ortostatica occasionale in paziente stabile.
[b]Episodi sincopali ricorrenti anche durante attività fisica normale o lieve.
[c]Tenere conto che la 6MWD varia in funzione dell'età, dell'altezza e delle comorbilità.
[d]Per uniformità con il modello basato su quattro categorie riportato nella Tabella 18, i valori cut-off di BNP e NT-proBNP sono stati aggiornati rispetto alla versione del 2015 basati sui dati derivati dal registro REVEAL, in quanto negli studi di validazione europei sono stati utilizzati i valori cut-off originali[274,292,293,295,296,302].
[e]I parametri di RMC sono adattati dalla Sezione 6.2.2.2.

dotati del maggior potere discriminante per la mortalità e la sopravvivenza a 1 anno sono risultati, rispettivamente, pari a 165 m e 440 m[252]. Un miglioramento della 6MWD è risultato avere un minore valore predittivo rispetto ad un deterioramento relativamente ai principali outcome clinici (mortalità e sopravvivenza)[250,252,253]. Tali risultati sono stati confermati in successivi studi clinici e registri[254,255], seppure non esista un unico valore soglia che sia applicabile a tutti i pazienti[256]. In alcuni studi è stata anche avanzata la possibilità di un maggiore impatto prognostico includendo la SaO_2 rilevata mediante pulsossimetria e la risposta della frequenza cardiaca[246,257]. La presenza di ipossiemia durante 6MWT si associa a una ridotta sopravvivenza, ma queste osservazioni devono ancora essere confermate in ampi studi multicentrici.

Il test del cammino incrementale (ISWT) è un test massimale alternativo, utilizzato per la valutazione dei pazienti con IAP, che rispetto al 6MWT ha il vantaggio di non avere un "ceiling effect" e, rispetto al CPET, è più facile da eseguire. Tuttavia, le esperienze con l'ISWT nella IAP sono attualmente limitate[258].

Il CPET è un metodo non invasivo per valutare la capacità funzionale e la limitazione all'esercizio, eseguito generalmente come test da sforzo massimale e risultando sicuro anche nei pazienti con gravi limitazioni all'esercizio[259,260]. Nella maggior parte dei centri di riferimento viene adottato un protocollo incrementale a rampa, anche se manca ancora una standardizzazione del test per questa popolazione di pazienti. In tre studi, all'analisi multivariata il VO_2 di picco e il VE/VCO_2 sono risultati avere una forte valenza prognostica[261-263] e il VO_2 di picco combinato con la SVI ha fornito utili informazioni per una migliore stratificazione dei pazienti con IAP a rischio intermedio[264]. Tuttavia, il valore additivo del CPET in aggiunta alle comuni variabili cliniche ed emodinamiche rimane in gran parte inesplorato.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Tabella 17. Valutazioni e tempistiche consigliate per il follow-up dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare.

	Al basale	A 3-6 mesi dopo ogni variazione della terapia	Ogni 3-6 mesi nei pazienti stabili[a]	In caso di peggioramento clinico
Valutazione clinica (compresa la CF-OMS)				
6MWT				
Emocromo (incluso NT-proBNP)[b,c]				
ECG				
Ecocardiografia o RMC				
Emogasanalisi o pulsossimetria[d]				
HR-QoL malattia-specifica				
CPET				
CCdx				

6MWT, test del cammino di 6 min; ALT, alanina aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi; BNP, peptide natriuretico di tipo B; CCdx, cateterismo cardiaco destro; CF-OMS, classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; ECG, elettrocardiogramma; HR-QoL, qualità di vita correlata alla salute; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; INR, international normalized ratio; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TSH, ormone tireotropo.
Verde: è raccomandato; giallo: deve essere preso in considerazione; arancione: può essere preso in considerazione.
[a]L'intervallo temporale deve essere adattato secondo le esigenze di ciascun paziente, l'eziologia della IAP, la categoria di rischio, le caratteristiche demografiche e le comorbilità.
[b]I test laboratoristici di base devono includere: conta leucocitaria, INR (nei pazienti in trattamento con antagonisti della vitamina K), creatinina sierica, sodio, potassio, AST/ALT, bilirubina e BNP/NT-proBNP.
[c]Ulteriori test laboratoristici (es. TSH, troponina, acido urico, stato marziale) in base alle circostanze cliniche.
[d]L'emogasanalisi deve essere effettuata in condizioni basali ma può essere sostituita dalla pulsossimetria nei pazienti stabili durante il follow-up.

6.2.5. Biomarker

È stato dedicato un grande impegno nel tentativo di identificare nuovi biomarker di malattia vascolare polmonare che potessero orientare la prognosi, la diagnosi[265-272], la differenziazione dei vari tipi di IP[270,273-276] e la predittività della risposta al trattamento della IAP[266]. Fra le proteine emergenti correlate alla IAP e al rimodellamento vascolare sono da annoverare le proteine morfogenetiche ossee 9 e 10 e la proteina TCTP (*translationally controlled tumour protein*)[270,277,278]. Nella I-IAP e H-IAP lo screening dell'intero proteoma ha portato ad identificare un pannello multimarker in grado di fornire informazioni prognostiche aggiuntive rispetto allo score di rischio REVEAL[271]. In un altro studio, il riscontro in pazienti con SSc di elevati livelli circolanti di chemochina CXC4 è risultato predittivo dello sviluppo precoce di IAP associata a SSc (IAP-SSc)[276]. Tuttavia, nessuno di questi biomarker è stato introdotto nella pratica clinica.

Pertanto, ad oggi gli unici biomarker utilizzati di routine nella pratica clinica nei centri dedicati alla IP sono il BNP e l'NT-proBNP, che sono correlati allo stress miocardico e forniscono informazioni prognostiche[279]. Il BNP e l'NT-proBNP non sono specifici per IP, in quanto possono risultare elevati anche in altre patologie cardiache con valori estremamente variabili. I livelli cut-off di BNP (<50, 50-300 e >300 ng/l) e di NT-proBNP (<300, 300-1400 e >1400 ng/l) rispettivamente per la classe di rischio basso, intermedio e alto, precedentemente proposti nel modello ESC/ERS di stratificazione del rischio al basale e durante il follow-up, sono determinanti prognostici dell'outcome a lungo termine e possono essere utilizzati per predire la risposta al trattamento[266]. Come parte di una strategia di stratificazione del rischio basata su quattro categorie sono stati introdotti dei valori cut-off rivisti di BNP (<50, 50-199, 200-800 e >800 ng/l) e NT-pro-BNP (<300, 300-649, 650-1100 e >1100 ng/l) rispettivamente per le classi di rischio basso, intermedio-basso, intermedio-alto e alto (vedi Sezione 6.2.7)[280].

6.2.6. Misure di esito riferite dal paziente

Per misura di esito riferita dal paziente (PROM) si intende l'esito di salute "auto-riferito" dal paziente, vale a dire la sua esperienza di vita nell'essere affetto da IP e l'impatto che tale condizione ha su di loro e sui loro caregiver, dal punto di vista della sintomatologia, intellettuale, psicosociale, spirituale e di strategia di trattamento orientata al raggiungimento di target predefiniti. Nonostante il miglioramento della sopravvivenza conseguito grazie ai progressi compiuti nel trattamento della patologia, i pazienti con IAP presentano una serie di sintomi aspecifici ma comunque debilitanti, che impattano sulla qualità di vita correlata alla salute (HR-QoL)[281,282].

Le misure di esito riferite dal paziente sono tuttora una misura di outcome sottoutilizzata. Gli strumenti validati nel contesto della IAP devono essere utilizzati per valutare la HR-QoL[282,283] in ciascun paziente. È stato fatto un certo affidamento ai PROM generici, che seppure siano stati valutati in pazienti con IAP possono avere una scarsa sensibilità nel rilevare le variazioni della IAP[284,285]. Per ovviare a questo aspetto, sono stati sviluppati e validati numerosi strumenti specifici per la valutazione della HR-QoL nei pazienti con IP (es. i questionari CAMPHOR [Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review][286], emPHasis-10[282,287], Living with Pulmonary Hypertension[288], e PAH-SYMPACT [Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact][289]). Questi PROM malattia-specifici delineano lo stato funzionale, il deterioramento clinico e la prognosi nella IAP e sono dotati di una maggiore sensibilità rispetto ai PROM generici nel rilevare eventuali differenze nello stato di rischio[290,291]. Inoltre, gli score di HR-QoL forniscono informazioni prognostiche indipendenti[287].

6.2.7. Valutazione prognostica completa, valutazione del rischio e obiettivi del trattamento

Nelle precedenti linee guida ESC/ERS 2015, per la valutazione del rischio era stato adottato un approccio multiparametrico

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

che utilizzava un modello a tre strati per classificare i pazienti a basso, intermedio o alto rischio di morte. Originariamente, queste categorie di rischio erano definite sulla base del rischio stimato di mortalità a 1 anno pari rispettivamente a <5%, 5-10% e >10%[25,26]. Successivamente, dati di registro hanno dimostrato che i tassi di mortalità a 1 anno osservati nei gruppi a rischio intermedio e alto erano talvolta più elevati rispetto al predetto (del 20% nel gruppo a rischio intermedio e di oltre il 20% nel gruppo ad alto rischio). Tali valori sono stati pertanto aggiornati in quest'ultimo modello di rischio a tre strati (Tabella 16)[292-294].

Del modello di stratificazione del rischio ESC/ERS 2015 sono state elaborate diverse versioni abbreviate validate in maniera indipendente nei registri SPAHR (Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Registry)[292], COMPERA (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for PH)[293] e FPHR (French PH Registry)[295]. Altri sistemi di stratificazione del rischio sono stati sviluppati dallo US REVEAL, come il calcolatore dello score di rischio REVEAL 2.0 e una versione più condensata (REVEAL Lite 2)[249,296]. In tutti questi studi, la CF-OMS, la 6MWD e le concentrazioni di BNP/NT-proBNP sono emerse come le variabili con il più alto valore predittivo.

Il principale limite del modello ESC/ERS 2015 basato su tre categorie di rischio deriva dal fatto che il 60-70% dei pazienti viene classificato a rischio intermedio[274,293-295,297-303]. Inizialmente è stato proposto di stratificare ulteriormente il gruppo a rischio intermedio utilizzando uno score medio modificato del sistema SPAHR (con cut-off di 1.5-1.99 per il rischio intermedio-basso e di 2.0-2.49 per il rischio intermedio alto), dove il rischio intermedio-alto si associa a una minore sopravvivenza[302]. È stato anche tentato di migliorare la stratificazione del rischio esplorando il valore aggiunto di nuovi biomarker[304], o mediante la valutazione delle dimensioni e della funzione VD all'ecocardiografia e alla RMC[231,305,306]. Altre strategie hanno incorporato anche parametri di funzionalità renale[307] o hanno combinato la 6MWD con il rapporto TAPSE/PAPs[96,97]; tuttavia, tutte queste strategie necessitano di ulteriore validazione.

Due recenti studi di registro hanno valutato un sistema di stratificazione del rischio a quattro strati basato su livelli cut-off rivisitati di CF-OMS, 6MWD e NT-proBNP (Tabella 18)[280,308]. I pazienti sono stati classificati a rischio basso, intermedio-basso, intermedio-alto o alto. In questi studi, che hanno incluso un numero complessivo di oltre 4000 pazienti con IAP, il modello a quattro strati si è dimostrato altrettanto performante di quello a tre strati nel predire la mortalità. Il modello a quattro strati è stato utilizzato per stimare la sopravvivenza nei pazienti con I/H/D-IAP, con IAP associata a CTD (inclusa la IAP-SSc) e con PoPH. I tassi di mortalità a 1 anno osservati nelle quattro categorie di rischio sono risultati rispettivamente pari a 0-3%, 2-7%, 9-19% e >20%. Rispetto al modello a tre strati, il modello a quattro strati ha dimostrato una maggiore sensibilità nel rilevare le variazioni nello stato di rischio dal basale al follow-up, variazioni che hanno avuto un impatto sul rischio di mortalità a lungo termine. Il principale vantaggio del modello a quattro strati rispetto a quello a tre strati consiste in una migliore discriminazione dei pazienti a rischio intermedio, che contribuisce ad orientare il processo decisionale terapeutico (vedi Sezione 6.3.4). Per tale motivo, il modello a quattro strati è stato incluso nell'algoritmo di trattamento aggiornato (Figura 9). Tuttavia, il modello a tre strati viene mantenuto per la valutazione iniziale, che deve essere comprensiva delle variabili ecocardiografiche ed emodinamiche, per le quali nel modello a quattro strati devono ancora essere definiti i relativi cut-off.

In alcuni studi la CF-OMS, la 6MWD e le concentrazioni di BNP/NT-proBNP si sono dimostrate i predittori prognostici più forti[293,295,296]. Nei sistemi abbreviati di stratificazione del rischio, i valori mancanti costituiscono una limitazione importante. Il sistema REVEAL Lite 2 fornisce una stima accurata quando non è disponibile una sola variabile fondamentale (CF-OMS, 6MWD o BNP/NT-proBNP), mentre perde di accuratezza quando non sono disponibili due di queste variabili[293,296]. Il sistema originale SPAHR/COMPERA a tre strati prevedeva almeno due variabili, mentre il modello a quattro strati è stato sviluppato e validato in pazienti per i quali erano disponibili tutte e tre le variabili. Pertanto, per la stratificazione del rischio si raccomanda di utilizzare almeno queste tre variabili. Tuttavia, in assenza di alcune variabili possono essere utilizzate solo due componenti, in particolar modo quando è possibile combinare un criterio funzionale (CF-OMS o 6MWD) con la determinazione dei livelli di BNP o NT-proBNP[296].

Nell'insieme, nei pazienti con IAP gli studi disponibili depongono per un approccio terapeutico basato sul rischio e mirato al conseguimento dei target terapeutici, in cui viene privilegiato e raccomandato il raggiungimento e/o il mantenimento di uno stato di basso rischio (domanda narrativa n. 4 del materiale supplementare, Sezione 6.1)[298,300,303,309,310]. Al momento della diagnosi, per la stratificazione del rischio si raccomanda di utilizzare il modello a tre strati tenendo conto del maggior numero possibile di fattori (Tabella 16), ponendo particolare attenzione al tipo di malattia, alla CF-OMS, alla 6MWD, ai livelli di BNP/NT-proBNP e al profilo emodinamico. Al follow-up, come strumento di base per la stratificazione del rischio si raccomanda di utilizzare il modello a quattro strati (Tabella 18), tenendo in considerazione quando opportuno

Tabella 18. Variabili utilizzate nel modello semplificato per la valutazione del rischio basato su quattro categorie.

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

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

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

ulteriori variabili, specie quelle derivabili dall'imaging del cuore destro e dalla valutazione emodinamica. In qualsiasi fase devono comunque essere considerati i fattori individuali come età, sesso, tipo di malattia, comorbilità e funzione renale.

Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la valutazione della severità della malattia e del rischio di mortalità nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con IAP si raccomanda di valutare la severità della malattia sulla base di un panel di dati derivati dalla valutazione clinica, dai test da sforzo, dai biomarker, dall'ecocardiografia e dal profilo emodinamico[212,213,216,249,292,293,295,296,302,307].	I	B
Nei pazienti con IAP si raccomanda come obiettivo terapeutico di conseguire e mantenere un profilo di basso rischio in terapia medica ottimizzata[210,212,213,216,298,300,303,309,310].	I	B
Per la stratificazione del rischio al momento della diagnosi si raccomanda di utilizzare il modello a tre categorie (rischio basso, intermedio e alto) tenendo conto di tutti i dati disponibili, compresi i parametri emodinamici[292,293,295].	I	B
Per la stratificazione del rischio durante il follow-up si raccomanda di utilizzare il modello a quattro categorie (rischio basso, intermedio-basso, intermedio-alto e alto) basato su CF-OMS, 6MWD e BNP/NT-proBNP, tenendo conto di ulteriori variabili quando opportuno[280,308].	I	B
Per alcune eziologie della IAP e nei pazienti con comorbilità deve essere presa in considerazione l'ottimizzazione della terapia su base individuale, tenendo conto che non sempre è possibile conseguire un profilo di basso rischio[293,294,299,311].	IIa	B

6MWD, distanza percorsa al test del cammino di 6 min; BNP, peptide natriuretico di tipo B; CF-OMS, classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

6.3. Terapia

Secondo gli attuali criteri emodinamici, la diagnosi di IAP può essere posta nei pazienti che presentano valori di PAPm >20 mmHg e RVP >2 UW, anche se l'efficacia dei farmaci approvati per il trattamento della IAP è stata dimostrata unicamente nei pazienti con PAPm ≥25 mmHg e RVP >3 UW (vedi Tabella S1 del materiale supplementare). Non esistono dati sull'efficacia dei farmaci approvati per la IAP in pazienti con PAPm <25 mmHg e RVP <3 UW e, pertanto per questa categoria di pazienti resta da stabilire l'efficacia dei farmaci approvati per la IAP. Lo stesso vale per i pazienti con IP da sforzo che, per definizione, non soddisfano i criteri diagnostici per IAP. I pazienti ad alto rischio di sviluppare IAP, come i pazienti con SSc o i familiari dei pazienti con H-IAP, devono essere indirizzati a un centro specialistico per il processo decisionale individuale.

6.3.1. Misure generali

La gestione dei pazienti con IAP deve prevedere una strategia terapeutica completa e un'assistenza interdisciplinare. Oltre al trattamento con i farmaci specifici per la IAP, le misure generali e l'assistenza in situazioni particolari costituiscono parte integrante delle cure ottimizzate del paziente. In questo contesto, le conseguenze sistemiche della IP e dello SC destro, che spesso contribuiscono al carico della malattia, devono essere gestite in maniera appropriata[119].

6.3.1.1. Attività fisica e riabilitazione controllata

Nelle precedenti linee guida ESC/ERS 2015 era stato indicato che i pazienti con IAP devono essere incoraggiati a svolgere attività fisica ad un livello tale da non determinare l'insorgenza di sintomi[25,26]. Da allora, ulteriori studi hanno dimostrato che l'allenamento fisico esercita effetti positivi sulla capacità di esercizio (6MWD) e sulla qualità di vita[312-316]. In un ampio studio randomizzato controllato (RCT) a cui hanno partecipato 11 centri di 10 paesi europei e nel quale sono stati arruolati 116 pazienti con IAP/IPCTE in terapia con farmaci specifici per la IAP, è stato evidenziato un miglioramento significativo della 6MWD di 34.1 ± 8.3 m, della qualità di vita, della CF-OMS e del VO_2 di picco rispetto al trattamento standard[315]. In considerazione del fatto che nella maggior parte degli studi sono stati inclusi pazienti stabili in trattamento farmacologico, i pazienti affetti da IAP devono essere trattati con la terapia medica ottimale e devono presentare condizioni cliniche stabili prima di intraprendere un programma di riabilitazione sotto supervisione. L'istituzione di programmi di riabilitazione specificatamente dedicati ai pazienti con IP consentirebbe di favorire ulteriormente l'accesso dei pazienti a questo genere di interventi[317].

6.3.1.2. Terapia anticoagulante

Esistono diverse ragioni per prendere in considerazione la terapia anticoagulante nei pazienti con IAP. Campioni istopatologici prelevati dai polmoni di pazienti affetti da IAP hanno mostrato trombosi *in situ* dei vasi polmonari. I pazienti con CC o con aneurisma dell'AP possono sviluppare trombosi delle AP centrali. Nei pazienti affetti da IAP sono state riportate alterazioni della cascata coagulativa e dei processi fibrinolitici indicative di uno stato pro-coagulante[318].

Non esistono dati derivati da RCT sulla terapia anticoagulante nella IAP e i dati di registro sono discordanti. Il più ampio studio di registro realizzato ad oggi ha riportato un potenziale beneficio della terapia anticoagulante in termini di prolungata sopravvivenza nei pazienti con I-IAP[319], ma tale osservazione non è stata confermata in altri studi[320]. Inoltre, due recenti metanalisi sono giunte alla conclusione che il trattamento con anticoagulanti può migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da I-IAP[321,322], anche se nessuno degli studi inclusi era metodologicamente solido. Nonostante la mancanza di evidenze, dati di registro ottenuti tra il 2007 e il 2016 indicano che la terapia anticoagulante è stata utilizzata nel 43% dei pazienti con I-IAP[293]. Nella IAP-SSc, i dati di registro e le metanalisi hanno riportato in maniera univoca che la terapia anticoagulante può avere effetti nocivi[320-322]. Non sono stati condotti RCT sulla terapia anticoagulante nel contesto delle CC, né esiste un consenso sull'impiego degli anticoagulanti nei pazienti in trattamento con analoghi della prostaciclina con catetere venoso centrale permanente; di conseguenza in questi casi la decisione è rimessa alla discrezionalità del centro locale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Tenuto conto che la terapia anticoagulante comporta un aumentato rischio emorragico e in mancanza di dati solidi, non sono state formulate raccomandazioni generali a favore o contro l'utilizzo degli anticoagulanti nei pazienti con IAP che, di conseguenza, dovrà essere deciso su base individuale.

6.3.1.3. Diuretici

Lo SC destro determina ritenzione sistemica di liquidi, una riduzione del flusso ematico renale e l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'aumento delle pressioni di riempimento delle sezioni destre del cuore viene trasmesso alle vene renali, con conseguente incremento della pressione idrostatica interstiziale e tubulare all'interno della capsula renale e successiva riduzione della velocità di filtrazione glomerulare netta e dell'apporto di ossigeno[119].

Uno degli obiettivi primari nella gestione dei pazienti affetti da IP è quello di prevenire la ritenzione idrica. Qualora un paziente sviluppi segni di SC destro ed edema, si raccomanda di limitare l'assunzione di liquidi e di somministrare la terapia diuretica. Le tre principali classi di diuretici – diuretici dell'ansa, tiazidici e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi – possono essere utilizzate in monoterapia o in combinazione, a seconda delle esigenze cliniche di ciascun paziente e della funzionalità renale. I pazienti che necessitano di terapia diuretica devono essere esortati a monitorare regolarmente il loro peso corporeo e di consultare il medico in caso di aumento ponderale. La stretta collaborazione tra pazienti, centri dedicati alla IP, in particolare infermieri specializzati in IP, e medici di medicina generale svolge un ruolo essenziale. È necessario monitorare periodicamente la funzione renale e gli elettroliti sierici allo scopo di evitare una deplezione della volemia intravascolare che può determinare un ulteriore calo della PC e della pressione arteriosa sistemica. I medici devono tenere conto del fatto che la ritenzione di liquidi e l'edema possono non necessariamente essere indicativi di SC destro, ma possono anche verificarsi come effetto collaterale della terapia specifica per la IAP[323].

6.3.1.4. Ossigenoterapia

Pur essendo stato dimostrato che la somministrazione di ossigeno determina una riduzione delle RVP e migliora la tolleranza all'esercizio nei pazienti con IAP, non esistono evidenze che documentino che l'ossigenoterapia a lungo termine eserciti benefici sostenuti sul decorso della malattia. La maggior parte dei pazienti con IAP, ad eccezione di quelli con CC e shunt sistemico-polmonare, mostrano solo una lieve ipossiemia arteriosa a riposo, a meno che non sia presente pervietà del forame ovale. È stato documentato che nei pazienti con sindrome di Eisenmenger in fase avanzata l'ossigenoterapia notturna non modifica la naturale evoluzione della patologia[324]. In assenza di dati robusti sull'utilizzo dell'ossigenoterapia nei pazienti con IAP, le linee guida si basano sulle evidenze ottenute nei pazienti con BPCO[325]; l'ossigenoterapia deve essere consigliata ai pazienti che presentano una PaO_2 è <8 kPa (60 mmHg; o in alternativa con SaO_2 <92%) in almeno due occasioni, con l'obiettivo di conseguire valori di PaO_2 >8 kPa. La somministrazione ambulatoriale di ossigeno può essere presa in considerazione nei pazienti che ne hanno tratto benefici sintomatici e in coloro nei quali ha determinato la correzione della desaturazione arteriosa durante esercizio fisico[326,327]. L'ossigenoterapia notturna deve essere presa in considerazione in caso di desaturazione correlata al sonno[328].

6.3.1.5. Farmaci cardiovascolari

Non sono disponibili dati derivati da rigorosi studi clinici sull'utilità e la sicurezza di farmaci efficaci nel trattamento dell'ipertensione sistemica o dello SC sinistro, come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina, gli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI), gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), i beta-bloccanti o l'ivabradina, nei pazienti con IAP. In tale categoria di pazienti, questi farmaci possono teoricamente comportare un drastico calo, potenzialmente pericoloso, della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca o di entrambe. Allo stesso modo non è stata documentata l'efficacia della digossina/digitossina nella IAP, anche se questi farmaci possano essere somministrati per rallentare la frequenza di risposta ventricolare nei pazienti con IAP che sviluppano tachiaritmie atriali.

6.3.1.6. Anemia e stato marziale

La carenza marziale, definita da valori di ferritina sierica <100 µg/l o di ferritina sierica 100-299 µg/l e saturazione della transferrina <20%, è di frequente riscontro nei pazienti con IAP[329]. I meccanismi patologici sottostanti sono complessi[330-333]. Nei pazienti con IAP, la carenza di ferro si associa a compromissione della funzione miocardica, peggioramento della sintomatologia e aumentato rischio di mortalità[333,334]. Sulla base di questi dati, nei pazienti affetti da IAP è raccomandato il monitoraggio periodico dello stato marziale (ferro sierico, ferritina, saturazione della transferrina, recettori solubili della transferrina).

Nei pazienti con anemia severa da carenza marziale (Hb <7-8 g/dl), si raccomanda la supplementazione e.v. di ferro[335-337]. Le formulazioni orali di ferro che contengono solfato ferroso (Fe^{2+}), ferroso gluconato e fumarato ferroso sono spesso scarsamente tollerate e l'efficacia della terapia medica può essere compromessa nei pazienti con IAP[330,331]. Nei pazienti con IP severa associata a carenza marziale e anemia lieve-moderata, uno studio in aperto di piccole dimensioni ha riportato una buona tollerabilità ed efficacia del maltolo ferrico, una nuova formulazione disponibile per via orale di ferro ferrico (Fe^{3+}) e maltolo[338]. Di contro, due piccoli studi randomizzati in crossover della durata di 12 settimane nei quali è stata valutata la supplementazione di ferro in pazienti con IAP senza anemia, non hanno evidenziato alcun beneficio clinico significativo[339]. Mancano RCT che abbiano confrontato la supplementazione e.v. di ferro vs quella per via orale in pazienti con IAP.

6.3.1.7. Vaccinazione

Come misura di assistenza sanitaria generale, si raccomanda che i pazienti con IAP ricevano almeno la vaccinazione antinfluenzale, anti-pneumococcica e anti-SARS-CoV-2.

6.3.1.8. Supporto psicosociale

La diagnosi di IP, spesso formulata piuttosto tardivamente, e le conseguenti limitazioni fisiche hanno un enorme impatto psicologico, emotivo e sociale sui pazienti e le loro famiglie. I sintomi di depressione e ansia, così come i disturbi dell'adattamento, sono altamente prevalenti nei pazienti con IAP. La IAP ha anche gravi ripercussioni sulla capacità lavorativa e, quindi, sul reddito[281,340-344].

È fondamentale che i medici che si prendono cura dei pazienti con IAP abbiano una capacità comunicativa empatica e motivazionale. La consapevolezza e la conoscenza della

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

malattia e delle relative opzioni di trattamento fanno sì che il paziente si senta coinvolto in un processo decisionale condiviso. Per identificare i pazienti che necessitano di supporto psicologico/psichiatrico, compreso l'uso di psicofarmaci[345], o di assistenza sociale sono indispensabili adeguati strumenti di screening diagnostico. I gruppi di supporto possono svolgere un ruolo importante e i pazienti devono essere sollecitati a parteciparvi. Tenuto conto del carattere limitante della IAP, è importante definire anticipatamente la programmazione delle cure prevedendo, quando opportuno, l'invio ai servizi specialistici di cure palliative[346].

6.3.1.9. Aderenza al trattamento

L'aderenza alla terapia medica è fondamentale affinché la gestione della IAP abbia successo. In linea generale, i fattori che influiscono sull'aderenza sono correlati sia al paziente (es. caratteristiche demografiche, deterioramento cognitivo, polifarmacoterapia, reazioni avverse/effetti collaterali, salute psicologica, alfabetizzazione sanitaria, comprensione del paziente delle motivazioni del trattamento e comorbilità), sia al medico (competenza, conoscenza delle linee guida e approccio in team multidisciplinare) e al sistema sanitario (contesto lavorativo, accesso ai trattamenti e costi)[347].

Studi recenti hanno evidenziato in taluni casi un'aderenza subottimale alla terapia farmacologica nei pazienti con IAP[348,349]. In ragione della complessità del trattamento della IAP, dei potenziali effetti collaterali e dei rischi associati all'interruzione del trattamento, è necessario un monitoraggio periodico da parte di un membro del team multidisciplinare volto a identificare la mancata aderenza e a rilevare eventuali modifiche del regime terapeutico apportate autonomamente dal paziente o da medici inesperti. Per favorire l'aderenza è importante che i pazienti vengano coinvolti nelle decisioni relative alle cure e siano adeguatamente informati sulle opzioni di trattamento e relative motivazioni, nonché sulle aspettative, gli effetti collaterali e le potenziali conseguenze della mancata aderenza. I pazienti devono essere consapevoli che qualsiasi variazione nel trattamento deve essere stabilita in collaborazione con il centro di riferimento per la IP.

6.3.2. Circostanze particolari

6.3.2.1. Gravidanza e controllo delle nascite

6.3.2.1.1. Gravidanza. Storicamente, nelle donne affette da IAP e da altre forme di IP severa la gravidanza è risultata associata a tassi di mortalità materna del 56% e di mortalità neonatale del 13%[350]. Grazie ai progressi compiuti nel trattamento della IAP e ai nuovi approcci nella gestione delle donne in gravidanza e nel periodo peripartum, si è assistito ad una diminuzione della mortalità materna che resta comunque elevata nel range dell'11-25%[351-355]. Per tale motivo, nelle precedenti linee guida ESC/ERS la IAP è stata considerata una controindicazione alla gravidanza[25,26]. Tuttavia, alcuni report hanno documentato un esito favorevole della gravidanza nel contesto della IP, anche nelle donne affette da I-IAP che rispondono positivamente alla terapia con CCB[353,354,356,357]. Ciononostante la gravidanza resta comunque associata a rischi non sempre prevedibili, oltre a poter accelerare la progressione della IP[358]. Le donne con IP possono manifestare un deterioramento delle loro condizioni in qualsiasi momento durante o dopo la gravidanza e, pertanto, il medico ha la responsabilità di informare la paziente sui possibili rischi correlati alla gravidanza, in maniera tale che possa prendere una decisione informata insieme alla sua famiglia.

Nelle donne con malattia scarsamente controllata, definita da un profilo di rischio intermedio-alto e segni di disfunzione VD, sussiste un elevato rischio di outcome avverso e, in caso di gravidanza, la paziente deve essere accuratamente informata, nonché deve essere discussa la possibilità di interruzione volontaria. Nelle pazienti con malattia ben controllata, un profilo di basso rischio e un'emodinamica a riposo normale o quasi normale che stanno valutando la possibilità di intraprendere una gravidanza, si raccomanda un counseling individuale e un processo decisionale condiviso. In questi casi, possono essere esplorate anche alternative quali l'adozione e la maternità surrogata. Nelle pazienti con H-IAP deve essere presa in considerazione anche il counseling genetico pre-concezionale.

Le donne affette da IP che intraprendono una gravidanza o che presentano IAP di nuova diagnosi in gravidanza devono essere trattate possibilmente presso i centri dotati di un team multidisciplinare esperto nella gestione della IP in gravidanza. Nelle pazienti che decidono di portare avanti la gravidanza potrebbe essere necessario modificare la terapia per la IAP. Si raccomanda di sospendere la somministrazione di antagonisti recettoriali dell'endotelina (ERA), riociguat e selexipag, a causa dei potenziali effetti teratogeni e della mancanza di dati sui loro effetti in gravidanza[359]. I CCB, i PDE5i e gli analoghi della prostaciclina per via inalatoria/e.v./sottocutanea (s.c.) sono considerati sicuri in gravidanza, anche se le evidenze disponibili sono ad oggi limitate[356,360].

La gravidanza nelle donne affette da IP è un aspetto particolarmente delicato e richiede una comunicazione empatica. Se ritenuto opportuno deve essere offerto un sostegno psicologico.

6.3.2.1.2. Contraccezione. Nelle donne con IAP in età fertile si raccomanda di fornire indicazioni chiare sulla contraccezione, tenendo conto delle esigenze individuali ma facendo presente che la mancata adozione di opportuni metodi anticoncezionali comporta implicazioni significative nella IAP. Se utilizzati in maniera appropriata, molti metodi anticoncezionali, compresi i contraccettivi orali, sono altamente efficaci. È da tenere in considerazione che il trattamento con bosentan può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali[361]. L'utilizzo di impianti ormonali o di dispositivi intrauterini sono opzioni alternative con bassi tassi di insuccesso. Può essere presa in considerazione la sterilizzazione chirurgica, che tuttavia comporta rischi perioperatori. La contraccezione ormonale post-coitale d'emergenza è sicura nella IP.

6.3.2.2. Procedure chirurgiche

Le procedure chirurgiche nei pazienti con IP comportano un elevato rischio di SC destro e morte. In un registro prospettico multinazionale condotto in 114 pazienti con IAP sottoposti a chirurgia non cardiaca e non ostetrica, è stata riportata una mortalità perioperatoria del 2% per le procedure elettive e del 15% per le procedure d'emergenza[362] ed il rischio di mortalità è risultato associato al grado di severità della IP. L'opportunità di eseguire o meno un intervento chirurgico deve essere discussa in team multidisciplinare con la partecipazione di uno specialista esperto in IP e deve essere basata sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio tenendo in considerazione diversi fattori, quali l'indicazione, l'urgenza, la severità della IP e le preferenze del paziente. Sono stati sviluppati alcuni score di rischio per la stima della mortalità perioperatoria, che tuttavia devono essere ulteriormente validati[363]. Al momento non possono essere for-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

mulate delle raccomandazioni generali, né è chiaro quale forma di anestesia sia preferibile, ma nel periodo pre-operatorio dovrebbe essere ottimizzata la terapia specifica per la IAP (vedi anche le linee guida ESC 2022 sulla valutazione cardiovascolare e la gestione dei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca)[364].

6.3.2.3. Viaggi e altitudine

L'ipossia ipobarica può indurre ipossiemia arteriosa, ulteriore vasocostrizione polmonare ipossica e sovraccarico VD nella IAP[365,366]. Negli aerei la pressione in cabina è solitamente pari a quella riscontrabile ad un'altitudine di 2438 m[367], dove la PaO_2 diminuisce con una frazione di ossigeno inspirato pari al 15.1% a livello del mare[365]. Tuttavia, le evidenze indicano che l'ipossia normobarica a breve termine (meno di 1 giorno) è generalmente ben tollerata nei pazienti con IAP clinicamente stabili[365,368-372]. La somministrazione di ossigeno durante il volo è consigliata nei pazienti che già lo utilizzano a livello del mare e in quelli che presentano valori di PaO_2 <8 kPa (60 mmHg) o di SaO_2 <92%[25,26,325,369,372]. Un flusso di ossigeno di 2 l/min è sufficiente a riportare la PaO_2 alveolare ai valori presenti a livello del mare, ma deve essere aumentato nei pazienti che già utilizzano l'ossigeno a livello del mare[25,26,373].

Poiché non sono noti in gran parte gli effetti dell'ipossia moderata o a lungo termine (ore-giorni) nella IAP[374,375], i pazienti devono evitare altitudini >1500 m in assenza di ossigenoterapia[25,26,369]. Tuttavia, pazienti con IAP non ipossiemici a livello del mare si sono dimostrati in grado di tollerare piuttosto bene gite della durata di un giorno ad un'altitudine di 2500 m[376]. È opportuno che i pazienti viaggino con informazioni scritte riguardo alla loro patologia, compresa una lista dei farmaci assunti, portino con sé dosi extra della loro terapia e siano informati sui centri locali per la IP più vicini al luogo di destinazione[25,26].

Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le misure generali e per circostanze particolari

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Misure generali		
Nei pazienti con IAP in terapia medica è raccomandato l'allenamento fisico sotto supervisione[314,315,317].	I	A
Nei pazienti con IAP è raccomandato il supporto psicosociale.	I	C
Nei pazienti con IAP è raccomandata la vaccinazione anti-SARS-CoV-2, antinfluenzale e anti-pneumococcica.	I	C
Nei pazienti con IAP che presentano segni di insufficienza VD e ritenzione idrica è raccomandato il trattamento con diuretici.	I	C
Nei pazienti con IAP che presentano valori di pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso <8 kPa (60 mmHg)[c] è raccomandata l'ossigenoterapia a lungo termine.	I	C
Nei pazienti con IAP che presentano anemia da carenza di ferro è raccomandata la correzione dello stato marziale.	I	C
In assenza di anemia, nei pazienti con IAP che presentano carenza marziale può essere presa in considerazione la supplementazione di ferro.	IIb	C
In linea generale, nei pazienti con IAP non è raccomandata la terapia anticoagulante ma può essere presa in considerazione su base individuale.	IIb	C
Nei pazienti con IAP non è raccomandato l'impiego di ACEi, ARB, ARNI, SGLT2i, beta-bloccanti e ivabradina a meno che non sia necessario per la presenza di comorbilità (es. ipertensione arteriosa, coronaropatia, scompenso cardiaco sinistro o aritmie).	III	C
Circostanze particolari		
Nei pazienti in ossigenoterapia o con valori di pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso <8 kPa (60 mmHg) a livello del mare è raccomandata la somministrazione di ossigeno durante i voli aerei.	I	C
Nel caso di interventi che devono essere eseguiti sotto anestesia deve essere preso in considerazione un consulto multidisciplinare presso un centro di riferimento per la IP per valutare i rischi e i benefici.	IIa	C

ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; ARNI, inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare; SARS-CoV-2, sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2; SGLT2i, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; VD, ventricolare destra.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Misurata in almeno due occasioni.

Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per le donne in età fertile

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Al momento della diagnosi si raccomanda di informare le pazienti con IAP in età fertile dei rischi e delle incertezze associati alla gravidanza, consigliando di non intraprendere una gravidanza e prevedendo se necessario un supporto psicologico specialistico.	I	C
Alle donne con IAP in età fertile si raccomanda di fornire indicazioni chiare sulla contraccezione, tenendo conto delle esigenze individuali ma facendo presente che la mancata adozione di opportuni metodi anticoncezionali comporta implicazioni significative nella IAP.	I	C
Si raccomanda che le donne con IAP che intendano pianificare una gravidanza o sono gravide ricevano tempestivamente una consulenza presso un centro di riferimento per la IP per facilitare il counseling genetico e un processo decisionale condiviso e, se necessario, per fornire un supporto psicologico alle pazienti e ai loro familiari.	I	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nelle donne con IAP che devono essere sottoposte ad interruzione della gravidanza si raccomanda che questa sia eseguita presso un centro di riferimento per la IP fornendo un supporto psicosociale alle pazienti e ai loro familiari.	I	C
Nelle donne con IAP che desiderano avere dei figli, quando possibile può essere presa in considerazione l'adozione o la maternità surrogata con counseling genetico preconcezionale.	IIb	C
In ragione dei potenziali effetti teratogeni degli antagonisti recettoriali dell'endotelina e di riociguat riportati in modelli preclinici, tali farmaci non sono raccomandati durante la gravidanza[359,377].	III	B

IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

6.3.3. Terapie per l'ipertensione arteriosa polmonare

6.3.3.1. Calcio-antagonisti

I pazienti affetti da IAP con risposta positiva al test acuto di vasoreattività (Figura 8) è probabile che rispondano favorevolmente al trattamento con CCB[129,146]. È da tenere presente che meno del 10% dei pazienti con I/H/D-IAP sono responsivi al test di vasoreattività e nei pazienti con altre forme di IAP una risposta positiva al test acuto di vasoreattività non costituisce un fattore predittivo di una risposta favorevole a lungo termine al trattamento con CCB[129,146,378]. I CCB maggiormente utilizzati nella IAP comprendono la nifedipina, il diltiazem e l'amlodipina[129,146]. L'impiego di amlodipina e felodipina è sempre più diffuso nella pratica clinica grazie alla loro lunga emivita e alla buona tollerabilità. Il dosaggio giornaliero che si è dimostrato efficace nella IAP è relativamente elevato e deve necessariamente essere titolato progressivamente (Tabella 19). Gli eventi avversi che si verificano più frequentemente sono costituiti da ipotensione sistemica ed edema periferico.

I pazienti trattati con CCB che presentano una risposta positiva al test acuto di vasoreattività devono essere sottoposti ad uno stretto follow-up per monitorare la sicurezza e l'efficacia della terapia, prevedendo una rivalutazione completa, incluso il CCdx, dopo 3-6 mesi dall'inizio del trattamento. Il test acuto di vasoreattività deve essere eseguito nuovamente alla rivalutazione per verificare se persista o meno una risposta positiva così da prevedere eventualmente un incremento del dosaggio dei CCB. I pazienti con una risposta cronica soddisfacente sono quelli che, durante trattamento con CCB, risultano in CF-OMS I/II e presentano un significativo miglioramento del profilo emodinamico (possibilmente PAPm <30 mmHg e RVP <4 UW). In assenza di una risposta soddisfacente, deve essere istituita un'altra forma di terapia specifica per la IAP. In alcuni casi, è necessaria una combinazione di CCB con farmaci approvati per la IAP in quanto l'eventuale sospensione della terapia con CCB comporterebbe un deterioramento clinico. I pazienti che non hanno eseguito il test di vasoreattività o quelli con un test negativo non devono essere trattati con CCB per la possibile insorgenza di effetti indesiderati potenzialmente gravi (es. ipotensione severa, sincope e scompenso VD), a meno che non siano stati prescritti a dosi standard per altra indicazione[379].

Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti vasoreattivi con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con I/H/D-IAP responsivi al test acuto di vasoreattività è raccomandato il trattamento con CCB ad alte dosi.	I	C
Nei pazienti con I/H/D-IAP trattati con CCB ad alte dosi è raccomandato uno stretto follow-up con rivalutazione completa della terapia (inclusa l'opportunità di CCdx) dopo 3-4 mesi.	I	C
Nei pazienti con I/H/D-IAP in CF-OMS I-II che mostrano un marcato miglioramento emodinamico (PAPm <30 mmHg e RVP <4 UW) si raccomanda di proseguire il trattamento con CCB ad alte dosi.	I	C
Nei pazienti che permangono in CF-OMS III-IV o non mostrano un marcato miglioramento emodinamico nonostante trattamento con CCB ad alte dosi si raccomanda di iniziare la terapia specifica per la IAP.	I	C
Nei pazienti con risposta positiva al test di vasoreattività ma con inadeguata risposta a lungo termine al trattamento con CCB che necessitano della terapia aggiuntiva per la IAP deve essere presa in considerazione la prosecuzione del trattamento con CCB.	IIa	C
Il trattamento con CCB non è raccomandato nei pazienti che non siano stati sottoposti a test di vasoreattività o non responder, a meno che non siano stati prescritti per altra indicazione (es. fenomeno di Raynaud).	III	C

CCB, calcio-antagonisti; CCdx, cateterismo cardiaco destro; CF-OMS, classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; I/H/D-IAP, ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; RVP, resistenze vascolari polmonari; UW, unità Wood.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

6.3.3.2. Antagonisti del recettore dell'endotelina

Il legame dell'endotelina-1 ai recettori di tipo A e B esercita un effetto vasocostrittore e stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari polmonari (Figura 7)[380]. I recettori di tipo B sono prevalentemente espressi nelle cellule endoteliali polmonari e la loro azione si esplica attraverso la produzione accelerata di fattori vasoattivi ad azione vasodilatatrice, come le prostaciclina e l'ossido nitrico, e la clearance dell'endotelina-1[380]. Tuttavia, il blocco selettivo dei soli recettori di tipo A o il blocco non selettivo dei recettori di tipo A e B ha dimostrato un'efficacia analoga nella IAP[380]. Gli ERA hanno effetti teratogeni e non devono essere utilizzati in gravidanza[381].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Tabella 19. Dosaggio dei farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare nei soggetti adulti.

	Dose iniziale	Dose target
Calcio-antagonisti		
Amlodipina	5 mg/die	15-30 mg/die[a]
Diltiazem	60 mg bid[b]	120-360 mg bid[b]
Felodipina	5 mg/die	15-30 mg/die[a]
Nifedipina	10 mg tid	20-60 mg bid o tid
Antagonisti recettoriali dell'endotelina (per via orale)		
Ambrisentan	5 mg/die	10 mg/die
Bosentan	62.5 mg bid	125 mg bid
Macitentan	10 mg/die	10 mg/die
Inibitori della fosfodiesterasi 5 (per via orale)		
Sildenafil	20 mg tid	20 mg tid[c]
Tadalafil	20 o 40 mg/die	40 mg/die
Analoghi della prostaciclina (per via orale)		
Beraprost sodio	20 µg tid	Dose massima tollerata fino a 40 µg tid
Beraprost a rilascio prolungato	60 µg bid	Dose massima tollerata fino a 180 µg bid
Treprostinil	0.25 mg bid o 0.125 mg tid	Dose massima tollerata
Agonisti recettoriali della prostaciclina (per via orale)		
Selexipag	200 µg bid	Dose massima tollerata fino a 1600 µg bid
Stimolatore della guanilato ciclasi solubile (per via orale)		
Riociguat[d]	1 mg tid	2.5 mg tid
Analoghi della prostaciclina (per via inalatoria)		
Iloprost[e]	2.5 µg 6-9 volte/die	5.0 µg 6-9 volte/die
Treprostinil[e]	18 µg 4 volte/die	54-72 µg 4 volte/die
Analoghi della prostaciclina (e.v. o s.c.)		
Epoprostenol e.v.	2 ng/kg/min	In base alla tollerabilità ed efficacia; il range di dose a 1 anno è solitamente di 16-30 ng/kg/min con ampia variabilità individuale
Treprostinil s.c. o e.v.	1.25 ng/kg/min	In base alla tollerabilità ed efficacia; il range di dose a 1 anno è solitamente di 25-60 ng/kg/min con ampia variabilità individuale

bid, due volte al giorno; e.v., per via endovenosa; s.c., per via sottocutanea; tid, tre volte al giorno.
[a]Il dosaggio giornaliero di amlodipina e felodipina può essere somministrato in dose unica oppure suddiviso in due dosi.
[b]Esistono formulazioni di diltiazem con diverso meccanismo di rilascio, alcune delle quali devono essere somministrate una o tre volte al giorno.
[c]Il sildenafil è approvato alla dose di 20 mg tid ma nella pratica vengono utilizzati dosaggi estremamente variabili e in alcuni casi anche superiori.
[d]Nei pazienti a rischio di ipotensione sistemica, il riociguat può essere somministrato ad una dose iniziale di 0.5 mg tid.
[e]Le dosi indicate sono per la somministrazione mediante nebulizzatore e possono differire se si utilizzano altre formulazioni o dispositivi diversi di inalazione.

6.3.3.2.1. Ambrisentan. L'ambrisentan è un ERA attivo per via orale su recettori di tipo A. Il dosaggio attualmente approvato negli adulti è di 5 e 10 mg/die. Nei pazienti con IAP l'ambrisentan si è dimostrato efficace nel migliorare la sintomatologia, la capacità di esercizio e il profilo emodinamico e nel prolungare il tempo di deterioramento clinico[382]. L'impiego di ambrisentan è risultato associato ad una maggiore incidenza di edema periferico, ma non di disfunzione epatica.

6.3.3.2.2. Bosentan. Il bosentan è un ERA attivo per via orale su entrambi i recettori di tipo A e B che, nei pazienti con IAP, si è dimostrato efficace nel migliorare la capacità di esercizio, la CF-OMS e il profilo emodinamico e nel prolungare il tempo di deterioramento clinico[383]. Il dosaggio attualmente approvato negli adulti è di 125 mg bid. Un incremento dose-dipendente delle transaminasi epatiche è stato osservato in circa il 10% dei pazienti trattati (reversibile dopo riduzione della posologia o interruzione del trattamento)[384]. Pertanto, nei pazienti trattati con bosentan devono essere eseguiti mensilmente i test di funzionalità epatica[384]. In conseguenza delle interazioni farmacocinetiche, il bosentan può compromettere l'efficacia dei contraccettivi ormonali e ridurre le concentrazioni sieriche di warfarin, sildenafil e tadalafil[361,385-387].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

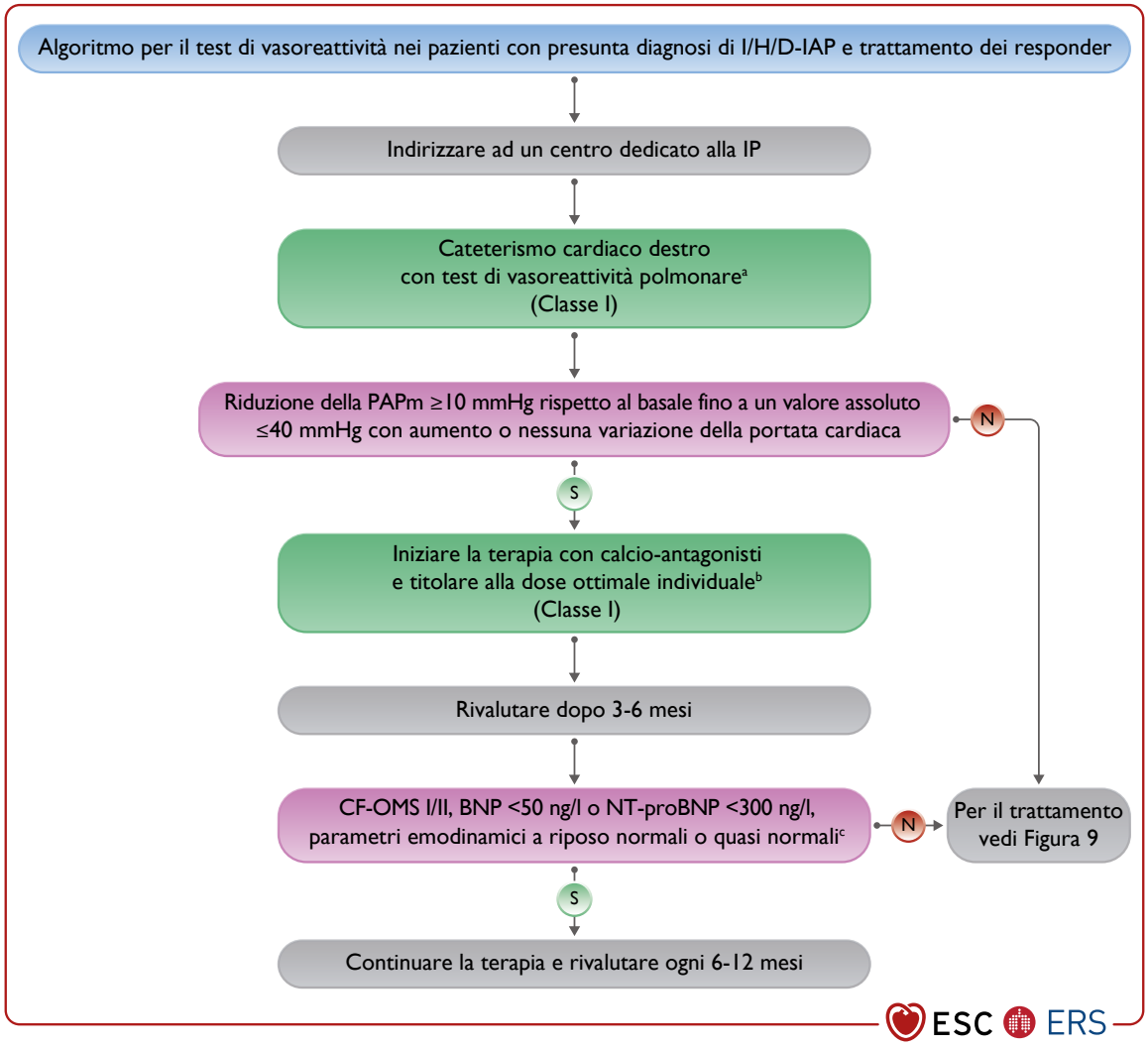

Figura 8. Algoritmo per il test di vasoreattività nei pazienti con presunta diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci.
BNP, peptide natriuretico di tipo B; CF-OMS, classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; Figura 9 della versione integrale delle linee guida, Figura 8 delle Linee Guida Pocket; I/H/D-IAP, ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci; IP, ipertensione polmonare; N, no; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; RVP, resistenze vascolari polmonari; S, sì; UW, unità Wood.
[a]È raccomandato l'impiego di ossido nitrico o iloprost, entrambi per via inalatoria; se non disponibili, può essere utilizzato l'epoprostenolo per via endovenosa.
[b]Vedi testo per i dettagli.
[c]PAPm ≤30 mmHg e RVP ≤4 UW.

6.3.3.2.3. Macitentan. Il macitentan è un ERA attivo per via orale su entrambi i recettori di tipo A e B che si è dimostrato efficace nel migliorare la capacità di esercizio e nel ridurre un endpoint composito di deterioramento clinico nei pazienti con IAP[167]. Sebbene non sia stato riportato un rischio di epatotossicità, nel 4.3% dei pazienti trattati con macitentan alla dose di 10 mg è stata osservata una riduzione dell'Hb a valori ≤8 g/dl[167].

6.3.3.3. Inibitori della fosfodiesterasi 5 e stimolatori della guanilato ciclasi

La stimolazione della guanilato ciclasi solubile (sGC) mediante ossido nitrico determina la produzione del secondo messaggero intracellulare guanosina monofosfato ciclico (cGMP) (Figura 7). Questa via è controllata da un ciclo di feedback negativo attraverso la degradazione di cGMP controllata da diverse fosfodiesterasi, tra le quali il tipo 5 (PDE5) è predominante nel sistema vascolare polmonare[388]. I PDE5i e gli stimolatori della sGC non devono assolutamente essere somministrati in combinazione tra di loro, né con nitrati, in quanto possono indurre ipotensione sistemica[389].

6.3.3.3.1. Sildenafil. Il sildenafil è un potente inibitore selettivo della PDE5 attivo per via orale. Diversi RCT condotti in pazienti con IAP trattati con sildenafil (con o senza terapia di background) hanno confermato risultati favorevoli sulla capacità di esercizio, sui sintomi e/o sui parametri emodinamici[390-392]. La dose approvata di sildenafil è di 20 mg tid. La maggior parte degli effetti collaterali del sildenafil sono di lieve-moderata

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

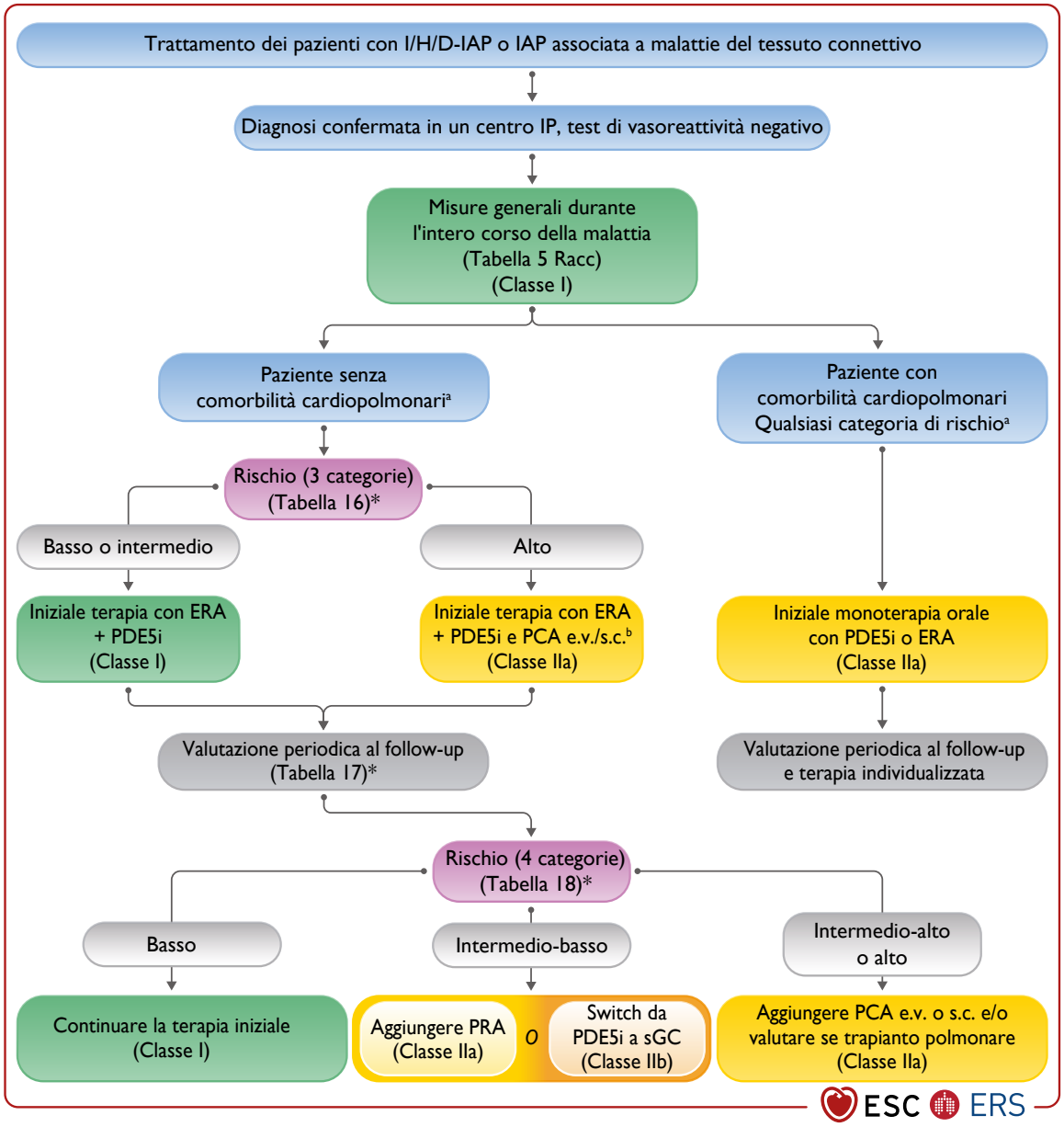

Figura 9. Algoritmo per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare basato sull'evidenza nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria, associata all'assunzione di farmaci o associata a malattie del tessuto connettivo.
DLCO, capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio; ERA, antagonista recettoriale dell'endotelina; e.v., per via endovenosa; I/H/D-IAP, ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci; IP, ipertensione polmonare; PCA, analogo della prostaciclina; PDE5i, inibitore della fosfodiesterasi 5; PRA, agonista recettoriale della prostaciclina; Racc, raccomandazione; s.c., per via sottocutanea; sGC, stimolatore della guanilato ciclasi solubile.
[a]Le comorbilità cardiopolmonari sono condizioni che comportano un aumentato rischio di disfunzione diastolica ventricolare sinistra e comprendono obesità, ipertensione, diabete mellito, coronaropatia; le comorbilità polmonari possono includere segni di malattia parenchimale polmonare di entità lieve e si associano spesso a ridotta DLCO (<45% del valore predetto).
[b]Epoprostenolo e.v. o treprostinil e.v./s.c.

entità e sostanzialmente correlati all'effetto di vasodilatazione sistemica (cefalea, vampate di calore ed epistassi).

6.3.3.3.2. Tadalafil. Tadalafil è un PDE5i efficace in monosomministrazione giornaliera. Un RCT che ha incluso 406 pazienti con IAP trattati con tadalafil fino ad una dose massima di 40 mg/die (di cui il 53% in terapia con bosentan) ha mostrato risultati favorevoli in termini di miglioramento della capacità di esercizio, dei sintomi, dei parametri emodinamici e del tempo di deterioramento clinico[393]. Il profilo degli effetti indesiderati è risultato simile a quello del sildenafil.

6.3.3.3.3. Riociguat. A differenza dei PDE5i che determinano un'attivazione della via metabolica ossido nitrico-cGMP rallentando la degradazione del cGMP, gli stimolatori della sGC incrementano la produzione di cGMP stimolando diret-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

tamente l'enzima, sia in presenza che in assenza di ossido nitrico endogeno[394]. Un RCT condotto in 443 pazienti con IAP trattati con riociguat fino a 2.5 mg tid (di cui il 44% e 6% in terapia rispettivamente con ERA o analoghi della prostaciclina) ha mostrato risultati favorevoli in termini di miglioramento della capacità di esercizio, dell'emodinamica, della CF-OMS e del tempo di deterioramento clinico[395]. Il profilo degli effetti indesiderati è risultato simile a quello dei PDE5i.

6.3.3.4. Analoghi della prostaciclina e agonisti del recettore della prostaciclina

La via metabolica della prostaciclina (Figura 7) risulta alterata nei pazienti affetti da IAP, con una ridotta espressione dell'enzima prostaciclina-sintetasi nelle AP e una ridotta escrezione di metaboliti urinari della prostaciclina[396]. Gli analoghi della prostaciclina e gli agonisti del recettore della prostaciclina inducono una potente vasodilatazione, inibiscono l'aggregazione piastrinica e presentano anche proprietà citoprotettive e antiproliferative[397]. Gli eventi avversi che si verificano più frequentemente quando vengono utilizzati questi composti sono correlati alla vasodilatazione sistemica e comprendono cefalea, vampate di calore, dolore alla mandibola e diarrea.

6.3.3.4.1. Epoprostenolo. L'epoprostenolo ha un'emivita molto breve (3-5 min) ed è quindi necessaria una somministrazione e.v. continua mediante una pompa da infusione e un catetere tunnellizzato permanente. È disponibile una formulazione termostabile che consente una stabilità della soluzione a temperatura ambiente fino a 48 h[398]. La sua efficacia è stata dimostrata in tre RCT condotti in aperto in pazienti con I-IAP (CF-OMS III e IV)[399,400] e IAP-SSc[401]nei quali l'infusione di epoprostenolo da determinato un miglioramento dei sintomi, della capacità di esercizio, del profilo emodinamico e della mortalità[399]. Nella I-IAP[212,245] come in altre forme di IAP[402-404] è stata dimostrata la persistenza dell'efficacia anche a lungo termine. Eventi avversi gravi correlati al sistema di infusione comprendono malfunzionamento di pompa, infezione locale a livello del sito di inserzione del catetere, ostruzione del catetere e sepsi. Sono state pubblicate delle raccomandazioni per la prevenzione della sepsi nei pazienti portatori di catetere venoso centrale[405,406].

6.3.3.4.2. Iloprost. L'iloprost è un analogo della prostaciclina approvato per la somministrazione per via inalatoria. L'efficacia dell'iloprost per via inalatoria è stata valutata in un RCT che ha confrontato gli effetti di ripetute inalazioni (da 6 a 9) di iloprost con inalazioni di placebo in pazienti con IAP o IPCTE naïve al trattamento[407]. Lo studio ha documentato un aumento della capacità di esercizio, un miglioramento dei sintomi e delle RVP e una riduzione degli eventi clinici nel gruppo iloprost rispetto al gruppo placebo.

6.3.3.4.3. Treprostinil. Il treprostinil è disponibile per somministrazione s.c., e.v., inalatoria e orale. La somministrazione s.c. di treprostinil è risultata associata ad un miglioramento della capacità di esercizio, del profilo emodinamico e dei sintomi nella IAP[408]. L'effetto indesiderato più frequente è stato il dolore a livello del sito di infusione che ha comportato l'interruzione del trattamento nell'8% dei casi[408]. Essendo dotato di sufficiente stabilità chimica, il treprostinil può anche essere somministrato e.v. tramite pompe impiantabili, migliorandone la praticità e riducendo teoricamente l'insorgenza di infezioni al sito di infusione[409,410].

La somministrazione di treprostinil per via inalatoria è risultata associata ad un miglioramento della 6MWD, dei livelli di NT-proBNP e della qualità di vita nei pazienti con IAP in terapia con bosentan o sildenafil[411]. La formulazione per via inalatoria non è approvata in Europa.

L'assunzione di treprostinil per via orale è stata valutata in due RCT condotti in pazienti con IAP in terapia con bosentan e/o sildenafil. In entrambi gli studi, l'endpoint primario (6MWD) non ha raggiunto la significatività statistica[412,413]. Un altro RCT condotto in pazienti con IAP naïve al trattamento ha mostrato un miglioramento della 6MWD[414]. In un RCT guidato dagli eventi che ha arruolato 690 pazienti con IAP, la somministrazione di treprostinil per via orale è risultata associata ad un minor rischio di deterioramento clinico nei pazienti già in trattamento con ERA o PDE5i in monoterapia orale[415]. La formulazione orale di treprostinil non è approvata in Europa.

6.3.3.4.4. Beraprost. Il beraprost è un analogo della prostaciclina chimicamente stabile e attivo per via orale. Due RCT hanno riportato un modesto miglioramento a breve termine della capacità di esercizio nei pazienti con IAP[416,417], ma non è stato osservato un miglioramento del profilo emodinamico, né dell'outcome a lungo termine. Il beraprost non è approvato in Europa.

6.3.3.4.5. Selexipag. Il selexipag è un agonista selettivo del recettore della prostaciclina attivo per via orale, chimicamente distinto dalla prostaciclina e di diversa farmacologia. In un RCT pilota condotto in pazienti con IAP (sottoposti a terapia stabile con ERA e/o PDE5i), il selexipag ha determinato una riduzione delle RVP dopo 17 settimane[418]. In un RCT di fase 3 guidato dagli eventi che ha arruolato 1156 pazienti[419], il selexipag da solo o in combinazione con ERA e/o PDE5i in mono- o duplice terapia ha determinato una riduzione del 40% del rischio relativo (RR) di eventi compositi di morbilità/mortalità. Gli effetti indesiderati che si sono verificati più frequentemente erano costituiti da cefalea, diarrea, nausea e dolore alla mandibola.

6.3.4. Strategie di trattamento nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria e associata all'assunzione di farmaci o a malattie del tessuto connettivo

L'IAP è una malattia rara e potenzialmente fatale e deve essere gestita possibilmente nei centri di riferimento per la IP in stretta collaborazione con i medici locali del paziente.

Questa sezione è incentrata sul trattamento farmacologico nei pazienti non vasoreattivi con I/H/D-IAP e IAP associata a malattie del tessuto connettivo (IAP-CTD). Le informazioni sul dosaggio dei farmaci per la IAP sono riassunte nella Tabella 19. Per le altre forme di IAP è necessario modificare la strategia di trattamento (vedi Sezione 7). L'approccio da adottare nei pazienti vasoreattivi con I/H/D-IAP è descritto nella Sezione 6.3.3.1.

Oltre al trattamento farmacologico mirato, la gestione completa dei pazienti con IAP include misure generali quali ossigenoterapia, terapia diuretica per l'ottimizzazione della volemia, supporto psicosociale e protocolli standardizzati di allenamento fisico (Sezione 6.3.1)[315]. Prima di stabilire la terapia da instaurare, i pazienti e i loro familiari devono essere adeguatamente e prontamente informati dei rischi e dei benefici che comportano le diverse opzioni di trattamento, in maniera tale che possano prendere una decisione informata

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

e condivisa con il team medico. Nei pazienti con I/H/D-IAP o IAP-CTD le decisioni terapeutiche devono essere modulate in base alla presenza o meno di comorbilità cardiopolmonari (Sezione 6.3.4.3) e secondo la severità della malattia valutata mediante stratificazione del rischio (Sezione 6.2.7).

6.3.4.1. Trattamento iniziale dei pazienti senza comorbilità cardiopolmonari

Nei pazienti con IAP il trattamento iniziale deve basarsi su una valutazione del rischio completa e multiparametrica, tenendo in considerazione il tipo e la severità della patologia, le comorbidità, l'accesso alle terapie, i costi e le preferenze del paziente.

Quanto riportato qui di seguito si riferisce prevalentemente ai pazienti con I/H/D-IAP o IAP-CTD che non presentano comorbilità cardiopolmonari, in quanto i pazienti affetti da IAP con comorbilità sono stati sottorappresentati negli studi clinici che hanno valutato le strategie di trattamento e la terapia di combinazione. Per il trattamento dei pazienti con IAP e comorbilità cardiopolmonari si rimanda alla Sezione 6.3.4.3.

Nei pazienti a rischio intermedio o basso, si raccomanda una terapia di associazione iniziale con un ERA e un PDE5i. Questo approccio è stato valutato nello studio AMBITION, che ha confrontato la terapia di combinazione iniziale con ambrisentan alla dose target di 10 mg/die e tadalafil alla dose target di 40 mg/die, ad una monoterapia con entrambi i farmaci[166]. Nell'AMBITION sono stati inclusi prevalentemente pazienti affetti da I/H/D-IAP o IAP-CTD. L'endpoint primario era costituito dal tempo al primo evento di deterioramento clinico (un composito di morte, ospedalizzazione per aggravamento della IAP, progressione della malattia o risposta clinica a lungo termine insoddisfacente). L'hazard ratio (HR) per l'endpoint primario nel gruppo in terapia di combinazione rispetto al gruppo aggregato in monoterapia è stato di 0.50 (intervallo di confidenza [IC] 95% 0.35-0.72; p<0.001) ed è stato osservato un miglioramento significativo della 6MWD e dei livelli di NT-proBNP con la terapia di combinazione iniziale. Al termine dello studio è stata riportata una mortalità del 10% nei pazienti assegnati alla terapia di combinazione iniziale rispetto al 14% nei pazienti assegnati alla monoterapia iniziale (HR 0.67; IC 95% 0.42-1.08)[420].

Nello studio TRITON i pazienti con IAP naïve al trattamento, prevalentemente affetti da I/H/D-IAP o IAP-CTD, sono stati assegnati ad una duplice terapia di combinazione iniziale con macitentan e tadalafil o ad una triplice terapia di combinazione iniziale con macitentan 10 mg/die, tadalafil alla dose target di 40 mg/die e selexipag titolato fino alla dose di 1600 µg/die[421]. Dopo 26 settimane è stata osservata una riduzione delle RVP del 52% e 54% rispettivamente nel gruppo a duplice e triplice terapia di combinazione e un aumento della 6MWD rispettivamente di 55 m e 56 m. Il rapporto delle medie geometriche di NT-proBNP al basale e a 26 settimane è risultato rispettivamente di 0.25 e 0.26. Il TRITON quindi non ha evidenziato alcun beneficio della duplice vs triplice terapia di combinazione orale, ma ha comunque confermato che la terapia di combinazione iniziale con ERA/PDE5i determina un miglioramento sostanziale del profilo emodinamico e della capacità di esercizio. Sono necessari ulteriori studi per stabilire se la triplice terapia di combinazione orale abbia un impatto sull'outcome a lungo termine.

Sulla base delle evidenze derivate da questi e altri studi[303,422-424], nei pazienti con IAP di nuova diagnosi a rischio intermedio-basso è raccomandata inizialmente la duplice terapia di combinazione orale con un ERA e un PDE5i, mentre non è raccomandata la triplice terapia di combinazione orale in quanto non esistono sufficienti dati a supporto di tale strategia. Nei pazienti ad alto rischio deve essere presa in considerazione la triplice terapia di combinazione iniziale con un analogo della prostaciclina e.v./s.c[426,427]. Per quanto le evidenze a favore di tale approccio siano limitate solamente ad alcune casistiche, vi è consenso sul fatto che questa strategia abbia la più alta probabilità di successo, soprattutto alla luce dei dati del registro francese che hanno mostrato una migliore sopravvivenza a lungo termine nei pazienti trattati con la triplice terapia di combinazione con un analogo della prostaciclina e.v./s.c. rispetto a quelli in monoterapia o in duplice terapia di combinazione[428]. La triplice terapia di combinazione iniziale con un analogo della prostaciclina e.v./s.c. deve essere presa in considerazione anche nei pazienti a rischio intermedio che presentano compromissione emodinamica di grado severo (es. PAD ≥20 mmHg, indice cardiaco <2.0 l/min/m^2, SVI <31 ml/m^2 e/o RVP ≥12 UW)[238,426].

Le raccomandazioni per la duplice terapia di combinazione orale iniziale sono state formulate in risposta alla domanda PICO n. I (Sezione 6.2 del materiale supplementare). La terapia di combinazione orale iniziale con un ERA e un PDE5i risulta efficace nel conseguire un miglioramento dei sintomi (classe funzionale), della capacità di esercizio e dei biomarker cardiaci, nonché nel ridurre i tassi di ospedalizzazione, anche se la qualità delle evidenze disponibili è bassa.

Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti non vasoreattivi con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci che non presentano comorbilità cardiopolmonari[a]

Tabella 8A delle raccomandazioni

Raccomandazioni	Classe[b]	Livello[c]
Raccomandazioni per la terapia iniziale		
Nei pazienti con I/H/D-IAP ad alto rischio di mortalità deve essere presa in considerazione la terapia di combinazione iniziale con PDE5i, un ERA e analoghi della prostaciclina e.v./s.c[d].	IIa	C
Raccomandazioni per le decisioni terapeutiche durante il follow-up		
Nei pazienti con I/H/D-IAP a rischio intermedio-basso di mortalità che sono già in trattamento con ERA/PDE5i deve essere presa in considerazione la somministrazione combinata con selexipag[419].	IIa	B
Nei pazienti con I/H/D-IAP a rischio intermedio-alto o alto di mortalità che sono già in trattamento con ERA/PDE5i deve essere presa in considerazione la somministrazione combinata con analoghi della prostaciclina e.v./s.c. e l'invio per la valutazione di eventuale trapianto polmonare.	IIa	C
Nei pazienti con I/H/D-IAP a rischio intermedio-basso di mortalità che sono già in trattamento con ERA/PDE5i può essere preso in considerazione di sostituire i PDE5i con riociguat[429].	IIb	B

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Tabella 8B delle raccomandazioni

	GRADE			
Raccomandazioni	**Qualità dell'evidenza**	**Forza della raccomandazione**	**Classe[b]**	**Livello[c]**
Raccomandazioni per la terapia iniziale				
Nei pazienti con I/H/D-IAP a rischio intermedio o basso di mortalità è raccomandata la terapia di combinazione iniziale con PDE5i e ERA[166].	Bassa	Debole	I	B

DLCO, capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio; ERA, antagonista recettoriale dell'endotelina; e.v., per via endovenosa; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; I/H/D-IAP, ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci; PAD, pressione atriale destra; PDE5i, inibitore della fosfodiesterasi 5; RVP, resistenze vascolari polmonari; s.c., per via sottocutanea; SVI, gittata sistolica indicizzata; UW, unità Wood.
[a]Le comorbilità cardiopolmonari si riscontrano prevalentemente nei pazienti anziani e comprendono fattori di rischio per HFpEF quali obesità, diabete, coronaropatia, storia di ipertensione e/o una ridotta DLCO.
[b]Classe della raccomandazione.
[c]Livello di evidenza.
[d]La triplice terapia di combinazione iniziale comprensiva di analoghi della prostaciclina e.v./s.c. può essere presa in considerazione anche nei pazienti a rischio intermedio che presentano compromissione emodinamica di grado severo, es. PAD ≥20 mmHg, indice cardiaco <2.0 l/min/m^2, SVI <31ml/m^2 e/o RVP ≥12 UW.

Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia farmacologica di combinazione orale iniziale nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci che non presentano comorbilità cardiopolmonari

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Si raccomanda la terapia di combinazione iniziale con ambrisentan e tadalafil[166,420,423].	I	B
Si raccomanda la terapia di combinazione iniziale con macitentan e tadalafil[421,430].	I	B
Deve essere presa in considerazione la terapia di combinazione iniziale con altri ERA e PDE5i[303].	IIa	B
La terapia di combinazione iniziale con macitentan, tadalafil e selexipag non è raccomandata[421].	III	B

ERA, antagonista recettoriale dell'endotelina; PDE5i, inibitore della fosfodiesterasi 5.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

6.3.4.2. Trattamento durante il follow-up dei pazienti senza comorbilità cardiopolmonari

I pazienti con IAP devono essere sottoposti a follow-up periodico che comprenda la stratificazione del rischio e la valutazione dell'aderenza alla terapia. I pazienti che raggiungono uno stato di basso rischio hanno una sopravvivenza a lungo termine nettamente superiore rispetto ai pazienti a rischio intermedio-alto[292,295,296]. Uno degli obiettivi fondamentali nella gestione dei pazienti con IAP consiste quindi nel conseguire e mantenere un profilo di basso rischio.

Diversi trial clinici hanno valutato la sicurezza e l'efficacia della terapia di combinazione sequenziale nei pazienti con IAP. Lo studio SERAPHIN ha arruolato 742 pazienti con IAP, prevalentemente affetti da I/H/D-IAP e IAP-CTD, di cui il 63.7% in trattamento con altri farmaci per la IAP al momento dell'arruolamento, per la maggior parte dei casi con sildenafil[167]. Nel sottogruppo di pazienti già in terapia, il macitentan alla dose di 10 mg/die ha determinato una riduzione del rischio di deterioramento clinico rispetto al placebo (HR 0.62; IC 95% 0.43-0.89)[167].

Nello studio GRIPHON, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di selexipag[419] in 1156 pazienti con IAP, prevalentemente affetti da I/H/D-IAO o IAP-CTD e naïve al trattamento o già in terapia con ERA, PDE5i o una combinazione di entrambi, il selexipag alla dose titolata fino a 1600 µg bid è risultato associato ad una riduzione del rischio di eventi di deterioramento clinico indipendentemente dalla terapia di background. Nei pazienti in terapia di combinazione con ERA/PDE5i (n=376) è stato documentato un minor rischio di eventi di deterioramento clinico nel gruppo selexipag rispetto al gruppo placebo (HR 0.63; IC 95% 0.44-0.90)[431].

Gli effetti della terapia di combinazione sulla sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con IAP restano tuttora non ben definiti. In una metanalisi del 2016, la terapia di combinazione (iniziale e sequenziale) è risultata associata a una significativa riduzione del rischio di deterioramento clinico (RR 0.65; IC 95% 0.58-0.72; p<0.0001)[432]; malgrado ciò non è stato osservato un miglioramento della mortalità per tutte le cause (RR 0.86; IC 95% 0.72-1.03; p=0.09) e un numero considerevole di pazienti è andato incontro ad eventi di deterioramento clinico o è deceduto nonostante la terapia di combinazione. Inoltre, dati di registro hanno mostrato che, per quanto l'utilizzo della terapia di combinazione sia aumentato dal 2015, non è stato riscontrato un netto miglioramento dei tassi di sopravvivenza globale[428,433,434]. Questi dati sono stati corroborati da uno studio nel quale meno della metà dei pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione iniziale con un ERA e un PDE5i ha raggiunto e mantenuto un profilo di basso rischio[422].

Anche il passaggio da PDE5i a riociguat è stato studiato come strategia di "escalation" [429,435]. Nel REPLACE, uno studio randomizzato, controllato, in aperto condotto in pazienti prevalentemente affetti da I/H/D-IAP o IAP-CTD in trattamento con PDE5i in CF-OMS III e nei quali era stata registrata una 6MWD di 165-440 m[429], i pazienti sono stati randomizzati a prosecuzione della terapia con PDE5i o al passaggio da PDE5i a riociguat titolato fino alla dose di 2.5 mg tid. Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di "miglioramento clinico", co-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

stituito da un composito di miglioramenti prespecificati della 6MWD, della CF-OMS e dei livelli di NT-proBNP a 24 settimane. Il miglioramento clinico a 24 settimane è stato riportato nel 41% dei pazienti passati a riociguat e nel 20% dei pazienti che hanno proseguito la terapia con PDE5i (OR 2.78; IC 95% 1.53-5.06; p=0.0007). Inoltre, un minor numero di pazienti del gruppo riociguat ha manifestato un deterioramento clinico (OR 0.10; IC 95% 0.01-0.73; p=0.0047).

Sulla base delle evidenze sopraripportate, le raccomandazioni per il trattamento durante il follow-up sono le seguenti:

Nei pazienti che raggiungono uno stato di basso rischio con la terapia iniziale per la IAP, si raccomanda di proseguire il trattamento.

Nei pazienti a rischio intermedio-basso nonostante trattamento con ERA/PDE5i, deve essere presa in considerazione la combinazione con selexipag allo scopo di ridurre il rischio di deterioramento clinico. In questa categoria di pazienti può essere preso in considerazione anche il passaggio da PDE5i a riociguat.

Nei pazienti a rischio intermedio-alto o alto durante la somministrazione di terapia orale deve essere presa in considerazione la combinazione con epoprostenolo e.v. o on treprostinil e.v./s.c. e l'invio ad un centro dedicato per la valutazione a trapianto polmonare[309,436]. Qualora non sia possibile instaurare la terapia di combinazione con analoghi della prostaciclina e.v./s.c., può essere presa in considerazione la combinazione con selexipag o il passaggio da PDE5i a riociguat.

Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia farmacologica di combinazione sequenziale nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazione generale per la terapia di combinazione sequenziale		
Si raccomanda di basare l'intensificazione della terapia sulla valutazione del rischio e sulle strategie generali di trattamento (vedi Figura 9).	I	C
Evidenze derivate da studi con endpoint composito di morbilità/mortalità come misura di outcome primario		
La combinazione di macitentan con PDE5i o analoghi della prostaciclina per via orale/inalatoria è raccomandata per ridurre il rischio di eventi di morbilità/mortalità[167,168,437].	I	B
La combinazione di selexipag con ERA[c] e/o PDE5i è raccomandata per ridurre il rischio di eventi di morbilità/mortalità[418,419].	I	B
La combinazione di treprostinil per via orale con ERA o PDE5i/riociguat in monoterapia è raccomandata per ridurre il rischio di eventi di morbilità/mortalità[412,413,415].	I	B
La combinazione di bosentan con sildenafil non è raccomandata per ridurre il rischio di eventi di morbilità/mortalità[419].	III	B
Evidenze derivate da studi sulle variazioni di 6MWD come misura di outcome primario		
La combinazione di sildenafil con epoprostenolo è raccomandata per migliorare la capacità di esercizio[392,438].	I	B
La combinazione di treprostinil per via inalatoria con sildenafil o bosentan in monoterapia deve essere presa in considerazione per migliorare la capacità di esercizio[411,439].	IIa	B
La combinazione di riociguat con bosentan deve essere presa in considerazione per migliorare la capacità di esercizio[395,440].	IIa	B
La combinazione di tadalafil con bosentan può essere presa in considerazione per migliorare la capacità di esercizio[393].	IIb	C
La combinazione di iloprost per via inalatoria con bosentan può essere presa in considerazione per migliorare la capacità di esercizio[441,442].	IIb	B
La combinazione di ambrisentan con sildenafil può essere presa in considerazione per migliorare la capacità di esercizio[443].	IIb	C
La combinazione di bosentan con sildenafil può essere presa in considerazione per migliorare la capacità di esercizio[419,444].	IIb	C
La combinazione di sildenafil con bosentan può essere presa in considerazione per migliorare la capacità di esercizio[444-446].	IIb	C
Per migliorare la capacità di esercizio e/o alleviare i sintomi di IP possono essere prese in considerazione altre duplici o triplici terapie di combinazione sequenziali.	IIb	C
Evidenze derivate da studi sulla sicurezza della terapia di combinazione come misura di outcome primario		
La combinazione di riociguat con PDE5i non è raccomandata[d 389].	III	B

6MWD, distanza percorsa al test del cammino di 6 min; ERA, antagonista recettoriale dell'endotelina; IP, ipertensione polmonare; PDE5i, inibitore della fosfodiesterasi 5.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Gli ERA utilizzati nello studio GRIPHON erano bosentan e ambrisentan.
[d]Lo studio PATENT PLUS ha valutato la combinazione di sildenafil con riociguat, ma l'associazione di riociguat con qualsiasi PDE5i è controindicata.

6.3.4.3. Ipertensione arteriosa polmonare associata a comorbilità cardiopolmonari

Negli ultimi 10 anni si è assistito ad un cambiamento dei dati demografici e delle caratteristiche dei pazienti affetti da I-IAP, soprattutto nei paesi industrializzati[447]. In alcuni registri contemporanei è stata riportata un'età media dei pazienti con diagnosi di I-IAP che si aggira dai 60 anni in su[161,295,299,447,448]. Molti pazienti anziani presentano comorbilità cardiopolmonari, il che rende difficile poter differenziare l'IP di gruppo 2 da quella di gruppo 3. Nei pazienti anziani

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

con diagnosi di I-IAP sono stati evidenziati due principali fenotipi di malattia. Un fenotipo (definito fenotipo del cuore sinistro) è costituito da pazienti di età avanzata, prevalentemente di sesso femminile, con fattori di rischio per HFpEF (es. ipertensione, obesità, diabete o cardiopatia) e affetti da IP pre-capillare piuttosto che da IP post-capillare[449,450], con una storia di fibrillazione atriale riportata in circa il 30% dei casi[61]. L'altro fenotipo (definito fenotipo cardiopolmonare) è costituito da pazienti anziani, prevalentemente di sesso maschile, che presentano ridotta DLCO (<45% del valore predetto), frequente ipossiemia, storia significativa di fumo e fattori di rischio per LHD[77,78,161,451]. In un'analisi dei "cluster" condotta in 841 pazienti con I-IAP di nuova diagnosi del registro COMPERA, il 12.6% dei pazienti presentava un fenotipo classico caratterizzato da giovane età, prevalente sesso femminile e assenza di comorbilità cardiopolmonari, mentre il 35.8% presentava un fenotipo del cuore sinistro e il 51.6% un fenotipo cardiopolmonare[161].

Non esistono indicazioni basate sull'evidenza per poter determinare il fenotipo di un paziente. Nello studio AMBITION, i pazienti sono stati esclusi dall'analisi primaria sulla base della presenza di più di tre fattori di rischio per LHD e di determinati criteri emodinamici[166]. Tuttavia, l'analisi dei "cluster" del registro COMPERA di cui sopra ha rilevato che la presenza di un unico fattore di rischio può modificare il fenotipo[161]. In attesa di ulteriori dati, per determinare il fenotipo deve essere utilizzato il profilo completo del paziente.

Rispetto ai pazienti senza comorbilità cardiopolmonare, i pazienti che presentano comorbilità cardiopolmonari sono meno responsivi alla terapia farmacologica per la IAP, sono maggiormente soggetti ad interruzioni della terapia per inefficacia o intolleranza, raggiungono meno frequentemente uno stato di basso rischio e hanno un rischio di mortalità più elevato. Mentre la mortalità aggiustata per età dei pazienti con fenotipo del cuore sinistro sembra essere simile a quella dei pazienti con IAP classica, i pazienti con un fenotipo cardiopolmonare e una ridotta DLCO hanno un rischio di mortalità estremamente elevato[77,78,161,450,451].

In ragione del fatto che i pazienti con comorbilità cardiopolmonari sono sottorappresentati o sono stati esclusi dagli studi sulla IAP, non è possibile formulare delle raccomandazioni terapeutiche basate sull'evidenza per questa popolazione di pazienti. Dati di registro indicano che in questi pazienti nella maggior parte dei casi vengono prescritti i PDE5i come trattamento primario e solo occasionalmente vengono utilizzati gli ERA o la combinazione di PDE5i/ERA, ma con tassi di sospensione della terapia superiori rispetto ai pazienti con IAP classica[447,450]. Un'analisi per sottogruppi dello studio AMBITION, che ha valutato la risposta alla terapia per la IAP in 105 pazienti che erano stati esclusi dall'analisi primaria in quanto caratterizzati da un fenotipo del cuore sinistro, ha rilevato che questi pazienti, rispetto a quelli inclusi nell'analisi primaria, mostravano un minor miglioramento clinico e più frequentemente interrompevano l'assunzione del farmaco per motivi di sicurezza e tollerabilità sia se somministrato in monoterapia sia se somministrato in terapia di combinazione iniziale[449]. Secondo i dati del registro ASPIRE, i pazienti con I-IAP e un fenotipo cardiopolmonare mostrano un limitato miglioramento della capacità di esercizio e dei PROM rispetto ai pazienti con I-IAP classica[451].

Nei pazienti con fenotipo del cuore sinistro, la terapia con ERA si associa ad un elevato rischio di ritenzione idrica[449]. Inoltre, nei pazienti con fenotipo cardiopolmonare, i farmaci specifici per la IAP possono indurre un calo della saturazione periferica di ossigeno[452]. In questa popolazione di pazienti esistono solo limitate esperienze sull'utilizzo degli analoghi della prostaciclina e degli agonisti del recettore della prostaciclina[453].

In mancanza di solide evidenze sul trattamento dei pazienti anziani con IAP e comorbilità cardiopolmonari è difficile poter formulare delle raccomandazioni terapeutiche ed i pazienti devono quindi essere consigliati di conseguenza. Non essendovi evidenze sulle strategie di trattamento in questi pazienti, la stratificazione del rischio è di scarsa utilità nel guidare il processo decisionale terapeutico. Nella maggior parte dei casi è raccomandata la monoterapia iniziale (Tabella S3 del materiale supplementare), che stante ai dati di registro viene instaurata utilizzando generalmente i PDE5i[161]. Ulteriori decisioni terapeutiche devono essere prese su base individuale in collaborazione con il centro per la IP e i medici locali.

L'algoritmo per il trattamento dei pazienti con IAP è illustrato nella Figura 9 ed è descritto nella relativa sezione.

Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti non vasoreattivi con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci che presentano comorbilità cardiopolmonari[a]

Raccomandazioni	Classe[b]	Livello[c]
Raccomandazioni per la terapia iniziale		
Nei pazienti con I/H/D-IAP e comorbilità cardiopolmonari deve essere presa in considerazione la monoterapia iniziale con PDE5i o ERA.	IIa	C
Raccomandazioni per le decisioni terapeutiche durante il follow-up		
Nei pazienti con I/H/D-IAP e comorbilità cardiopolmonari a rischio intermedio o alto di mortalità che sono già in trattamento con PDE5i o ERA in monoterapia può essere presa in considerazione la combinazione con farmaci specifici per la IAP su base individuale.	IIb	C

DLCO, capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio; ERA, antagonista recettoriale dell'endotelina; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; I/H/D-IAP, ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci; PDE5i, inibitore della fosfodiesterasi 5.

[a]Le comorbilità cardiopolmonari si riscontrano prevalentemente nei pazienti anziani e comprendono fattori di rischio per HFpEF quali obesità, diabete, coronaropatia, storia di ipertensione e/o una ridotta DLCO.

[b]Classe della raccomandazione.

[c]Livello di evidenza.

6.3.5. Interazioni farmacologiche

Tra i farmaci per la IAP, sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti tra bosentan e sildenafil (ridotte concentrazioni plasmatiche di sildenafil[385]), tra bosentan e contraccettivi ormonali (ridotta efficacia contraccettiva[361]) e tra bosentan e antagonisti della vitamina K (AVK) (probabile aggiustamento del dosaggio degli AVK[386]). Ulteriori interazioni farmacocinetiche di potenziale rilevanza clinica sono elencate nella Tabella S4 del materiale supplementare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

6.3.6. Trattamento interventistico

6.3.6.1. Settostomia atriale con palloncino e shunt di Pott

La settostomia atriale con palloncino[454,455], che consiste nella creazione di uno shunt interatriale, e lo shunt di Pott[456-459], che consiste nell'anastomosi dell'AP sinistra con l'aorta discendente, hanno lo scopo di decomprimere il cuore destro e aumentare il flusso sanguigno sistemico, migliorando così il trasporto sistemico di ossigeno nonostante la desaturazione arteriosa di ossigeno. Entrambe le procedure sono complesse, associate ad alto rischio e gravate da una rilevante mortalità, pertanto sono eseguite di rado nei pazienti con IAP e possono essere prese in considerazione unicamente presso centri con esperienza nell'utilizzo di queste tecniche.

6.3.6.2. Denervazione dell'arteria polmonare

Il razionale alla base della denervazione dell'AP (PADN) risiede nell'aumento dell'overdrive simpatico che caratterizza la IAP e che si associa ad un outcome sfavorevole[460,461]. Sebbene resti da definire chiaramente in che modo tale meccanismo contribuisca allo sviluppo della IAP, esso si associa a vasocostrizione e rimodellamento vascolare attraverso un baroriflesso mediato dai recettori di stiramento localizzati a livello della biforcazione delle PA[462,463]. L'applicazione della radiofrequenza in fase sia acuta che cronica migliora i parametri emodinamici[464]. Tuttavia, ad oggi esistono sono limitate evidenze derivate da RCT multicentrici che dimostrino un beneficio della PADN nei pazienti già in trattamento con la terapia medica raccomandata. In un piccolo studio multicentrico che ha testato la fattibilità della PADN utilizzando un catetere intravascolare in pazienti con IAP in trattamento con duplice o triplice terapia di combinazione[465], la procedura si è dimostrata sicura ed è risultata associata a una riduzione delle RVP e ad un incremento della 6MWD e delle attività quotidiane. La PADN è da considerarsi comunque ancora una tecnica sperimentale, anche se potenzialmente promettente.

6.3.7. Insufficienza ventricolare destra avanzata

6.3.7.1. Gestione in unità di terapia intensiva

I pazienti con IP possono necessitare di trattamento in terapia intensiva per SC destro, per le comorbilità (compresi gli interventi di chirurgia maggiore) o per entrambi. Tali pazienti sono ad elevato rischio di mortalità[466,467] e laddove possibile devono essere coinvolti i centri specialistici. Oltre ai controlli standard che vengono praticati in unità di terapia intensiva, in questi pazienti deve essere accuratamente monitorata la funzione VD. I segni clinici aspecifici di SC destro associato a ridotta PC comprendono pallore con cianosi periferica, ipotensione, tachicardia, oliguria ed elevate concentrazioni di lattato. Il monitoraggio non invasivo deve prevedere la determinazione dei biomarker (NT-proBNP e troponina) e l'esecuzione di un esame ecocardiografico. Il monitoraggio mini-invasivo consiste nell'inserimento di un catetere venoso centrale nella parte superiore del corpo per misurare la pressione venosa centrale e la saturazione venosa centrale di ossigeno, quest'ultima indicativa della PC. Il CCdx o altre modalità di valutazione emodinamica avanzata devono essere presi in considerazione nei pazienti con SC destro avanzato o in situazioni complesse[468].

Il trattamento dello SC destro deve focalizzarsi sui fattori scatenanti trattabili quali infezioni, aritmie, anemia e altre comorbilità. La gestione dei liquidi è di estrema importanza in questi pazienti, la maggior parte dei quali richiede un bilancio idrico negativo per ridurre il precarico VD e migliorare di conseguenza la geometria e la funzione del ventricolo destro[468]. I pazienti con una ridotta PC possono trarre beneficio dal trattamento con inotropi; in questo contesto le sostanze più frequentemente utilizzate sono la dobutamina e il milrinone. Nel trattamento dello SC destro è fondamentale cercare di mantenere valori di pressione arteriosa sistemica media >60 mmHg e nei pazienti con ipotensione persistente può essere necessaria la somministrazione di vasopressori come noradrenalina o vasopressina. L'intubazione e la ventilazione meccanica invasiva devono essere possibilmente evitate nei pazienti con insufficienza VD avanzata a causa dell'elevato rischio di un ulteriore deterioramento emodinamico e di morte. I farmaci specifici per la IAP devono essere presi in considerazione su base individuale, tenendo conto della patologia sottostante, delle comorbidità e della terapia in atto. Nei pazienti con IAP di nuova diagnosi che presentano una ridotta PC deve essere presa in considerazione la terapia di combinazione con analoghi della prostaciclina e.v./s.c.[426].

6.3.7.2. Supporto meccanico al circolo

Nei centri specializzati sono disponibili vari sistemi di supporto meccanico al circolo per la gestione dell'insufficienza VD, fra i quali l'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) veno-arteriosa è quello più utilizzato. Nei pazienti con SC destro irreversibile il supporto meccanico al circolo è diventato uno strumento consolidato come bridge al trapianto, ma viene talvolta utilizzato come bridge al recupero della funzione cardiaca in pazienti con cause trattabili e insufficienza VD potenzialmente reversibile[468]. Non possono essere formulate raccomandazioni generali sulle indicazioni al supporto meccanico al circolo, che devono essere definite su base individuale tenendo in considerazione i fattori correlati al paziente e le risorse locali[469,470]. Il supporto meccanico a lungo termine analogo a quello con dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) non è ancora disponibile per i pazienti con IP e SC destro allo stadio terminale.

Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gestione in unità di terapia intensiva dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco destro in UTI si raccomanda di coinvolgere medici esperti, di trattare i fattori causali e di utilizzare le misure di supporto appropriate come i farmaci inotropi e vasopressori, la gestione dei liquidi e i farmaci specifici per la IAP.	I	C
Il supporto meccanico al circolo può rappresentare un'opzione in pazienti selezionati come bridge al trapianto o al recupero della funzione cardiaca, prendendo in considerazione il trasferimento ad altra struttura ospedaliera quando tali risorse non siano disponibili in loco.	IIa	C

IAP, ipertensione arteriosa polmonare; UTI, unità di terapia intensiva.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

6.3.8. Trapianto polmonare e trapianto combinato cuore-polmone

Il trapianto polmonare rappresenta tuttora un'importante opzione di trattamento per i pazienti con IAP refrattaria alla terapia medica ottimale. Nei pazienti con IAP deve essere preso in considerazione tempestivamente l'invio a un centro per trapianto polmonare (Tabella 20) quando presentano: (1) una risposta inadeguata al trattamento nonostante terapia di combinazione ottimale; (2) un rischio intermedio-alto o alto di morte (mortalità a 1 anno >10% stimata mediante strumenti di stratificazione del rischio validati)[471] (vedi Sezione 6.2.7), che si colloca al di sopra dell'attuale tasso di mortalità post-trapianto[472]; (3) una variante della malattia scarsamente responsiva alla terapia medica, come MVOP o PCH.

Nei pazienti affetti da IAP sono stati eseguiti trapianti sia di cuore-polmone sia di doppio polmone. Allo stato attuale, la maggior parte dei pazienti viene sottoposto a trapianto bipolmonare, mentre il trapianto combinato cuore-polmone è riservato ai pazienti che presentano ulteriori condizioni cardiache non correggibili[473]. Con l'introduzione del punteggio di allocazione polmonare (LAS) si è assistito ad una riduzione della mortalità nei pazienti in lista d'attesa ed è aumentata la probabilità che ricevano un organo[474]. In alcuni paesi, un "LAS eccezionale" può essere ottenuto per i pazienti con IP severa. In altri paesi dove non viene utilizzato il LAS sono stati implementati con successo dei programmi nazionali di allocazione ad alta priorità[475]. Il paziente ed i parenti più stretti devono essere pienamente coinvolti nel processo di valutazione per trapianto polmonare e devono essere adeguatamente informati dei relativi rischi e benefici, ma la decisione finale deve essere presa congiuntamente dal paziente e dal team medico (vedi Sezione 6.3.1.8). Nei pazienti con IAP che sopravvivono nel primo periodo post-operatorio, l'outcome a lungo termine è soddisfacente. In pazienti con I-IAP sottoposti a primo trapianto e sopravvissuti oltre un 1 anno è stata riportata una sopravvivenza mediana condizionale di 10.0 anni[476].

Tabella 20. Criteri per il trapianto polmonare e l'inserimento in lista d'attesa nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare.

Invio al centro trapianti
Pazienti potenzialmente eleggibili per i quali il trapianto polmonare può rappresentare un'opzione in caso di insuccesso del trattamento
Rischio ESC/ERS intermedio-alto o alto o score di rischio REVEAL >7 nonostante appropriata terapia della IAP
Malattia progressiva o recente ospedalizzazione per aggravamento della IAP
Necessità di terapia con prostaciclina e.v. o s.c.
Varianti ad alto rischio note o sospette, come MVOP o PCH, sclerosi sistemica o aneurisma esteso o progressivo dell'arteria polmonare
Segni di disfunzione epatica o renale secondaria dovuta a IAP o ad altre complicanze potenzialmente fatali come emottisi ricorrente
Inserimento in lista d'attesa
Il paziente è stato valutato approfonditamente ed è stato preparato per il trapianto
Rischio ESC/ERS alto o score di rischio REVEAL >10 nonostante appropriata terapia della IAP, generalmente comprensiva di analoghi della prostaciclina e.v. o s.c.
Ipossiemia progressiva, specialmente nei pazienti con MVOP o PCH
Disfunzione epatica o renale progressiva ma non allo stadio terminale dovuta a IAP o emottisi potenzialmente fatale

ERS, European Respiratory Society; ESC, Società Europea di Cardiologia; e.v., per via endovenosa; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; MVOP, malattia veno-occlusiva polmonare; PCH, emangiomatosi capillare polmonare; s.c., per via sottocutanea.

Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trapianto polmonare

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Si raccomanda che i pazienti con inadeguata risposta alla terapia di combinazione orale, definita da un rischio intermedio-alto o alto o da uno score di rischio REVEAL >7, siano indirizzati a valutazione per trapianto polmonare se ritenuti candidati potenzialmente eleggibili.	I	C
Si raccomanda di inserire in lista d'attesa per trapianto polmonare i pazienti ad alto rischio di mortalità o con uno score di rischio REVEAL ≥10 nonostante terapia medica ottimale comprensiva di analoghi della prostaciclina s.c. o e.v.	I	C

e.v., per via endovenosa; s.c., per via sottocutanea.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

6.3.9. Algoritmo di trattamento basato sull'evidenza

L'algoritmo per il trattamento dei pazienti con I/H/D-IAP o IAP-CTD è illustrato nella Figura 9. Le evidenze a supporto di tale algoritmo sono state derivate prevalentemente da studi condotti in pazienti con I/H/DIAP e IAP-CTD senza comorbilità cardiopolmonari. Nella maggior parte degli studi che hanno valutato la terapia specifica per la IAP i pazienti con IAP, PoPH e IAP associata a CC sono stati esclusi o sono sottorappresentati. Le raccomandazioni terapeutiche per queste categorie di pazienti sono riportate nella Sezione 7.

6.3.10. Diagnosi e trattamento delle complicanze dell'ipertensione arteriosa polmonare

6.3.10.1. Aritmie

Le aritmie di più frequente riscontro nella IAP sono quelle sopraventricolari, in particolar modo la fibrillazione e il flutter atriale, mentre le aritmie ventricolari e le bradiaritmie sembrano verificarsi molto più raramente[477-479]. Da sottolineare che l'età rappresenta un fattore di rischio indipendente per le aritmie atriali. In alcuni studi prospettici prevalentemente condotti in pazienti affetti da I-IAP è stata riportata un'incidenza di aritmie atriali del 3-25% a 5 anni[479-481].

In assenza di evidenze specifiche per la IAP, la gestione della terapia anticoagulante nei pazienti con IAP che sviluppano aritmie atriali deve attenersi alle raccomandazioni previste per i pazienti affetti da altre condizioni cardiache[477].

I pazienti con IAP sono particolarmente sensibili allo stress emodinamico durante le aritmie atriali dovuto a tachicardia o a perdita della sincronia atrioventricolare. Il mantenimento del ritmo sinusale è un importante obiettivo terapeutico in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

questi pazienti. Le aritmie di nuova insorgenza provocano frequentemente un deterioramento clinico e sono associate ad un aumento della mortalità[481]. In alcuni studi osservazionali è stata dimostrata la fattibilità di svariate strategie di controllo del ritmo, come la cardioversione farmacologica mediante la somministrazione di farmaci antiaritmici, la cardioversione elettrica e le procedure invasive di ablazione transcatetere. Per il conseguimento e il mantenimento di un ritmo sinusale stabile deve essere presa in considerazione l'opportunità della profilassi con farmaci antiaritmici privi di effetti inotropi negativi, come l'amiodarone, anche se mancano dati specifici sulla loro efficacia. Teoricamente possono essere utilizzati anche i beta-bloccanti a basse dosi e/o la digossina dopo valutazione su base individuale.

L'ablazione transcatetere è l'approccio preferenziale per la gestione del flutter atriale e di alcune altre tachicardie atriali, sebbene nei pazienti con IAP sia spesso tecnicamente più problematica rispetto ai pazienti con una camera cardiaca destra strutturalmente normale[482]. La sicurezza e l'efficacia delle tecniche di ablazione per la fibrillazione atriale specificamente nella popolazione con IAP sono incerte ed è possibile che, a causa del rimodellamento dell'AD, i trigger venosi non polmonari possano svolgere un ruolo più importante rispetto a quanto osservato nei pazienti senza IAP[483].

6.3.10.2. Emottisi

L'emottisi, che può essere di entità da lieve a potenzialmente fatale, può manifestarsi in qualsiasi forma di IP, ma è particolarmente frequente nella H-IAP e nella IAP associata a CC. L'emorragia polmonare si verifica spesso in conseguenza di una dilatazione delle arterie bronchiali[484-486]; pertanto, nella valutazione diagnostica dei pazienti con IAP ed emottisi deve essere prevista l'esecuzione della TC con mezzo di contrasto con analisi del pattern contrastografico in fase arteriosa. Anche quando l'origine del sanguinamento non è identificabile, nei pazienti che presentano emottisi moderata-grave o episodi ricorrenti di emottisi lieve è raccomandata l'embolizzazione delle arterie bronchiali dilatate. Nei pazienti con emottisi ricorrente o grave nonostante terapia ottimale deve essere preso in considerazione il trapianto polmonare.

6.3.10.3. Complicanze meccaniche

Nei pazienti con IAP generalmente le complicanze meccaniche sono dovute alla progressiva dilatazione delle AP e comprendono aneurismi, rottura o dissezione delle AP e la compressione delle strutture adiacenti quali il tronco comune, le vene polmonari, i bronchi principali e il nervo laringeo inferiore[487-492].

In uno studio l'aneurisma dell'AP è risultato correlato in maniera indipendente ad un aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa[492]. I sintomi e i segni sono aspecifici; nella maggior parte dei casi, i pazienti sono asintomatici e queste complicanze sono diagnosticate incidentalmente. Gli aneurismi dell'AP vengono generalmente rilevati all'ecocardiografia ma vengono visualizzati mediante TC o risonanza magnetica con mezzo di contrasto. Le opzioni di trattamento in caso di aneurisma asintomatico o di dissezione dell'AP sono ancora da definire chiaramente. Il trapianto polmonare deve essere preso in considerazione su base individuale[490,493].

Nei pazienti con sindrome da compressione del tronco comune, lo stenting coronarico percutaneo è un trattamento efficace e sicuro[62]. Per i pazienti asintomatici con compressione del tronco comune o compromissione non grave della sua anatomia, la valutazione con ecografia intravascolare o con guide intracoronariche di pressione può contribuire ad evitare interventi non necessari[494].

6.3.11. Assistenza di fine vita e questioni etiche

Il decorso clinico della IAP può essere caratterizzato da un deterioramento progressivo e da episodi occasionali di scompenso acuto. È difficile predire l'aspettativa di vita in quanto il decesso può avvenire in conseguenza del progressivo aggravamento dello SC destro o può verificarsi improvvisamente.

L'assistenza orientata al paziente è essenziale nella gestione della IAP. Al momento della diagnosi devono essere fornite informazioni sulla gravità della malattia e sulla possibile prognosi, ma è essenziale adottare una modalità di comunicazione empatica e possibilistica, oltre ad infondere speranza, come riportato nella Sezione 6.3.1.8. Al momento giusto, una comunicazione aperta e sensibile con il paziente consente di anticipare e discutere le sue paure, le sue preoccupazioni e i suoi desideri e, in ultima analisi, contribuisce a prendere la decisione terapeutica finale, ben informata e condivisa con il team medico.

È importante che le necessità presentate dai pazienti terminali siano periodicamente valutate da un team multidisciplinare. Nelle fasi avanzate, l'essere consapevoli che la rianimazione cardiopolmonare nella IAP severa si associa ad un outcome sfavorevole può portare alla decisione di non procedere alle manovre rianimatorie, facendo sì che il paziente possa scegliere dove trascorrere gli ultimi momenti della sua vita. Occorre prestare attenzione al controllo dei sintomi più invalidanti e alla prescrizione di farmaci appropriati con sospensione di quelli non più necessari, fra cui anche i farmaci specifici per la IAP. È altresì fondamentale che il paziente riceva un adeguato supporto psicologico, sociale e spirituale ben informato. Può essere opportuno richiedere una consulenza specialistica per valutare la necessità di cure palliative che non rientrano nelle competenze del team dedicato alla IP[346].

6.3.12. Nuovi farmaci in fase avanzata di sviluppo clinico (studi di fase 3)

La IAP è tuttora una condizione incurabile con un elevato tasso di mortalità, nonostante l'uso di farmaci specifici che mirano principalmente a contrastare lo squilibrio dei fattori vasoattivi. I nuovi agenti attualmente in fase di sviluppo clinico in studi di fase 3 sono il ralinepag e il sotatercept. Il ralinepag è un agonista del recettore della prostaciclina disponibile per via orale che, in un RCT di fase 2 condotto in 61 pazienti con IAP, ha determinato un miglioramento delle RVP rispetto al placebo dopo 22 settimane di trattamento[495]. Il sotatercept – una proteina di fusione costituita dal dominio extracellulare del recettore dell'activina umana di tipo IIA legata al dominio Fc dell'immunoglobulina umana G1 – agisce da trappola del ligando per i membri della superfamiglia del fattore di crescita trasformante β, ripristinando così l'equilibrio tra le vie che promuovono e inibiscono la crescita[496]. In un RCT di fase 2 che ha incluso 106 pazienti con IAP trattati per 24 settimane, il sotatercept s.c. ha determinato una riduzione delle RVP nei pazienti già in terapia per la IAP ed è stato osservato anche un miglioramento della 6MWD e dei livelli di NT-proBNP[496].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

7. SOTTOGRUPPI SPECIFICI DI IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE

7.1. Ipertensione arteriosa polmonare associata all'assunzione di farmaci e tossine

Diversi farmaci e tossine possono indurre lo sviluppo di IAP o MVOP/PCH. Storicamente, gli esempi più eclatanti sono rappresentati da alcuni farmaci anoressizzanti e dall'olio di colza tossico, mentre oggigiorno la IAP è più comunemente correlata all'impiego di metanfetamine e alla terapia con interferone e con alcuni inibitori della tirosinchinasi (Tabella 7). La IAP è una complicanza rara nei pazienti esposti a questi farmaci e molti di questi farmaci sono stati anche correlati ad altre complicanze polmonari, come la malattia polmonare parenchimale o il versamento pleurico, che possono verificarsi contemporaneamente.

La IAP associata all'assunzione di metanfetamine è stata riportata principalmente negli Stati Uniti, dove in alcuni centri il 20-29% dei casi classificati come I-IAP si sono in realtà rivelati essere associati all'uso di metanfetamine[497,498]. Rispetto ai pazienti con I-IAP, quelli con IAP associata all'assunzione di metanfetamine presentavano una compromissione emodinamica più grave e un rischio di mortalità più elevato[498]. Anche la terapia con interferone alfa e beta è risultata correlata allo sviluppo di IAP[499], così come alcuni inibitori della tirosinchinasi, in particolare dasatinib ma anche bosutinib e ponatinib[40,500].

Nei pazienti che presentano dispnea da sforzo inspiegata o altri segni di allarme deve sempre essere presa in considerazione la possibilità di IAP associata all'assunzione di farmaci o tossine. L'approccio diagnostico è analogo a quello previsto per altre forme di IP e la diagnosi viene solitamente effettuata escludendo altre forme di IP nei pazienti che sono stati esposti a farmaci associati allo sviluppo di IAP.

Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'ipertensione arteriosa polmonare associata all'assunzione di farmaci o tossine

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Si raccomanda di porre diagnosi di IAP associata all'assunzione di farmaci o tossine nei pazienti con elevati livelli di esposizione o nei quali siano state escluse altre cause di IP.	I	C
Nei pazienti con sospetta IAP associata all'assunzione di farmaci o tossine, se possibile si raccomanda di interrompere immediatamente l'agente causale.	I	C
Nei pazienti che presentano IAP a rischio intermedio/alto al momento della diagnosi deve essere preso in considerazione di instaurare immediatamente la terapia per la IAP.	IIa	C
I pazienti con IAP a basso rischio devono essere rivalutati a distanza di 3-4 mesi dall'interruzione del farmaco o della tossina sospetti e la terapia per la IAP può essere presa in considerazione dopo normalizzazione del profilo emodinamico.	IIb	C

IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

Il trattamento della D-IAP segue gli stessi principi di base del trattamento di altre forme di IAP. È importante sottolineare che è stata riportata una guarigione parziale o totale della IAP dopo sospensione dell'agente causale, almeno per quanto riguarda l'interferone e il dasatinib[499,500]. Pertanto, una volta diagnosticata la IAP, la gestione multidisciplinare del paziente deve prevedere l'interruzione dei presunti agenti causali (vedi anche le linee guida ESC 2022 sulla cardio-oncologia)[501]. Nei pazienti con IP lieve con un profilo di basso rischio può essere sufficiente sospendere unicamente l'agente causale e si raccomanda di tenere questi pazienti sotto osservazione per 3-4 mesi prima di prendere in considerazione la terapia per la IAP. I pazienti nei quali non si riscontri una normalizzazione dei parametri emodinamici dopo sospensione dell'agente causale o che presentano IAP in stadio avanzato al momento della diagnosi deve essere iniziata la terapia per la IAP. A differenza di altre forme di IAP, durante il decoro della malattia è spesso possibile procedere ad una "de-escalation" della terapia per la IAP[500]. I medici devono tenere presente che la D-IAP può avere caratteristiche tipiche della MVOP/PCH, specialmente nei pazienti trattati con agenti alchilanti come la mitomicina C o la ciclofosfamide. La consapevolezza degli operatori sanitari è fondamentale per identificare i casi di D-IAP e segnalare gli effetti avversi dei prodotti farmaceutici.

7.2. Ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo

La IAP è una nota complicanza vascolare polmonare della SSc[173,502-504], del lupus eritematoso sistemico (LES)[505-507], delle CTD miste[506] e, più raramente, della dermatomiosite[508] e della sindrome di Sjögren[509], mentre non è ben definita la relazione tra artrite reumatoide e IAP[510]. La IAP-CTD rappresenta la forma più frequente di IAP nei paesi occidentali dopo la I-IAP[511].

La SSc, in particolare nella sua variante limitata, rappresenta la principale causa di IAP-CTD in Europa e negli Stati Uniti (mentre in Asia è il LES)[173,502,506]. In ampie coorti di pazienti con SSc è stata riportata una prevalenza di IP pre-capillare del 5-19%[173,502]. In questi pazienti, la IP può essere associata a ILD[504,512] oppure può svilupparsi secondariamente a IAP[173,502-504,506], talvolta con evidenti segni di coinvolgimento venoso/capillare[504,513]. Anche la IP-LHD di gruppo 2 è frequente quale conseguenza del coinvolgimento miocardico che caratterizza la SSc[504,514]. Da sottolineare che i pazienti con LES possono anche presentare IAP, LHD, ILD e IPCTE (prevalentemente nel contesto della sindrome da anticorpi antifosfolipidi). È quindi essenziale definire accuratamente in ciascun paziente quale sia il meccanismo fisiologico sottostante in quanto ciò è determinante ai fini della strategia terapeutica di questa patologia multiforme.

L'analisi dei "cluster" eseguita in pazienti con SSc ha dimostrato che la IP pre-capillare può essere suddivisa in specifici "cluster", ciascuno contraddistinto da una prognosi diversa[503]. Un cluster caratterizzato dalla presenza di ILD diffusa e un altro cluster caratterizzato da severa compromissione emodinamica comportavano una prognosi infausta, mentre gli altri due cluster caratterizzati dall'assenza di ILD o da ILD limitata erano associati a IAP a rischio lieve-moderato e a una prognosi complessiva relativamente favorevole[503].

7.2.1. Epidemiologia e diagnosi

I pazienti con IAP-CTD sono prevalentemente di sesso femminile (rapporto donne/uomini 4:1) e l'età media alla diagnosi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

è generalmente >50 anni, soprattutto quando la patologia è secondaria a SSc[173,502-511,513,515,516]. Nel contesto di una CTD, i pazienti possono presentare patologie concomitanti come la ILD e hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con I-IAP[503]. Il rischio non aggiustato di morte nei pazienti con IAP-SSc rispetto a quelli affetti da I-IAP è pari a 2.9 ed i fattori predittivi di outcome sono sostanzialmente gli stessi[516,517]. I sintomi e la presentazione clinica sono simili a quelli della I-IAP e talvolta, in pazienti che si ritenevano essere affetti da I-IAP, viene formulata una diagnosi di IAP-CTD solo dopo un accurato esame clinico ed i test di screening immunologico. La TC del torace è raccomandata per valutare la concomitante presenza di ILD o MVOP/PCH[504,513,515]. Nella IAP-CTD è frequente il riscontro di una riduzione isolata della DLCO[173,502-504].

Nei pazienti asintomatici con SSc è raccomandata l'esecuzione di uno screening ecocardiografico a riposo su base annuale combinato con altri test. Lo screening/l'identificazione precoce sono discussi nella Sezione 5.3.1. Nelle altre CTD, in assenza di sintomi suggestivi non è raccomandato lo screening della IP, mentre in presenza di sintomi deve essere eseguito l'esame ecocardiografico. Come nelle altre forme di IAP, il CCdx è raccomandato in tutti i casi di sospetta IAP-CTD per confermare la diagnosi, determinare la severità ed escludere la presenza di LHD[504].

7.2.2. Terapia

I farmaci specifici per la IAP devono essere prescritti nei pazienti con IAP-CTD attenendosi allo stesso algoritmo terapeutico proposto per la I-IAP (Figura 9). I pazienti con IAP-CTD sono stati inclusi nella maggior parte dei principali RCT per l'approvazione regolatoria della terapia per la IAP[518]. Alcuni aspetti del trattamento della IAP-CTD differiscono a seconda della CTD associata[506]. La terapia immunosoppressiva con glucocorticosteroidi in combinazione con ciclofosfamide può determinare un miglioramento clinico nei pazienti con IAP associata a LES o CTD mista[506], mentre non è raccomandata nella IAP-SSc[519]. I pazienti con SSc e altre CTD possono presentare ILD e/o HFpEF, che devono essere tenuti in considerazione quando viene instaurata la terapia per la IAP[504,515]. Nella SSc, il rapporto rischio/beneficio a lungo termine degli anticoagulanti orali è sfavorevole a causa di un aumentato rischio di sanguinamento, mentre gli AVK sono raccomandati nella IAP-CTD con predisposizione trombofilica (es. sindrome da anticorpi antifosfolipidi)[319].

Le analisi per sottogruppi di pazienti con IAP-SSc arruolati negli RCT eseguite nei soggetti in monoterapia o in terapia di combinazione con ERA, PDE5i, stimolatori della sGC, agonisti del recettore della prostaciclina, epoprostenolo e analoghi della prostaciclina hanno mostrato effetti positivi rispetto al placebo[301,401,519,520]. In alcuni di questi studi, l'entità della risposta nel sottogruppo di pazienti affetti da IAP-CTD è risultata inferiore rispetto a quella del sottogruppo di pazienti con I-IAP[519,520]. In un RCT di 3 mesi condotto in pazienti affetti da IAP-SSc, la somministrazione di epoprostenolo in infusione continua e.v. ha determinato un miglioramento della capacità di esercizio, dei sintomi e dei parametri emodinamici[401]. Tuttavia, dati derivati da valutazioni retrospettive hanno dimostrato che l'epoprostenolo e.v. determina effetti prognostici più favorevoli nella I-IAP rispetto alla IAP-SSc[521]. Nel definire la terapia per la IAP nel contesto della SSc e delle relative manifestazioni sistemiche possono essere tenuti in considerazione anche altri danni vascolari come le ulcere digitali[522].

La presenza di una CTD non costituisce di per sé una controindicazione al trapianto polmonare[523]. Questo aspetto è stato ampiamente studiato nella SSc, dove si raccomanda di adottare un approccio multidisciplinare che preveda l'ottimizzazione della gestione della SSc prima, durante e dopo l'intervento[523]. Le indicazioni e le controindicazioni al trapianto devono essere formulate tenendo conto della specificità della CTD e ponendo particolare attenzione al coinvolgimento gastroenterico (malattia da reflusso gastroesofageo e patologie intestinali), cardiaco, renale e cutaneo[523].

Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con IAP associata a CTD si raccomanda di trattare la condizione sottostante secondo quanto indicato dalle attuali linee guida[166,167,419,524].	I	A
Nei pazienti con IAP associata a CTD si raccomanda di applicare lo stesso algoritmo terapeutico della IAP idiopatica.	I	C

CTD, malattie del tessuto connettivo; IAP, ipertensione arteriosa polmonare.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

7.3. Ipertensione arteriosa polmonare associata ad infezione da virus dell'immunodeficienza umana

L'impiego della terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) ed i progressi compiuti nella gestione delle infezioni opportunistiche hanno contribuito ad aumentare l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da HIV[525,526]. Di conseguenza, lo spettro delle complicanze si è spostato verso altre condizioni a lungo termine come la IAP. I reperti clinici e istopatologici nella IAP associata ad infezione da HIV (IAP-HIV) sono molto simili a quelli della I-IAP[1,527]. Da quando è stata introdotta la HAART, somministrabile in combinazione con le terapie specifiche per la IAP, si è assistito negli ultimi ad un notevole miglioramento della prognosi della IAP-HIV[526,528] e l'incidenza di IAP-HIV è diminuita parallelamente alla crescente disponibilità della HAART[528]. Nel loro insieme, questi effetti sulla sopravvivenza e sull'incidenza hanno portato negli ultimi decenni a una prevalenza stabile di IAP nei pazienti con HIV. In uno studio condotto in Francia, nei soggetti affetti da HIV è stata riportata una prevalenza di IAP pari allo 0.46%, un valore sovrapponibile a quello documentato prima dell'era HAART[177].

Il meccanismo patogenetico della IAP-HIV è tuttora poco chiaro. Non esistono evidenze a supporto di un ruolo diretto dell'HIV nella patogenesi della IAP e, seppure presente nelle cellule infiammatorie nei polmoni, il virus di per sé non è mai stato rilevato nelle lesioni vascolari polmonari dei pazienti con IAP-HIV[529], il che suggerisce che un'azione indiretta dell'infezione virale sull'infiammazione e sui fattori di crescita possa innescare lo sviluppo della malattia in paziente costituzionalmente predisposti.

7.3.1. Diagnosi

L'IAP-HIV presenta caratteristiche cliniche simili alla I-IAP. Prima che fosse disponibile la HAART, al momento della diagnosi la maggior parte dei pazienti erano in CF-OMS III o IV,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

mentre oggigiorno presentano una sintomatologia più lieve e un minor deterioramento emodinamico. I pazienti possono presentare altri fattori di rischio per lo sviluppo di IAP, come patologie epatiche (epatite cronica B o C) o abuso di farmaci o sostanze tossiche. Tra i pazienti affetti da IAP-HIV vi è una maggiore prevalenza del genere maschile e di tossicodipendenza e.v.[403,526]. Non esiste alcuna correlazione tra la severità della IAP e lo stadio dell'infezione da HIV o il grado di immunodeficienza[403,530]. In ragione della bassa prevalenza, i pazienti asintomatici con infezione da HIV non devono essere sottoposti a screening per la ricerca di IAP. Tuttavia, l'ecocardiografia è indicata nei pazienti con dispnea inspiegata allo scopo di rilevare complicanze cardiovascolari correlate all'infezione, quali miocardite, cardiomiopatia o IAP. Il CCdx è indispensabile per confermare la diagnosi di IAP-HIV e per escludere la presenza di LHD[527].

La IAP è un fattore predittivo indipendente di mortalità nei pazienti affetti da HIV. Negli anni '90, prima dell'introduzione della HAART, i pazienti con IAP-HIV andavano incontro ad un outcome avverso, con una sopravvivenza a 3 anni al di sotto del 50%[403]. La sopravvivenza globale è oggi migliorata e i pazienti con IAP-HIV hanno una prognosi più favorevole rispetto alla maggior parte dei pazienti con altre forme di IAP[526].

7.3.2. Terapia

Le attuali raccomandazioni per il trattamento della IAP-HIV si basano in gran parte sui dati della I-IAP[25,26].

In alcuni studi retrospettivi è stato evidenziato un miglioramento dello stato funzionale e della sopravvivenza nei pazienti con IAP-HIV trattati con HAART[525,526,531] e, pertanto, per il trattamento della IAP-HIV viene raccomandato l'uso della HAART, indipendentemente dalla carica virale e dalla conta delle cellule CD4+.

La terapia anticoagulante non è raccomandata a causa di un maggior rischio di sanguinamento e di interazioni farmacologiche[319,527]. Generalmente i pazienti con IAP-HIV non sono responsivi al test acuto di vasoreattività e pertanto non devono essere trattati con CCB[378].

Nello studio prospettico, in aperto, BREATHE-4, i pazienti con IAP-HIV in trattamento con bosentan hanno mostrato un netto miglioramento della CF-OMS, della capacità di esercizio, della qualità di vita e del profilo emodinamico dopo 16 settimane[532]. In una casistica retrospettiva a lungo termine, la terapia con bosentan ha portato alla normalizzazione dei parametri emodinamici in 10/59 pazienti[533]. Il bosentan può teoricamente interferire sull'efficacia dei farmaci antiretrovirali ed è quindi necessario un accurato monitoraggio quando viene somministrato in combinazione con la HAART. Solamente un numero limitato di pazienti con IAP-HIV è stato arruolato negli RCT condotti con ambrisentan e macitentan, dai quali non possono essere tratte conclusioni definitive.

Gli effetti positivi di sildenafil e tadalafil nella IAP-HIV sono stati evidenziati in diverse casistiche[534,535]. Sono state riportate alcune interazioni tra PDE5i e inibitori della proteasi, con conseguente marcato aumento delle concentrazioni di PDE5i; tali farmaci devono essere introdotti a basso dosaggio monitorando accuratamente l'evenienza di potenziali effetti collaterali, come l'ipotensione[536,537]. Non esistono dati sull'utilizzo dello stimolatore della sGC riociguat nella IAP-HIV.

Il trattamento con epoprostenolo e.v. è risultato associato ad un miglioramento significativo della CF-OMS, della capacità di esercizio, del profilo emodinamico e della sopravvivenza in pazienti selezionati con IAP-HIV[403,538]. Esistono solamente pochi dati sull'uso del treprostinil e.v./s.c. o dell'iloprost per via inalatoria nella IAP-HIV[539,540].

Non ci sono dati di studi clinici sull'impiego della terapia di combinazione per il trattamento della IAP-HIV. Tenuto conto dell'assenza di evidenze e dei potenziali problemi di sicurezza correlati alla co-somministrazione della terapia per la IAP con farmaci antiretrovirali, si raccomanda la monoterapia iniziale con i farmaci per la IAP, seguita da un utilizzo su base individuale della terapia di combinazione nei pazienti che non raggiungono un profilo di basso rischio.

Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'ipertensione arteriosa polmonare associata ad infezione da virus dell'immunodeficienza umana

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con IAP associata ad infezione da HIV è raccomandata la terapia antiretrovirale secondo quanto indicato nelle attuali linee guida[541,542].	I	A
Nei pazienti con IAP associata ad infezione da HIV deve essere presa in considerazione la monoterapia iniziale seguita, se necessario, dalla terapia di combinazione sequenziale, tenendo conto della presenza di eventuali comorbilità e delle interazioni farmacologiche.	IIa	C

HIV, virus dell'immunodeficienza umana; IAP, ipertensione arteriosa polmonare.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

7.4. Ipertensione arteriosa polmonare associata ad ipertensione portale

La IAP associata ad ipertensione portale, comunemente denominata PoPH, si sviluppa nel 2-6% dei pazienti affetti da ipertensione portale, in associazione o meno a patologia epatica. Nei registri sulla IAP, la PoPH si riscontra nel 5-15% dei pazienti[543-545]. In rari casi i pazienti con PoPH presentano shunt porto-sistemici in assenza di ipertensione portale (shunt extraepatici congeniti)[546]. Tuttavia, la PoPH deve essere distinta dalla sindrome epatopolmonare (HPS), caratterizzata da dilatazione vascolare intrapolmonare e ipossiemia. Da sottolineare che nei pazienti con ipertensione portale la HPS e la PoPH possono svilupparsi in maniera simultanea o sequenziale[547].

7.4.1. Diagnosi

La diagnosi di PoPH si basa sulla presenza di IP pre-capillare non spiegata in pazienti con ipertensione portale o shunt porto-sistemico. L'approccio diagnostico è analogo a quello previsto per i pazienti con sospetta IP o con IP di nuova diagnosi. Generalmente l'ecocardiografia transtoracica rappresenta la prima valutazione non invasiva nei pazienti con sospetta IP e l'esame ecocardiografico è raccomandato anche come strumento di screening nei pazienti candidati a trapianto di fegato. In considerazione del fatto che nei pazienti con patologia epatica viene spesso documentata un'elevata PC, in questa categoria di pazienti la TRV tende a sovrastimare la PAP. Pertanto è fondamentale eseguire una valutazione emodinamica completa mediante CCdx per confermare la diagnosi di IP e per differenziare la IAP (con RVP elevate) dalla IP non classificata (con RVP normali).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

7.4.2. Terapia

I pazienti con IP non classificata (PAPm >20 mmHg, elevata PC e RVP ≤2.0 UW) devono essere sottoposti a follow-up periodico ma non devono essere trattati con i farmaci specifici per la IAP.

Nei pazienti con diagnosi accertata di PoPH, il trattamento deve seguire gli stessi principi generali previsti per i pazienti affetti da IAP, tenendo in considerazione il grado di severità della patologia epatica sottostante, dell'eventuale indicazione a trapianto di fegato e dei potenziali effetti dei farmaci per la IAP sullo scambio gassoso, che nei pazienti con PoPH può deteriorarsi con la somministrazione di vasodilatatori[548,549]. Tutti i farmaci approvati per il trattamento della IAP possono in linea di massima essere utilizzati anche nei pazienti con PoPH, tenendo presente che questi pazienti sono stati quasi sempre esclusi dagli studi registrativi. Tuttavia, alcune casistiche supportano l'utilizzo dei farmaci specifici per la IAP nei pazienti con PoPH. La più ampia casistica pubblicata fino ad oggi ha incluso 574 pazienti con PoPH trattati con diversi farmaci per la IAP, per lo più PDE5i o ERA in monoterapia o in terapia di combinazione[545]. La maggior parte dei pazienti (56.8%) era in classe Child-Pugh A al momento della diagnosi di IAP. Al primo follow-up eseguito 4.5 mesi dopo l'inizio del trattamento è stato osservato un miglioramento dei parametri emodinamici, della CF-OMS, della 6MWD e dei valori di BNP/NT-proBNP, con una sopravvivenza del 51% a 5 anni. Nei pazienti che presentavano una patologia epatica lieve, le cause della morte erano prevalentemente riconducibili alla progressione della IAP e a condizioni di malignità, mentre nei pazienti con patologia epatica in stadio avanzato la mortalità era più frequentemente dovuta alle complicanze dell'epatopatia. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato (n=63) è stata dell'81%. L'unico RCT dedicato al trattamento della PoPH è il PORTICO, uno studio di 12 settimane che ha randomizzato 85 pazienti a macitentan (n=43) o placebo (n=42)[168]. Nel PORTICO è stato raggiunto l'endpoint primario, dimostrando una significativa riduzione delle RVP rispetto al basale (rapporto delle medie geometriche 0.65; IC 95% 0.59-0.72; p<0.0001), mentre non sono state osservate differenze tra i due gruppi di trattamento nelle misure di outcome secondario, quali CF-OMS, 6MWD e livelli di NT-proBNP.

7.4.2.1. Trapianto di fegato

La presenza di PoPH non costituisce di per sé un'indicazione a trapianto di fegato. La IAP conferisce un rischio estremo nei pazienti che devono essere sottoposti a trapianto di fegato per la severità della patologia epatica. In una casistica storica della Mayo Clinic, la presenza di IAP severa con PAPm ≥50 mmHg è risultata associata a una mortalità perioperatoria del 100% e nei pazienti con PAPm 35-50 mmHg e RVP >3.0 UW la mortalità si attestava ancora al 50%[550]. Nei candidati a trapianto di fegato affetti da IAP, la terapia medica mirata è efficace nel migliorare il profilo emodinamico e nel determinare l'idoneità al trapianto[545,551-554]; tuttavia, restano da definire in maniera chiara i criteri emodinamici per il successo del trapianto di fegato. L'International Liver Transplant Society ha proposto dei target emodinamici di PAPm <35 mmHg e RVP <5 UW o di PAPm ≥35 mmHg e RVP <3 UW per i pazienti sottoposti a terapia per la IAP, pur riconoscendo che tali criteri necessitano di ulteriori validazioni[175]. Valori di PAPm ≥45 mmHg sono ritenuti una controindicazione assoluta al trapianto di fegato[175].

Nei pazienti con PoPH sottoposti con successo a trapianto di fegato è spesso possibile procedere alla "de-escalation" o sospensione del trattamento per la IAP, ma tale opzione deve essere valutata su base individuale[551,554].

Tabella 17 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'ipertensione arteriosa polmonare associata ad ipertensione portale

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
L'esame ecocardiografico è raccomandato nei pazienti con patologia epatica o ipertensione portale con segni e sintomi suggestivi di IP e come strumento di screening nei pazienti candidati a trapianto di fegato o con shunt porto-sistemico intraepatico transgiugulare.	I	C
Si raccomanda che i pazienti con IAP associata ad ipertensione portale siano indirizzati ad un centro esperto nella gestione di entrambe le condizioni.	I	C
Nei pazienti con IAP associata ad ipertensione portale deve essere presa in considerazione la monoterapia iniziale seguita, se necessario, dalla terapia di combinazione sequenziale, tenendo conto della patologia epatica sottostante e dell'indicazione a trapianto di fegato.	IIa	C
Il trapianto di fegato deve essere preso in considerazione su base individuale nei pazienti con IAP associata ad ipertensione portale a condizione che si riscontrino valori normali o quasi normali di RVP durante trattamento della IAP.	IIa	C
I farmaci approvati per il trattamento della IAP non sono raccomandati nei pazienti con ipertensione portale e IP non classificata, cioè con elevata PAPm, elevata portata cardiaca e normali RVP.	III	C

IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; RVP, resistenze vascolari polmonari.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

7.5. Ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie congenite dell'adulto

La presenza di IP negli adulti affetti da CC ha un impatto sfavorevole sul decorso naturale della CC, comportando un peggioramento dello stato clinico e dell'outcome complessivo[555]. La IAP associata a CC dell'adulto è inclusa nel gruppo 1 della classificazione clinica di IP (Tabella 6) e include una popolazione eterogenea di pazienti. Per stabilire la relativa strategia gestionale nei pazienti adulti affetti da CC è necessario prima escludere la presenza di IP post-capillare (es. disfunzione ventricolare sistolica o diastolica e sistemica in combinazione con lesioni da shunt o CC complesse dell'adulto e disfunzione della valvola atrioventricolare sistemica). Per una migliore caratterizzazione della IAP associata a CC dell'adulto viene fornita una specifica classificazione clinica (Tabella 21). Alcune CC complesse sono associate ad anomalie congenite dell'albero vascolare polmonare che inducono lo sviluppo di IP segmentaria, con un aumento della pressione in uno o più, ma non

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Tabella 21. Classificazione clinica dell'ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie congenite.

1. Sindrome di Eisenmenger Comprende tutti gli shunt sistemico-polmonari dovuti a difetti di grandi dimensioni che inducono una marcata elevazione delle RVP e determinano uno shunt invertito (polmonare-sistemico) o bidirezionale. Sono presenti generalmente cianosi, eritrocitosi e coinvolgimento multiorgano. La chiusura del difetto è controindicata
2. IAP associata a prevalente shunt sistemico-polmonare • Correggibile[a] • Non correggibile Comprende difetti di dimensioni medie o grandi. I valori di RVP risultano lievemente o moderatamente elevati, lo shunt sistemico-polmonare è ancora prevalente mentre non è presente cianosi a riposo
3. IAP con difetti di piccole dimensioni/incidentali[b] RVP marcatamente elevate in presenza di difetti cardiaci emodinamicamente non significativi (generalmente difetti del setto interventricolare <1 cm e difetti del setto interatriale <2 cm di diametro effettivo documentato all'ecocardiografia) che di per sé non giustificano l'incremento delle RVP. Il quadro clinico è molto simile alla IAP idiopatica. La chiusura del difetto è controindicata
4. IAP dopo correzione del difetto La cardiopatia congenita è stata corretta ma la IAP continua a persistere subito dopo l'intervento oppure si sviluppa diversi mesi o anni dopo la correzione del difetto in assenza di significative lesioni emodinamiche postoperatorie

IAP, ipertensione arteriosa polmonare; RVP, resistenze vascolari polmonari.
[a]Mediante procedura chirurgica o percutanea intravascolare, per la chiusura dello shunt vedi anche la Tabella 18 delle raccomandazioni.
[b]Le dimensioni si riferiscono ai pazienti adulti. Tuttavia, anche nei pazienti adulti, il semplice diametro può non essere sufficiente per definire la rilevanza emodinamica del difetto ed occorre tenere conto anche del gradiente pressorio, delle dimensioni e della direzione dello shunt e del rapporto tra flusso sistemico e polmonare.

tutti, i segmenti polmonari con grado di severità della IP variabile, mentre altri vasi polmonari possono essere ipoplasici. La condizione più frequente è rappresentata dall'atresia polmonare associata a difetti del setto interventricolare e circoli collaterali sistemico-polmonari, ma anche altre CC complesse possono essere responsabili dello sviluppo di IP segmentaria.

Circa il 3-7% dei pazienti adulti con CC, più frequentemente di sesso femminile, è destinato a sviluppare IAP, la cui incidenza dipende dalla lesione sottostante e aumenta con l'età e in funzione dell'età a cui sono stati sottoposti a chiusura del difetto[556]. La prevalenza stimata di IAP nei pazienti sottoposti a correzione di difetti cardiaci semplici è del 3%[557]. In virtù dei progressi compiuti nell'ambito della diagnosi e del trattamento delle cardiopatie in età pediatrica è prevedibile un cambiamento nell'epidemiologia della IAP associata a CC dell'adulto, che porterà ad un minor numero di pazienti adulti affetti da CC semplici ma ad un maggior numero di pazienti con lesioni complesse e/o difetti corretti che svilupperanno IAP nell'adolescenza[558].

La sindrome di Eisenmenger è una forma avanzata di IAP associata a CC dell'adulto caratterizzata dalla compromissione multiorgano dovuta a stati di ipossiemia cronica, come la cianosi, e da patologie ematologiche, come l'eritrocitosi secondaria e la trombocitopenia. I sintomi principali sono costituiti da dispnea, astenia e sincope. I pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger possono anche presentare emottisi, dolore toracico, eventi cerebrovascolari, ascessi cerebrali, alterazione dei processi di coagulazione e morte improvvisa. I pazienti adulti con CC e sindrome di Down sono ad aumentato rischio di sviluppare la sindrome di Eisenmenger.

7.5.1. Diagnosi e valutazione del rischio

Il work-up diagnostico della IAP associata a CC dell'adulto si basa sulla presenza di sintomi e comprende l'anamnesi clinica, l'esame obiettivo, i PFT, l'emogasanalisi, l'imaging (in particolare l'ecocardiografia), il test da sforzo e gli esami di laboratorio. Da sottolineare che i criteri ecocardiografici standard per l'identificazione della IP possono non essere applicabili nelle CC complesse dell'adulto[559]. Per confermare la diagnosi di IAP e guidare gli interventi terapeutici è necessario eseguire un CCdx con ossimetria compartimentale allo scopo di stimare il rapporto tra la portata polmonare e quella sistemica (Qp/Qs). In presenza di shunt intracardiaco deve essere evitata la termodiluizione e il metodo di Fick diretto è quello più accurato. Condizioni di eritrocitosi possono portare a sovrastimare le RVP[560]. I parametri emodinamici rilevati con modalità invasiva (vedi Sezione 5.1.12) devono essere interpretati nel contesto di una valutazione multiparametrica della capacità di esercizio, dei test laboratoristici e dell'imaging.

I fattori predittivi di outcome sfavorevole nella IAP associata a CC dell'adulto comprendono una CF-OMS III-IV, l'intolleranza all'esercizio determinata sulla base della 6MWD e del VO_2 di picco, una storia pregressa di ospedalizzazione per SC destro, i livelli dei biomarker (NT-proBNP >500 pg/ml, proteina C-reattiva >10 mg/ml, elevati valori di creatinina sierica e livelli ridotti di albumina), la carenza marziale e indici ecocardiografici di disfunzione VD[559,561]. Rispetto ai pazienti con I-IAP, i pazienti con sindrome di Eisenmenger possono avere un decorso clinico a lungo termine relativamente stabile. La presenza di shunt destro-sinistro consente di ridurre il sovraccarico VD e di preservare la PC sistemica, anche se a spese di ipossiemia e cianosi. Tuttavia, a causa dell'*immortal time bias*, la prognosi della sindrome di Eisenmenger non è così favorevole come si riteneva in passato[562].

Analogamente ad altre forme di IAP, la valutazione del rischio ha un ruolo importante nell'orientare la terapia e nella sindrome di Eisenmenger sono stati riportati specifici fattori di rischio. In un ampio studio multicentrico condotto in pazienti adulti affetti da sindrome di Eisenmenger, la presenza di shunt destro-sinistro pre-tricuspidale, l'età avanzata, una bassa saturazione di ossigeno a riposo, l'assenza di ritmo sinusale e la presenza di versamento pericardico sono risultati fattori predittivi di mortalità[563].

7.5.2. Terapia

La disponibilità di nuove terapie per la IAP unitamente ai progressi compiuti nella gestione chirurgica e perioperatoria e ad un approccio in team multidisciplinare adottato nei centri dedicati alla IP hanno portato ad un miglioramento dell'outcome dei pazienti con IAP associata a CC dell'adulto. Questa popolazione di pazienti deve essere gestita da professionisti sanitari specializzati. Aspetti di fondamentale importanza nella gestione di questa patologia sono rappresentati dall'educazione del paziente, dalle modifiche comportamentali e dal supporto sociale e psicologico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

La chiusura (chirurgica o interventistica) dello shunt può essere presa in considerazione unicamente nei pazienti con shunt sistemico-polmonare prevalente non accompagnato da un significativo aumento delle RVP. Nelle linee guida ESC 2020 per la gestione delle CC dell'adulto sono stati proposti alcuni criteri per la chiusura dei difetti basati sul rapporto Qp/Qs e sui valori di RVP (al basale e/o dopo trattamento mirato per la IAP)[101]. La decisione riguardo alla correzione dello shunt non deve basarsi unicamente sui reperti emodinamici ma deve prevedere una strategia multiparametrica. Ad esempio, la chiusura dello shunt non è indicata in caso di desaturazione al 6MWT o CPET, o in presenza di eritrocitosi secondaria suggestiva di un'inversione dinamica dello shunt. Non esistono evidenze di un beneficio a lungo termine di un approccio "treat and repair" nei pazienti adulti con IAP associata a CC con shunt sistemico-polmonare prevalente e, pertanto, sono necessari studi prospettici[564]. La correzione dei difetti è controindicata in tutti i pazienti con sindrome di Eisenmenger e può influire negativamente sui pazienti con difetti di piccole dimensioni o incidentali che determinano un quadro clinico molto simile a quello della I-IAP[565]. Non esistono dati prospettici sull'utilità del test di vasoreattività, del test di occlusione con palloncino o della biopsia polmonare per valutare la fattibilità dell'intervento chirurgico e la normalizzazione delle RVP post-correzione[566].

I pazienti adulti con IAP associata a CC possono manifestare un deterioramento clinico in diverse circostanze, come nel caso di aritmie, durante interventi di chirurgia non cardiaca in anestesia generale o in presenza di disidratazione o sanguinamento, tromboembolia e infezioni polmonari. Gli interventi chirurgici devono limitarsi a quelli ritenuti essenziali e devono essere eseguiti in centri specializzati con anestesisti esperti in CC dell'adulto e in IAP. Nei pazienti con sepsi deve essere sospettata la presenza di endocardite, mentre in quelli con sintomi neurologici o cefalea di nuova insorgenza deve essere esclusa la presenza di ascesso cerebrale, specialmente quando si riscontrino una ridotta saturazione di ossigeno e anatomie complesse. Si raccomanda di evitare la pratica di esercizio fisico intenso, mentre un'attività fisica di lieve o moderata sembra avere effetti favorevoli[567]. Nei pazienti cianotici è indicata la somministrazione di tutte le vaccinazioni raccomandate e la profilassi dell'endocardite. Le pazienti gravide con shunt sinistro-destro e IAP stabile e ben controllata hanno dimostrato di tollerare bene la gravidanza quando monitorate sotto assistenza specialistica, ma la gravidanza nelle pazienti affette da sindrome di Eisenmenger è tuttora associata ad un'elevata mortalità materna e a complicanze fetali e quindi in questo contesto deve essere sconsigliata[568,569] raccomandando l'utilizzo di metodi di contraccezione efficaci. In queste pazienti è stata raccomandata la contraccezione meccanica reversibile a lunga durata d'azione a base di levonorgestrel o l'impianto di dispositivi intrauterini[570].

L'eritrocitosi secondaria è vantaggiosa per un adeguato trasporto e rilascio di ossigeno e i salassi periodici devono essere possibilmente evitati. Qualora insorgano sintomi di iperviscosità in presenza di ematocrito >65% si deve procedere ad un'adeguata idratazione. La carenza marziale deve essere corretta e, nel caso di supplementazioni di ferro e.v., deve essere prestata particolare attenzione ad evitare l'occorrenza di embolia gassosa durante la somministrazione[571]. Non ci sono evidenze che documentino un impatto dell'ossigenoterapia sulla sopravvivenza.

La terapia anticoagulante orale con AVK può essere presa in considerazione nei pazienti con aneurismi delle AP e trombosi, aritmie atriali e pregressi eventi tromboembolici, ma a basso rischio emorragico. Nei pazienti con livelli molto elevati di Hb (>20 mg/dl), le determinazioni standard dell'international normalized ratio sono meno accurate e devono essere utilizzati flaconi di sangue contenente citrato. Per quanto riguarda l'uso dei nuovi anticoagulanti orali (NOAC), in un ampio database nazionale tedesco di pazienti adulti con CC (nel quale erano inclusi 106 pazienti con sindrome di Eisenmenger trattati con NOAC), i pazienti in trattamento con NOAC hanno mostrato un rischio più elevato a lungo termine di sanguinamento, eventi cardiovascolari avversi maggiori e mortalità rispetto a quelli in trattamento con AVK, stando ad indicare che la terapia con NOAC deve essere istituita unicamente presso centri esperti in CC dell'adulto dopo accurata valutazione dei potenziali rischi e benefici[572,573].

Rispetto ad altri sottogruppi del gruppo 1, esistono solamente pochi dati sull'impiego dei farmaci approvati per il trattamento della IAP nei pazienti con IAP associata a CC dell'adulto. Il bosentan ha determinato un miglioramento della 6MWD e una riduzione delle RVP nei pazienti con sindrome di Eisenmenger in CF-OMS III[574]. I pazienti con lesioni complesse sono risultati meno responsivi alla terapia per la IAP rispetto ai pazienti con lesioni semplici. In un RCT che ha valutato l'efficacia del macitentan in una coorte mista di pazienti con sindrome di Eisenmenger non è stato riscontrato alcun effetto sulla 6MWD (che è risultata migliorata sia nel braccio di trattamento che in quello placebo), sebbene sia stata evidenziata una diminuzione dei livelli di NT-proBNP e dei valori di RVP nel braccio macitentan[575].

Esperienze con altri ERA e PDE5i hanno mostrato risultati funzionali ed emodinamici favorevoli nella sindrome di Eisenmenger[576]. In un piccolo studio pilota monocentrico condotto in pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger, l'aggiunta di iloprost per via inalatoria alla terapia orale di base per la IAP non ha determinato alcun miglioramento della 6MWD[577]. In caso di sintomi persistenti o di deterioramento clinico, nei pazienti con sindrome di Eisenmenger si raccomanda di adottare una strategia di trattamento sequenziale orientata ai sintomi, iniziando con un ERA (o PDE5i) per via orale e titolando la terapia. Qualora la terapia orale sia inefficace nel conseguire un adeguato miglioramento dei sintomi, devono essere prese in considerazione pro-attivamente le opzioni di somministrazione e.v./s.c.[578]. La presenza di un catetere venoso centrale per la terapia e.v. sembrerebbe esporre i pazienti con lesioni da shunt destro-sinistro al rischio di embolia paradossa e, pertanto, può essere presa in considerazione l'infusione s.c. di analoghi della prostaciclina.

L'effetto delle terapie per la IAP nei pazienti con shunt sistemico-polmonare prevalente è meno ben definito. I pazienti con difetti di piccole dimensioni/incidentali devono essere trattati con i farmaci specifici per la IAP[557], così come anche i pazienti con IAP sottoposti a correzione del difetto in quanto a rischio più elevato di mortalità rispetto a quelli affetti da sindrome di Eisenmenger[579]. In questa categoria di pazienti, che è stata inclusa nei principali RCT condotti con le terapie specifiche per la IAP, deve essere eseguita una valutazione completa del rischio (Tabella 16)[580]. L'effetto delle terapie per la IAP nei pazienti con IP segmentaria è tuttora oggetto di dibattito[101,581]. Se da un lato alcune casistiche hanno riportato risultati promettenti, dall'altro sono stati riportati casi di intolleranza alla terapia[581].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Allo stesso modo, sono stati riportati risultati contrastanti con l'utilizzo delle terapie per la IAP nei pazienti con circolazione di Fontan e bisognerà attendere l'esito di ulteriori studi[582-584].

Il trapianto combinato cuore-polmone o il trapianto polmonare associato alla correzione chirurgica della CC rappresenta un'opzione per quei pazienti altamente selezionati che non rispondono alla terapia medica, anche se tale forma di trattamento è condizionata dalla scarsa disponibilità di organi e dalla complessità delle lesioni. La mortalità è elevata nei primi 12 mesi post-intervento, soprattutto dopo trapianto cuore-polmone, ma rimane relativamente bassa successivamente[585].

Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la chiusura dello shunt nei pazienti con rapporto tra flusso sistemico e polmonare >1.5:1 basato sul calcolo delle resistenze vascolari polmonari

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con DIA, DIV o PDA e RVP <3 UW è raccomandata la chiusura dello shunt.	I	C
Nei pazienti con DIA, DIV o PDA e RVP 3-5 UW deve essere presa in considerazione la chiusura dello shunt.	IIa	C
Nei pazienti con DIA e RVP >5 UW che durante trattamento per la IAP scendono al di sotto di 5 UW può essere presa in considerazione la chiusura dello shunt.	IIb	C
Nei pazienti con DIV o PDA e RVP >5 UW può essere presa in considerazione la chiusura dello shunt dopo accurata valutazione in centro specialistico.	IIb	C
Nei pazienti con DIA e RVP >5 UW nonostante trattamento della IAP non è raccomandata la chiusura dello shunt.	III	C

DIA, difetto del setto interatriale; DIV, difetto del setto interventricolare; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; PDA, dotto arterioso pervio; RVP, resistenze vascolari polmonari; UW, unità Wood.
La decisione se procedere o meno a chiusura dello shunt non deve basarsi unicamente sul profilo emodinamico ma deve essere adottata una strategia multiparametrica (vedi sezione 7.5.2 della versione integrale delle linee guida).
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie congenite dell'adulto

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Valutazione del rischio		
La valutazione del rischio è raccomandata nei pazienti con IAP persistente dopo chiusura del difetto.	I	C
La valutazione del rischio deve essere presa in considerazione nei pazienti con sindrome di Eisenmenger.	IIa	C
Trattamento		
Il bosentan è raccomandato nei pazienti sintomatici con sindrome di Eisenmenger per migliorare la capacità di esercizio[574].	I	B
Nei pazienti con sindrome di Eisenmenger deve essere presa in considerazione l'ossigenoterapia supplementare quando questa possa determinare un aumento costante della saturazione arteriosa di ossigeno e migliorare la sintomatologia.	IIa	C
La supplementazione di ferro deve essere presa in considerazione nei pazienti con carenza marziale.	IIa	C
Nei pazienti con CC dell'adulto, inclusa la sindrome di Eisenmenger, devono essere presi in considerazione altri ERA, i PDE5i, il riociguat, gli analoghi della prostaciclina e gli agonisti recettoriali della prostaciclina.	IIa	C
Nei pazienti con IAP sottoposti a correzione della CC dell'adulto deve essere presa in considerazione la terapia di combinazione orale con farmaci approvati per il trattamento della IAP se il paziente è a rischio intermedio-basso o una terapia di combinazione iniziale con analoghi della prostaciclina e.v./s.c. se il paziente è ad alto rischio.	IIa	C[c]
Nei pazienti con CC dell'adulto, inclusa la sindrome di Eisenmenger, deve essere presa in considerazione la terapia di combinazione sequenziale in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici.	IIa	C
In assenza di emottisi significativa, nei pazienti con sindrome di Eisenmenger con trombosi dell'arteria polmonare può essere presa in considerazione la terapia anticoagulante orale.	IIb	C
Nelle donne con sindrome di Eisenmenger è controindicata la gravidanza.	III	C
Nei pazienti con sindrome di Eisenmenger non è raccomandata l'esecuzione di salassi periodici per ridurre gli elevati valori di ematocrito.	III	C

CC, cardiopatia congenita; ERA, antagonista recettoriale dell'endotelina; e.v., per via endovenosa; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; PDE5i, inibitore della fosfodiesterasi 5; s.c., per via sottocutanea.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Il livello di evidenza è diverso da quello riportato nelle linee guida ESC 2020 sulla gestione delle CC dell'adulto in ragione del limitato numero di pazienti con CC dell'adulto inclusi nello studio AMBITION.

7.6. Ipertensione arteriosa polmonare associata a schistosomiasi

La schistosomiasi è una delle malattie infettive croniche più diffuse nel mondo, che colpisce circa 200 milioni di persone[586,587]. La IAP associata a schistosomiasi si riscontra nel 5% dei pazienti con la forma epatosplenica della malattia[586]. Rappresenta quindi una delle principali cause di IAP, soprattutto in alcune regioni dell'America del Sud, dell'Africa e dell'Asia. Rispetto ai pazienti con I-IAP, i pazienti con IAP associata a schistosomiasi presentano una PC più elevata e RVP più basse e hanno una migliore sopravvivenza[587]. Dati di registro suggeriscono che la sopravvivenza nella IAP associata a schistosomiasi è andata migliorando negli ultimi anni con l'utilizzo dei farmaci specifici per la IAP[588].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

7.7. Ipertensione arteriosa polmonare con segni di interessamento venoso/capillare

I fattori di rischio comuni, l'identico substrato genetico e la presentazione clinica indifferenziabile della PCH e della MVOP fanno sì che queste due entità debbano essere ritenute un'unica patologia che afferisce allo spettro delle manifestazioni di IP di gruppo 1 (IAP con caratteristiche di coinvolgimento venoso/capillare)[1,425,589]. Nella MVOP/PCH, le lesioni post-capillari che interessano le vene settali e le venule pre-settali consistono nel rimodellamento fibroso e sparso dell'intima, talvolta seguito da ostruzione luminale completa[1,425,589,590], che si associa frequentemente ad ectasia e proliferazione capillare, con una crescita incontrollata degli strati capillari del setto alveolare con possibile distribuzione focale all'interno dell'interstizio alveolare[425,590].

La percentuale di pazienti con I-IAP che soddisfano i criteri per MVOP/PCH è di circa il 10%, con una stima di incidenza minima di MVOP/PCH e una prevalenza di <1 caso per milione di persone[425]. A differenza dell'I-IAP, nella MVOP/PCH si osserva una predominanza del genere maschile ed una prognosi peggiore[425,589,591]. Casi familiari di MVOP/PCH si verificano tipicamente in fratelli o sorelle di giovane età della stessa generazione, con genitori non affetti e talvolta consanguinei, stando ad indicare una trasmissione a carattere recessivo[158,425,591]. Le mutazioni bialleliche nel gene *EIF2AK4* sono responsabili della MVOP/PCH a carattere ereditario[158]. Inoltre, la MVOP/PCH può complicare il decorso di condizioni associate, come la SSc[425], o può essere associata all'esposizione a fattori scatenanti ambientali, quali agenti alchilanti (ciclofosfamide, mitomicina C)[34] e solventi (tricloroetilene)[38].

7.7.1. Diagnosi

La maggior parte dei pazienti riferisce dispnea aspecifica da sforzo e astenia[590]. L'esame obiettivo può evidenziare ippocratismo digitale e crepitazioni bibasali all'auscultazione polmonare[590]. La IAP e la MVOP/PCH condividono lo stesso profilo emodinamico della IP pre-capillare[590,591]. La PAWP non è elevata in quanto le alterazioni vascolari polmonari si verificano a livello delle piccole venule e dei capillari, mentre la pressione di riempimento atriale sinistra rimane normale[590,591]. La diagnosi di MVOP/PCH si basa sui risultati di test suggestivi di coinvolgimento venoso post-capillare, edema polmonare interstiziale cronico e proliferazione capillare[1,590,591]. Tali test comprendono i PFT (ridotta DLCO, spesso <50% del valore predetto), l'emogasanalisi (ipossiemia) e la TC del torace senza mezzo di contrasto (ispessimento dei setti a livello subpleurico, opacità centrolobulare a vetro smerigliato e linfoadenopatie mediastiniche)[1,425,589,591,592]. Da sottolineare che questi pazienti sono a rischio di sviluppare edema polmonare indotto dai farmaci per il trattamento della IAP, elemento suggestivo della presenza di MVOP/PCH[425,591]. L'identificazione di mutazioni bialleliche nel gene *EIF2AK4* è sufficiente per confermare la diagnosi di MVOP/PCH ereditaria[158,591,592]. La biopsia polmonare, essendo particolarmente rischiosa nei pazienti con IP, non è raccomandata per la diagnosi di MVOP/PCH[1,425].

7.7.2. Terapia

Non esiste una terapia medica definita per la MVOP/PCH[425]. Rispetto alla I-IAP, la MVOP/PCH ha una prognosi sfavorevole ed è caratterizzata da una scarsa risposta alla terapia per la IAP, con un rischio di edema polmonare dovuto ad ostruzione venosa polmonare[425,591]. Tuttavia, in alcuni pazienti con MVOP/PCH trattati con i farmaci specifici per la IAP è stato documentato un miglioramento clinico anche se incompleto e transitorio e in tale contesto la terapia deve essere somministrata con estrema cautela[425,591]. I diuretici, l'ossigenoterapia e una graduale titolazione della terapia per la IAP possono essere utilizzati valutandone l'opportunità su base individuale[425]. Pertanto, la terapia per la MVOP/PCH deve essere intrapresa unicamente presso centri con comprovata esperienza nella gestione della IP e i pazienti devono essere adeguatamente informati in merito ai potenziali rischi del trattamento[425]. Alcuni report aneddotici indicano un potenziale beneficio della terapia con immunomodulatori, ma sono necessari ulteriori studi mirati a valutare tale opzione[593]. La sola reale forma di trattamento per la MVOP/PCH è rappresentata dal trapianto polmonare e non appena formulata la diagnosi i pazienti eleggibili devono essere indirizzati a un centro trapianti per la relativa valutazione[425,591]. La diagnosi potrà essere confermata mediante esame anatomo-patologico del polmone espiantato[590].

Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'ipertensione arteriosa polmonare con segni di interessamento venoso/capillare

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Per porre diagnosi di IAP con segni di interessamento venoso/capillare (MVOP/PCH) si raccomanda la combinazione di rilievi clinici e radiologici, l'emogasanalisi, i test di funzionalità polmonare e il test genetico[591].	I	A
Per confermare la diagnosi di MVOP/PCH ereditaria si raccomanda l'identificazione di mutazioni bialleliche nel gene *EIF2AK4*[158,591].	I	A
Non appena formulata la diagnosi si raccomanda di indirizzare i pazienti affetti da MVOP/PCH ad un centro trapianti per la relativa valutazione.	I	C
Nei pazienti con MVOP/PCH può essere preso in considerazione l'impiego dei farmaci approvati per il trattamento della IAP dopo accurato monitoraggio dei sintomi clinici e degli scambi gassosi.	IIb	C
La biopsia polmonare non è raccomandata per confermare la diagnosi di MVOP/PCH.	III	C

IAP, ipertensione arteriosa polmonare; MVOP, malattia veno-occlusiva polmonare; PCH, emangiomatosi capillare polmonare.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

7.8. Ipertensione polmonare in età pediatrica

La IP può manifestarsi a qualsiasi età, anche nei neonati e nei bambini. La IP in età pediatrica condivide varie caratteristiche con la malattia dell'adulto, ma ci sono anche notevoli differenze in termini di epidemiologia, eziologia, background genetico, approccio diagnostico e terapeutico in funzione dell'età e monitoraggio della patologia. Una caratteristica importante che contraddistingue la IP pediatrica anche dal punto di vista concettuale è rappresentata dal danno a carico della circolazione polmonare fetale, neonatale o pediatrica.

7.8.1. Epidemiologia e classificazione

La IP pediatrica ha un'incidenza annuale di 64 casi per milione di bambini[594]. La distribuzione delle diverse eziologie della IP

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

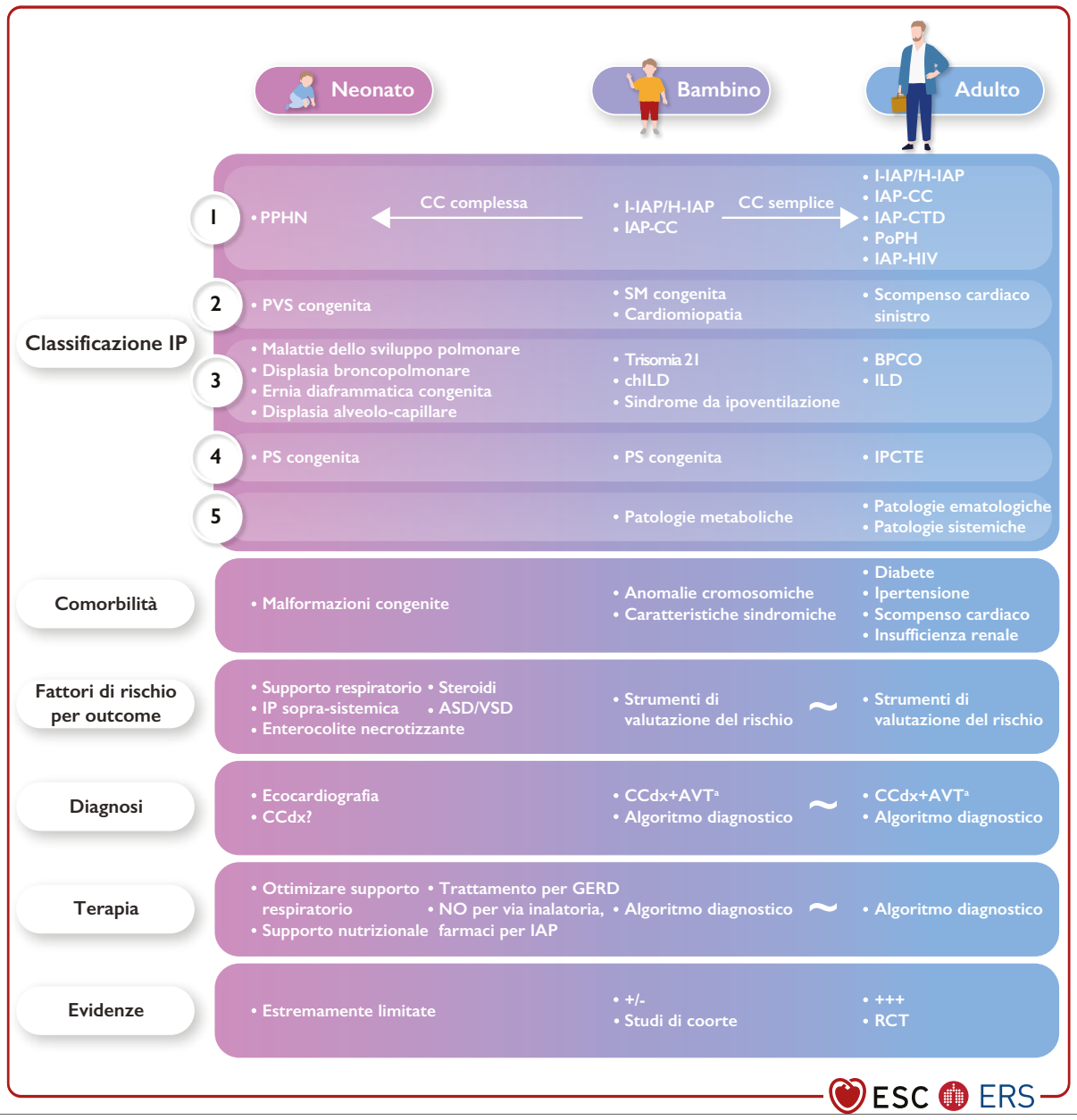

Figura 10. Ipertensione polmonare neonatale e pediatrica rispetto a quella dell'adulto.
ASD, difetto interatriale; AVT, test acuto di vasoreattività; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; CC, cardiopatia congenita; CCdx, cateterismo cardiaco destro; GERD, malattia da reflusso gastroesofageo; H-IAP, ipertensione arteriosa polmonare ereditaria; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IAP-CC, ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatia congenita; IAP-CTD, ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo; IAP-HIV, ipertensione arteriosa polmonare associata a virus dell'immunodeficienza umana; I-IAP, ipertensione arteriosa polmonare idiopatica; ILD, malattia polmonare interstiziale; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; NO, ossido nitrico; PoPH, ipertensione porto-polmonare; PPHN, ipertensione polmonare persistente del neonato; PS, stenosi delle arterie polmonari; PVS, stenosi delle vene polmonari, RCT, studio randomizzato controllato; SM, stenosi mitralica; VSD, difetto interventricolare.
[a]Nei pazienti con IAP idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci. L'IP nei neonati e nei bambini è significativamente differente da quella dei bambini di età più avanzata e degli adulti in termini di eziologia, fisiopatologia, valutazione del rischio e trattamento, mentre l'IP nei bambini di età più avanzata è molto simile a quella degli adulti.

nell'infanzia differisce dalla IP nell'età adulta[594-596]. La IAP rappresenta la forma più frequente di IP nei bambini, nella stragrande maggioranza (82%) neonati con IAP transitoria (con PPHN o difetti dello shunt cardiaco correggibili). Nei restanti bambini con IAP, la maggior parte risulta affetta da I-IAP, H-IAP o IAP irreversibile associata a CC. L'incidenza di I-IAP/H-IAP e IAP (non transitoria) associata a CC è rispettivamente di 0.7 e 2.2 casi per milione di bambini, con una prevalenza rispettivamente di 4.4 e 15.6 casi per milione di bambini[594]. Esistono anche altre condizioni più rare associate alla IAP che si verificano nei bambini (Tabella 6).

Un'altra percentuale significativa (34-49%) di bambini con IP non transitoria è rappresentata da neonati e bambini con IP associata a patologie respiratorie, in particolare alterazioni dello

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

sviluppo polmonare, come la displasia broncopolmonare (DBP), l'ernia diaframmatica congenita (CDH) e le anomalie vascolari polmonari congenite[594-598]. Questi bambini costituiscono un gruppo rilevante e distintivo nella IP pediatrica e vengono attualmente classificati nella IP di gruppo 3 associata ad anomalie dello sviluppo polmonare (Tabella 6 e Tabella S7 del materiale supplementare). Una popolazione numericamente in crescita con IP associata a insufficienza respiratoria è rappresentata dai bambini con DBP legata alla nascita prematura. Inoltre, recentemente sono stati riconosciuti alcuni disturbi genetici dello sviluppo polmonare, come la displasia alveolo-capillare, le patologie polmonari correlate a mutazioni del gene *TBX4* e il deficit delle proteine del surfattante polmonare, che sono stati classificati in questa categoria (Figura 10)[599].

Un'altra caratteristica peculiare della IP pediatrica è l'elevato burden di malattie genetiche. La IP infantile si associa spesso ad anomalie cromosomiche, genetiche e sindromiche (11-52%). Come negli adulti, le mutazioni genetiche implicate nella patogenesi della H-IAP si riscontrano occasionalmente nel 20-30% dei casi, dove la H-IAP pediatrica sembra essere caratterizzata da un arricchimento delle varianti a carico dei geni *TBX4* e *ACVRL1*[600,601]. Inoltre, il 17% dei bambini con IAP presenta altri disturbi notoriamente associati a IAP, come la trisomia 21. Infine, il 23% dei bambini affetti da IAP mostra varianti del numero di copie che non erano state precedentemente correlate a IP[600,602,603].

In ragione del fatto che la IAP pediatrica si associa frequentemente ad anomalie cromosomiche, genetiche e sindromiche (per le quali il meccanismo sottostante la IAP è generalmente indeterminato), può essere preso in considerazione il test genetico allo scopo di definire l'eziologia e le comorbilità, di stratificare il rischio e di identificare i familiari a rischio, ma soltanto dopo un adeguato counseling genetico specialistico del bambino e dei suoi familiari (vedi Sezione 5.1.13).

Anche per la IP pediatrica si deve fare riferimento alla classificazione clinica della IP (Tabella 6) che, per migliorarne l'applicabilità nei neonati e nei bambini con IP, è stata adattata per dare spazio alla IP associata a diverse patologie cardiovascolari e polmonari congenite o specifiche condizioni pediatriche (Tabelle S5-S8 del materiale supplementare)[599].

7.8.2. Diagnosi e valutazione del rischio

La definizione di IP nei bambini di età >3 mesi, che storicamente era analoga a quella applicata negli adulti, è stata ora rivista caratterizzandola da una PAPm >20 mmHg in entrambe le popolazioni. Sebbene resti da chiarire quale sia l'impatto di una PAPm 21-24 mmHg sull'outcome dei bambini, per uniformità e per facilitare la transizione dalle cure della IP pediatrica a quelle dell'adulto, si raccomanda di attenersi alla definizione aggiornata di IP anche nei bambini. Allo stato attuale non esistono raccomandazioni terapeutiche per questo gruppo di bambini (PAPm 21-24 mmHg).

In merito al nuovo criterio che prevede valori di RVP >2 UW per identificare la IP pre-capillare negli adulti, le RVP erano già presenti nella definizione di IAP nei bambini. Nei bambini il flusso ematico viene tradizionalmente indicizzato assumendo che il flusso sistemico e polmonare si modifichino proporzionalmente alle dimensioni corporee, a differenza del gradiente di pressione transpolmonare. Dato che il flusso ematico è inserito come denominatore nell'equazione per il calcolo delle RVP, viene sottolineata la necessità di indicizzare le RVP nei bambini, mantenendo invariato anche per questa categoria di pazienti il criterio di valori di RVP indicizzate (RVPI) ≥3 UW·m^2 nella definizione di IAP[599].

Poiché l'eziologia della IP pediatrica è estremamente variabile, è fondamentale adottare un approccio diagnostico metodico e completo per poter formulare una diagnosi e un piano terapeutico accurati. Come negli adulti, la I-IAP è una diagnosi "per esclusione". Il work-up diagnostico raccomandato è analogo a quello dell'adulto ma è stato adattato alla IP pediatrica[599]. I neonati pretermine con DBP devono essere sottoposti a screening per la IP, in quanto la IP ha un'elevata prevalenza in questa popolazione e un forte impatto sull'outcome[604].

Anche nei bambini, il CCdx rappresenta il "gold standard" per accertare la diagnosi e determinare la natura della IP, oltre a fornire informazioni importanti ai fini della stratificazione del rischio[604a,605]. Nei bambini con I-IAP/H-IAP si raccomanda di eseguire il test acuto di vasoreattività per identificare quelli potenzialmente candidabili a trattamento con CCB ad alte dosi. I criteri utilizzati nell'adulto per identificare i pazienti con risposta positiva al test di vasoreattività hanno consentito di identificare i bambini che possono trarre un beneficio sostenuto dalla terapia con CCB; tuttavia, tali criteri non sono indicativi della reversibilità della IAP o della fattibilità della chirurgia nei bambini affetti da CC. Nei bambini con IP il CCdx può associarsi a complicanze maggiori (nell'1-3% dei casi, soprattutto nei neonati più piccoli e in quelli con condizioni cliniche più critiche) ed è quindi opportuno soppesarne individualmente i potenziali rischi e benefici[605]. Nei bambini con IAP il cateterismo cardiaco deve essere eseguito esclusivamente presso centri pediatrici esperti in IP. Restano tuttora da definire le indicazioni alla ripetizione del CCdx nei bambini affetti da IP.

Il trattamento dei bambini con IAP si basa sulla stratificazione del rischio[599]. I fattori predittivi di un outcome sfavorevole nella IAP pediatrica sono simili a quelli dell'adulto e comprendono segni clinici di insufficienza VD, la progressione dei sintomi, una CF-OMS III-IV, alcuni parametri ecocardiografici (es. TAPSE) ed elevate concentrazioni sieriche di NT-proBNP. Anche una 6MWD <350 m è stata indicata come predittore di outcome avverso nella IP pediatrica, ma il suo valore nei bambini più piccoli non è stabilito. Ulteriori fattori prognostici identificati nella IAP pediatrica includono il ritardo della crescita e alcune variabili emodinamiche, come una PAD >10 mmHg, un rapporto tra PAPm e pressione polmonare sistemica >0.75 e valori di RVP indicizzate >20 UW·m^2[602,606,607]. Gli strumenti per la stratificazione del rischio in età pediatrica che si basano su questi parametri sono stati validati retrospettivamente in registri osservazionali[599,604a].

7.8.3. Terapia

L'obiettivo ultimo del trattamento consiste nel migliorare la sopravvivenza e aiutare il bambino a svolgere le normali attività senza limitazioni. In assenza di RCT sulla IAP in età pediatrica, gli algoritmi di trattamento raccomandati sono estrapolati da quelli proposti per gli adulti, integrati con i dati provenienti da studi osservazionali condotti in bambini affetti da IAP[599].

Studi osservazionali di coorte depongono a favore dell'utilizzo anche nei bambini degli algoritmi di trattamento elaborati per gli adulti (compresa la superiorità della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia)[608]. I farmaci che sono stati oggetto di valutazione nei bambini, sia quelli formalmente approvati che non dalla European Medicines Agency (EMA) per il trattamento dei bambini con IAP, sono riportati nella Tabella 22.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Tabella 22. Utilizzo delle terapie per l'ipertensione arteriosa polmonare nei bambini.

Farmaco	Dati derivati da studi pediatrici	Approvazione della European Medicines Agency all'utilizzo nei bambini con IAP	Ref.
Inibitori della fosfodiesterasi 5 (per via orale)			
Sildenafil	RCT di estensione in aperto: tollerabilità, efficacia	Sì, per età ≥1 anno Dosaggio raccomandato: <20 kg: 30 mg/die in 3 dosi; ≥20 kg: 60 mg/die in 3 dosi Evitare dosaggi elevati nei bambini (>3 mg/kg/die)	613,614
Tadalafil	RCT in aperto: sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica	No Dosaggio suggerito: 0.5-1 mg/kg/die in dose singola Max: 40 mg/die Valutato solo in bambini di età >3 anni	615,616
Antagonisti recettoriali dell'endotelina (per via orale)			
Bosentan	Studio in aperto non controllato: sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica, efficacia	Sì, per età ≥1 anno Formulazione pediatrica Dosaggio raccomandato: 4 mg/die in 2 dosi Max: 250 mg/die	617-620
Ambrisentan	Studio in aperto non controllato: sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica	Sì, per bambini di età >8 anni Dosaggio raccomandato 2.5-10 mg/die in dose singola	621,622
Macitentan	Dati limitati nei bambini Studio in aperto in corso: efficacia, sicurezza, farmacocinetica in bambini di età 2-18 anni	No	
Analoghi della prostaciclina			
Epoprostenolo e.v.	Studi di coorte retrospettivi	No Dosaggio suggerito: Dose iniziale: 1-2 ng/kg/min ma non è nota la dose massima Nei bambini la dose stabile è generalmente di 40-80 ng/kg/min Può essere necessario un aumento posologico	623-626
Treprostinil e.v./s.c.	Studi di coorte retrospettivi: farmacocinetica	No Dosaggio suggerito: Dose iniziale: 2 ng/kg/min ma non è nota la dose massima Nei bambini la dose stabile è generalmente di 50-100 ng/kg/min Può essere necessario un aumento posologico	624,626,627
Altri farmaci			
Iloprost (per via inalatoria)	Dati limitati nei bambini Casistiche retrospettive di piccole dimensioni	No	
Selexipag (per via orale)	Dati limitati nei bambini Studio randomizzato, controllato vs placebo, add-on, in corso: sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica in bambini di età 2-18 anni	No	
Riociguat (per via orale)	Dati limitati nei bambini Studio in aperto in corso: sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica in bambini di età 6-18 anni	No	

e.v., per via endovenosa; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; RCT, studio randomizzato controllato; s.c., per via sottocutanea.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Nell'algoritmo di trattamento per i pazienti pediatrici, derivato da quello per gli adulti e basato sulla stratificazione del rischio, viene raccomandata l'implementazione di misure generali, la terapia con CCB ad alte dosi nei pazienti responsivi al test acuto di vasoreattività (sotto stretto follow-up in quanto in alcuni pazienti la terapia può rivelarsi inefficace a lungo termine), la terapia di combinazione per via orale o inalatoria nei bambini a basso rischio e la terapia di combinazione con analoghi della prostaciclina e.v./s.c. per quelli ad alto rischio[599].

In caso di risposta inadeguata alla terapia farmacologica raccomandata o quando i farmaci non sono disponibili, nei bambini con IP severa possono essere presi in considerazione lo shunt di Pott (anastomosi chirurgica o interventistica dell'AP sinistra con l'aorta discendente), la settostomia atriale con palloncino o il trapianto polmonare (vedi Sezioni 6.3.6.1 e 6.3.8)[599]. L'esperienza clinica riportata con lo shunt di Pott è limitata a poco più di 100 pazienti, prevalentemente bambini, con una mortalità del 12-25% e un beneficio clinico evidenziato in un sottogruppo di bambini con follow-up a lungo termine[456-459].

Il monitoraggio degli effetti del trattamento e del decorso della malattia è fondamentale nella gestione di tutti i pazienti con IAP (sia adulti che bambini). Nei bambini affetti da IAP, la CF-OMS, la TAPSE ed i livelli sierici di NT-proBNP inclusi come variabili negli score di rischio clinico rappresentano potenziali target terapeutici ai quali deve mirare il trattamento[604a,609].

Sono stati proposti alcuni algoritmi di trattamento contemporanei per gli infanti con PPHN, ma la loro descrizione esula dall'ambito di queste linee guida[610].

Le raccomandazioni soprariportate si intendono applicabili ai bambini affetti da IAP, ma nel gruppo specifico di lattanti con malattia vascolare polmonare neonatale, per lo più riconducibile alla IP associata ad anomalie dello sviluppo polmonare e ad eziologia eterogenea, deve essere adottato un approccio differente e personalizzato (Figura 10).

Nei neonati pretermine con DBP e IP deve essere innanzitutto trattata la malattia polmonare sottostante. Questi bambini spesso ricevono anche le terapie per la IAP, come il sildenafil e il bosentan, la cui somministrazione non è tuttavia attualmente approvata dall'EMA per i neonati con IP di gruppo 3 e anomalie dello sviluppo polmonare (DBP, CDH). In questa popolazione restano da chiarirne gli effetti sull'outcome e mancano dati che consentano di formulare solide raccomandazioni terapeutiche. Questi bambini devono essere trattati da team multidisciplinari con il coinvolgimento di cardiologi, neonatologi, pneumologi e nutrizionisti. In alcuni casi si può osservare la guarigione della IP a seguito della risoluzione delle alterazioni polmonari, anche se sono state riportate sequele cardiovascolari a lungo termine[611,612].

Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'ipertensione polmonare in età pediatrica

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Bambini		
Si raccomanda di eseguire il work-up diagnostico, incluso il CCdx e il test acuto di vasoreattività, e di trattare i bambini con IP presso centri con esperienza specifica in IP in età pediatrica.	I	C
Nei bambini con IP si raccomanda di eseguire un work-up completo (analogo a quello previsto per i pazienti adulti ma adattato all'età) per confermare la diagnosi e l'eziologia specifica.	I	C
Per confermare la diagnosi di IP si raccomanda di eseguire il CCdx, preferibilmente prima di iniziare la terapia per la IAP.	I	C
Nei bambini con IAP idiopatica/ereditaria si raccomanda di eseguire il test acuto di vasoreattività per identificare quelli che possono trarre vantaggio dalla terapia con calcio-antagonisti.	I	C
Analogamente a quanto previsto per i pazienti adulti, nei bambini si raccomanda di definire la risposta positiva al test acuto di vasoreattività sulla base di una riduzione della PAPm ≥10 mmHg che raggiunge un valore assoluto ≤40 mmHg associata ad un incremento o all'assenza di variazione della portata cardiaca.	I	C
Nei bambini con IAP si raccomanda una strategia terapeutica basata sulla stratificazione del rischio e sulla risposta al trattamento, analogamente a quanto previsto per i pazienti adulti ma adattata all'età.	I	C
Nei bambini con IAP si raccomanda di monitorare la risposta al trattamento valutando ripetutamente un panel di dati derivati dalla valutazione clinica, dall'ecocardiografia, dai biomarker e dai test di tolleranza all'esercizio fisico.	I	C
Nei bambini con IAP, il conseguimento e il mantenimento di un profilo di basso rischio deve essere considerato espressione di un'adeguata risposta al trattamento.	IIa	C
Infanti		
Si raccomanda di sottoporre a screening per IP gli infanti affetti da displasia broncopolmonare[628,629].	I	B
Negli infanti con (o a rischio di) displasia broncopolmonare e IP si raccomanda di trattare la patologia polmonare, come l'ipossia, l'aspirazione e le alterazioni strutturali delle vie aeree, e di ottimizzare il supporto respiratorio prima di iniziare la terapia per la IAP[630].	I	B
Nei neonati e negli infanti deve essere preso in considerazione un approccio diagnostico-terapeutico differente da quello previsto per i bambini di età più avanzata o per gli adulti, tenuto conto della frequente associazione con patologie dello sviluppo vascolare e del parenchima polmonare.	IIa	C

CCdx, cateterismo cardiaco destro; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare; PAPm, pressione arteriosa polmonare media.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

8. IPERTENSIONE POLMONARE ASSOCIATA A MALATTIE DEL CUORE SINISTRO (GRUPPO 2)

8.1. Definizione, prognosi e fisiopatologia

I pazienti con LHD presentano spesso IP e disfunzione VD, condizioni che si associano ad un'elevata mortalità[47]. Fra questi sono inclusi i pazienti affetti da SC con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), lievemente ridotta (HFmrEF) o preservata (HFpEF), con valvulopatie del cuore sinistro o condizioni cardiovascolari congenite/acquisite che favoriscono lo sviluppo di IP post-capillare[13,631-635]. Si può affermare che la IP-LHD rappresenta probabilmente la forma più diffusa di IP, riscontrandosi nel 65-80% dei casi[47].

In linea con le definizioni generali di IP, la IP-LHD (IP di gruppo 2) è definita da una PAPm >20 mmHg e una PAWP >15 mmHg. All'interno di questa condizione emodinamica di IP post-capillare, la IpcPH è definita da valori di RVP ≤2 UW e la CpcPH da valori di RVP >2 UW (Tabella 5). Il gradiente pressorio diastolico (DPG) (definito dalla differenza tra PAPd e PAWP) non viene più utilizzato per differenziare la IpcPH dalla CpcPH in ragione dei dati contrastanti circa la sua capacità predittiva nel contesto delle LHD[142].

Nell'intero spettro delle LHD, un aumento della PAP e delle RVP si associa ad un incremento del burden di malattia e ad un outcome avverso[13,631,633,635]. In uno studio di coorte di ampie dimensioni, che ha incluso pazienti prevalentemente affetti da IP post-capillare, valori di RVP ≥2.2 UW sono risultati associati ad un outcome sfavorevole e catalogati come elevati[13]. Tuttavia, anche all'interno di tale sottogruppo di pazienti con LHD e CpcPH, il rischio di mortalità diventa sempre più elevato con l'aumentare delle RVP. Nei pazienti con HFrEF avanzato e in quelli con HFpEF o valvulopatie, valori di RVP >5 UW hanno un'ulteriore valenza prognostica e sono ritenuti clinicamente significativi da parte dei clinici[142,450,631-639]. In particolari circostanze, elevate RVP sembrano anche associarsi ad una minore sopravvivenza, come nei pazienti sottoposti a interventi per la correzione della valvulopatia[634], a trapianto cardiaco[142,633] o a impianto di LVAD[142,637]. Sulla base dei dati disponibili, valori di RVP >5 UW sono verosimilmente indicativi di una significativa componente pre-capillare, il cui riscontro può indurre a indirizzare il paziente ad un centro specialistico per la IP.

È difficile stabilire la prevalenza di IP nei pazienti con LHD, in quanto dipende dalla metodologia dei test diagnostici (ecocardiografia o emodinamica invasiva), dai valori cut-off utilizzati per definire la IP e dalla popolazione esaminata. Dai dati derivati dagli studi osservazionali la prevalenza di IP si stima essere del 40-72% nei pazienti con HFrEF e del 36-83% in quelli con HFpEF[48,639-643]. Quando vengono utilizzati i valori di RVP per definire la componente pre-capillare nei pazienti con SC e IP post-capillare, il 20-30% circa dei pazienti viene classificato come affetto da CpcPH[47,644,645]. Nei pazienti con valvulopatie, gli studi ecocardiografici hanno riscontrato la presenza di IP nel 65% dei pazienti con stenosi aortica sintomatica[646-651] e in quasi tutti i pazienti con stenosi valvolare mitralica severa[652], così come nella maggior parte dei pazienti con insufficienza mitralica degenerativa o funzionale di grado significativo.

La fisiopatologia della IP-LHD è data dalla combinazione di diversi meccanismi (Figura 11): (1) un iniziale aumento passivo delle pressioni di riempimento VS con una trasmissione retrograda nella circolazione polmonare; (2) la disfunzione endoteliale delle AP (come la vasocostrizione); (3) il rimodellamento vascolare (che può verificarsi sia nelle venule che nelle arteriole); (4) la dilatazione/disfunzione VD e l'insufficienza tricuspidale funzionale[653-656]; e (5) le alterazioni dell'accoppiamento VD-AP[656,657]. Il profilo emodinamico della CpcPH rispetto a quello che contraddistingue la IpcPH con elevate RVP riflette la presenza di anomalie vascolari polmonari, che contribuiscono ad un aumento del postcarico VD, spesso con conseguente disfunzione VD associata ad una prognosi peggiore nei pazienti con IP-LHD. Nel contesto dell'HFpEF, dove la disfunzione VD può svilupparsi per effetto di specifici meccanismi (Figura S1 del materiale supplementare), è stato osservato un graduale deterioramento della funzione VD ma non della funzione sistolica VS e sia la prevalenza che l'incidenza di disfunzione VD sono risultati fattori predittivi di mortalità[658].

Nei pazienti con LHD l'insorgenza di IP può essere imputabile anche ad altre cause, come la presenza di IPCTE o IAP non rilevate in precedenza. Inoltre, le comorbilità respiratorie come la BPCO e l'apnea notturna sono di frequente riscontro nei pazienti con LHD e possono contribuire allo sviluppo di IP, oltre ad avere un impatto prognostico. I pazienti con HFpEF o con IP associata a HFpEF[75,76] possono anche presentare una DLCO ridotta, che costituisce fattore predittivo indipendente di outcome[75].

8.2. Diagnosi

Nei pazienti con LHD, i sintomi (es. la dispnea da sforzo) ed i segni obiettivi di IP (es. edema periferico) sono spesso sovrapponibili a quelli della patologia del cuore sinistro sottostante e sono per lo più aspecifici. Tuttavia, mentre la congestione polmonare o il versamento pleurico sono indicativi di LHD quale causa sottostante di IP, esistono anche altre caratteristiche che possono essere suggestive di IP rilevante (vedi Sezione 5.1.1).

I test diagnostici di routine come la determinazione dei livelli di BNP/NT-proBNP, l'ECG e l'ecocardiografia possono mostrare segni di LHD sottostante, ma possono anche essere indicativi di IP. Mentre la misurazione del BNP/NT-proBNP non consente di differenziare lo SC sinistro da quello destro, alcuni reperti ECG come il riscontro di deviazione assiale destra o lo strain VD possono suggerire la presenza di IP nei pazienti con LHD. L'ecocardiografia non solo permette di formulare la diagnosi di HFrEF e HFpEF, di identificare condizioni cardiache specifiche, comprese quelle con pattern di riempimento restrittivo, e di diagnosticare un'eventuale valvulopatia, ma può anche evidenziare un aumento della PAPs e altre caratteristiche tipiche di IP (dimensioni dell'AD, dilatazione delle AP, rapporto ventricolo destro/sinistro, indice di eccentricità del ventricolo sinistro, apice cardiaco formato dal VD), portando a definire la probabilità ecocardiografica di IP (vedi Sezione 5.1.5). Un score ecocardiografico composito può discriminare la IP pre-capillare da quella post-capillare e predire lo sviluppo di malattia vascolare polmonare nei pazienti con LHD[659,660]. Ulteriori informazioni possono essere ottenute mediante altri test, come la misurazione dei biomarcatori, i marker di disfunzione VD all'imaging e le variabili determinate al CPET[142].

Data la complessità e la variabilità dell'emodinamica cardiopolmonare nei pazienti con LHD, la distinzione tra IP post- e pre-capillare e la diagnosi di IP-LHD rispetto ad altre forme di IP può rivelarsi problematica. Gli indizi diagnostici nella valutazione del sospetto di IP nella LHD includono: (1) la diagnosi e il controllo della LHD sottostante; (2) la valutazione della IP e la fenotipizzazione del paziente; e (3) la valutazione emodinamica invasiva, quando indicata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

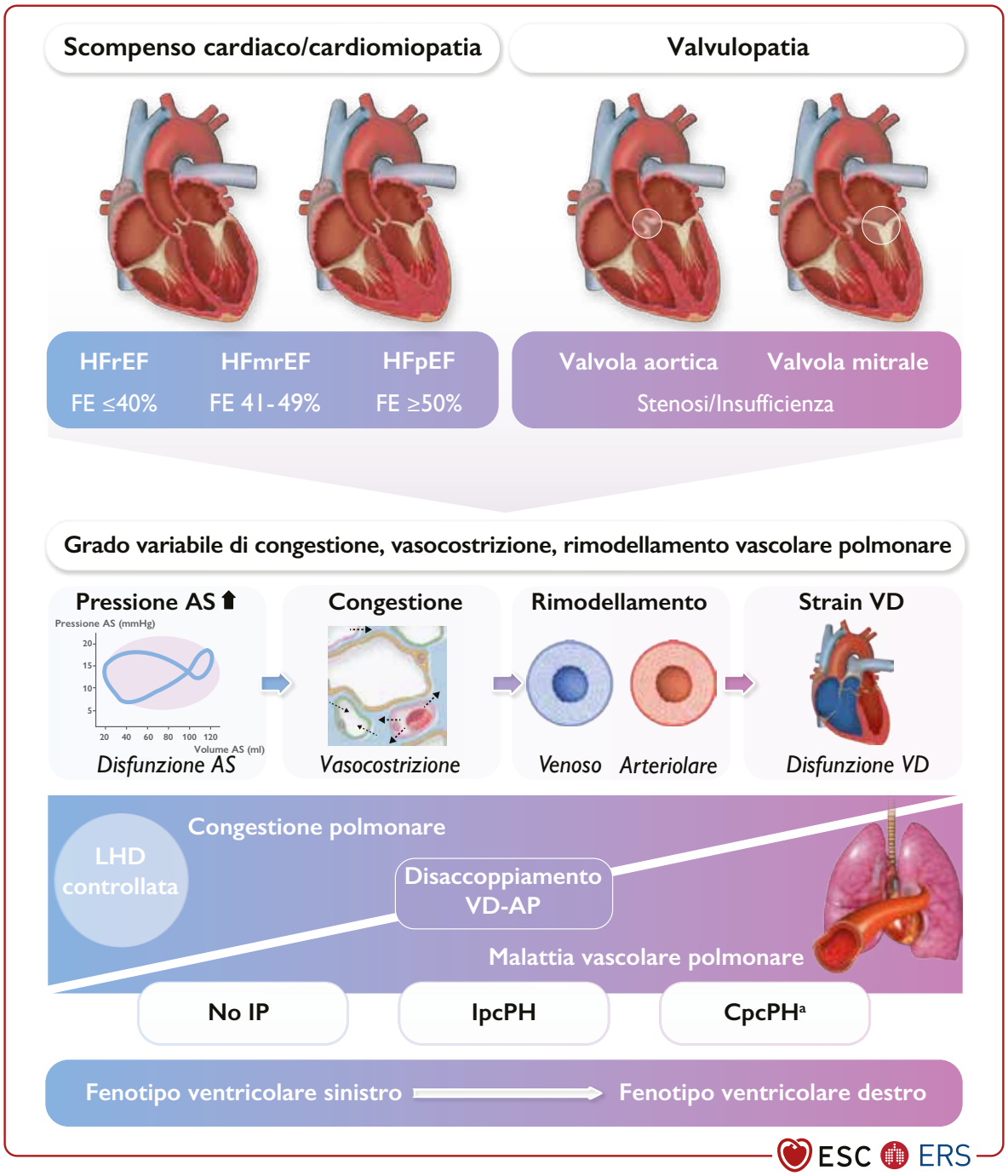

Figura 11. Fisiopatologia dell'ipertensione polmonare associata a malattie del cuore sinistro (gruppo 2).
AP, arteria polmonare; AS, atrio sinistro; CpcPH, ipertensione polmonare combinata pre- e post-capillare; FE, frazione di eiezione; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; IP, ipertensione polmonare; IpcPH, ipertensione polmonare post-capillare isolata; LHD, malattia del cuore sinistro; RVP, resistenze vascolari polmonari; UW, unità Wood; VD, ventricolo destro.
[a]La CpcPH è definita dal riscontro di IP post-capillare e valori di RVP >2 UW; valori di RVP >5 UW possono essere indicativi di IP caratterizzata da una significativa componente pre-capillare.

8.2.1. Diagnosi e controllo della malattia del cuore sinistro sottostante

I pazienti con sospetta IP-LHD hanno una diagnosi accertata di LHD, cioè sono affetti da HFrEF/HFmrEF, HFpEF, valvulopatia e/o CC. La differenziazione tra IP associata a HFpEF e altre forme di IP (es. IAP, IPCTE) può essere problematica, specie in considerazione dell'aumentato burden di comorbilità cardiovascolari nelle popolazioni di pazienti con IAP del mondo reale[142,293,450,661]. Oltre a determinare la presenza o meno di fattori di rischio per IAP o IPCTE, ai fini di poter identificare l'HFpEF quale meccani-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

smo sottostante della IP possono rivelarsi utili gli score validati in tale contesto (HFA-PEFF, H_2FPEF)[16,662,663]. I pazienti con segni di strain VD predominante e/o IP necessitano di ulteriori accertamenti e devono essere rivalutati, se opportuno anche periodicamente, una volta che abbiano recuperato una condizione di compenso e siano clinicamente stabili.

8.2.2. Valutazione dell'ipertensione polmonare e fenotipizzazione del paziente

Per la valutazione dei pazienti con LHD e sospetta IP ci si deve attenere alla strategia diagnostica prevista per la IP (vedi Sezione 5), identificando quindi le caratteristiche cliniche e adottando un approccio multimodale avvalendosi dei test diagnostici non invasivi come l'ecocardiografia, l'ECG e la determinazione dei livelli di BNP/NT-proBNP. In presenza di IP lieve con LHD predominante, non è necessario eseguire ulteriori accertamenti, viceversa negli altri casi deve essere esclusa la presenza di IPCTE e di patologie polmonari significative mediante scintigrafia V/Q e PFT o ancora, in pazienti selezionati, può essere presa in considerazione un'ulteriore valutazione mediante imaging cardiaco, come la RMC. Ai fini della fenotipizzazione, la combinazione di più variabili può contribuire a determinare la probabilità di LHD, in particolare di HFpEF, rispetto ad altre cause di IP (Tabella 23). Verosimilmente la IP è associata a LHD in presenza di cardiopatia nota, comorbilità/fattori di rischio cardiovascolare multipli, fibrillazione atriale alla diagnosi e reperti specifici ai test di imaging (ipertrofia VS, dilatazione dell'AS o riduzione dello strain AS). Sebbene per confermare la presenza di HFpEF sia stato suggerito di utilizzare l'ecocardiografia da sforzo, tale metodica non consente di diagnosticare o classificare la IP in questo contesto. È necessaria una combinazione di reperti clinici unitamente alla fenotipizzazione per poter decidere se sia opportuno procedere ad una valutazione invasiva.

8.2.3. Valutazione invasiva del profilo emodinamico

La decisione se eseguire o meno il cateterismo cardiaco e di procedere ad una valutazione invasiva dell'emodinamica cardiopolmonare dipende dalla presenza di una probabilità ecocardiografica intermedia-alta di IP e dalla necessità di ottenere informazioni rilevanti a fini prognostici e gestionali. Nei pazienti con un'elevata probabilità di LHD come causa principale di IP, o con LHD sottostante accertata e IP lieve (Tabella 23), generalmente non è indicata la valutazione invasiva. Le indicazioni al CCdx nel contesto delle LHD sono le seguenti: (1) sospetta IAP o IPCTE; (2) sospetta CpcPH con una significativa componente pre-capillare, per la quale può essere utile ottenere ulteriori informazioni ai fini della fenotipizzazione e delle decisioni terapeutiche (Figura S2 del materiale supplementare); e (3) SC avanzato e valutazione per trapianto cardiaco. Alcuni parametri emodinamici (PAPm, RVP, compliance arteriosa polmonare, gradiente pressorio transpolmonare e DPG) sono predittivi dell'outcome nella IP-LHD[142,632,635], ma fra tutti il calcolo delle RVP è quello supportato dai dati più robusti e riportati in maniera concorde nei vari studi. La valutazione invasiva deve essere effettuata presso centri specializzati non appena sia stata ottimizzata la gestione della LHD sottostante e il paziente sia in condizioni clinicamente stabili. Per quanto riguarda le variazioni respiratorie della pressione intratoracica, tutte le rilevazioni pressorie devono essere effettuate a fine espirazione.

Durante il CCdx può essere utile eseguire ulteriori test per differenziare la IAP dall'HFpEF[18,23,664-669] e per slatentizzare la presenza di LHD nei pazienti che presentano un'elevata probabilità di IP-LHD e normale PAWP a riposo[670-673]; in situazioni particolari può essere preso in considerazione sia il test da sforzo che con carico di liquidi (vedi Sezione 5.1.12). Le condizioni associate a ridotta compliance diastolica del ventricolo sinistro o a valvulopatia possono caratterizzarsi da una rapida elevazione della PAWP in conseguenza di un aumento del ritorno venoso sistemico[674]. Se da un alto il limite superiore di normalità è tuttora controverso[142,143,665,667], dall'altro un cut-off di PAWP >18 mmHg è stato considerato indicativo di HFpEF come causa sottostante della IP, anche in presenza di normali valori di PAWP al basale[143]. Ciò può contribuire a classificare la IP, ma restano comunque da chiarire quali siano le conseguenze terapeutiche di tali test.

Tenuto conto delle difficoltà nel riuscire a differenziare la IP severa associata a HFpEF dalla I-IAP associata a comorbilità cardiache, i pazienti con una diagnosi incerta, in particolare quelli con una predominante componente pre-capillare (es. RVP >5 UW), devono essere indirizzati ad un centro di riferimento per la IP ai fini di una gestione personalizzata.

8.3. Terapia

La strategia principale nella gestione della IP-LHD consiste nell'ottimizzare il trattamento della patologia cardiaca sottostante, anche se molti pazienti mostrano una sequenza fisiopatologica che va dalla LHD attraverso la circolazione polmonare al sovraccarico cronico del cuore destro (a riposo o sotto sforzo)[47]. Il progressivo deterioramento della funzione VD si associa ad un outcome sfavorevole nell'HFpEF[658], di conseguenza uno dei maggiori obiettivi del trattamento consiste nel preservare la funzione VD. In presenza di ritenzione idrica dovuta a IP-LHD i diuretici rappresentano tuttora il caposaldo della terapia farmacologica.

Esistono evidenze limitate e contrastanti sull'impiego dei farmaci approvati per il trattamento della IAP nei pazienti con IP di gruppo 2. In questa popolazione alcuni farmaci possono avere degli effetti potenzialmente nocivi di entità variabile e non sono pertanto indicati nella IP-LHD. Le strategie gestionali per i pazienti con IP associata a LHD di varia eziologia sono descritte qui di seguito.

8.3.1. Ipertensione polmonare associata a scompenso cardiaco sinistro

8.3.1.1. Scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta

Nei pazienti con HFrEF o HFmrEF deve essere istituito un trattamento raccomandato dalle linee guida che includa le terapie farmacologiche e interventistiche consolidate[27]. Nei pazienti con HFrEF avanzato, l'impianto di LVAD può contribuire a ridurre significativamente se non addirittura a normalizzare i valori di PAPm[675], anche se non in tutti i pazienti[676], mentre un aumento del DPG post-impianto è emerso come fattore prognostico negativo[677]. Per quanto riguarda i farmaci specifici per la IAP, in un RCT condotto in pazienti con IP associata a HFrEF[678] il trattamento con bosentan si è dimostrato privo di efficacia ed ha comportato una maggiore incidenza di eventi avversi rispetto al placebo, prevalentemente correlati a ritenzione idrica. In alcuni studi di piccole dimensioni il trattamento con sildenafil è risultato associato ad un potenziale miglioramento dei parametri emodinamici e della capacità di esercizio in pazienti con IP e HFrEF[679-681], ma al momento non sono disponibili RCT.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Tabella 23. Fenotipizzazione del paziente e probabilità di malattia del cuore sinistro quale causa di ipertensione polmonare.

Caratteristica	IP-LHD improbabile	Probabilità intermedia	IP-LDH probabile
Età	<60 anni	60-70 anni	>70 anni
Obesità, ipertensione, dislipidemia, intolleranza glucidica/diabete	Nessun fattore	1-2 fattori	>2 fattori
Presenza di LHD nota	No	Sì	Sì
Pregresso intervento cardiaco	No	No	Sì
Fibrillazione atriale	No	Parossistica	Permanente/persistente
LHD strutturale	No	No	Presente
ECG	Nella norma o segni di sovraccarico VD	IVS lieve	BBS o IVS
Ecocardiogramma	Assenza di dilatazione AS E/e' <13	Assenza di dilatazione AS Disfunzione diastolica al flusso transmitralico di grado >2	Dilatazione AS (LAVI >34 ml/m^2) Disfunzione diastolica al flusso transmitralico di grado >2
CPET	VE/VCO_2 slope elevato Assenza di EOV	VE/VCO_2 slope elevato EOV	VE/VCO_2 slope lievemente elevato EOV
RMC	Nessuna anomalia delle sezioni sinistre		IVS Dilatazione AS (strain o rapporto AS/AD >1)

AD, atrio destro; AS, atrio sinistro; BBS, blocco di branca sinistra; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; E/e', rapporto tra la velocità precoce di afflusso transmitralico e la velocità protodiastolica dell'anulus mitralico; ECG, elettrocardiogramma; EOV, ventilazione oscillatoria da sforzo; IP, ipertensione polmonare; IP-LHD, ipertensione polmonare associata a malattie del cuore sinistro; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; LAVI, volume atriale sinistro indicizzato; LHD, malattia del cuore sinistro; RMC, risonanza magnetica cardiaca; VD, ventricolare destro; VE/VCO_2, equivalenti ventilatori di anidride carbonica.
Attribuzione della probabilità di LHD quale causa di IP. Tale valutazione può essere di aiuto nel definire quali pazienti devono essere sottoposti a work-up completo, inclusa la valutazione emodinamica invasiva (vedi Figura 11 e Figura S2 del materiale supplementare).

8.3.1.2. Scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata

Nei pazienti con HFpEF, la pressione arteriosa, il sovraccarico di volume e i fattori di rischio devono essere ben controllati, dato che questo può contribuire ad una riduzione delle pressioni di riempimento e della PAP[27]. Di recente è stato documentato che il trattamento con l'SGLT2i empagliflozin si associa ad un miglioramento dell'outcome nei pazienti con frazione di eiezione VS 40-60%[682]; viceversa gli ERA non si sono dimostrati efficaci in questa popolazione, in quanto sia il bosentan[683] che il macitentan[684] non hanno conferito alcun beneficio ma al contrario hanno comportato un rischio più elevato di eventi avversi (ritenzione idrica) rispetto al placebo nei pazienti rispettivamente con IP associata a HFpEF e con CpcPH associata a SC con frazione di eiezione >35%. I PDE5i sono stati valutati in due piccoli RCT in pazienti con HFpEF e IP con differenti caratteristiche emodinamiche. Nei pazienti affetti prevalentemente da IpcPH, il trattamento con sildenafil non si è dimostrato efficace nel ridurre i valori di PAPm (endpoint primario) e nel migliorare altre misure emodinamiche e cliniche rispetto al placebo[685], mentre in quelli affetti prevalentemente da CpcPH ha determinato un miglioramento dei parametri emodinamici, della funzione VD e della qualità di vita a 6 e 12 mesi rispetto al placebo[686]. Inoltre, in analisi retrospettive e dati di registro la terapia con PDE5i è risultata associata ad un miglioramento della capacità di esercizio nei pazienti con CpcPH associata a HFpEF e con una significativa componente pre-capillare (con RVP >5 UW nella maggior parte dei casi)[450,687].

8.3.1.3. Dispositivi per la creazione di shunt interatriali

Sulla base di recenti dati, in casi selezionati di HFpEF possono essere presi in considerazione alcuni particolari interventi come l'impianto di dispositivi per la creazione di shunt interatriali mirato a ridurre il sovraccarico delle camere cardiache di sinistra. Tale intervento è risultato associato ad un miglioramento a breve termine della funzione vascolare polmonare[688], ma l'effetto a lungo termine sulla circolazione polmonare è tuttora sconosciuto. Nel recente studio REDUCE LAP-HF II che ha arruolato pazienti affetti da SC con frazione di eiezione VS ≥40%, il posizionamento di un dispositivo per la creazione di uno shunt interatriale non ha determinato una riduzione degli eventi di SC[689] ed è stato osservato anche un outcome più sfavorevole in presenza di patologia vascolare polmonare[690]. Inoltre, un aumento sostenuto del flusso ematico nelle AP può destare preoccupazione, in quanto può innescare un rimodellamento vascolare nei pazienti con preesistente IP.

8.3.1.4. Monitoraggio remoto della pressione arteriosa polmonare nello scompenso cardiaco

L'importanza della decongestione nei pazienti con SC è sottolineata dall'utilizzo dei sensori di pressione impiantabili per il monitoraggio remoto della PAP come surrogato delle pressioni di riempimento delle cavità cardiache di sinistra. Nei pazienti affetti sia da HFpEF che da HFrEF, la terapia per lo SC aggiustata in funzione della PAP ha determinato una notevole riduzione dei tassi di ospedalizzazione per SC e un miglioramento dell'outcome[691-694], portando soprattutto ad un conseguente aggiustamento del dosaggio dei diuretici. Restano da definire ulteriori strategie mirate ad ottimizzare la gestio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

ne dei pazienti con IP-LHD in base al fenotipo emodinamico. Nell'HFrEF, i nuovi presidi farmacologici come gli ARNI e gli SGLT2i si sono dimostrati in grado di ridurre la PAP monitorata in remoto, nonché l'utilizzo dei diuretici[695-698], aprendo la possibilità di poter ottimizzare ulteriormente la terapia dello SC guidata dai valori di PAP.

8.3.2. Ipertensione polmonare associata a valvulopatie

La IP si sviluppa spesso in conseguenza di una valvulopatia. Gli approcci chirurgici e interventistici di riparazione valvolare migliorano l'emodinamica cardiopolmonare riducendo i valori di PAWP e PAP e ripristinando un'adeguata SV[699], ma anche dopo correzione della patologia valvolare si osserva frequentemente IP persistente che si associa ad un outcome sfavorevole[634,700].

8.3.2.1. Patologie della valvola mitrale

Sia la stenosi che l'insufficienza mitralica comportano sistematicamente lo sviluppo di IP post-capillare. L'insufficienza mitralica funzionale (secondaria) si riscontra sia nei pazienti con HFrEF che in quelli con HFpEF ed è uno dei maggiori determinanti dell'insorgenza di IP nel contesto delle LHD. Il trattamento dell'insufficienza mitralica secondo quanto raccomandato nelle linee guida ESC/EACTS 2021 per la gestione delle valvulopatie[28] riveste un ruolo cruciale nel migliorare il profilo emodinamico dei pazienti con HFrEF, in quanto determina una riduzione dei valori di PAPm e PAWP e migliora l'indice cardiaco[699]. Tuttavia, dati di registro hanno dimostrato che nei pazienti sottoposti a trattamento transcatetere anche una PAPs moderatamente elevata ha un impatto negativo sull'outcome post-procedurale[700].

8.3.2.2. Stenosi aortica

Nei pazienti con stenosi aortica sottoposti a riparazione chirurgica o transcatetere della valvola aortica, la presenza di IP pre-intervento si associa a un rischio più elevato di eventi avversi intraospedalieri e di outcome sfavorevole a lungo termine[646-651]. Sebbene il miglioramento post-procedurale della IP determini un sollievo dei sintomi e un outcome positivo, è frequente il riscontro di IP persistente che, anche quando di grado moderato, comporta una più elevata mortalità per tutte le cause[646-651].

Da sottolineare che, successivamente ad un intervento di riparazione valvolare, la terapia farmacologica per la IP può avere effetti nocivi. In uno studio randomizzato condotto in 231 pazienti sottoposti a correzione chirurgica della patologia valvolare che presentavano IP persistente, la terapia con sildenafil è risultata associata ad un outcome peggiore rispetto al placebo[701]; nello studio tuttavia non erano stati differenziati i diversi tipi di IP (pre-capillare, IpcPH e CpcPH).

8.3.2.3. Insufficienza tricuspidale

L'insufficienza tricuspidale severa si associa a sovraccarico di volume, ridotta funzionalità VD e rimodellamento maladattativo con conseguente insorgenza di SC destro sintomatico e compromissione della sopravvivenza[702,703]. L'insufficienza tricuspidale primaria è relativamente rara, mentre quella funzionale può essere dovuta a dilatazione anulare che si verifica in presenza sia di IP che di LHD. Recentemente sono state introdotte delle nuove tecniche di riparazione transcatetere della valvola tricuspide volte a ridurre l'insufficienza tricuspidale e il sovraccarico di volume VD. Da sottolineare che la correzione dell'insufficienza tricuspidale nei pazienti con IAP o IP nel contesto di una LHD (ad eziologia non valvolare) con RVP significativamente elevate e/o disfunzione VD necessita di una particolare cautela in quanto potenzialmente pericolosa[704]. In questa categoria di pazienti, l'accoppiamento VD-AP è un fattore predittivo indipendente di mortalità per tutte le cause[705]. La selezione dei pazienti è fondamentale e nel processo di valutazione dei pazienti candidati a riparazione valvolare deve essere adottato un approccio diagnostico completo che preveda l'integrazione delle modalità di imaging con la valutazione emodinamica invasiva, soprattutto in considerazione del fatto che l'ecocardiografia tende a sottostimare i valori di PAPs in presenza di insufficienza tricuspidale severa.

8.3.3. Raccomandazioni per l'impiego dei farmaci approvati per il trattamento della IAP nei pazienti con IP-LHD

Le raccomandazioni per l'impiego dei farmaci approvati per il trattamento della IAP nei pazienti con IP-LHD sono state formulate in risposta alla domanda narrativa n. 5 (Sezione 8.3 del materiale supplementare).

Le raccomandazioni per l'impiego dei PDE5i nei pazienti con CpcPH associata a HFpEF sono state formulate in risposta alla domanda PICO n. II (Sezione 8.4 del materiale supplementare). Sono stati identificati due RCT che hanno arruolato pazienti affetti da HFpEF e IP, mentre non esistono studi che abbiano incluso specificamente pazienti con HFpEF e CpcPH. I dati disponibili provenienti da studi clinici, casistiche e registri indicano che i PDE5i possono essere somministrati in sicurezza nei pazienti con CpcPH associata a HFpEF, ma di fatto non possono essere esclusi potenziali effetti nocivi e, di conseguenza, non può essere formulata una raccomandazione generale a favore o contro l'utilizzo dei PDE5i nei pazienti con HFpEF e CpcPH. Per la rilevanza clinica il loro utilizzo non è invece raccomandato nei pazienti con HFpEF e IpcPH.

Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'ipertensione polmonare associata a malattie del cuore sinistro

Tabella 22A delle raccomandazioni

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con LHD si raccomanda di ottimizzare il trattamento della condizione sottostante prima di prendere in considerazione la valutazione per sospetta IP[27,28].	I	A
Nei pazienti con LHD con sospetta IP, il CCdx è raccomandato quando possa facilitare le decisioni gestionali.	I	C
Il CCdx è raccomandato nei pazienti con insufficienza tricuspidale severa associata o meno a LHD prima dell'intervento chirurgico o transcatetere di riparazione valvolare.	I	C
Nei pazienti con LHD e sospetta IP che presentano caratteristiche di una componente pre-capillare severa e/o marker di disfunzione VD si raccomanda l'invio ad un centro di riferimento per la IP per eseguire un work-up diagnostico completo[29,47,142].	I	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con LHD e CpcPH con componente pre-capillare severa (es. RVP >5 UW) si raccomanda un approccio terapeutico individualizzato.	I	C
Nei pazienti con IP e fattori di rischio multipli per LHD che sono in trattamento con i farmaci specifici per la IAP e che presentano normali valori di PAWP a riposo ma una risposta alterata sotto sforzo o dopo carico di liquidi è raccomandato uno stretto monitoraggio.	I	C
Nei pazienti con IP al CCdx che presentano valori borderline di PAWP (13-15 mmHg) e caratteristiche di HFpEF può essere preso in considerazione di eseguire ulteriori test da sforzo o con carico di liquidi per slatentizzare la IP post-capillare[133,143].	IIb	C
I farmaci approvati per il trattamento della IAP non sono raccomandati nella IP-LHD[c631,678,683,684,701,706].	III	A

associata a PFT alterati, stando ad indicare che l'aumento della PAPm è correlato al coinvolgimento parenchimale[711]. Pertanto, la IP nel contesto della linfangioleiomiomatosi è stata ora classificata nella IP di gruppo 3[1].

Nei pazienti con patologie polmonari, la IP viene classificata in non severa o severa a seconda dei reperti emodinamici (Figura 12). Nelle precedenti linee guida ESC/ERS 2015, la IP severa era definita da valori di PAPm >35 mmHg o PAPm ≥25 mmHg con indice cardiaco <2.5 l/min/m^2[25,26]. Tuttavia, due recenti studi hanno dimostrato che nei pazienti con IP associata a BPCO o ILD valori di RVP >5 UW rappresentano un migliore fattore predittivo di prognosi infausta[712,713] e, sulla base di tali osservazioni, in queste linee guida sono stati utilizzati i valori di RVP per differenziare la IP non severa (RVP ≤5 UW) da quella severa (RVP >5 UW). I pazienti con BPCO in stadio avanzato o con ILD diagnosticate sulla base di criteri spirometrici presentano spesso IP non severa, mentre il riscontro di IP severa è meno frequente, verificandosi nell'1-5% dei pazienti con BPCO e nel 10% di quelli affetti da ILD avanzata, con dati più limitati per i pazienti con sindrome da obesità-ipoventilazione[714,715]. Anche la presenza di IP di entità non severa associata a patologie polmonari influisce negativamente sulla

Tabella 22B delle raccomandazioni

	GRADE			
Raccomandazioni	**Qualità dell'evidenza**	**Forza della raccomandazione**	**Classe[a]**	**Livello[b]**
Non possono essere formulate raccomandazioni a favore o contro l'utilizzo dei PDE5i nei pazienti con HFpEF e CpcPH	Bassa	Nessuna	–	–
L'utilizzo dei PDE5i non è raccomandato nei pazienti con HFpEF e IP post-capillare isolata	Bassa	Debole	III	C

CCdx, cateterismo cardiaco destro; CpcPH, ipertensione polmonare combinata pre- e post-capillare; ERA, antagonisti recettoriali dell'endotelina; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare; LHD, malattia del cuore sinistro; PAWP, pressione di incuneamento capillare polmonare; PDE5i, inibitori della fosfodiesterasi 5; RVP, resistenze vascolari polmonari; UW, unità Wood; VD, ventricolare destra.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Sono stati riportati motivi di preoccupazione sulla sicurezza degli ERA nei pazienti con scompenso cardiaco (HFpEF e HFrEF associato o meno a IP) e sull'impiego di sildenafil nei pazienti con IP persistente dopo intervento correttivo di patologie valvolari.

9. IPERTENSIONE POLMONARE ASSOCIATA A MALATTIA POLMONARE E/O IPOSSIEMIA (GRUPPO 3)

La IP si riscontra frequentemente nei pazienti con BPCO e/o enfisema, ILD, condizioni combinate di fibrosi polmonare ed enfisema e sindrome da ipoventilazione[52,165,707,708], mentre si osserva più raramente nei pazienti con apnee ostruttive del sonno a meno che non coesistano altre condizioni, come BPCO o ipoventilazione diurna[709]. Ad elevate altitudini (>2500 m) si ritiene che la IP da ipossia colpisca oltre il 5% della popolazione, variabile a seconda delle aree geografiche e dei fattori genetici[710].

Uno studio di screening per la IP eseguito su un'ampia coorte di oltre 100 pazienti con linfangioleiomiomatosi ha confermato che in tale contesto la IP è generalmente di grado lieve: su 6 pazienti (5.7%) che presentavano IP pre-capillare, nessuno mostrava valori di PAPm >30 mmHg e la IP è risultata sintomatologia e sulla mortalità e si associa a tassi di ospedalizzazione più elevati[715-717]. I pazienti con malattia polmonare e IP severa hanno un outcome peggiore rispetto a quelli con IP non severa, il che evidenzia come tale differenziazione sia di rilevanza clinica[51,712,713,718,719]. È da sottolineare che lo sviluppo di IP severa prescinde in gran parte dai dati spirometrici, ma si accompagna generalmente ad ipossiemia, ad una bassa $PaCO_2$ e ad una significativa riduzione della DLCO[51,714,718,719].

Nei pazienti con malattia polmonare l'insorgenza di IP può essere imputabile a diverse cause, tra cui IPCTE o IAP non diagnosticate in precedenza[714,720]. Anche i pazienti affetti da patologie polmonari spesso presentano comorbilità cardiache che possono contribuire allo sviluppo di IP. In questi pazienti sono stati proposti una serie di fenotipi distinti di IP, compreso un fenotipo vascolare polmonare[51,720] caratterizzato da parametri spirometrici maggiormente preservati, una ridotta DLCO, ipossiemia, coinvolgimento parenchimale di entità variabile all'imaging polmonare e una limitazione circolatoria

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

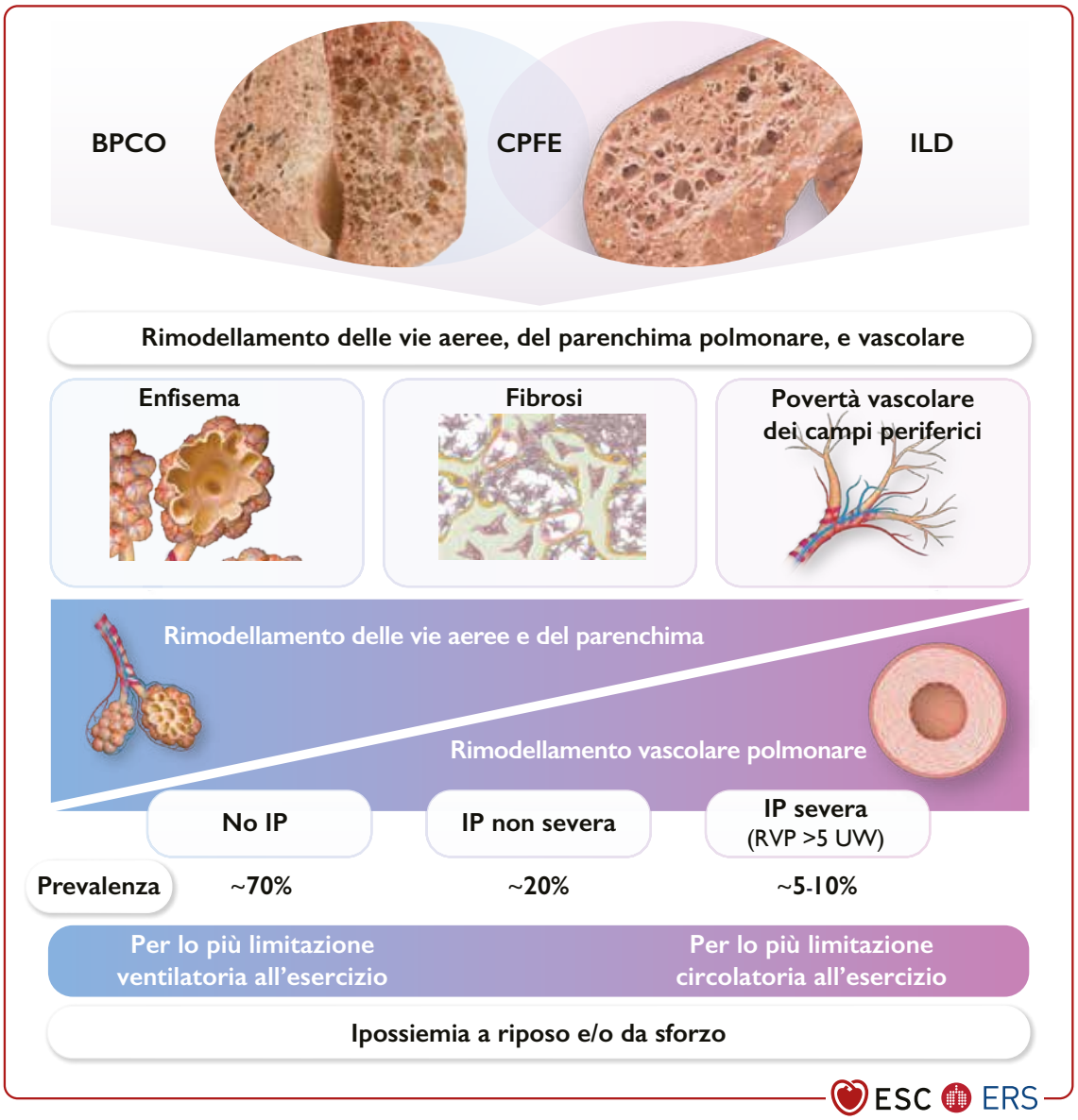

Figura 12. Fisiopatologia dell'ipertensione polmonare associata a malattia polmonare (gruppo 3).
BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; CPFE, fibrosi polmonare associata ad enfisema; ILD, malattia polmonare interstiziale; IP, ipertensione polmonare; RVP, resistenze vascolari polmonari; UW, unità Wood.
Pannello superiore: patologie polmonari sottostanti. **Pannello centrale**: alterazioni polmonari patogeniche delle vie aeree, parenchimali e vascolari coinvolte. **Pannello inferiore**: rapporto tra rimodellamento delle vie aeree/parenchimale/vascolare e grado di IP con relative conseguenze sulla limitazione (ventilatoria vs circolatoria) all'esercizio.

all'esercizio[51,714,718-722]. Studi recenti hanno dimostrato che le caratteristiche cliniche, la traiettoria della malattia, la risposta al trattamento[451,718,719] e i correlati istologici[723,724] dei pazienti con IP severa e patologia polmonare lieve differiscono da quelli dei pazienti con I-IAP, inclusa una prognosi peggiore.

9.1. Diagnosi

Nei pazienti con malattia polmonare, i sintomi di IP, in particolar modo la dispnea da sforzo, si sovrappongono a quelli della patologia sottostante. I reperti obiettivi possono anche essere aspecifici, ad esempio l'edema periferico si riscontra frequentemente nei pazienti con episodi di insufficienza ventilatoria nella BPCO, dove l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare ritenzione di liquidi, generalmente nel contesto d una funzione VD preservata.

I test non invasivi – come l'ECG con evidenza di deviazione assiale destra o strain VD, elevati livelli di BNP/NT-proBNP, il CPET o determinate caratteristiche all'imaging trasversale – possono essere suggestivi di IP nei pazienti con malattia polmonare[725,726]. L'ecocardiografia costituisce lo strumento diagnostico non invasivo più utilizzato per la valutazione della IP, anche se è dotata di una scarsa accuratezza nei pazienti con patologie respiratorie avanzate, al punto che in alcuni studi non è stato possibile determinare la TRV in oltre la metà dei casi, e tende a sovrastimare la PAP e a classificare erroneamente i pazienti con IP[86,87,727]. Dati più recenti suggeriscono

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

che uno score ecocardiografico composito consente di identificare i pazienti con IP severa, senza necessariamente dover ottenere una stima della TRV ma utilizzando altre caratteristiche ecocardiografiche come il volume dell'AS, il rapporto ventricolo destro/sinistro e l'indice di eccentricità VS[728]. In caso di sospetta IP, la combinazione dell'ecocardiografia con la TC con mezzo di contrasto può essere d'aiuto nella valutazione diagnostica e nella classificazione della malattia[108,729-731]. La dilatazione delle AP, l'ipertrofia a livello del tratto di efflusso VD e un aumentato rapporto ventricolo destro/sinistro possono essere indicativi di IP[108]. Tutte le valutazioni devono essere eseguite e ripetute preferibilmente quando il paziente è clinicamente stabile, in quanto condizioni di esacerbazione possono indurre un incremento significativo della PAP.

In caso di sospetta IP nei pazienti con malattia polmonare è fondamentale eseguire una valutazione integrata che includa: (1) la presenza o assenza di fattori di rischio per IAP, IPCTE o LHD; (2) le caratteristiche cliniche, compreso il decorso della malattia (es. rapido deterioramento recente vs variazione graduale nel corso degli anni e necessità di ossigeno); (3) i PFT, compresa la DLCO e l'emogasanalisi; (4) la determinazione dei livelli di NT-proBNP, l'ECG e l'esame ecocardiografico; e (5) l'imaging trasversale mediante TC con mezzo di contrasto, SPECT o scintigrafia V/Q e, in casi selezionati, RMC[732] per valutare l'opportunità o meno del CCdx. Il CPET può essere utile per valutare la limitazione ventilatoria o cardiaca[121,733], anche se esistono solamente pochi dati a supporto del suo utilizzo clinico per identificare la presenza di IP nei pazienti con malattia polmonare.

In presenza di patologie polmonari, il CCdx è indicato per la valutazione dei pazienti candidati a trattamento chirurgico (trapianto polmonare o procedura di riduzione del volume polmonare), in caso di sospetta IAP o IPCTE e quando l'acquisizione di ulteriori informazioni possono agevolare la fenotipizzazione della malattia e le decisioni terapeutiche (Figura S3 del materiale supplementare)[712,718,734]. Il CCdx deve essere eseguito possibilmente presso centri specializzati una volta che il paziente sia clinicamente stabile e che sia stato ottimizzato il trattamento della malattia polmonare sottostante. Occorre ponderare anche la modalità di misurazione pressoria, in considerazione dell'impatto che possono avere le variazioni di pressione intratoracica sull'emodinamica polmonare durante il ciclo respiratorio (vedi Sezione 5.1.12)[735].

9.2. Terapia

L'approccio terapeutico nei pazienti del gruppo 3 consiste innanzitutto nell'ottimizzazione del trattamento della patologia polmonare sottostante, prevedendo se necessario la supplementazione di ossigeno e la ventilazione non invasiva, nonché la partecipazione a programmi di riabilitazione respiratoria[736]. Esistono evidenze limitate e contrastanti circa l'utilizzo della terapia specifica per la IAP nei pazienti con IP di gruppo 3 nei quali può avere effetti variabili e talvolta nocivi sull'emodinamica, sulla capacità di esercizio, sullo scambio gassoso e sull'outcome[181,737-740].

9.2.1. Ipertensione polmonare associata a broncopneumopatia cronica ostruttiva o enfisema

Negli studi condotti con farmaci approvati per il trattamento della IAP in pazienti con IP associata a BPCO o enfisema sono stati riportati risultati contrastanti, anche se presentavano casistiche numericamente limitate, una breve durata e un'inadeguata caratterizzazione emodinamica della IP[739,741,742]. In un RCT della durata di 16 settimane che ha arruolato 28 pazienti con BPCO e IP severa confermata mediante CCdx, la terapia con sildenafil ha determinato un miglioramento significativo delle RVP e della qualità di vita[743]. Dati di registro hanno evidenziato che il 30% dei pazienti con BPCO e IP severa, prevalentemente trattati con PDE5i, mostrava un miglioramento della CF-OMS, della 6MWD e delle RVP rispetto al basale, e quelli responsivi al trattamento beneficiavano di una maggiore sopravvivenza libera da trapianto[51,718]. Tuttavia, in assenza di ampi studi randomizzati, non esistono sufficienti evidenze a supporto dell'utilizzo generalizzato dei farmaci specifici per la IAP nei pazienti con BPCO e IP. I pazienti con BPCO e IP severa sospetta o accertata devono essere indirizzati ai centri di riferimento per la IP ai fini di un processo decisionale individualizzato.

9.2.2. Ipertensione polmonare associata a malattia polmonare interstiziale

Numerosi studi di fase 2 e 3 che hanno valutato l'impiego degli ERA nel trattamento della ILD hanno tutti riportato risultati negativi[740,744,745], compresi quelli di fase 3 condotti con il PDE5i sildenafil[746,747]. Sono disponibili solamente pochi dati derivati da RCT nei pazienti con IP associata a ILD e molti degli studi condotti in tale contesto[748,749] sono gravati dalle stesse limitazioni sopramenzionate che caratterizzano gli studi sulla IP associata a BPCO. Inoltre, sono stati riportati alcuni segnali avversi di sicurezza: nei pazienti affetti da ILD con e senza IP l'ambrisentan è risultato associato ad un aumentato rischio di deterioramento clinico[740,750], mentre nei pazienti con IP e polmonite interstiziale idiopatica il riociguat è risultato associato non solo ad un aumentato rischio di deterioramento clinico ma anche ad un potenziale eccesso di mortalità[181].

Di contro sono stati ottenuti risultati promettenti con la somministrazione di treprostinil per via inalatoria. In un RCT di fase 3 (INCREASE) è stata valutata la terapia con treprostinil per via inalatoria ad una dose target di 72 µg, somministrata 4 volte al giorno, in 326 pazienti affetti da IP associata a ILD[734,751], nei quali la diagnosi di IP era stata confermata mediante CCdx negli ultimi 12 mesi precedenti l'arruolamento. A 16 settimane, il trattamento con treprostinil per via inalatoria ha determinato un miglioramento della 6MWD corretta vs placebo di 31 m, nonché un miglioramento dei livelli di NT-proBNP e una riduzione degli eventi di deterioramento clinico, quest'ultima dovuta soprattutto ad una minore percentuale di pazienti nei quali la 6MWD era diminuita di oltre il 15% rispetto al basale.

In considerazione dell'impatto significativo della IP anche di grado non severo nei pazienti con malattia polmonare, i pazienti eleggibili devono essere indirizzati a valutazione per trapianto polmonare. Sulla base dei risultati dello studio INCREASE, nei pazienti con ILD e IP può essere presa in considerazione la terapia con treprostinil per via inalatoria, ma sono necessari ulteriori dati, soprattutto sull'outcome a lungo termine. L'utilizzo routinario degli altri farmaci specifici per la IAP non è attualmente raccomandato nei pazienti con ILD e IP non severa. Per i pazienti con IP severa e/o disfunzione VD severa o quando vi siano delle incertezze riguardo al trattamento della IP, si raccomanda l'invio del paziente a un centro specializzato per la IP allo scopo di effettuare un'accurata valutazione, di facilitare l'arruolamento negli RCT e di valutare individualmente l'opportunità di intraprendere una terapia specifica per la IAP (Figura S3 del materiale supplementare). I dati di registro mostrano che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

alcuni pazienti con IP di gruppo 3 vengono trattati con i farmaci per la IAP, prevalentemente PDE5i[718,752,753], ma resta da definire se e in quale misura tale trattamento conferisca dei benefici in questa popolazione di pazienti.

9.2.3. Raccomandazioni per l'impiego dei farmaci approvati per il trattamento della IAP nei pazienti con IP associata a malattia polmonare

Le raccomandazioni per l'impiego dei farmaci specifici per la IAP nei pazienti con IP associata a BPCO e ILD sono state formulate in risposta alle domande narrative n. 6 e 7 (Sezioni 9.1 e 9.2 del materiale supplementare), mentre le raccomandazioni per l'impiego dei PDE5i nei pazienti con IP severa associata a ILD sono state formulate in risposta alla domanda PICO n. III (Sezione 9.3 del materiale supplementare). Non esistono dati derivati dagli RCT sulla sicurezza, tollerabilità ed efficacia dei PDE5i nei pazienti con IP associata a ILD ed i dati indiretti inclusi in queste linee guida non consentono di trarre conclusioni definitive. In considerazione della mancanza di solide evidenze, i membri di questa Task Force hanno ritenuto di non poter formulare delle raccomandazioni a favore o contro l'uso dei PDE5i nei pazienti con ILD e IP severa e viene pertanto indicato di indirizzare tali pazienti a un centro di riferimento per la IP ai fini di un processo decisionale individualizzato.

Tabella 23 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'ipertensione polmonare associata a malattia polmonare e/o ipossiemia

Tabella 23A delle raccomandazioni

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con malattia polmonare e sospetta IP si raccomanda di eseguire l'esame ecocardiografico[c] e di interpretarne i risultati congiuntamente ai reperti dell'emogasanalisi, dei PFT con DLCO e della TC.	I	C
Nei pazienti con malattia polmonare e sospetta IP si raccomanda di ottimizzare il trattamento della patologia polmonare sottostante e, se indicato, dell'ipossiemia, dei disturbi respiratori del sonno e/o dell'ipoventilazione alveolare.	I	C
Nei pazienti con malattia polmonare e sospetta IP severa o in caso di dubbi sulla modalità di trattamento della IP è raccomandato l'invio ad un centro di riferimento per la IP[d].	I	C
Nei pazienti con malattia polmonare e IP severa si raccomanda di adottare un approccio terapeutico individualizzato.	I	C
Si raccomanda che i pazienti con malattia polmonare e IP eleggibili a trapianto polmonare siano indirizzati ad un centro trapianti per la relativa valutazione.	I	C
Nei pazienti con malattia polmonare e sospetta IP, il CCdx è raccomandato quando possa facilitare le decisioni gestionali.	I	C
La terapia con treprostinil per via inalatoria può essere presa in considerazione nei pazienti con IP associata a malattia polmonare interstiziale[734].	IIb	B
L'impiego di ambrisentan non è raccomandato nei pazienti con IP associata a fibrosi polmonare idiopatica[740].	III	B
L'impiego di riociguat non è raccomandato nei pazienti con IP associata a polmonite interstiziale idiopatica[181].	III	B
L'impiego dei farmaci specifici per la IAP non è raccomandato nei pazienti con malattia polmonare e IP di grado non severo[e].	III	C

(continua)

Tabella 23B delle raccomandazioni

	GRADE			
Raccomandazioni	Qualità dell'evidenza	Forza della raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]
L'utilizzo dei PDE5i può essere preso in considerazione nei pazienti con IP severa associata a malattia polmonare interstiziale (processo decisionale su base individuale presso centri di riferimento per la IP)	Molto bassa	Debole	IIb	C
L'utilizzo dei PDE5i non è raccomandato nei pazienti con malattia polmonare interstiziale e IP di grado non severo	Molto bassa	Debole	III	C

CCdx, cateterismo cardiaco destro; DLCO, capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio; IP, ipertensione polmonare; PDE5i, inibitori della fosfodiesterasi 5; PFT, test di funzionalità polmonare; TC, tomografia computerizzata.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]L'esame deve essere eseguito possibilmente in condizioni di stabilità clinica in quanto stati di esacerbazione possono indurre un significativo aumento della pressione arteriosa polmonare.
[d]Questa raccomandazione non si applica ai pazienti con malattia polmonare allo stadio terminale ritenuti non candidabili a trapianto polmonare.
[e]Ad eccezione di treprostinil per via inalatoria che può essere preso in considerazione nei pazienti con IP associata a malattia polmonare interstiziale indipendentemente dalla severità della IP.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

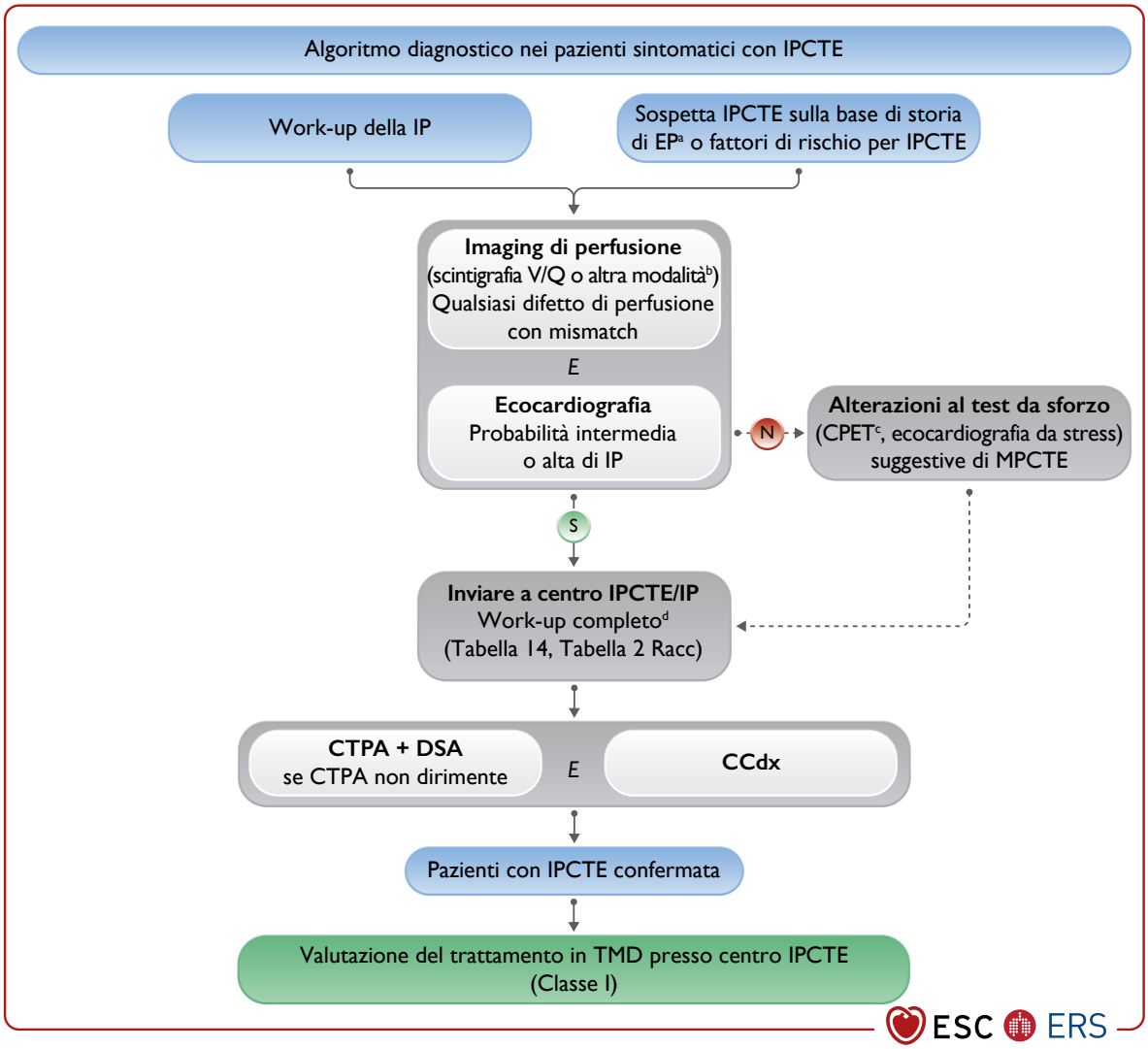

Figura 13. Strategia diagnostica nell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica.
CCdx, cateterismo cardiaco destro; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; CTPA, angio-tomografia computerizzata polmonare; DSA, angiografia a sottrazione digitale; EP, embolia polmonare; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; MPCTE, malattia polmonare cronica tromboembolica; N, no; Racc, raccomandazione; S, sì; TMD, team multidisciplinare; V/Q, ventilo-perfusoria.
[a]Sospetta IPCTE sulla base di storia di EP come elevati valori di pressione arteriosa polmonare sistolica all'ecocardiografia o segni suggestivi di IPCTE alla CTPA eseguita durante la fase acuta dell'EP (Sezione 5.1.7).
[b]Sono attualmente in corso di valutazione modalità alternative di imaging di perfusione come il mappaggio di sottrazione dello iodio, la tomografia computerizzata a doppia energia e la risonanza magnetica di perfusione.
[c]Pattern tipico che include ridotta pressione parziale di CO_2 a fine espirazione, elevati equivalenti ventilatori di CO_2, polso di O_2 ridotto, ridotto consumo di ossigeno di picco (Sezione 5.1.11).
[d]Work-up completo dopo 3 mesi di terapia anticoagulante o prima nei pazienti instabili o che mostrano un rapido deterioramento. La CTPA, la DSA e il CCdx sono eseguiti preferibilmente nei centri dedicati alla IPCTE ma alcune volte, a seconda dell'organizzazione di ciascun paese, vengono eseguiti presso i centri dedicati alla IP.

10. IPERTENSIONE POLMONARE CRONICA TROMBOEMBOLICA (GRUPPO 4)

Tutti i pazienti con sintomi dovuti ad ostruzione fibrotica post-tromboembolica delle AP sono da ritenersi affetti da MPCTE in associazione o meno a IP, mentre per i pazienti affetti da IP è da preferire il termine di IPCTE, secondo quanto definito nella Sezione 3.1 (Tabella 5)[54]. La MPCTE contraddistingue quei pazienti sintomatici che, dopo ≥3 mesi di terapia anticoagulante a dosi terapeutiche, presentano difetti di perfusione alla scintigrafia V/Q e segni di trombi fibrotici cronici e organizzati all'angio-TC polmonare o all'angiografia a sottrazione digitale, quali stenosi ad anello, "web/slit" e occlusioni totali croniche (lesioni "a fondo cieco" e "a coda di topo"). In questo contesto, la IP non è solo una conseguenza dell'ostruzione delle AP dovuta alla formazione di trombi fibrotici organizzati, ma può anche essere correlata alla microvasculopatia associata. Nei pazienti senza IP a riposo, la dispnea può essere dovuta ad IP da sforzo (vedi Sezione 3.1 e Tabella 5 per la relativa definizione) e/o ad un incremento della ventilazione dello spazio morto[54]. Nel valutare i pazienti con MPCTE non

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

associata ad IP, ai fini delle decisioni terapeutiche è di estrema importanza escludere al CPET una limitazione ventilatoria all'esercizio e la presenza di decondizionamento e sindrome da iperventilazione psicogena mediante CPET, nonché escludere mediante esame ecocardiografico la presenza di patologie cardiache o valvolari a carico del cuore sinistro.

10.1. Diagnosi

La IPCTE rappresenta una causa frequente e importante di IP che comporta l'implementazione di una specifica strategia gestionale. Pertanto, in tutti i pazienti con IP deve essere attentamente presa in considerazione la possibilità di IPCTE (Figura 13). Nel contesto dell'EP, la IPCTE deve essere sospettata nelle seguenti situazioni: (1) quando i segni radiologici (riportati in dettaglio nella Sezione 5.1.7) sono indicativi di IPCTE all'angio-TC polmonare eseguita al momento della diagnosi di EP[112] e/o se la PAPs stimata è >60 mmHg[112] all'ecocardiogramma; (2) in presenza di dispnea o limitazioni funzionali persistenti durante il decorso clinico post-EP[754]; e (3) nei pazienti asintomatici con fattori di rischio per IPCTE o un elevato score predittivo di IPCTE[755]. Alcune condizioni cliniche come la presenza di dispositivo intravascolare permanente (pacemaker, catetere venoso centrale a lungo termine, shunt ventricolo-atriale), le malattie infiammatorie intestinali, la trombocitemia essenziale, la policitemia vera, la splenectomia, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, la terapia sostitutiva tiroidea ad alte dosi ed i tumori maligni rappresentano tutte dei fattori di rischio per IPCTE[54,103,756].

Nella diagnosi differenziale di MPCTE devono essere prese in considerazione anche altre possibili cause di ostruzione delle AP (incluse anche nel gruppo 4 della classificazione della IP) – come i sarcomi delle AP, altri tipi di tumori maligni (es. carcinoma renale o uterino e tumori del testicolo a cellule germinali), i tumori benigni (es. leiomioma uterino), l'arterite non associata a CTD, la stenosi polmonare congenita o acquisita, le infezioni parassitarie (cisti idatidea) e l'embolia da corpo estraneo[757] – che possono essere indagate mediante specifici test di imaging come la tomografia ad emissione di positroni (PET) con ^{18}F-fluoro-desossiglucosio, che può fornire ulteriori informazioni in caso di sospetto sarcoma dell'AP[758].

La scintigrafia V/Q[207] rappresenta lo strumento più efficace per escludere la presenza di MPCTE. Le tecniche alternative di imaging di perfusione – come la mappatura per sottrazione dello iodio, la DECT e la risonanza magnetica di perfusione – offrono in teoria numerosi vantaggi rispetto alla scintigrafia V/Q, ma sono tecnicamente più impegnative e costose, sono di disponibilità limitata e al momento non sono state ancora validate in studi multicentrici.

L'angio-TC polmonare con ricostruzione biplanare è ampiamente utilizzata per diagnosticare la MPCTE e valutare l'eleggibilità alla chirurgia, ma anche se consente di ottenere immagini di alta qualità non esclude la presenza di MPCTE, in quanto non sempre è in grado di rilevare le lesioni a livello delle AP distali. L'angiografia a sottrazione digitale è tuttora utilizzata per orientare le decisioni terapeutiche quando l'angio-TC polmonare non è dirimente. L'angiografia segmentaria selettiva, la TC a fascio conico e la TC con detettori di area consentono una visualizzazione più accurata delle arterie subsegmentarie e sono utili per guidare l'intervento di BPA. I vantaggi delle nuove tecnologie devono tuttavia essere validati in studi prospettici prima di poterne raccomandare l'utilizzo clinico di routine; attualmente è in corso un ampio studio multicentrico europeo[759].

10.2. Terapia

L'algoritmo terapeutico della IPCTE prevede un approccio multimodale con la combinazione endoarterectomia polmonare (PEA), BPA e terapia farmacologica mirate al trattamento di lesioni anatomiche miste, rispettivamente prossimali, distali e microvascolari (Figure 14 e 15).

Le misure generali raccomandate per la IAP sono applicabili anche alla IPCTE, compreso l'allenamento fisico sotto supervisione, che è efficace e sicuro nei pazienti inoperabili affetti da IPCTE[760] e sottoposti a PEA[761].

Nei pazienti con IPCTE è raccomandata la terapia anticoagulante a dosi terapeutiche a tempo indeterminato, in quanto tale patologia si caratterizza dal punto di vista fisiopatologico da tromboembolia polmonare ricorrente accompagnata da un'incompleta risoluzione dei trombi. Non esistono RCT che abbiano valutato i farmaci anticoagulanti approvati ad oggi nel contesto della IPCTE; tuttavia, pur in mancanza di evidenze, gli esperti raccomandano la somministrazione di AVK, che sono maggiormente utilizzati come terapia di base nei pazienti con IPCTE. Recentemente, in alternativa agli AVK sono stati utilizzati più frequentemente i NOAC, sebbene anche in questo caso non vi siano evidenze derivate da RCT. In una casistica retrospettiva del Regno Unito e in un registro prospettico multicentrico (EXPERT), nei pazienti con IPCTE sono stati riportati tassi di sanguinamento equiparabili per gli AVK e i NOAC, a fronte tuttavia di un'incidenza di tromboembolismo venoso ricorrente più elevata nei pazienti trattati con NOAC[762,763]. Nei pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi (pari al 10% della popolazione affetta da IPCTE) è raccomandata la terapia con AVK[103,764,765]. Lo screening per sindrome da anticorpi antifosfolipidi deve essere eseguito quando viene posta la diagnosi di IPCTE. In considerazione della mancanza di evidenze a favore o contro la terapia anticoagulante prolungata nei pazienti con MPCTE senza IP, l'opportunità di somministrare tale terapia a lungo termine deve essere valutata su base individuale. La terapia anticoagulante è raccomandata nei pazienti con rischio di recidiva di EP intermedio-alto, attenendosi alle linee guida ESC/ERS 2019 per la diagnosi e il trattamento dell'EP acuta (Tabella 11)[103].

10.2.1. Trattamento chirurgico

La PEA chirurgica è il trattamento d'elezione per i pazienti con lesioni accessibili delle AP[102]. In considerazione del fatto che l'intervento chirurgico può essere efficace nel conseguire la normalizzazione dell'emodinamica polmonare (con una diminuzione delle RVP del 65%)[766] e della capacità funzionale, è indispensabile una valutazione in team multidisciplinare con il coinvolgimento di un chirurgo esperto in PEA (che opera in loco o in stretta collaborazione) per determinare l'eleggibilità del paziente alla chirurgia e decidere la strategia di trattamento[102].

La decisione sull'operabilità si basa sull'esperienza del team, sulle eventuali difficoltà di accesso alle lesioni delle AP, sulla correlazione tra il grado di severità della IP e l'entità dell'ostruzione delle AP e sulle comorbilità[767]. La tecnica chirurgica, sebbene complessa, è comunque ben standardizzata con oltre 30 anni di esperienza e consiste nell'eseguire un'endoarterectomia bilaterale completa delle AP fino a livello segmentario e subsegmentario in fasi di arresto circolatorio in ipotermia profonda (Figura 15)[767,768]. Nei centri specializzati per la IPCTE, l'outcome chirurgico è favorevole, con tassi di mortalità perioperatoria inferiori al 2.5% grazie ad una migliore gestione delle complicanze cardiache e polmo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

nari e all'uso consolidato dell'ECMO[768]. I pazienti sviluppano frequentemente IP postoperatoria (~25%)[766], ma l'outcome a lungo termine dopo l'intervento chirurgico di PEA è eccellente in termini di miglioramento della sopravvivenza (in media pari al 90% a 3 anni) e della qualità di vita[769-771], anche nei pazienti con ostruzione distale delle AP[772]. Al contrario, i pazienti con lesioni prossimali candidabili a chirurgia ma che rifiutano l'intervento vanno incontro ad un outcome sfavorevole a lungo termine, con una sopravvivenza del 53% a 5 anni rispetto all'83% dei pazienti sottoposti a PEA[773]. Pertanto, l'intervento di PEA deve essere proposto a tutti i pazienti ritenuti operabili che presentano un rapporto rischio/beneficio favorevole, possibilmente al momento del consulto del paziente con il chirurgo esperto in PEA[102].

Alcuni pazienti sintomatici selezionati con MPCTE ma senza IP possono essere sottoposti con successo a PEA, con successivo miglioramento clinico ed emodinamico sia a riposo che sotto sforzo[135,774]. In questo caso dovranno essere accuratamente soppesati i rischi ed i benefici correlati alla procedura.

10.2.2. Trattamento farmacologico

Allo scopo di gestire la componente microvascolare della IPCTE (Figura 15), sulla base dei risultati di alcuni studi non controllati e/o in seguito all'approvazione da parte delle autorità regionali alcune terapie farmacologiche sono state utilizzate off-label. Nel frattempo, sono stati condotti con successo tre RCT. Nel primo RCT di fase 3 è stata valutata l'efficacia del riociguat in pazienti con IPCTE inoperabile e con IP persistente/ricorrente post-PEA[775], nei quali a 16 settimane è stato os-

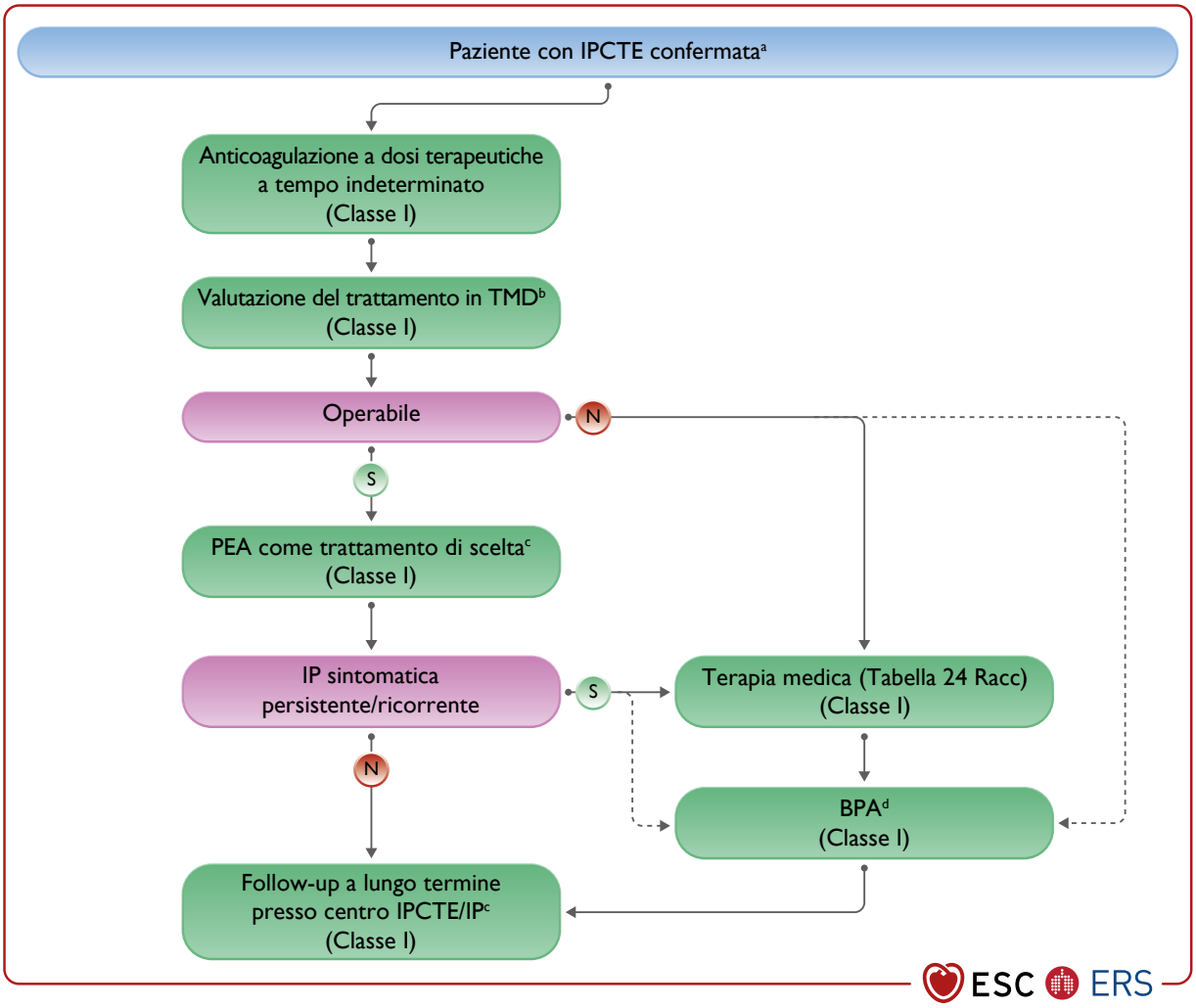

Figura 14. Strategia gestionale nell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica.
BPA, angioplastica polmonare con palloncino; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; MPCTE, malattia polmonare cronica tromboembolica; N, no; PEA, endoarterectomia polmonare; Racc, raccomandazione; RVP, resistenze vascolari polmonari; S, sì; TMD, team multidisciplinare; UW, unità Wood.
[a]Pazienti sintomatici selezionati con MPCTE senza IP possono essere sottoposti anche ad intervento di PEA e BPA.
[b]Il meeting con il TMD può essere virtuale.
[c]La valutazione del trattamento può risultare differente a seconda del livello di esperienza negli interventi di PEA e BPA.
[d]Nei pazienti inoperabili con RVP >4 UW, prima di procedere con l'intervento di BPA deve essere presa in considerazione la terapia medica; esistono dati limitati sull'intervento di BPA come terapia di prima scelta.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

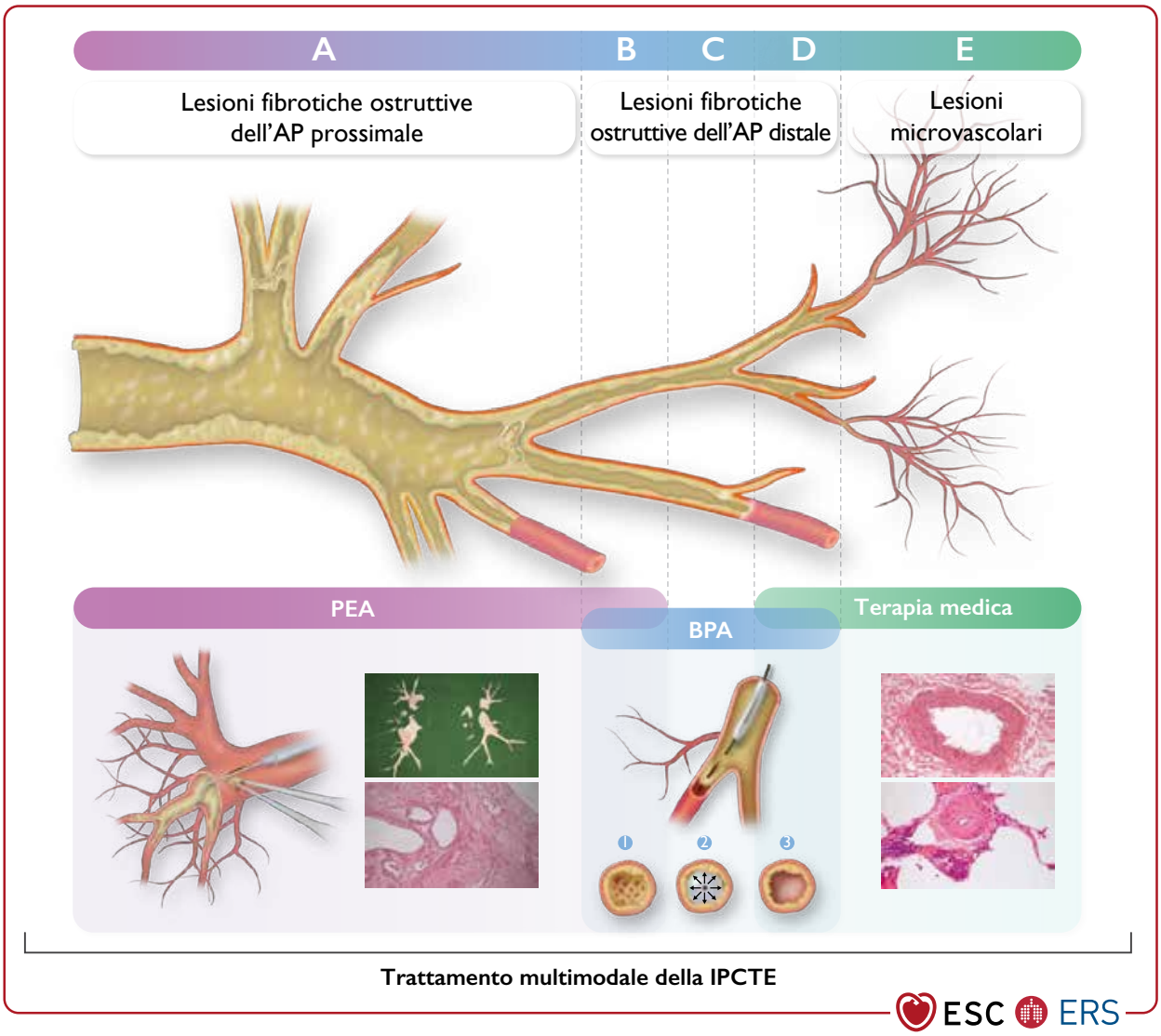

Figura 15. Sovrapposizione di trattamenti/approcci multimodali nell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica.
AP, arteria polmonare; BPA, angioplastica polmonare con palloncino; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; PEA, endoarterectomia polmonare.
Pannelli superiori: (*A*) Lesioni fibrotiche ostruttive dell'AP prossimale (diametro del vaso 10-40 mm). (*B*) Lesioni fibrotiche ostruttive nelle diramazioni segmentarie e subsegmentarie dell'AP distale potenzialmente trattabili mediante PEA o BPA (diametro del vaso 2-10 mm). (*C*) Le lesioni fibrotiche ostruttive nella diramazione subsegmentaria dell'AP distale formano una lesione sepimentata ("web") in una diramazione subsegmentaria dell'AP trattabile con BPA (diametro del vaso 0.5-5 mm). (*D*) Le lesioni fibrotiche ostruttive nella diramazione subsegmentaria dell'AP distale formano delle lesioni simil-web che possono accompagnarsi a lesioni microvascolari (diametro del vaso <0.5 mm). (*E*) Lesioni microvascolari (diametro del vaso <0.05 mm) trattate con terapia medica.
Pannelli inferiori: (*A*) In basso a sinistra: PEA; diametro del vaso 0.2-3 cm. Dopo l'apertura dell'AP destra, il dissettore con aspirazione viene introdotto tra la parete arteriosa ed il materiale fibrotico. Proseguendo all'interno dell'arteria fino al livello segmentario e subsegmentario, il materiale fibrotico viene successivamente liberato dalla parete e rimosso con una pinza. (*A*) In basso a destra: campione prelevato alla PEA con code ("tails") in corrispondenza delle diramazioni subsegmentarie dell'AP; sezione trasversale della lesione trombotica parzialmente organizzata e permeabilizzata della grossa AP sezionata durante PEA. (*B,C,D*) Il filo guida viene introdotto all'interno del materiale fibrotico (1), quindi il palloncino viene gonfiato, provocando la rottura della lesione sepimentata (2). Il materiale fibrotico è adeso alla parete vasale (3). (*E*) Campione di tessuto muscolare di piccola AP che mostra fibrosi intimale eccentrica con ispessimento e proliferazione intimale – da trattare con terapia medica.

servato un miglioramento della 6MWD e una riduzione delle RVP del 31% rispetto al placebo, che ha portato alla successiva approvazione del farmaco per tale indicazione. In un altro RCT di fase 3 che ha valutato il treprostinil s.c. è stato documentato un miglioramento della 6MWD a 24 settimane nei pazienti con IPCTE inoperabile e in quelli con IP persistente/ricorrente post-PEA nei quali il farmaco è stato somministrato rispettivamente ad alte e basse dosi[776], con successiva approvazione del farmaco per tale indicazione. Infine, in uno studio di fase 2 che ha arruolato unicamente pazienti con IPCTE inoperabile, il macitentan alla dose di 10 mg ha determinato una riduzione delle RVP e un miglioramento della 6MWD rispetto

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

al placebo rispettivamente a 16 e 24 settimane[777]. È attualmente in corso un RCT di fase 3 mirato a valutare la sicurezza e l'efficacia di macitentan 75 mg nei pazienti con IPCTE inoperabile o persistente/ricorrente (NCT04271475).

Anche altre terapie farmacologiche – PDE5i (sildenafil) ed ERA (bosentan) – sono state utilizzate off-label, in quanto non sono disponibili RCT o dati di registro che ne abbiano documentato l'efficacia nel contesto della IPCTE inoperabile[769,778,779]. Tuttavia, l'istituzione della terapia di combinazione orale con PDE5i ed ERA è pratica comune nei pazienti con IPCTE che presentano una grave compromissione emodinamica[780].

10.2.3. Trattamento interventistico

La BPA (Figura 15) è ormai consolidata per il trattamento di pazienti selezionati con IPCTE ritenuti inoperabili o con IP persistente/ricorrente post-PEA, in quanto determina un miglioramento dei parametri emodinamici (con una riduzione delle RVP del 49-66%), della funzione cardiaca destra e della capacità di esercizio[781-794]. Gli outcome a lungo termine sono promettenti, anche se le evidenze disponibili sono ancora limitate[795].

Preferibilmente deve essere prevista una procedura a stadi con un numero ristretto di segmenti dilatati delle AP per ciascuna sessione[102,788]. Il numero di sedute necessarie ed i risultati emodinamici dipendono dall'esperienza degli operatori[781]. Se da un lato la BPA è efficace, dall'altro si associa a gravi complicanze, anche potenzialmente fatali, sia procedurali che post-intervento quali danno vascolare dovuto a perforazione causata dal filo guida e danno polmonare con emottisi e/o ipossiemia[102,781,796,797]. Come per ogni altra procedura interventistica, è stata evidenziata una significativa curva di apprendimento, con una riduzione dell'incidenza di complicanze nel tempo[781]; pertanto, la BPA deve essere eseguita in centri specializzati in IPCTE ad alto volume. Dato che il pre-trattamento farmacologico consente di ridurre le complicanze correlate all'intervento, i pazienti con valori di RVP >4 UW devono essere adeguatamente trattati prima di essere sottoposti all'intervento (Figura 15)[798].

Alcuni pazienti sintomatici selezionati con MPCTE ma senza IP con lesioni segmentarie/subsegmentarie possono essere sottoposti con successo a BPA, con conseguente miglioramento clinico ed emodinamico sia a riposo che sotto sforzo[799].

Dati preliminari sulla PADN sembrano suggerire un miglioramento della capacità di esercizio e dell'emodinamica polmonare nei pazienti con IP persistente sottoposti a PEA[800], ma sono necessarie ulteriori conferme.

10.2.4. Trattamento multimodale

Il trattamento multimodale comprensivo di chirurgia, terapia farmacologica e procedura interventistica può essere contemplato in pazienti selezionati affetti da IPCTE (Figura 15)[102].

Nell'ottica di migliorare l'emodinamica polmonare nei pazienti con elevate RVP candidati a PEA è pratica comune ricorrere alla terapia medica, anche se tale strategia è tuttora controversa in quanto si ritiene che possa ritardare il tempestivo invio del paziente alla chirurgia e quindi il trattamento definitivo[801-803].

Una percentuale significativa di pazienti sintomatici può presentare IP persistente o ricorrente dopo PEA, nei quali anche il trattamento farmacologico e/o interventistico può avere effetti benefici (Figura 15)[804-806]. Una PAPm ≥30 mmHg è risultata come valore cut-off per decretare l'inizio della terapia farmacologica post-PEA e valori di PAPm ≥38 mmHg e di RVP ≥5 UW sono risultati associati ad una minore sopravvivenza a lungo termine[806].

Alcuni pazienti con IPCTE possono presentare lesioni anatomiche miste, di cui alcune accessibili chirurgicamente in un polmone ed altre inoperabili nell'altro polmone. Tali pazienti possono teoricamente trarre beneficio da un approccio combinato con BPA (prima o contestualmente all'intervento chirurgico) e PEA per ridurre il rischio chirurgico e migliorare il risultato finale[807].

Le raccomandazioni per l'esecuzione della BPA e per la terapia medica nei pazienti con IPCTE inoperabile sono state formulate in risposta alla domanda narrativa n. 8 (Sezione 10.1 del materiale supplementare), mentre la raccomandazione sull'utilizzo della terapia medica prima del trattamento interventistico nei pazienti con IPCTE ritenuti inoperabili ma candidati a BPA è stata formulata in risposta alla domanda PICO n. IV (Sezione 10.2 del materiale supplementare). Le evidenze su cui ci si è basati indicano che il pretrattamento migliora l'emodinamica polmonare e la sicurezza della procedura, come anche confermato dall'esperienza clinica dei membri della Task Force. Tuttavia, a causa della scarsa certezza delle evidenze, la forza della raccomandazione è stata definita debole.

10.2.5. Follow-up

Indipendentemente dai risultati della PEA/BPA, i pazienti devono essere sottoposti a follow-up periodico, comprensivo di valutazione invasiva mediante CCdx a 3-6 mesi post-intervento, in maniera da poter prendere in considerazione l'opportunità di un approccio terapeutico multimodale. In caso di successo del trattamento, è indicato un follow-up annuale con valutazione non invasiva che comprenda l'esecuzione di un esame ecocardiografico, nonché è indicata la valutazione della capacità di esercizio in quanto è stata descritta l'evenienza di IP ricorrente (Figura 14)[806].

La valutazione del rischio mediante lo score di rischio ESC/ERS o quello REVEAL sviluppato per la IAP è stata validata in pazienti con IPCTE in terapia farmacologica[300,808,809], ma non è noto se abbia implicazioni terapeutiche o influisca sull'outcome.

Non esistono dati, né un consenso su quale sia il target terapeutico dopo PEA/BPA o quello della terapia medica nei pazienti con IPCTE. La maggior parte degli esperti concorda nel ritenere che debba essere raggiunta una buona classe funzionale (CF-OMS I-II) e/o la normalizzazione o quasi normalizzazione del profilo emodinamico a riposo, accertata mediante CCdx 3-6 mesi post-intervento (dopo PEA o dopo l'ultima BPA), e un miglioramento della qualità di vita.

10.3. Team per l'ipertensione polmonare cronica tromboembolica e criteri di esperienza

Allo scopo di ottimizzare l'outcome dei pazienti, i centri dedicati alla IPCTE devono soddisfare i criteri di un centro specializzato per la IP (Sezione 12) e disporre di un team multidisciplinare con la partecipazione di un chirurgo esperto in PEA, un cardiologo interventista esperto in BPA, uno specialista di IP e un radiologo, formati presso centri PEA e/o BPA ad alto volume. Il team deve riunirsi periodicamente per esaminare i nuovi pazienti e quelli sottoposti a follow-up post-trattamen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

to. Possibilmente i centri dedicati alla IPCTE devono svolgere attività di PEA (>50/anno)[810] e di BPA (>30 pazienti/anno oppure >100 procedure/anno)[781], in quanto questi volumi di attività sono risultati associati ad outcome migliori. I centri dedicati alla IPCTE devono anche gestire i pazienti trattati con terapia farmacologica. A seconda delle esigenze regionali, i volumi di attività possono essere adeguati alla popolazione di ciascun paese, preferibilmente concentrando le cure e le competenze nei centri ad alto volume.

Tabella 24 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'ipertensione polmonare cronica tromboembolica e per la malattia polmonare cronica tromboembolica in assenza di ipertensione polmonare

Tabella 24A delle raccomandazioni

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
IPCTE		
Nei pazienti con IPCTE è raccomandata la terapia anticoagulante a dosi terapeutiche a tempo indeterminato[762].	I	C
Nei pazienti con IPCTE si raccomanda di eseguire il test per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi.	I	C
Nei pazienti con IPCTE e sindrome da anticorpi antifosfolipidi è raccomandata la terapia anticoagulante con AVK[103,764,765].	I	C
Si raccomanda che tutti i pazienti con IPCTE siano valutati da un team per la IPCTE al fine di definire la gestione multimodale[54].	I	C
La PEA è raccomandata come trattamento preferenziale nei pazienti con IPCTE e lesioni fibrotiche occlusive delle arterie polmonari accessibili chirurgicamente[54,102].	I	B
La BPA è raccomandata nei pazienti ritenuti tecnicamente inoperabili o che presentano IP residua dopo intervento di PEA ed occlusioni distali correggibili mediante BPA[54,102,783,784,789,793,798,811].	I	B
L'impiego di riociguat è raccomandato nei pazienti sintomatici con IPCTE inoperabile o IP persistente/ricorrente dopo intervento di PEA[775].	I	B
Il follow-up a lungo termine è raccomandato sia dopo intervento di PEA e BPA sia nei pazienti con IPCTE accertata trattati con terapia medica[782,805,806,812].	I	C
Nei pazienti con IP persistente dopo intervento di PEA e nei pazienti con IPCTE inoperabile deve essere preso in considerazione un approccio multimodale[804,805,812].	IIa	C
La somministrazione di treprostinil s.c. può essere presa in considerazione nei pazienti in CF-OMS III-IV con IPCTE inoperabile o IP persistente/ricorrente dopo intervento di PEA[776].	IIb	B
Nei pazienti con IPCTE inoperabile può essere preso in considerazione l'utilizzo off-label dei farmaci approvati per il trattamento della IAP[55,777-779,801,803].	IIb	B
Nei pazienti con IPCTE inoperabile può essere presa in considerazione la combinazione di stimolatori della sGC/PDE5i, ERA[777] o analoghi della prostaciclina per via parenterale[776].	IIb	C
La BPA può essere presa in considerazione nei pazienti tecnicamente operabili che presentano lesioni ostruttive prevalentemente distali ed uno sfavorevole rapporto rischio/beneficio per l'intervento di PEA.	IIb	C
MPCTE in assenza di IP		
Nei pazienti con IPCTE senza IP deve essere presa in considerazione la terapia anticoagulante a lungo termine su base individuale[c].	IIa	C
In pazienti sintomatici selezionati con IPCTE senza IP deve essere preso in considerazione l'intervento di PEA o BPA.	IIa	C

(continua)

Tabella 24B delle raccomandazioni

	GRADE			
Raccomandazioni	**Qualità dell'evidenza**	**Forza della raccomandazione**	**Classe[a]**	**Livello[b]**
Nei pazienti con IPCTE candidati a BPA, prima dell'intervento deve essere presa in considerazione la terapia medica[798]	Molto bassa	Debole	IIa	B

AVK, antagonisti della vitamina K; BPA, angioplastica polmonare con palloncino; CF-OMS, classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; EP, embolia polmonare; ERA, antagonista recettoriale dell'endotelina; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; MPCTE, malattia polmonare cronica tromboembolica; PDE5i, inibitore della fosfodiesterasi 5; PEA, endoarterectomia polmonare; s.c., per via sottocutanea; sGC, guanilato ciclasi solubile.

[a]Classe della raccomandazione.

[b]Livello di evidenza.

[c]La terapia anticoagulante a lungo termine è raccomandata in presenza di un rischio intermedio-alto di EP ricorrente[103] o in assenza di storia pregressa di tromboembolismo venoso.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

11. IPERTENSIONE POLMONARE CON MECCANISMI NON CHIARI E/O MULTIFATTORIALI (GRUPPO 5)

La IP con meccanismi non chiari e/o multifattoriali (Tabella 24) comprende diverse condizioni che possono essere complicate da un interessamento vascolare polmonare complesso e talvolta sovrapposto. Il gruppo 5 include forme di IP che sono state meno frequentemente oggetto di studio, quali malattie ematologiche (anemia falciforme e neoplasie mieloproliferative croniche), malattie sistemiche (sarcoidosi), malattie metaboliche (malattie da accumulo di glicogeno) e altre patologie (insufficienza renale cronica, microangiopatia trombotica tumorale polmonare e mediastinite fibrosante); cionondimeno rappresenta una quota significativa del burden mondiale di IP[1]. Una caratteristica che accomuna queste patologie è che non è chiaro quali siano i meccanismi che determinano lo sviluppo di IP, a cui possono contribuire diversi fattori, singolarmente o in combinazione, quali vasocostrizione polmonare ipossica, rimodellamento vascolare polmonare, trombosi, distruzione fibrotica e/o compressione estrinseca delle strutture vascolari polmonari, vasculite polmonare, insufficienza cardiaca ad alta portata e SC sinistro. Questi pazienti devono essere sottoposti ad un'accurata valutazione e il trattamento deve essere mirato alla condizione sottostante.

Tabella 24. Ipertensione polmonare con meccanismi non chiari e/o multifattoriali.

Disordini associati a ipertensione polmonare	
1. Malattie ematologiche	Anemia emolitica cronica ereditaria o acquisita • Anemia falciforme • β-talassemia • Sferocitosi • Stomatocitosi • Malattie autoimmuni Disturbi mieloproliferativi cronici • Leucemia mieloide cronica • Policitemia vera • Mielofibrosi idiopatica • Trombocitopenia essenziale • Altri
2. Malattie sistemiche	Sarcoidosi Istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans Neurofibromatosi di tipo 1
3. Malattie metaboliche	Malattie da accumulo di glicogeno Malattia di Gaucher
4. Insufficienza renale cronica con necessità o meno di emodialisi	
5. Microangiopatia trombotica tumorale polmonare	
6. Mediastinite fibrosante	

11.1. Malattie ematologiche

Nelle emoglobinopatie e nelle anemie emolitiche croniche, come la anemia falciforme, la IP rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità, con una prevalenza confermata al CCdx del 6-10% nei pazienti adulti con anemia falciforme stabile[93,94,813]. Nella maggior parte dei casi i pazienti affetti da anemia falciforme e IP pre-capillare sono omozigoti per l'emoglobina S, mentre altri presentano talassemia β0 o anemia falciforme emoglobinica[814]. Le lesioni trombotiche sono una componente importante della IP correlata all'anemia falciforme, soprattutto nell'anemia falciforme emoglobinica[814]. I pazienti con IP e anemia falciforme devono essere seguiti da team multidisciplinari esperti in anemia falciforme e IP, in quanto il trattamento dell'anemia è estremamente importante[814]. Non esistono dati a supporto dell'impiego dei farmaci specifici per la IAP nei pazienti con IP associata ad anemia falciforme. In uno studio condotto in pazienti affetti da anemia falciforme con valori di TRV ≥2.7 m/s e una 6MWD di 150–500 m, la terapia con sildenafil non ha determinato alcun beneficio in termini di 6MWD, TRV o NT-proBNP, ma anzi è sembrata associarsi ad un aumento delle ospedalizzazioni per sintomi dolorosi[815]. Nei pazienti con IP pre-capillare complicata da anemia falciforme, alcune evidenze preliminari hanno riportato effetti favorevoli a breve e lungo termine della terapia trasfusionale cronica con scambio eritrocitario[816]. La IP pre-capillare complicata da anemia falciforme ha un notevole impatto sulla sopravvivenza, con tassi di mortalità complessiva del 2.0-5.3% in differenti popolazioni con analogo follow-up (rispettivamente di 26 e 18 mesi)[94,817]. Nella beta-talassemia, la valutazione emodinamica invasiva ha confermato la presenza di IP pre-capillare e post-capillare rispettivamente nel 2.1% e 0.3% dei casi[818]. Solamente una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici sottostanti potrà consentire di sviluppare potenziali strategie di trattamento. Nella sferocitosi, la splenectomia rappresenta un fattore di rischio per IPCTE[819].

Nei pazienti con malattie mieloproliferative croniche sono state descritte molteplici cause di IP[820]. Nella leucemia mieloide cronica, l'ingrossamento della milza e l'anemia possono portare alla comparsa di sindrome ipercinetica. L'epatosplenomegalia può anche causare PoPH. Sono stati riportati casi di D-IAP potenzialmente reversibile in pazienti in trattamento con dasatinib, bosutinib e ponatinib. La policitemia vera e la trombocitemia essenziale comportano un aumentato rischio di malattia tromboembolica venosa e IPCTE; inoltre, la formazione di trombi con ostruzione delle vene epatiche può portare alla sindrome di Budd-Chiari e al successivo sviluppo di PoPH. Anche la mielofibrosi idiopatica o secondaria complicata da ematopoiesi extramidollare polmonare può contribuire all'insorgenza di dispnea e IP.

Le manifestazioni della IP di gruppo 5 possono verificarsi anche in associazione ad altre malattie ematologiche, come l'immunodeficienza comune variabile, la malattia da immunoglobulina G4 (IgG4), la malattia di Castleman e la sindrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammopatia monoclonale e alterazioni cutanee)[821-823].

11.2. Malattie sistemiche

La prevalenza di IP nei pazienti con sarcoidosi è del 6-20%[824]. Le cause sono multifattoriali, tra cui malattia polmonare fibrosante, granulomatosi a carico delle arterie e/o vene polmonari, mediastinite fibrosante e/o compressione estrinseca dovuta ad ingrossamento dei linfonodi, vasculite polmonare, IPCTE e PoPH[58,825]. La coesistenza di sarcoidosi e IP si associa a una significativa morbilità e ad un aumento della mortalità rispetto alla sarcoidosi non

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

associata ad IP[58,825]. In un registro, alcuni parametri fisiologici (volume espiratorio forzato in 1 s/FVC e DLCO) e funzionali (6MWD) sono risultati correlati in maniera indipendente all'outcome[58]. In un ampio studio sulla IP severa associata a sarcoidosi, il trattamento con i farmaci specifici per la IAP hanno determinato un miglioramento dell'emodinamica polmonare a breve termine ma non ha avuto alcun effetto sulla 6MWD[59]. In alcuni piccoli RCT, i farmaci per la IAP si sono dimostrati efficaci in questi pazienti, ma sono necessarie ulteriori conferme in studi di più ampie dimensioni[826]. In pazienti selezionati con granulomatosi attiva, i corticosteroidi e la terapia immunosoppressiva possono verosimilmente migliorare il profilo emodinamico. Da sottolineare che, in caso di sospetta compressione vascolare polmonare (mediastinite fibrosante e/o compressione estrinseca dovuta ad ingrossamento dei linfonodi), l'angiografia polmonare e la PET consentono di acquisire ulteriori informazioni che possono orientare verso un approccio endovascolare e/o con farmaci antinfiammatori. La IP associata a sarcoidosi comporta una minore sopravvivenza a lungo termine, il che rende il trapianto polmonare un'opzione ragionevole in pazienti gravi selezionati.

Nell'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans, la riduzione della capacità di esercizio non sembra essere dovuta ad una limitazione ventilatoria, ma può essere correlata a disfunzione vascolare polmonare. In 29 pazienti con IP associata ad istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans, la terapia per la IAP ha determinato un miglioramento del profilo emodinamico senza comportare una diminuzione dei livelli di ossigeno[827].

La IP associata a neurofibromatosi di tipo 1 è una complicanza rara ma grave caratterizzata da una prevalenza del sesso femminile (rapporto uomini/donne 1:3.9)[828]. In questi pazienti si osserva un particolare coinvolgimento vascolare polmonare e, nonostante un potenziale beneficio a breve termine dei farmaci per la IAP, la prognosi rimane sfavorevole e in pazienti selezionati con malattia severa deve essere preso in considerazione il trapianto polmonare. In presenza di dispnea, è necessario effettuare uno screening per ILD mediante TC senza mezzo di contrasto e per IP mediante ecocardiografia[828].

11.3. Malattie metaboliche

Le malattie da accumulo di glicogeno sono causate da alterazioni genetiche del metabolismo del glicogeno e i casi clinici di IP sono stati correlati alla malattia da accumulo di glicogeno di tipo 1 e 2[829]. L'insorgenza di IP è stata descritta prevalentemente nella malattia da accumulo di glicogeno di tipo 1, dove può essere in parte dovuta ad amine vasocostrittrici come la serotonina. I farmaci per la IAP sono stati utilizzati In alcuni casi[830].

I pazienti non trattati con malattia di Gaucher possono sviluppare IP, causata da una combinazione di fattori, tra cui asplenia, ostruzione dei vasi polmonari dovuta ad aggregati di macrofagi alterati e rimodellamento vascolare polmonare. Il trattamento con terapia enzimatica sostitutiva può migliorare la IP.

11.4. Insufficienza renale cronica

I meccanismi patogenetici della IP nel contesto dell'insufficienza renale cronica, per quanto riconosciuti, restano ancora poco chiari e lo sviluppo di IP è stato osservato sia prima che durante differenti trattamenti dialitici[831]. In un recente studio che ha incluso 3504 pazienti con insufficienza renale cronica sottoposti a CCdx, la CpcPH è risultata il fenotipo più frequente e quello associato alla più alta mortalità[832]. La IP post-capillare è stata descritta nel 65% dei pazienti sottoposti ad emodialisi e nel 71% di quelli non sottoposti a terapia sostitutiva renale[833].

11.5. Microangiopatia trombotica tumorale polmonare

Per microangiopatia trombotica tumorale polmonare si intende la formazione di microemboli tumorali con fibrosi intimale occludente le piccole AP, le vene polmonari ed i vasi linfatici. È una causa rara di IP dovuta a molteplici meccanismi, ma probabilmente sottodiagnosticata, come evidenziato dai risultati autoptici[834]. La patologia è associata a carcinomi, in particolare a carcinoma gastrico. La progressiva occlusione vascolare induce in ultimo la comparsa di IP, spesso di grado severo, ad esordio improvviso, rapidamente progressiva e accompagnata da ipossiemia progressiva. La TC del torace può mostrare opacità a vetro smerigliato a distribuzione settale (che possono simulare una MVOP).

11.6. Mediastinite fibrosante

La mediastinite fibrosante è causata dalla proliferazione di tessuto fibroso nel mediastino con incapsulamento dei visceri mediastinici e compressione delle strutture broncovascolari mediastiniche[835]. La IP pre- o post-capillare può complicare il decorso della mediastinite fibrosante a causa della compressione estrinseca delle arterie e/o vene polmonari. La mediastinite fibrosante può essere idiopatica o secondaria a irradiazione, infezioni (tubercolosi, istoplasmosi) e malattie sistemiche, come la sarcoidosi e la malattia IgG4-correlata, una malattia fibroinfiammatoria caratterizzata da elevati livelli sierici di IgG4 con infiltrazione di plasmacellule IgG4+ e fibrosi grave nei tessuti colpiti[821]. Il trattamento deve essere diretto alla condizione sottostante. Non è stato descritto un chiaro miglioramento clinico con i farmaci per la IAP. Sono state proposte procedure chirurgiche ed endovascolari per disostruire o bypassare le compressioni arteriose e/o venose.

In mancanza di RCT positivi che abbiano valutato l'impiego dei farmaci specifici per la IAP nel trattamento della IP di gruppo 5, il trattamento del disordine sottostante è tuttora la cura standard[836]. È importante sottolineare che alcune delle patologie descritte nella Tabella 24 possono avere una componente venosa polmonare che potrebbe peggiorare con la terapia per la IAP, il che implica di dover esercitare la massima cautela nel prendere in considerazione l'impiego off-label dei farmaci specifici per la IAP, che sarebbe comunque meglio evitare. Sono attualmente in corso studi randomizzati controllati vs placebo che stanno arruolando sottogruppi di pazienti ben fenotipizzati affetti da IP con meccanismi non chiari e/o multifattoriali, come la IP associata a sarcoidosi.

12. DEFINIZIONE DI UN CENTRO DI RIFERIMENTO PER L'IPERTENSIONE POLMONARE

Mentre la IP non è una condizione rara, le forme severe di IP, in particolare IAP e IPCTE, richiedono una gestione altamente specialistica. Dato che generalmente i centri con team multidisciplinari e un elevato volume di pazienti offrono i migliori standard di cura, e quindi garantiscono migliori outcome clinici, è assolutamente auspicabile dal punto di vista sia clinico che economico la creazione di centri di riferimento dedicati alla IP, promossa anche da organizzazioni di pazienti e da società scientifiche. Lo scopo di un centro dedicato alla IP consiste nel ricevere i nuovi pazienti; nel valutare e ricercare la causa di IP; nel fenotipizzare accuratamente e nel gestire

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

routinariamente i pazienti adottando approcci farmacologici, interventistici e chirurgici; nell'operare a stretto contatto con altri professionisti sanitari per conseguire il miglior outcome per i pazienti; nel realizzare audit clinici (riportando mix di casi e indicatori di qualità); e nel partecipare all'attività di ricerca clinica e traslazionale e all'attività educazionale. I requisiti di un centro di riferimento – che comprendono la definizione, la struttura multidisciplinare, il volume di casi, le procedure e le qualifiche del personale, nonché le competenze e le risorse necessarie – sono descritti qui di seguito e nella Figura 16. I criteri per i centri pediatrici e per quelli dedicati alla IPCTE sono descritti nelle Sezioni 7.8.3 e 10.3.

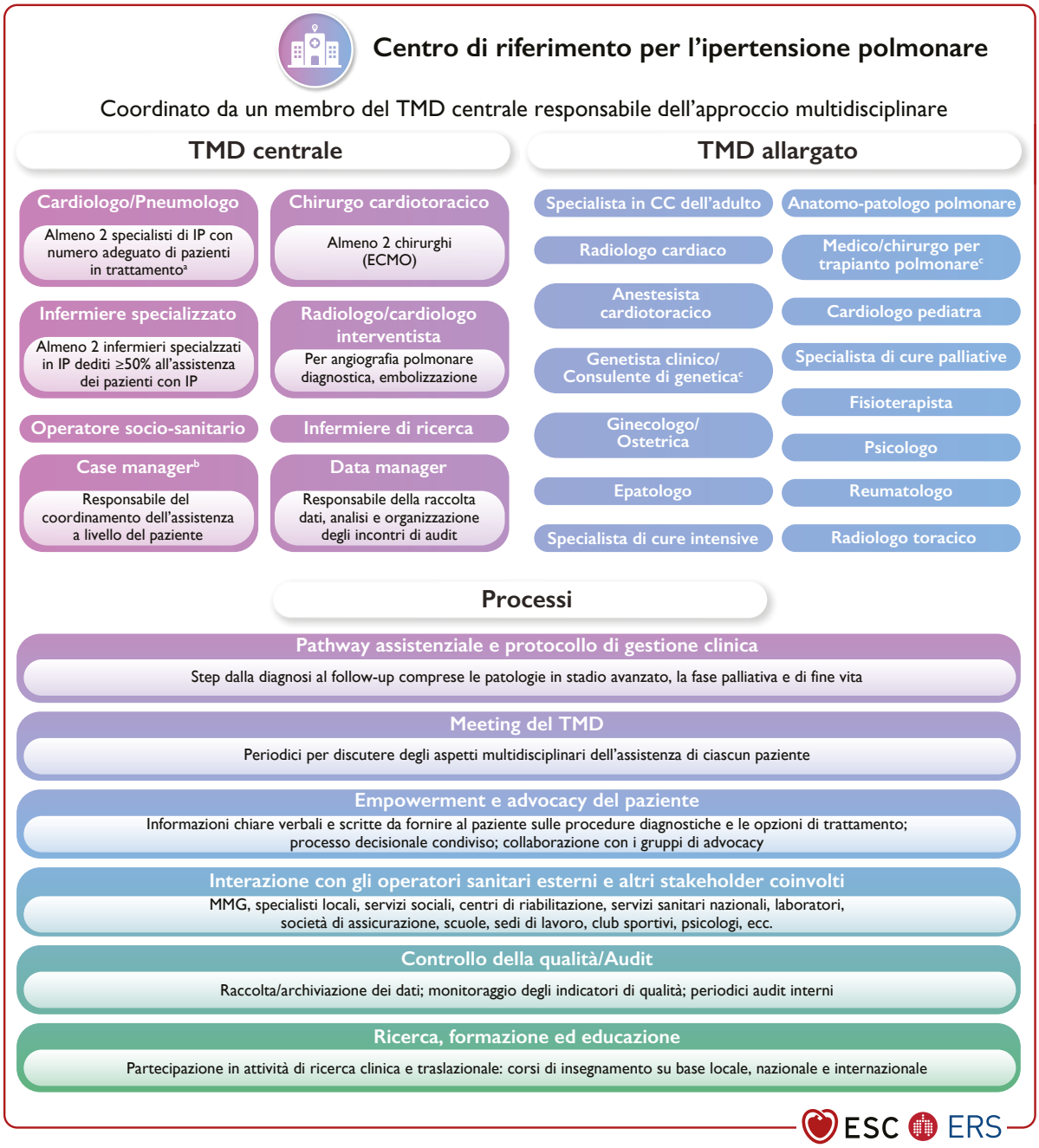

Figura 16. Schema di un centro di riferimento per l'ipertensione polmonare.
CC, cardiopatia congenita; ECMO, ossigenazione extracorporea a membrana; MMG, medico di medicina generale; IP, ipertensione polmonare; TMD, team multidisciplinare.
[a]Il numero è variabile a seconda delle specifiche caratteristiche di ciascun paese.
[b]Il case manager può essere un infermiere specializzato, un operatore socio-sanitario, un fisioterapista o un assistente amministrativo che lavora presso l'organizzazione del centro.
[c]Anche di un centro partner.
Adattata da Biganzoli et al.[846]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

12.1. Strutture e competenze di un centro di riferimento per l'ipertensione polmonare

I centri di riferimento per la IP, per essere definiti tali, devono gestire un numero adeguato di pazienti in trattamento per IP, nonché i nuovi pazienti. Secondo le precedenti linee guida ESC/ERS 2015 e sulla base dei requisiti di competenza delineati dall'European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG), il volume ideale di pazienti visitati ogni anno in un centro per adulti deve essere non inferiore a 200 pazienti, di cui almeno la metà con diagnosi finale di IAP; un centro dedicato alla IP deve gestire almeno 50 pazienti con IAP o IPCTE e ricevere almeno due nuovi pazienti al mese con IAP o IPCTE documentata[25,26,837-839]. Questi numeri possono variare in funzione delle caratteristiche specifiche di ciascun paese (popolazione più o meno ampia, vasta area geografica) a condizione che venga stabilita una stretta collaborazione con i centri ad alto volume, oggi facilitata anche dalla disponibilità di piattaforme virtuali sicure (come il sistema ERN di gestione clinica dei pazienti)[840].

Un'adeguata formazione del personale comprende competenze fondamentali, come quelle illustrate nel framework ERS Pulmonary Vascular Disease Continuing Professional Development[841], e si basa su attività professionali riconosciute, descritte nell'ESC Core Curriculum[842].

Le strutture cliniche, laboratoristiche e di imaging devono comprendere: un reparto dotato di operatori sanitari esperti in IP; un servizio ambulatoriale specialistico; un'unità di terapia intensiva/semi-intensiva; un pronto soccorso attivo h24, 7/7 giorni; una unità di radiologia interventistica; strumenti diagnostici, come l'ecocardiografia, la TC, gli esami di medicina nucleare, la risonanza magnetica, il test da sforzo ed i PFT; un laboratorio di emodinamica; l'accesso al counseling e al test genetico; e l'accesso rapido e facilitato alla chirurgia cardiotoracica e vascolare. Il volume delle principali procedure diagnostiche deve essere tale da garantire l'expertise (es. requisiti ERN-POLMONE)[837]. Analogamente alle "unità per lo SC avanzato"[843], i centri dedicati alla IP devono offrire l'intera gamma di terapie per la IAP disponibili nel loro paese (compresi i derivati della prostaciclina e.v/s.c.) e devono disporre di protocolli per l'invio tempestivo del paziente ai centri per la IPCTE, di trapianto polmonare e di riabilitazione. Tenuto conto che la valutazione e l'immediata disponibilità di nuovi farmaci e di nuove tecniche sono fondamentali, i centri per la IP devono partecipare a studi collaborativi di ricerca clinica.

Il team multidisciplinare deve riunirsi periodicamente, prevedendo la partecipazione di tutti i membri del team centrale e di eventuali altri membri se necessario (team multidisciplinare allargato) (Figura 16), allo scopo di definire e adattare i percorsi di cura di ciascun paziente. La gestione dei casi (coordinamento dei percorsi individuali dei pazienti) deve includere il supporto amministrativo, sociale e assistenziale. L'accessibilità in remoto del centro per via telefonica, telematica o altro costituisce una parte fondamentale dell'assistenza. Devono essere implementate strategie atte a migliorare l'alfabetizzazione sanitaria e il processo decisionale condiviso, con il supporto di strumenti decisionali dedicati. La transizione da un centro pediatrico a un centro per adulti richiede un'adeguata pianificazione per prevenire eventuali lacune assistenziali. Il coinvolgimento di associazioni di pazienti nazionali e/o internazionali contribuisce a predisporre un'assistenza incentrata sul paziente e a diffondere le conoscenze mediche tra i pazienti e i loro caregiver.

I centri per la IP devono inserire i dati dei pazienti nei registri locali, nazionali o internazionali riportando gli indicatori di processo (in conformità alle linee guida diagnostico-terapeutiche, anche in caso di trapianto polmonare) e gli indicatori di outcome, come la CF-OMS, la capacità di esercizio, i parametri emodinamici, la qualità di vita, le complicanze e la sopravvivenza. Inoltre, devono essere sottoposti a periodici audit per verificare la qualità delle cure prestate.

Tabella 25 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i centri di riferimento dedicati all'ipertensione polmonare

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Si raccomanda che i centri di riferimento per la IP forniscano l'assistenza attraverso un team multidisciplinare (cardiologi, pneumologi, reumatologi, personale infermieristico specializzato, radiologi, professionisti per il supporto psicologico e sociale, adeguato servizio di guardia continuativo).	I	C
Si raccomanda che i centri di riferimento per la IP siano in collegamento diretto e abbiano percorsi rapidi per l'invio dei pazienti ad altri servizi (es. consulenza genetica, PEA/BPA, trapianto polmonare e servizio dedicato alle cardiopatie congenite dell'adulto).	I	C
Si raccomanda che i centri di riferimento per la IP conservino un registro dei pazienti.	I	C
Si raccomanda che i centri di riferimento per la IP collaborino con le associazioni di pazienti.	I	C
Deve essere preso in considerazione l'accreditamento dei centri di riferimento per la IP (es. https://ec.europa.eu/health/ern/assessment_en).	IIa	C
Deve essere presa in considerazione la partecipazione dei centri di riferimento per la IP a studi multicentrici collaborativi.	IIa	C
I centri di riferimento per la IP devono seguire un numero di pazienti adeguato a mantenere l'expertise (almeno 50 pazienti con IAP o IPCTE e almeno due nuovi pazienti al mese con IAP o IPCTE documentata), prendendo in considerazione la collaborazione con centri ad alto volume.	IIa	C

BPA, angioplastica polmonare con palloncino; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; PEA, endoarterectomia polmonare.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

12.2. Le reti di riferimento europee

Nel 2017, la Commissione Europea ha lanciato le reti di riferimento europee (ERN) per le malattie rare che includevano l'ERN-LUNG con una rete centrale per la IP. Le ERN sono reti dei centri incaricati incentrate sul paziente che offrono una guida e la migliore assistenza transfrontaliera standard nell'ambito dell'Unione Europea. La rete per la IP è costituita da oltre 20 membri ufficiali, che contribuiscono ogni anno con circa 1500 nuovi pazienti affetti da IAP o IPCTE[844], ma comprende anche i centri di supporto del Regno Unito e i centri affiliati (che non devono necessariamente soddisfare i cri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

teri minimi di competenza della rete ERN-LUNG dedicata alla IP). L'ERN-LUNG richiede e monitora gli standard di tali centri.

12.3. Associazioni di pazienti e responsabilizzazione del paziente

I centri di riferimento per la IP devono fornire informazioni ai pazienti circa le associazioni di pazienti e incoraggiarli a partecipare a tali gruppi. Le associazioni di pazienti sono una risorsa preziosa per la gestione dei pazienti, in quanto forniscono un supporto educazionale ed emotivo e possono avere effetti positivi sulla capacità di tollerare la patologia, sulla fiducia in se stessi e sulle prospettive future[845]. Si raccomanda che i centri di riferimento per la IP collaborino con le associazioni di pazienti nel realizzare iniziative volte a responsabilizzare i pazienti e a migliorarne l'esperienza, affrontando aspetti quali l'alfabetizzazione sanitaria, le competenze digitali, gli stili di vita salutari, la salute mentale e l'autogestione. L'assistenza sanitaria può essere erogata in maniera più efficace ed efficiente se i pazienti partecipano attivamente a tale processo.

13. MESSAGGI CHIAVE

(1) La definizione emodinamica di IP è stata aggiornata e si basa sul riscontro di valori di PAPm >20 mmHg. La definizione di IAP implica anche valori di RVP >2 UW e di PAWP ≤15 mmHg. Questi valori cut-off riflettono meglio i limiti del range di normalità, ma non comportano allo stato attuale nuove raccomandazioni terapeutiche, in quanto resta ancora da definire l'efficacia della terapia specifica per la IAP nei pazienti con malattia vascolare polmonare e valori di PAPm 21-24 mmHg e/o RVP 2-3 UW.

(2) Il principale algoritmo diagnostico per la IP è stato semplificato prevedendo un approccio in tre step, dal sospetto da parte del medico di prima linea, all'identificazione mediante ecocardiografia e alla conferma con CCdx eseguito nei centri di riferimento. Sono stati identificati alcuni segnali di allarme associati ad un outcome peggiore, che giustificano l'invio immediato e la gestione del paziente presso un centro dedicato alla IP.

(3) L'implementazione di strategie di screening per la IAP nei pazienti con SSc e in quelli a rischio di H-IAP, basate sui risultati degli studi di coorte, può ridurre il tempo dall'insorgenza dei sintomi alla diagnosi di IAP.

(4) Un migliore riconoscimento dei segni ecocardiografici e tomografici di IPCTE al momento di un episodio di EP acuta, unitamente a un follow-up sistematico dei pazienti con EP acuta, secondo le indicazioni delle linee guida ESC/ERS 2019 per la diagnosi e la gestione dell'EP acuta, dovrebbe portare ad una riduzione dei casi di IPCTE non diagnosticati.

(5) La stratificazione del rischio in tre categorie nella IAP è stata perfezionata dopo essere stata validata in numerosi registri. Alla tabella ESC/ERS sono stati aggiunti i criteri di risonanza magnetica ed ecocardiografici, che consentono una valutazione non invasiva più accurata al momento della diagnosi.

(6) Per il follow-up viene proposta una stratificazione del rischio in quattro categorie, nella quale l'ampio gruppo a rischio intermedio è stato suddiviso in rischio intermedio-basso e rischio intermedio-alto.

(7) L'algoritmo di trattamento per la IAP è stato semplificato, focalizzandosi sulla valutazione del rischio, le comorbilità cardiopolmonari e gli obiettivi terapeutici. L'attuale standard prevede una terapia di combinazione iniziale e, quando appropriata, l'escalation del trattamento al follow-up.

(8) La Task Force ha cercato di colmare il divario tra l'assistenza per la IAP pediatrica e quella per la IAP dell'adulto, con strategie terapeutiche e di follow-up basate sulla stratificazione del rischio e sulla risposta al trattamento, estrapolate da quelle adottate nell'adulto ma adattate all'età dei pazienti pediatrici.

(9) Sono state aggiornate le raccomandazioni relative ad aspetti correlati al sesso nei pazienti affetti da IAP, compresa la gravidanza, dove le informazioni fornite al paziente e un processo decisionale condiviso rivestono un ruolo fondamentale.

(10) In seguito alla pubblicazione di nuove evidenze sono state aggiornate le raccomandazioni per i programmi di riabilitazione e di esercizio fisico nei pazienti con IP.

(11) Per la prima volta viene riportata una raccomandazione per la terapia medica nella IP di gruppo 3, basata su un singolo RCT positivo nei pazienti con ILD.

(12) È stato introdotto il concetto di MPCTE associata o meno ad IP, che comporta l'esecuzione di ulteriori indagini sulla storia naturale e sulla gestione in assenza di IP.

(13) È stato modificato l'algoritmo di trattamento per la IPCTE, introducendo una terapia multimodale che prevede la chirurgia, la terapia farmacologica specifica per la IP e la BPA.

14. LE LACUNE NELLE EVIDENZE

14.1. Ipertensione arteriosa polmonare (gruppo 1)

- Resta da definire l'efficacia e la sicurezza dei farmaci specifici per la IAP nei pazienti del gruppo 1 che presentano una PAPm 21-24 mmHg, RVP 2-3 UW e IP da sforzo.
- Deve essere indagato il ruolo dei farmaci specifici per la IAP in diversi sottogruppi di pazienti affetti da IAP, compresa la IAP associata a schistosomiasi.
- La valutazione della stratificazione del rischio nella IAP deve essere ulteriormente validata prospetticamente attraverso studi di outcome orientati agli obiettivi e deve essere ottimizzata nei pazienti con IAP e comorbilità.
- I nuovi fenotipi di IAP osservati in pazienti con comorbilità cardiopolmonari significative sono frequenti e devono essere oggetto di ulteriori ricerche.
- Sono necessari ulteriori studi mirati a valutare la rilevanza della fenotipizzazione dei pazienti con IAP e l'impatto delle comorbilità sugli obiettivi terapeutici e sull'outcome.
- Deve essere ulteriormente indagato l'impatto delle terapie e delle strategie di trattamento della IAP sulla sopravvivenza.
- Stanno emergendo farmaci per la IAP mirati a nuove vie e l'impatto dell'utilizzo aggiuntivo di tale farmaci sull'outcome deve essere valutato in RCT.
- Sono necessari ulteriori studi sul ruolo delle tecniche di imaging RV (ecocardiografia, RMC) nella diagnosi e nella stratificazione del rischio nella IAP. I valori soglia proposti per la stratificazione del rischio devono essere adeguatamente validati in studi multicentrici.
- Sono necessari ulteriori studi che valutino il ruolo del CPET nella diagnosi precoce di IAP nelle popolazioni a rischio di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

sviluppare IAP e nella valutazione della prognosi nella IAP in aggiunta ai dati clinici ed emodinamici.
- Sono necessari ulteriori studi anche sul ruolo dell'ecocardiografia da sforzo e del CCdx da sforzo nei pazienti a rischio di sviluppare IAP che presentano CPET alterato ma ecocardiogramma a riposo normale.
- Sono necessari ulteriori studi sull'utilizzo del supporto meccanico al circolo, in particolare nei pazienti con IP reversibile o SC destro avanzato con strategia di uscita (es. trapianto polmonare).
- Sono necessari ulteriori studi sulle differenze nella storia naturale e nella risposta al trattamento tra adulti e bambini.
- Sono necessari ulteriori studi sugli effetti della PADN nella IAP e in altri gruppi di IP.
- Sono necessari ulteriori studi sull'impatto del volume di attività, dell'organizzazione e delle competenze dei centri sull'outcome del trattamento.

14.2. Ipertensione polmonare associata a malattie del cuore sinistro (gruppo 2)

- Sono necessari RCT sulla gestione dei pazienti con IP di gruppo 2.
- Sono necessarie ulteriori studi per facilitare la diagnosi non invasiva di IP associata a HFpEF e per poterla differenziare dalla IAP.
- Sono necessari ulteriori studi che confermino il ruolo del carico di liquidi e del test da sforzo per slatentizzare lo SC sinistro.
- Sono necessari ulteriori studi, attualmente anche in corso, incentrati sulla terapia con PDE5i nei pazienti affetti da HFpEF con fenotipo di CpcPH.
- Sono necessari ulteriori studi sugli effetti che i nuovi farmaci per lo SC (ARNI, SGLT2i) esercitano sulla IP attraverso il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro.

14.3. Ipertensione polmonare associata a malattia polmonare e/o ipossiemia (gruppo 3)

- Sono necessari RCT sulla gestione dei pazienti con IP di gruppo 3.
- È fondamentale migliorare la fenotipizzazione, in quanto potrà orientare la realizzazione di futuri trial.
- Sono necessari studi che valutino la rilevanza clinica e le implicazioni terapeutiche della IP severa nella malattia polmonare.
- Sono necessari dati a lungo termine sugli effetti del treprostinil per via inalatoria (e di altri farmaci per la IAP) nei pazienti con IP associata a malattia polmonare.
- Deve essere chiarito l'impatto dell'ambiente ipobarico e ipossico degli oltre 150 milioni di persone che vivono ad altitudini >2500 m e devono essere condotti studi per valutare le potenziali strategie di trattamento per la IP.

14.4. Ipertensione polmonare cronica tromboembolica (gruppo 4)

- Deve essere migliorata la differenziazione tra EP acuta e cronica all'imaging (angio-TC polmonare).
- Nei pazienti con sospetta IPCTE, deve essere validato il ruolo diagnostico della DECT o della mappatura per sottrazione dello iodio vs la scintigrafia polmonare V/Q.
- Deve essere definito l'effetto della terapia farmacologica sull'outcome dei pazienti affetti da IPCTE.
- Devono essere precisati gli obiettivi terapeutici nei pazienti con IPCTE, in quanto non è chiaro se la normalizzazione dei valori di PAPm e RVP si traduca in un outcome migliore.
- Deve essere ulteriormente chiarito il ruolo della BPA vs PEA: quale trattamento in quale paziente? Sono equivalenti per il trattamento della malattia segmentaria/subsegmentaria?
- Deve essere valutato il potenziale ruolo della terapia di combinazione con farmaci per la IP nella IPCTE inoperabile o nella IP persistente/ricorrente dopo PEA.
- Deve essere formalmente testato il ruolo della terapia farmacologica come bridge al trattamento interventistico o chirurgico.
- Sono necessari RCT per discriminare gli effetti della PEA e della riabilitazione precoce nel follow-up.
- Resta da definire l'effetto della PEA, della BPA e della terapia medica nei pazienti con MPCTE senza IP.

14.5. Ipertensione polmonare con meccanismi non chiari e/o multifattoriali (gruppo 5)

- Sono necessari ulteriori studi che forniscano informazioni sulla gestione della IP di gruppo 5, come la IP associata a SCD e la IP associata a sarcoidosi.

15. "COSA FARE" E "COSA NON FARE": I MESSAGGI DELLE LINEE GUIDA

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazioni per il cateterismo cardiaco destro e il test di vasoreattività		
Cateterismo cardiaco destro		
Il CCdx è raccomandato per confermare la diagnosi di IP (in particolare di IAP e IPCTE) e per supportare le decisioni terapeutiche.	I	B
Nei pazienti con IP sospetta o accertata si raccomanda di eseguire il CCdx presso centri esperti.	I	C
Si raccomanda che il CCdx comprenda la misurazione di un set completo di parametri emodinamici e che sia eseguito secondo protocolli standardizzati.	I	C
Test di vasoreattività		
Il test di vasoreattività è raccomandato nei pazienti con IAP idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci per individuare coloro che possono essere trattati con calcio-antagonisti ad alte dosi.	I	B

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Si raccomanda di eseguire il CCdx presso centri di riferimento per la IP.	I	C
Si raccomanda di considerare positiva una risposta al test di vasoreattività in presenza di una riduzione della PAPm ≥10 mmHg che raggiunge un valore assoluto ≤40 mmHg associata ad incremento o ad assenza di variazione della portata cardiaca[c].	I	C
Si raccomanda di eseguire il test di vasoreattività utilizzando l'ossido nitrico per via inalatoria, l'iloprost per via inalatoria o l'epoprostenolo per via endovenosa.	I	C
Il test di vasoreattività finalizzato ad identificare i pazienti che possono essere trattati con calcio-antagonisti non è raccomandato nei pazienti con IAP che non sia idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci e in quelli con IP del gruppo 2, 3, 4 e 5.	III	C
Raccomandazioni per la strategia diagnostica		
Ecocardiografia		
L'ecocardiografia è raccomandata quale esame diagnostico non invasivo di prima scelta nei pazienti con sospetta IP.	I	B
Si raccomanda di attribuire la probabilità ecocardiografica di IP sulla base della presenza di valori alterati di TRV e di altri segni ecocardiografici suggestivi di IP (vedi Tabella 10).	I	B
Si raccomanda di mantenere l'attuale valore soglia di TRV (>2.8 m/s) per determinare la probabilità ecocardiografica di IP secondo la definizione emodinamica aggiornata.	I	C
Imaging		
La scintigrafia polmonare perfusionale/ventilatoria è raccomandata nei pazienti con IP inspiegata per escludere la presenza di IPCTE.	I	C
L'angio-TC polmonare è raccomandata nel work-up dei pazienti con sospetta IPCTE.	I	C
Gli esami biochimici, ematici e immunologici di routine, nonché il test per l'infezione da HIV e i test di funzionalità tiroidea sono raccomandati in tutti i pazienti con IAP per identificare le condizioni associate.	I	C
L'ecografia addominale è raccomandata per lo screening dell'ipertensione portale.	I	C
Altri test diagnostici		
I test di funzionalità polmonare con DLCO sono raccomandati nella valutazione iniziale dei pazienti con IP.	I	C
La biopsia polmonare a cielo aperto o toracoscopica non è raccomandata nei pazienti con IAP.	III	C
Raccomandazioni per lo screening e per migliorare l'identificazione dell'ipertensione arteriosa polmonare e dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica		
Sclerosi sistemica		
Nei pazienti con SSc si raccomanda di valutare ogni 12 mesi il rischio di IAP.	I	B
Nei pazienti adulti affetti da SSc da oltre 3 anni che presentano una CVF ≥40% e una DLCO <60% si raccomanda di adottare l'algoritmo DETECT per identificare i pazienti asintomatici con IAP.	I	B
Nei pazienti con SSc nei quali la dispnea resta inspiegata dopo valutazione non invasiva si raccomanda il CCdx per escludere la presenza di IAP.	I	C
IPCTE/MPCTE		
Nei pazienti con dispnea persistente o di nuova insorgenza o con limitata tolleranza all'esercizio fisico dopo EP si raccomanda di eseguire un'ulteriore valutazione diagnostica per IPCTE/MPCTE.	I	C
Nei pazienti sintomatici con difetti di perfusione polmonare dopo oltre 3 mesi di terapia anticoagulante per EP acuta si raccomanda l'invio ad un centro di riferimento per la IP/IPCTE dopo aver preso in considerazione i reperti ecocardiografici, i livelli di BNP/NT-proBNP e/o il CPET.	I	C
Altro		
Nei soggetti risultati positivi al test genetico per la ricerca di mutazioni causative di IAP e nei parenti di primo grado dei pazienti con IAP ereditaria si raccomanda il counseling sul rischio di IAP e lo screening annuale.	I	B
Nei pazienti indirizzati a trapianto di fegato si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico come test di screening per la IP.	I	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazioni per la valutazione della severità della malattia e del rischio di mortalità nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare		
Nei pazienti con IAP si raccomanda di valutare la severità della malattia sulla base di un panel di dati derivati dalla valutazione clinica, dai test da sforzo, dai biomarker, dall'ecocardiografia e dal profilo emodinamico.	I	B
Nei pazienti con IAP si raccomanda come obiettivo terapeutico di conseguire e mantenere un profilo di basso rischio in terapia medica ottimizzata.	I	B
Per la stratificazione del rischio al momento della diagnosi si raccomanda di utilizzare il modello a tre categorie (rischio basso, intermedio e alto) tenendo conto di tutti i dati disponibili, compresi i parametri emodinamici.	I	B
Per la stratificazione del rischio durante il follow-up si raccomanda di utilizzare il modello a quattro categorie (rischio basso, intermedio-basso, intermedio-alto e alto) basato su CF-OMS, 6MWD e BNP/NT-proBNP, tenendo conto di ulteriori variabili quando opportuno.	I	B
Raccomandazioni per le misure generali e per particolari circostanze		
Misure generali		
Nei pazienti con IAP in terapia medica è raccomandato l'allenamento fisico sotto supervisione.	I	A
Nei pazienti con IAP è raccomandato il supporto psicosociale.	I	C
Nei pazienti con IAP è raccomandata la vaccinazione anti-SARS-CoV-2, antinfluenzale e anti-pneumococcica.	I	C
Nei pazienti con IAP che presentano segni di insufficienza VD e ritenzione idrica è raccomandato il trattamento con diuretici.	I	C
Nei pazienti con IAP che presentano valori di pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso <8 kPa (60 mmHg)[d] è raccomandata l'ossigenoterapia a lungo termine.	I	C
Nei pazienti con IAP che presentano anemia da carenza di ferro è raccomandata la correzione dello stato marziale.	I	C
Nei pazienti con IAP non è raccomandato l'impiego di ACEi, ARB, ARNI, SGLT2i, beta-bloccanti e ivabradina a meno che non sia necessario per la presenza di comorbilità (es. ipertensione arteriosa, coronaropatia, scompenso cardiaco sinistro o aritmie).	III	C
Particolari circostanze		
Nei pazienti in ossigenoterapia o con valori di pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso <8 kPa (60 mmHg) a livello del mare è raccomandata la somministrazione di ossigeno durante i voli aerei.	I	C
Raccomandazioni per le donne in età fertile		
Al momento della diagnosi si raccomanda di informare le pazienti con IAP in età fertile dei rischi e delle incertezze associati alla gravidanza, consigliando di non intraprendere una gravidanza e prevedendo se necessario un supporto specialistico psicosociale.	I	C
Alle donne con IAP in età fertile si raccomanda di fornire indicazioni chiare sulla contraccezione, tenendo conto delle esigenze individuali ma facendo presente che la mancata adozione di opportuni metodi anticoncezionali comporta implicazioni significative nella IAP.	I	C
Si raccomanda che le donne con IAP che intendano pianificare una gravidanza o sono gravide ricevano tempestivamente una consulenza presso un centro di riferimento per la IP per facilitare il counseling genetico e un processo decisionale condiviso e, se necessario, per fornire un supporto psicologico alle pazienti e ai loro familiari.	I	C
Nelle donne con IAP che devono essere sottoposte ad interruzione della gravidanza si raccomanda che questa sia eseguita presso un centro di riferimento per la IP fornendo un supporto psicosociale alle pazienti e ai loro familiari.	I	C
In ragione dei potenziali effetti teratogeni degli antagonisti recettoriali dell'endotelina e di riociguat riportati in modelli preclinici, tali farmaci non sono raccomandati durante la gravidanza.	III	B
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti vasoreattivi con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci		
Nei pazienti con I/H/D-IAP responsivi al test acuto di vasoreattività è raccomandato il trattamento con CCB ad alte dosi.	I	C
Nei pazienti con I/H/D-IAP trattati con CCB ad alte dosi è raccomandato uno stretto follow-up con rivalutazione completa della terapia (inclusa l'opportunità di CCdx) dopo 3-4 mesi.	I	C
Nei pazienti con I/H/D-IAP in CF-OMS I-II che mostrano un marcato miglioramento emodinamico (PAPm <30 mmHg e RVP <4 UW) si raccomanda di proseguire il trattamento con CCB ad alte dosi.	I	C
Nei pazienti che permangono in CF-OMS III-IV o non mostrano un marcato miglioramento emodinamico nonostante trattamento con CCB ad alte dosi si raccomanda di iniziare la terapia specifica per la IAP.	I	C
Il trattamento con CCB non è raccomandato nei pazienti che non siano stati sottoposti a test di vasoreattività o non responder, a meno che non siano stati prescritti per altra indicazione (es. fenomeno di Raynaud).	III	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazioni per la terapia farmacologica di combinazione orale iniziale nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci che non presentano comorbilità cardiopolmonari[e]		
Si raccomanda la terapia di combinazione iniziale con ambrisentan e tadalafil.	I	B
Si raccomanda la terapia di combinazione iniziale con macitentan e tadalafil.	I	B
La terapia di combinazione iniziale con macitentan, tadalafil e selexipag non è raccomandata.	III	B
Raccomandazioni per la terapia farmacologica di combinazione sequenziale nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci		
Raccomandazione generale per la terapia di combinazione sequenziale		
Si raccomanda di basare l'intensificazione della terapia sulla valutazione del rischio e sulle strategie generali di trattamento (vedi Figura 9).	I	C
Evidenze derivate da studi con endpoint composito di morbilità/mortalità come misura di outcome primario		
La combinazione di macitentan con PDE5i o analoghi della prostaciclina per via orale/inalatoria è raccomandata per ridurre il rischio di eventi di morbilità/mortalità.	I	B
La combinazione di selexipag con ERA[f] e/o PDE5i è raccomandata per ridurre il rischio di eventi di morbilità/mortalità.	I	B
La combinazione di treprostinil per via orale con ERA o PDE5i/riociguat in monoterapia è raccomandata per ridurre il rischio di eventi di morbilità/mortalità.	I	B
La combinazione di bosentan con sildenafil non è raccomandata per ridurre il rischio di eventi di morbilità/mortalità.	III	B
Evidenze derivate da studi sulle variazioni di 6MWD come misura di outcome primario		
La combinazione di sildenafil con epoprostenolo è raccomandata per migliorare la capacità di esercizio.	I	B
Evidenze derivate da studi sulla sicurezza della terapia di combinazione come misura di outcome primario		
La combinazione di riociguat con PDE5i non è raccomandata[g].	III	B
Raccomandazioni per la gestione in unità di terapia intensiva dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare		
Nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco destro in UTI si raccomanda di coinvolgere medici esperti, di trattare i fattori causali e di utilizzare le misure di supporto appropriate come i farmaci inotropi e vasopressori, la gestione dei liquidi e i farmaci specifici per la IAP.	I	C
Raccomandazioni per il trapianto polmonare		
Si raccomanda che i pazienti con inadeguata risposta alla terapia di combinazione orale, definita da un rischio intermedio-alto o alto o da uno score di rischio REVEAL >7, siano indirizzati a valutazione per trapianto polmonare se ritenuti candidati potenzialmente eleggibili.	I	C
Si raccomanda di inserire in lista d'attesa per trapianto polmonare i pazienti ad alto rischio di mortalità o con uno score di rischio REVEAL ≥10 nonostante terapia medica ottimale comprensiva di analoghi della prostaciclina s.c. o e.v.	I	C
Raccomandazioni per l'ipertensione arteriosa polmonare associata all'assunzione di farmaci o tossine		
Si raccomanda di porre diagnosi di IAP associata all'assunzione di farmaci o tossine nei pazienti con elevati livelli di esposizione o nei quali siano state escluse altre cause di IP.	I	C
Nei pazienti con sospetta IAP associata all'assunzione di farmaci o tossine, se possibile si raccomanda di interrompere immediatamente l'agente causale.	I	C
Raccomandazioni per l'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattie del tessuto connettivo		
Nei pazienti con IAP associata a CTD si raccomanda di trattare la condizione sottostante secondo quanto indicato dalle attuali linee guida.	I	A
Nei pazienti con IAP associata a CTD si raccomanda di applicare lo stesso algoritmo terapeutico della IAP idiopatica.	I	C
Raccomandazioni per l'ipertensione arteriosa polmonare associata ad infezione da virus dell'immunodeficienza umana		
Nei pazienti con IAP associata ad infezione da HIV è raccomandata la terapia antiretrovirale secondo quanto indicato nelle attuali linee guida.	I	A
Raccomandazioni per l'ipertensione arteriosa polmonare associata ad ipertensione portale		
L'esame ecocardiografico è raccomandato nei pazienti con patologia epatica o ipertensione portale con segni e sintomi suggestivi di IP e come strumento di screening nei pazienti candidati a trapianto di fegato o con shunt porto-sistemico intraepatico transgiugulare.	I	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Si raccomanda che i pazienti con IAP associata ad ipertensione portale siano indirizzati ad un centro esperto nella gestione di entrambe le condizioni.	I	C
I farmaci approvati per il trattamento della IAP non sono raccomandati nei pazienti con ipertensione portale e IP non classificata, cioè con elevata PAPm, elevata portata cardiaca e normali RVP.	III	C
Raccomandazioni per la chiusura dello shunt nei pazienti con rapporto tra flusso sistemico e polmonare >1.5:1 basato sul calcolo delle resistenze vascolari polmonari		
Nei pazienti con DIA, DIV o PDA e RVP <3 UW è raccomandata la chiusura dello shunt.	I	C
Nei pazienti con DIA e RVP >5 UW nonostante trattamento della IAP non è raccomandata la chiusura dello shunt.	III	C
Raccomandazioni per l'ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatie congenite dell'adulto		
Valutazione del rischio		
La valutazione del rischio è raccomandata nei pazienti con IAP persistente dopo chiusura del difetto.	I	C
Trattamento		
Il bosentan è raccomandato nei pazienti sintomatici con sindrome di Eisenmenger per migliorare la capacità di esercizio.	I	B
Nelle donne con sindrome di Eisenmenger è controindicata la gravidanza.	III	C
Nei pazienti con sindrome di Eisenmenger non è raccomandata l'esecuzione di salassi periodici per ridurre gli elevati valori di ematocrito.	III	C
Raccomandazioni per l'ipertensione arteriosa polmonare con segni di interessamento venoso/capillare		
Per porre diagnosi di IAP con segni di interessamento venoso/capillare (MVOP/PCH) si raccomanda la combinazione di rilievi clinici e radiologici, l'emogasanalisi, i test di funzionalità polmonare e il test genetico.	I	A
Per confermare la diagnosi di MVOP/PCH ereditaria si raccomanda l'identificazione di mutazioni bialleliche nel gene *EIF2AK4*.	I	A
Non appena formulata la diagnosi si raccomanda di indirizzare i pazienti affetti da MVOP/PCH ad un centro trapianti per la relativa valutazione.	I	C
La biopsia polmonare non è raccomandata per confermare la diagnosi di MVOP/PCH.	III	C
Raccomandazioni per l'ipertensione polmonare in età pediatrica		
Bambini		
Si raccomanda di eseguire il work-up diagnostico, incluso il CCdx e il test acuto di vasoreattività, e di trattare i bambini con IP presso centri con esperienza specifica in IP in età pediatrica.	I	C
Nei bambini con IP si raccomanda di eseguire un work-up completo (analogo a quello previsto per i pazienti adulti ma adattato all'età) per confermare la diagnosi e l'eziologia specifica.	I	C
Per confermare la diagnosi di IP si raccomanda di eseguire il CCdx, preferibilmente prima di iniziare la terapia per la IAP.	I	C
Nei bambini con IAP idiopatica/ereditaria si raccomanda di eseguire il test acuto di vasoreattività per identificare quelli che possono trarre vantaggio dalla terapia con calcio-antagonisti.	I	C
Analogamente a quanto previsto per i pazienti adulti, nei bambini si raccomanda di definire la risposta positiva al test acuto di vasoreattività sulla base di una riduzione della PAPm ≥10 mmHg che raggiunge un valore assoluto ≤40 mmHg associata ad un incremento o all'assenza di variazione della portata cardiaca.	I	C
Nei bambini con IAP si raccomanda una strategia terapeutica basata sulla stratificazione del rischio e sulla risposta al trattamento, analogamente a quanto previsto per i pazienti adulti ma adattata all'età.	I	C
Nei bambini con IAP si raccomanda di monitorare la risposta al trattamento valutando ripetutamente un panel di dati derivati dalla valutazione clinica, dall'ecocardiografia, dai biomarker e dai test di tolleranza all'esercizio fisico.	I	C
Infanti		
Si raccomanda di sottoporre a screening per IP gli infanti affetti da displasia broncopolmonare.	I	B

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Negli infanti con (o a rischio di) displasia broncopolmonare e IP si raccomanda di trattare la patologia polmonare, come l'ipossia, l'aspirazione e le alterazioni strutturali delle vie aeree, e di ottimizzare il supporto respiratorio prima di iniziare la terapia per la IAP.	I	B
Raccomandazioni per l'ipertensione polmonare associata a malattie del cuore sinistro		
Nei pazienti con LHD si raccomanda di ottimizzare il trattamento della condizione sottostante prima di prendere in considerazione la valutazione per sospetta IP.	I	A
Nei pazienti con LHD con sospetta IP, il CCdx è raccomandato quando possa facilitare le decisioni gestionali.	I	C
Il CCdx è raccomandato nei pazienti con insufficienza tricuspidale severa associata o meno a LHD prima dell'intervento chirurgico o transcatetere di riparazione valvolare.	I	C
Nei pazienti con LHD e sospetta IP che presentano caratteristiche di una componente pre-capillare severa e/o marker di disfunzione VD si raccomanda l'invio ad un centro di riferimento per la IP per eseguire un work-up diagnostico completo.	I	C
Nei pazienti con LHD e CpcPH con componente pre-capillare severa (es. RVP >5 UW) si raccomanda un approccio terapeutico individualizzato.	I	C
Nei pazienti con IP e fattori di rischio multipli per LHD che sono in trattamento con i farmaci specifici per la IAP e che presentano normali valori di PAWP a riposo ma una risposta alterata sotto sforzo o dopo carico di liquidi è raccomandato uno stretto monitoraggio.	I	C
I farmaci approvati per il trattamento della IAP non sono raccomandati nella IP-LHD[h].	III	A
Raccomandazioni per l'ipertensione polmonare associata a malattia polmonare e/o ipossiemia		
Nei pazienti con malattia polmonare e sospetta IP si raccomanda di eseguire l'esame ecocardiografico[i] e di interpretarne i risultati congiuntamente ai reperti dell'emogasanalisi, dei PFT con DLCO e della TC.	I	C
Nei pazienti con malattia polmonare e sospetta IP si raccomanda di ottimizzare il trattamento della patologia polmonare sottostante e, se indicato, dell'ipossiemia, dei disturbi respiratori del sonno e/o dell'ipoventilazione alveolare.	I	C
Nei pazienti con malattia polmonare e sospetta IP severa o in caso di dubbi sulla modalità di trattamento della IP è raccomandato l'invio ad un centro di riferimento per la IP[j].	I	C
Nei pazienti con malattia polmonare e IP severa si raccomanda di adottare un approccio terapeutico individualizzato.	I	C
Si raccomanda che i pazienti con malattia polmonare e IP eleggibili a trapianto polmonare siano indirizzati ad un centro trapianti per la relativa valutazione.	I	C
Nei pazienti con malattia polmonare e sospetta IP, il CCdx è raccomandato quando possa facilitare le decisioni gestionali.	I	C
L'impiego di ambrisentan non è raccomandato nei pazienti con IP associata a fibrosi polmonare idiopatica.	III	B
L'impiego di riociguat non è raccomandato nei pazienti con IP associata a polmonite interstiziale idiopatica.	III	B
L'impiego dei farmaci specifici per la IAP non è raccomandato nei pazienti con malattia polmonare e IP di grado non severo[k].	III	C
Raccomandazioni per l'ipertensione polmonare cronica tromboembolica e per la malattia polmonare cronica tromboembolica in assenza di ipertensione polmonare		
IPCTE		
Nei pazienti con IPCTE è raccomandata la terapia anticoagulante a dosi terapeutiche a tempo indeterminato.	I	C
Nei pazienti con IPCTE si raccomanda di eseguire il test per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi.	I	C
Nei pazienti con IPCTE e sindrome da anticorpi antifosfolipidi è raccomandata la terapia anticoagulante con AVK.	I	C
Si raccomanda che tutti i pazienti con IPCTE siano valutati da un team per la IPCTE al fine di definire la gestione multimodale.	I	C
La PEA è raccomandata come trattamento preferenziale nei pazienti con IPCTE e lesioni fibrotiche occlusive delle arterie polmonari accessibili chirurgicamente.	I	B
La BPA è raccomandata nei pazienti ritenuti tecnicamente inoperabili o che presentano IP residua dopo intervento di PEA ed occlusioni distali correggibili mediante BPA.	I	B
L'impiego di riociguat è raccomandato nei pazienti sintomatici con IPCTE inoperabile o IP persistente/ricorrente dopo intervento di PEA.	I	B

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Il follow-up a lungo termine è raccomandato sia dopo intervento di PEA e BPA sia nei pazienti con IPCTE accertata trattati con terapia medica.	I	C
Raccomandazioni per i centri di riferimento dedicati all'ipertensione polmonare		
Si raccomanda che i centri di riferimento per la IP forniscano l'assistenza attraverso un team multidisciplinare (cardiologi, pneumologi, reumatologi, personale infermieristico specializzato, radiologi, professionisti per il supporto psicologico e sociale, adeguato servizio di guardia continuativo).	I	C
Si raccomanda che i centri di riferimento per la IP siano in collegamento diretto e abbiano percorsi rapidi per l'invio dei pazienti ad altri servizi (es. consulenza genetica, PEA/BPA, trapianto polmonare e servizio dedicato alle cardiopatie congenite dell'adulto).	I	C
Si raccomanda che i centri di riferimento per la IP conservino un registro dei pazienti.	I	C
Si raccomanda che i centri di riferimento per la IP collaborino con le associazioni di pazienti.	I	C

6MWD, distanza percorsa al test del cammino di 6 min; ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; ARNI, inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; AVK, antagonisti della vitamina K; BNP, peptide natriuretico di tipo B; BPA, angioplastica polmonare con palloncino; CCdx, cateterismo cardiaco destro; CF-OMS, classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; CpcPH, ipertensione polmonare combinata pre- e post-capillare; CPET, test da sforzo cardiopolmonare; CTD, malattie del tessuto connettivo; CVF, capacità vitale forzata; DIA, difetto del setto interatriale; DIV, difetto del setto interventricolare; DLCO, capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio; EP, embolia polmonare; ERA, antagonista recettoriale dell'endotelina; e.v., per via endovenosa; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; IAP, ipertensione arteriosa polmonare; I/H/D-IAP, ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci; IP, ipertensione polmonare; IPCTE, ipertensione polmonare cronica tromboembolica; LHD, malattia del cuore sinistro; MPCTE, malattia polmonare cronica tromboembolica; MVOP, malattia veno-occlusiva polmonare; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; PAWP, pressione di incuneamento capillare polmonare; PCH, emangiomatosi capillare polmonare; PDA, dotto arterioso pervio; PDE5i, inibitore della fosfodiesterasi 5; PEA, endoarterectomia polmonare; PFT, test di funzionalità polmonare; RVP, resistenze vascolari polmonari; s.c., per via sottocutanea; SSc, sclerosi sistemica; SGLT2i, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; TC, tomografia computerizzata; TRV, velocità di rigurgito tricuspidale; UTI, unità di terapia intensiva; UW, unità Wood; VD, ventricolare destra.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Il test deve essere eseguito anche nei pazienti con PAPm ≤40 mmHg al basale nei quali vanno applicati gli stessi criteri di risposta.
[d]Misurata in almeno due occasioni.
[e]Le comorbilità cardiopolmonari si riscontrano prevalentemente nei pazienti anziani e comprendono fattori di rischio per HFpEF quali obesità, diabete, coronaropatia, storia di ipertensione e/o una ridotta DLCO.
[f]Gli ERA utilizzati nello studio GRIPHON erano bosentan e ambrisentan.
[g]Lo studio PATENT PLUS ha valutato la combinazione di sildenafil con riociguat, ma l'associazione di riociguat con qualsiasi PDE5i è controindicata.
[h]Sono stati riportati motivi di preoccupazione sulla sicurezza degli ERA nei pazienti con scompenso cardiaco (HFpEF e HFrEF associato o meno a IP) e sull'impiego di sildenafil nei pazienti con IP persistente dopo intervento correttivo di patologie valvolari.
[i]L'esame deve essere eseguito possibilmente in condizioni di stabilità clinica in quanto stati di esacerbazione possono indurre un significativo aumento della pressione arteriosa polmonare.
[j]Questa raccomandazione non si applica ai pazienti con malattia polmonare allo stadio terminale ritenuti non candidabili a trapianto polmonare.
[k]Ad eccezione di treprostinil per via inalatoria che può essere preso in considerazione nei pazienti con IP associata a malattia polmonare interstiziale indipendentemente dalla severità della IP.

"Cosa fare" e "cosa non fare": i messaggi formulati applicando il framework Evidence to Decision del metodo GRADE

GRADE				
Raccomandazioni	**Qualità dell'evidenza**	**Forza della raccomandazione**	**Classe[a]**	**Livello[b]**
Nei pazienti con I/H/D-IAP a rischio intermedio o basso di mortalità è raccomandata la terapia di combinazione iniziale con PDE5i e ERA	Bassa	Debole	I	B
L'utilizzo dei PDE5i non è raccomandato nei pazienti con HFpEF e IP post-capillare isolata	Bassa	Debole	III	C
L'utilizzo dei PDE5i non è raccomandato nei pazienti con malattia polmonare interstiziale e IP di grado non severo	Molto bassa	Debole	III	C

ERA, antagonista recettoriale dell'endotelina; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; I/H/D-IAP, ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, ereditaria o associata all'assunzione di farmaci; IP, ipertensione polmonare; PDE5i, inibitori della fosfodiesterasi 5.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

16. INDICATORI DI QUALITÀ

Gli indicatori di qualità sono strumenti che possono essere utilizzati sia per valutare la qualità dell'assistenza, in termini di procedimenti strutturali, processi di cura ed outcome clinico[847], sia per migliorare l'aderenza alle raccomandazioni delle linee guida, mediante un controllo della qualità ed un approccio di benchmarking da parte degli erogatori dell'assistenza[848,849]. Come tali, il loro ruolo nel guidare il miglioramento delle cure e dell'outcome delle malattie cardiovascolari è sempre più riconosciuto e suscita l'interesse delle autorità sanitarie, delle organizzazioni professionali e del settore pubblico e privato[847].

L'ESC ritiene sia necessario misurare e riportare la qualità e gli outcome delle cure cardiovascolari e, in quest'ottica, ha elaborato un metodo per sviluppare degli indicatori di qualità mirati a quantificare le cure e gli outcome relativi alle malattie cardiovascolari[847]. Ad oggi, sono stati sviluppati dei set di indicatori di qualità per diverse malattie cardiovascolari[850-852] inclusi nelle relative linee guida di pratica clinica[27,477,853,854]. Inoltre, l'ESC ha previsto l'integrazione di tali indicatori di qualità nei registri clinici, come lo EurObservational Research Programme e il progetto EuroHeart (European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials)[855], allo scopo di fornire dati di mondo reale sui pattern e sugli outcome dell'assistenza per le malattie cardiovascolari nei diversi paesi europei.

Parallelamente alla stesura di queste linee guida, è stato avviato un procedimento per sviluppare una serie di indicatori di qualità per i pazienti con IP, applicando la metodologia ESC e in collaborazione con gli esperti del settore e la Heart Failure Association dell'ESC. Tali indicatori di qualità possono essere utilizzati per valutare la qualità dell'assistenza in questa popolazione di pazienti, consentendo di catturare gli aspetti importanti dell'erogazione delle cure. La lista completa di tali indicatori di qualità, insieme alle loro specifiche e al processo di sviluppo, saranno oggetto di un'altra pubblicazione.

17. MATERIALE SUPPLEMENTARE

Il materiale supplementare è disponibile sul sito web dello *European Heart Journal*, comprese le domande narrative (1-8) e le domande PICO (I-IV).

BIBLIOGRAFIA

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53:1801913.
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64:383-394.
3. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ 2016;353:i2089.
4. Nagavci B, Tonia T, Roche N, Genton C, Vaccaro V, Humbert M, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines: methodological guidance. ERJ Open Res 2022;8:0655-2021.
5. Schünemann HB, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group; 2013.
6. Miravitlles M, Tonia T, Rigau D, Roche N, Genton C, Vaccaro V, et al. New era for European Respiratory Society clinical practice guidelines: joining efficiency and high methodological standards. Eur Respir J 2018;51:1800221.
7. 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;34:888-894.
8. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. Eur Respir J 2012; 39:319-328.
9. Wolsk E, Bakkestrom R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, et al. The influence of age on hemodynamic parameters during rest and exercise in healthy individuals. JACC Heart Fail 2017;5:337-346.
10. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opotowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking program. Circulation 2016;133:1240-1248.
11. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:509-516.
12. Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, Brittain EL, Maron BA, Choudhary G. Mild pulmonary hypertension is associated with increased mortality: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2018;7:e009729.
13. Maron BA, Brittain EL, Hess E, Waldo SW, Baron AE, Huang S, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med 2020;8:873-884.
14. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. Ann Rheum Dis 2020;79:370-378.
15. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. 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;28:2539-2550.
16. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2019;40:3297-3317.
17. Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Allex G, Maron BA, Humbert M, Lewis GD, et al. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary hemodynamics during exercise - a systematic review. Eur Respir J 2022;2:103181.
18. Ho JE, Zern EK, Lau ES, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, et al. Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort. J Am Coll Cardiol 2020;75:17-26.
19. Stamm A, Saxer S, Lichtblau M, Hasler ED, Jordan S, Huber LC, et al. Exercise pulmonary haemodynamics predict outcome in patients with systemic sclerosis. Eur Respir J 2016;48:1658-1667.
20. Hasler ED, Muller-Mottet S, Furian M, Saxer S, Huber LC, Maggiorini M, et al. Pressure-flow during exercise catheterization predicts survival in pulmonary hypertension. Chest 2016;150:57-67.
21. Lewis GD, Murphy RM, Shah RV, Pappagianopoulos PP, Malhotra R, Bloch KD, et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. Circ Heart Fail 2011;4:276-285.
22. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, Douschan P, Foris V, Sassmann T, et al. Exercise pulmonary resistances predict long-term survival in systemic sclerosis. Chest 2021;159:781-790.
23. Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey C, et al. Pulmonary capillary wedge pressure patterns during exercise predict exercise capacity and incident heart failure. Circ Heart Fail 2018;11:e004750.
24. Bentley RF, Barker M, Esfandiari S, Wright SP, Valle FH, Granton JT, et al. Normal and abnormal relationships of pulmonary artery to wedge pressure during exercise. J Am Heart Assoc 2020;9:e016339.
25. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2015;46:903-975.
26. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016;37:67-119.
27. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42:3599-3726.
28. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2022;43:561-632.
29. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med 2016;4:306-322.
30. NHS Digital. National Audit of Pulmonary Hypertension 10th Annual Report, Great Britain, 2018-19. https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/ statistical/national-pulmonary-hypertension-audit/2019# (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

31. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. Pulm Circ 2021;11:2045894020977300.
32. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. Nat Rev Cardiol 2017;14:603-614.
33. Montani D, Girerd B, Jais X, Laveneziana P, Lau EMT, Bouchachi A, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. The Eur Respir J 2020;58:2004229.
34. Certain MC, Chaumais MC, Jais X, Savale L, Seferian A, Parent F, et al. Characteristics and long-term outcomes of pulmonary venoocclusive disease induced by mitomycin C. Chest 2021;159:1197-1207.
35. Cornet L, Khouri C, Roustit M, Guignabert C, Chaumais MC, Humbert M, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with protein kinase inhibitors: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. Eur Respir J 2019;53:1802472.
36. McGee M, Whitehead N, Martin J, Collins N. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. Clin Toxicol 2018;56:801-809.
37. McGregor PC, Boosalis V, Aragam J. Carfilzomib-induced pulmonary hypertension with associated right ventricular dysfunction: A case report. SAGE Open Med Case Rep 2021;9:2050313X21994031.
38. Montani D, Lau EM, Descatha A, Jais X, Savale L, Andujar P, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J 2015;46:1721-1731.
39. Savale L, Chaumais MC, Cottin V, Bergot E, Frachon I, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. Eur Respir J 2012;40:1164-1172.
40. Weatherald J, Bondeelle L, Chaumais MC, Guignabert C, Savale L, Jais X, et al. Pulmonary complications of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. Eur Respir J 2020;56:2000279.
41. Philen RM, Posada M. Toxic oil syndrome and eosinophilia-myalgia syndrome: May 8-10, 1991, World Health Organization meeting report. Semin Arthritis Rheum 1993;23:104-124.
42. Hertzman PA, Clauw DJ, Kaufman LD, Varga J, Silver RM, Thacker HL, et al. The eosinophilia-myalgia syndrome: status of 205 patients and results of treatment 2 years after onset. Ann Intern Med 1995;122:851-855.
43. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, Rich S, Rubin LJ, Strom BL, et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. Am Heart J 2006;152:521-526.
44. Chen SC, Dastamani A, Pintus D, Yau D, Aftab S, Bath L, et al. Diazoxide-induced pulmonary hypertension in hyperinsulinaemic hypoglycaemia: Recommendations from a multicentre study in the UK. Clin Endocrinol (Oxf) 2019;91:770-775.
45. Timlin MR, Black AB, Delaney HM, Matos RI, Percival CS. Development of pulmonary hypertension during treatment with diazoxide: a case series and literature review. Pediatr Cardiol 2017;38:1247-1250.
46. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;386:743-800.
47. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiery JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016;37:942-954.
48. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. J Am Coll Cardiol 2009;53:1119-1126.
49. Tichelbacker T, Dumitrescu D, Gerhardt F, Stern D, Wissmuller M, Adam M, et al. Pulmonary hypertension and valvular heart disease. Herz 2019;44:491-501.
50. Weber L, Rickli H, Haager PK, Joerg L, Weilenmann D, Brenner R, et al. Haemodynamic mechanisms and long-term prognostic impact of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing valve replacement. Eur J Heart Fail 2019;21:172-181.
51. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. Eur Respir J 2013;41:1292-1301.
52. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. Eur Respir J 2019;53:1801914.
53. Naeije R. Pulmonary hypertension at high altitude. Eur Respir J 2019;53:1900985.
54. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2020;57:2002828.
55. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schäfers H-J, Guth S, Wiedenroth CB, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society 1-6 (2018) doi:10.1007/s00392-018-1215-5.
56. Swietlik EM, Ruggiero A, Fletcher AJ, Taboada D, Knightbridge E, Harlow L, et al. Limitations of resting haemodynamics in chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53:1801787.
57. Kalantari S, Gomberg-Maitland M. Group 5 pulmonary hypertension: the orphan's orphan disease. Cardiol Clin 2016;34:443-449.
58. Shlobin OA, Kouranos V, Barnett SD, Alhamad EH, Culver DA, Barney J, et al. Physiological predictors of survival in patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results from an international registry. Eur Respir J 2020;55:1901747.
59. Boucly A, Cottin V, Nunes H, Jais X, Tazi A, Prevot G, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. Eur Respir J 2017;50:1700465.
60. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med 1987;107:216-223.
61. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, Wu Y, Deng KW, Wang H, et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. Chest 2007;132:373-379.
62. Galiè N, Saia F, Palazzini M, Manes A, Russo V, Bacchi Reggiani ML, et al. Left main coronary artery compression in patients with pulmonary arterial hypertension and angina. J Am Coll Cardiol 2017;69:2808-2817.
63. Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, et al. Use of ECG and other simple non-invasive tools to assess pulmonary hypertension. PLoS One 2016;11:e0168706.
64. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. Eur Respir J 2011;37:1096-1103.
65. Klok FA, Surie S, Kempf T, Eikenboom J, van Straalen JP, van Kralingen KW, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. Thromb Res 2011;128:21-26.
66. Henkens IR, Mouchaers KT, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Swenne CA, Maan AC, et al. Improved ECG detection of presence and severity of right ventricular pressure load validated with cardiac magnetic resonance imaging. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008;294:H2150-H2157.
67. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2013;167:669-676.
68. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoeper MM, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. Eur Respir J 2021;57:2004455.
69. Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. Ann Thorac Med 2017;12:61-73.
70. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62:D42-D50.
71. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2003;41:1028-1035.
72. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, Olschewski H, Behr J, Winkler J, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. Thorax 2002;57:473-476.
73. Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, Inuzuka R, Kempny A, Martinez-Naharro A, et al. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. Circulation 2013;127:882-890.
74. Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, Lewis RA, Olsson KM, Huscher D, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. Lancet Respir Med 2022. Jun 28:S2213-2600(22)00097-2. doi: 10.1016/S2213-2600(22) 00097-2. Epub ahead of print. PMID: 35777416
75. Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, Fuge J, Welte T, Olsson KM. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail 2016;4:441-449.
76. Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired pulmonary diffusion in heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail 2016;4:490-498.
77. Olsson KM, Fuge J, Meyer K, Welte T, Hoeper MM. More on idiopathic pulmonary arterial hypertension with a low diffusing capacity. Eur Respir J 2017;50:1700354.
78. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. Eur Respir J 2013;42:1575-1585.
79. Melot C, Naeije R. Pulmonary vascular diseases. Compr Physiol 2011;1:593-619.
80. Harbaum L, Fuge J, Kamp JC, Hennigs JK, Simon M, Sinning C, et al. Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol 2020;318:131-137.
81. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jais X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. Chest 2013;143:47-55.
82. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2010;23:685-713.
83. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:233-270.
84. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:1301-1310.
85. Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, McGoon MD. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. Congest Heart Fail 2011;17:56-64.
86. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:735-740.
87. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Housten-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:615-621
88. D'Alto M, Di Maio M, Romeo E, Argiento P, Blasi E, Di Vilio A, et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. Eur Respir J 2022;2102548. doi:10.1183/13993003.02548-2021. Epub ahead of print.
89. Jankowich M, Maron BA, Choudhary G. Mildly elevated pulmonary artery systolic pressure on echocardiography: bridging the gap in current guidelines. Lancet Respir Med 2021;9:1185-1191.
90. Huston JH, Maron BA, French J, Huang S, Thayer T, Farber-Eger EH, et al. Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular function. JAMA Cardiol 2019;4:1112-1121.
91. Gall H, Yogeswaran A, Fuge J, Sommer N, Grimminger F, Seeger W, et al. Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension. E Clin Med 2021;34:100822.
92. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, D'Andrea A, Vanderpool R, Correra A, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2013;168:4058-4062.
93. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. Eur Respir J 2012; 39:112-118.
94. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. N Engl J Med 2011;365:44-53.
95. Grunig E, Henn P, D'Andrea A, Claussen M, Ehlken N, Maier F, et al. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6:117-124.
96. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Imaging 2019;12:e009047.
97. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol 2018;266:229-235.
98. Guazzi M, Dixon D, Labate V, Beussink-Nelson L, Bandera F, Cuttica MJ, et al. RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. JACC Cardiovasc Imaging 2017;10:1211-1221.
99. Arkles JS, Opotowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Liu T, Prassana V, et al. Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:268-276.
100. Takahama H, McCully RB, Frantz RP, Kane GC. Unraveling the RV ejection Doppler envelope: insight into pulmonary artery hemodynamics and disease severity. JACC Cardiovasc Imaging 2017;10:1268-1277.
101. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J 2021;42:563-645.
102. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53:1801915.
103. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Fauueno H, Bueno H, Geersing GJ, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020;41:543-603.
104. He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. Nucl Med Commun 2012;33:459-463.
105. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. 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;48:680-684.
106. Giordano J, Khung S, Duhamel A, Hossein-Foucher C, Bellevre D, Lamblin N, et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): dual-energy CT experience in 31 patients. Eur Radiol 2017;27:1631-1639.
107. Seferian A, Helal B, Jais X, Girerd B, Price LC, Gunther S, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J 2012;40:75-83.
108. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, Garg P, Chin M, Currie BJ, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. Eur Radiol 2020;30:4918-4929.
109. Dong C, Zhou M, Liu D, Long X, Guo T, Kong X. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0126985.
110. Rajaram S, Swift AJ, Capener D, Telfer A, Davies C, Hill C, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced MR angiography and unenhanced proton MR imaging compared with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Radiol 2012;22:310-317.
111. Ende-Verhaar YM, Meijboom LJ, Kroft LJM, Beenen LFM, Boon GJAM, Middeldorp S, et al. Usefulness of standard computed tomography pulmonary angiography performed for acute pulmonary embolism for identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the InShape III study. J Heart Lung Transplant 2019;38:731-738.
112. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thromb Haemost 2014;112:598-605.
113. Tamura M, Yamada Y, Kawakami T, Kataoka M, Iwabuchi Y, Sugiura H, et al. Diagnostic accuracy of lung subtraction iodine mapping CT for the evaluation of pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation with perfusion SPECT/CT. Int J Cardiol 2017;243:538-543.
114. Masy M, Giordano J, Petyt G, Hossein-Foucher C, Duhamel A, Kyheng M, et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Eur Radiol 2018;28:5100-5110.
115. Hinrichs JB, Marquardt S, von Falck C, Hoeper MM, Olsson KM, Wacker FK, et al. Comparison of C-arm computed tomography and digital subtraction angiography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Cardiovasc Intervent Radiol 2016;39:53-63.
116. Hinrichs JB, Renne J, Hoeper MM, Olsson KM, Wacker FK, Meyer BC. Balloon pulmonary angioplasty: applicability of C-Arm CT for procedure guidance. Eur Radiol 2016;26:4064-4071.
117. Swift AJ, Lu H, Uthoff J, Garg P, Cogliano M, Taylor J, et al. A machine learning cardiac magnetic resonance approach to extract disease features and automate pulmonary arterial hypertension diagnosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2021;22:236-245.
118. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. N Engl J Med 2017; 377:2298.
119. Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM. Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure. Circulation 2020;141:678-693.
120. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 2001;104:429-435.
121. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, Groepenhoff H, Rietema H, Holverda S, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. Chest 2012;142:1166-1174.
122. Caravita S, Faini A, Deboeck G, Bondue A, Naeije R, Parati G, et al. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: role of the pre-capillary component. J Heart Lung Transplant 2017;36:754-762.
123. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, Bollmann T, Halank M, Winkler J, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Heart 2017;103:774-782.
124. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. J Heart Lung Transplant 2016;35:1-23.
125. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. J Am Coll Cardiol 2006;48:2546-2552.
126. Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Zero reference level for right heart catheterisation. Eur Respir J 2013;42:1586-1594.
127. Opotowsky AR, Hess E, Maron BA, Brittain EL, Baron AE, Maddox TM, et al. Thermodilution vs estimated Fick cardiac output measurement in clinical practice: an analysis of mortality from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (VA CART) Program and Vanderbilt University. JAMA Cardiol 2017; 2:1090-1099.
128. Viray MC, Bonno EL, Gabrielle ND, Maron BA, Atkins J, Amoroso NS, et al. Role of pulmonary artery wedge pressure saturation during right heart catheterization: a prospective study. Circ Heart Fail 2020;13:e007981.
129. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005;111:3105-3111.
130. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. J Am Coll Cardiol 2000;35:176-182.
131. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. Eur Heart J 2003;24:356-365.
132. Jing ZC, Jiang X, Han ZY, Xu XQ, Wang Y, Wu Y, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2009;33:1354-1360.
133. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, et al.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. Eur Respir J 2017;50:1700578.
134. Claeys M, Claessen G, La Gerche A, Petit T, Belge C, Meyns B, et al. Impaired cardiac reserve and abnormal vascular load limit exercise capacity in chronic thromboembolic disease. JACC Cardiovasc Imaging 2019;12:1444-1456.
135. Guth S, Wiedenroth CB, Rieth A, Richter MJ, Gruenig E, Ghofrani HA, et al. Exercise right heart catheterization before and after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic disease. Eur Respir J 2018;52:1800458.
136. Godinas L, Lau EM, Chemla D, Lador F, Savale L, Montani D, et al. Diagnostic concordance of different criteria for exercise pulmonary hypertension in subjects with normal resting pulmonary artery pressure. Eur Respir J 2016;48:254-257.
137. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, Saggar R, Saggar R, Vachiery JL, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:576-583.
138. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148:e1-e132.
139. Esfandiari S, Wright SP, Goodman JM, Sasson Z, Mak S. Pulmonary artery wedge pressure relative to exercise work rate in older men and women. Med Sci Sports Exerc 2017;49:1297-1304.
140. Boerrigter BG, Waxman AB, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A, Systrom DM. Measuring central pulmonary pressures during exercise in COPD: how to cope with respiratory effects. Eur Respir J 2014;43:1316-1325.
141. Andersen MJ, Wolsk E, Bakkestrom R, Thomsen JH, Balling L, Dahl JS, et al. Hemodynamic response to rapid saline infusion compared with exercise in healthy participants aged 20-80 years. J Cardiac Failure 2019;25:902-910.
142. Vachiery JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J 2019;53:1801897.
143. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Motoji Y, Correra A, Di Marco GM, et al. Clinical relevance of fluid challenge in patients evaluated for pulmonary hypertension. Chest 2017;151:119-126.
144. van de Bovenkamp AA, Wijkstra N, Oosterveer FPT, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ, van Rossum AC, et al. The value of passive leg raise during right heart catheterization in diagnosing heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail 2022;15:e008935.
145. D'Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, Kovacs G, Rosenkranz S, Naeije R. Right heart catheterization for the diagnosis of pulmonary hypertension: controversies and practical issues. Heart Fail Clin 2018;14:467-477.
146. 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.
147. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:40S-47S.
148. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2019;53:1801899.
149. Graf S, Haimel M, Bleda M, Hadinnapola C, Southgate L, Li W, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. Nat Commun 2018;9:1416.
150. Zhu N, Swietlik EM, Welch CL, Pauciulo MW, Hagen JJ, Zhou X, et al. Rare variant analysis of 4241 pulmonary arterial hypertension cases from an international consortium implicates FBLN2, PDGFD, and rare de novo variants in PAH. Genome Med 2021;13:80.
151. Song J, Eichstaedt CA, Viales RR, Benjamin N, Harutyunova S, Fischer C, et al. Identification of genetic defects in pulmonary arterial hypertension by a new gene panel diagnostic tool. Clin Sci (Lond) 2016;130:2043-2052.
152. International PPHC, Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA III, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. Nat Genet 2000;26:81-84.
153. Bohnen MS, Ma L, Zhu N, Qi H, McClenaghan C, Gonzaga-Jauregui C, et al. Loss-of-function ABCC8 mutations in pulmonary arterial hypertension. Circ Genom Precis Med 2018;11:e002087.
154. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:351-361.
155. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, Randall R, Chowdhury HM, Snape KM, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. Hum Mutat 2011;32:1385-1389.
156. Garg A, Kircher M, Del Campo M, Amato RS, Agarwal AK, University of Washington Center for Mendelian Genomics. Whole exome sequencing identifies de novo heterozygous CAV1 mutations associated with a novel neonatal onset lipodystrophy syndrome. Am J Med Genet A 2015;167A:1796-1806.
157. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthooft MT, Leter EM, Douwes JM, Van Dijk A, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. J Med Genet 2013;50:500-506.
158. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. Nat Genet 2014;46:65-69.
159. Swietlik EM, Greene D, Zhu N, Megy K, Cogliano M, Rajaram S, et al. Bayesian inference associates rare KDR variants with specific phenotypes in pulmonary arterial hypertension. Circ Genom Precis Med 2020;14:e003155.
160. Chida A, Shintani M, Yagi H, Fujiwara M, Kojima Y, Sato H, et al. Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMPR2 and ALK1 mutation carriers. Am J Cardiol 2012;110:586-593.
161. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Klose H, Staehler G, Huscher D, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. J Heart Lung Transpl 2020;39:1435-1444.
162. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, Papa S, Nona A, Mancone M, et al. Pulmonary arterial dilatation in pulmonary hypertension: prevalence and prognostic relevance. Cardiology 2012;121:76-82.
163. Santaniello A, Casella R, Vicenzi M, Rota I, Montanelli G, De Santis M, et al. Cardiopulmonary exercise testing in a combined screening approach to individuate pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Rheumatology 2020;59:1581-1586.
164. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. Lancet 1999;353:1579-1583.
165. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. Eur Respir J 2010;35:105-111.
166. Galiè N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2015;373:834-844.
167. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:809-818.
168. Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, Csonka D, de Groote P, Hoeper MM, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. Lancet Respir Med 2019;7:594-604.
169. Armstrong I, Billings C, Kiely DG, Yorke J, Harries C, Clayton S, et al. The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients. BMC Pulm Med 2019;19:67.
170. Strange G, Gabbay E, Kermeen F, Williams T, Carrington M, Stewart S, et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: the delay study. Pulm Circ 2013;3:89-94.
171. Ivarsson B, Johansson A, Kjellstrom B. The odyssey from symptom to diagnosis of pulmonary hypertension from the patients and spouses perspective. J Prim Care Community Health 2021;12:21501327211029241. doi: 10.1177/21501327211029241
172. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J Suppl 2019;21:K9-K20.
173. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis 2014;73:1340-1349.
174. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jais X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Eur Respir Rev 2019;28:190023.
175. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. Transplantation 2016;100:1440-1452.
176. Mancuso L, Scordato F, Pieri M, Valerio E, Mancuso A. Management of portopulmonary hypertension: new perspectives. World J Gastroenterol 2013;19:8252-8257.
177. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:108-113.
178. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. Eur Respir J 2017;49:1601792.
179. Ende-Verhaar YM, Huisman MV, Klok FA. To screen or not to screen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Thromb Res 2017;151:1-7.
180. Kiely DG, Doyle O, Drage E, Jenner H, Salvatelli V, Daniels FA, et al. Utilising artificial intelligence to determine patients at risk of a rare disease: idiopathic pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ 2019;9:2045894019890549.
181. Nathan SD, Behr J, Collard HR, Cottin V, Hoeper MM, Martinez FJ, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. Lancet Respir Med 2019;7:780-790.
182. Nagel C, Henn P, Ehlken N, D'Andrea A, Blank N, Bossone E, et al. Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. Arthritis Res Ther 2015;17:165.
183. Semalulu T, Rudski L, Huynh T, Langleben D, Wang M, Canadian Scleroderma Research Group, et al. An evidence-based strategy to screen for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2020;50:1421-1427.
184. Vandecasteele E, Drieghe B, Melsens K, Thevissen K, De Pauw M, De-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

schepper E, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in an unselected prospective systemic sclerosis cohort. Eur Respir J 2017;49:1602275.
185. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, Denton CP, Doelberg M, Harutyunova S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. Eur Respir J 2018;51:1701197.
186. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. Arthritis Rheum 2005;52:3792-3800.
187. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. Arthritis Rheum 2011;63:3522-3530.
188. Thakkar V, Stevens W, Prior D, Youssef P, Liew D, Gabbay E, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. Arthritis Res Ther 2013;15:R193.
189. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Arthritis Res Ther 2015;17:7.
190. Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, Rabusa C, Nikpour M, Proudman S, et al. Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme. Arthritis Res Ther 2017;19:42.
191. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, Rabusa C, Proudman SM, Nikpour M, et al. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. BMC Pulm Med 2016;16:134.
192. Smith V, Vanhaecke A, Vandecasteele E, Guerra M, Paolino S, Melsens K, et al. Nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature review. J Rheumatol 2020;47:888-895.
193. Larkin EK, Newman JH, Austin ED, Hemnes AR, Wheeler L, Robbins IM, et al. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:892-896.
194. Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. Hepatology 2003;37:401-409.
195. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, Lee J, Rettke SR, Frantz RP, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transpl 2000;6:453-458.
196. Raevens S, Colle I, Reyntjens K, Geerts A, Berrevoet F, Rogiers X, et al. Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values. Liver Transpl 2013;19:602-610.
197. Golpe R, Perez-de-Llano LA, Castro-Anon O, Vazquez-Caruncho M, Gonzalez-Juanatey C, Veres-Racamonde A, et al. Right ventricle dysfunction and pulmonary hypertension in hemodynamically stable pulmonary embolism. Respir Med 2010;104:1370-1376.
198. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004;350:2257-2264.
199. Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2017;49:1602522.
200. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath JM, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. Eur Respir J 2018;51:1702505.
201. Valerio LM, Mavromanoli AC, Barco S, Abele C, Becker D, Bruch L, et al. FOCUS Investigators. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. Eur Heart J 2022;43:3387-3398.
202. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. Chest 2006;129:192-197.
203. Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. J Thromb Haemost 2010;8:1248-1255.
204. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou heparin standard: evaluation dans l'Embolie Pulmonaire study. J Nucl Med 2000;41:1043-1048.
205. Nilsson LT, Andersson T, Larsen F, Lang IM, Liv P, Soderberg S. Dyspnea after pulmonary embolism: a nation-wide population-based case-control study. Pulm Circ 2021;11:20458940211046831.
206. Boon G, Ende-Verhaar YM, Bavalia R, El Bouazzaoui LH, Delcroix M, Dzikowska-Diduch O, et al. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. Thorax 2021;76:1002-1009.
207. Helmersen D, Provencher S, Hirsch AM, Van Dam A, Dennie C, de Perrot M, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline update. Can J Respir Crit Care Sleep Med 2019;3:177-198.
208. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Epidemiology and risk factors. Ann Am Thorac Soc 2016;13:S201-S206.
209. Klok FA, Tesche C, Rappold L, Dellas C, Hasenfuss G, Huisman MV, et al. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Thromb Res 2015;135:796-801.
210. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. Chest 2013;144:160-168.
211. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012;39:589-596.
212. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002;40:780-788.
213. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation 2010;122:164-172.
214. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2010;36:549-555.
215. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 2005;25:244-249.
216. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012;39:589-596.
217. Amsallem M, Sweatt AJ, Aymami MC, Kuznetsova T, Selej M, Lu H, et al. Right heart end-systolic remodeling index strongly predicts outcomes in pulmonary arterial hypertension: comparison with validated models. Circ Cardiovasc Imaging 2017;10:e005771.
218. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2002;39:1214-1219.
219. Badagliacca R, Papa S, Valli G, Pezzuto B, Poscia R, Manzi G, et al. Echocardiography combined with cardiopulmonary exercise testing for the prediction of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Chest 2016;150:1313-1322.
220. Badagliacca R, Papa S, Manzi G, Miotti C, Luongo F, Sciomer S, et al. Usefulness of adding echocardiography of the right heart to risk-assessment scores in prostanoid-treated pulmonary arterial hypertension. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13:2054-2056.
221. Ernande L, Cottin V, Leroux PY, Girerd N, Huez S, Mulliez A, et al. Right isovolumic contraction velocity predicts survival in pulmonary hypertension. J Am Soc Echocardiogr 2013;26:297-306.
222. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Housten-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1034-1041.
223. Ghio S, Mercurio V, Fortuni F, Forfia PR, Gall H, Ghofrani A, et al. A comprehensive echocardiographic method for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2020;56:2000513.
224. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2011;139:1299-1309.
225. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. Eur Respir J 2019;53:1801900.
226. Batal O, Dardari Z, Costabile C, Gorcsan J, Arena VC, Mathier MA. Prognostic value of pericardial effusion on serial echocardiograms in pulmonary arterial hypertension. Echocardiography 2015;32:1471-1476.
227. Chen L, Larsen CM, Le RJ, Connolly HM, Pislaru SV, Murphy JG, et al. The prognostic significance of tricuspid valve regurgitation in pulmonary arterial hypertension. Clin Respir J 2018;12:1572-1580.
228. Fenstad ER, Le RJ, Sinak LJ, Maradit-Kremers H, Ammash NM, Ayalew AM, et al. Pericardial effusions in pulmonary arterial hypertension: characteristics, prognosis, and role of drainage. Chest 2013;144:1530-1538.
229. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, Papa S, Reali M, Pesce F, et al. Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transpl 2018;37:195-205.
230. Badano LP, Addetia K, Pontone G, Torlasco C, Lang RM, Parati G, et al. Advanced imaging of right ventricular anatomy and function. Heart 2020;106:1469-1476.
231. Lewis RA, Johns CS, Cogliano M, Capener D, Tubman E, Elliot CA, et al. Identification of cardiac magnetic resonance imaging thresholds for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:458-466.
232. Swift AJ, Capener D, Johns C, Hamilton N, Rothman A, Elliot C, et al. Magnetic resonance imaging in the prognostic evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2017;196:228-239.
233. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. J Am Coll Cardiol 2011;58:2511-2519.
234. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2007;28:1250-1257.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

235. Alabed S, Shahin Y, Garg P, Alandejani F, Johns CS, Lewis RA, et al. Cardiac-MRI predicts clinical worsening and mortality in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. JACC Cardiovasc Imaging 2021;14:931-942.
236. Swift AJ, Wilson F, Cogliano M, Kendall L, Alandejani F, Alabed S, et al. Repeatability and sensitivity to change of non-invasive end points in PAH: the RESPIRE study. Thorax 2021;76:1032-1035.
237. van der Bruggen CE, Handoko ML, Bogaard HJ, Marcus JT, Oosterveer FPT, Meijboom LJ, et al. The value of hemodynamic measurements or cardiac MRI in the follow-up of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Chest 2021;159:1575-1585.
238. Weatherald J, Boucly A, Chemla D, Savale L, Peng M, Jevnikar M, et al. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension. Circulation 2018;137:693-704.
239. van Wolferen SA, van de Veerdonk MC, Mauritz GJ, Jacobs W, Marcus JT, Marques KMJ, et al. Clinically significant change in stroke volume in pulmonary hypertension. Chest 2011;139:1003-1009.
240. Huis In 't Veld AE, Van de Veerdonk MC, Spruijt O, Groeneveldt JA, Marcus JT, Westerhof N, et al. EXPRESS: preserving right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension: single centre experience with a cardiac magnetic resonance imaging-guided treatment strategy. Pulm Circ 2019. doi:10.1177/2045894018824553. Epub ahead of print.
241. van de Veerdonk MC, Huis In T Veld AE, Marcus JT, Westerhof N, Heymans MW, Bogaard HJ, et al. Upfront combination therapy reduces right ventricular volumes in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2017;49:1700007.
242. van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, de Man FS, Boonstra A, Heymans MW, et al. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2015;147:1063-1071.
243. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991;115:343-349.
244. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation 2010;122:156-163.
245. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. Circulation 2002;106:1477-1482.
246. Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2006;27:114-120.
247. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, Barst RJ, Elliott CG, Gressin V, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2015;46:152-164.
248. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. Eur Respir J 2010;35:1079-1087.
249. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. Chest 2019;156:323-337.
250. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. Chest 2012;141:354-362.
251. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. J Am Coll Cardiol 2012;60:1192-1201.
252. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, Ewert R, Lange TJ, Klose H, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Clin Res Cardiol 2018;107:460-470.
253. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, Frost AE, Benton WW, Benza RL. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. J Heart Lung Transpl 2015;34:362-368.
254. Heresi GA, Rao Y. Follow-up functional class and 6-minute walk distance identify long-term survival in pulmonary arterial hypertension. Lung 2020;198:933-938.
255. Souza R, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, et al. Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the randomized SERAPHIN trial. PLoS One 2018;13:e0193226.
256. Halliday SJ, Wang L, Yu C, Vickers BP, Newman JH, Fremont RD, et al. Six-minute walk distance in healthy young adults. Respir Med 2020;165:105933.
257. Khirfan G, Naal T, Abuhalimeh B, Newman J, Heresi GA, Dweik RA, et al. Hypoxemia in patients with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension. PLoS One 2018;13:e0191869.
258. Lewis RA, Billings CG, Hurdman JA, Smith IA, Austin M, Armstrong IJ, et al. Maximal exercise testing using the incremental shuttle walking test can be used to riskstratify patients with pulmonary arterial hypertension. Ann Am Thorac Soc 2021;18:34-43.
259. Laveneziana P, Di Paolo M, Palange P. The clinical value of cardiopulmonary exercise testing in the modern era. Eur Respir Rev 2021;30:200187.
260. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. Circulation 2002;106:319-324.
261. Badagliacca R, Papa S, Poscia R, Valli G, Pezzuto B, Manzi G, et al. The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transpl 2019;38:306-314.
262. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, Vachiery JL, Lamotte M, Sharples L, et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012;40:1410-1419.
263. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol 2013;167:1193-1198.
264. Badagliacca R, Rischard F, Giudice FL, Howard L, Papa S, Valli G, et al. Incremental value of cardiopulmonary exercise testing in intermediate-risk pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant 2022;41:780-790.
265. Bouzina H, Rådegran G. Low plasma stem cell factor combined with high transforming growth factor-α identifies high-risk patients in pulmonary arterial hypertension. ERJ Open Res 2018;4:00035-02018.
266. Chin KM, Rubin LJ, Channick R, Di Scala L, Gaine S, Galiè N, et al. Association of N-terminal pro brain natriuretic peptide and long-term outcome in patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the phase III GRIPHON study. Circulation 2019;139:2440-2450.
267. Frantz RP, Farber HW, Badesch DB, Elliott CG, Frost AE, McGoon MD, et al. Baseline and serial brain natriuretic peptide level predicts 5-year overall survival in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the REVEAL registry. Chest 2018;154:126-135.
268. Harbaum L, Ghataorhe P, Wharton J, Jimenez B, Howard LSG, Gibbs JSR, et al. Reduced plasma levels of small HDL particles transporting fibrinolytic proteins in pulmonary arterial hypertension. Thorax 2019;74:380-389.
269. Naal T, Abuhalimeh B, Khirfan G, Dweik RA, Tang WHW, Tonelli AR. Serum chloride levels track with survival in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2018;154:541-549.
270. Nikolic I, Yung LM, Yang P, Malhotra R, Paskin-Flerlage S, Dinter T, et al. Bone morphogenetic protein 9 is a mechanistic biomarker of portopulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2019;199:891-902.
271. Rhodes CJ, Wharton J, Ghataorhe P, Watson G, Girerd B, Howard LS, et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study. Lancet Respir Med 2017;5:717-726.
272. Wetzl V, Tiede SL, Faerber L, Weissmann N, Schermuly RT, Ghofrani HA, et al. Plasma MMP2/TIMP4 ratio at follow-up assessment predicts disease progression of idiopathic pulmonary arterial hypertension. Lung 2017;195:489-496.
273. Arvidsson M, Ahmed A, Bouzina H, Rådegran G. Matrix metalloproteinase 7 in diagnosis and differentiation of pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ 2019;9:2045894019895414.
274. Kylhammar D, Hesselstrand R, Nielsen S, Scheele C, Radegran G. Angiogenic and inflammatory biomarkers for screening and follow-up in patients with pulmonary arterial hypertension. Scand J Rheumatol 2018;47:319-324.
275. Saleby J, Bouzina H, Ahmed S, Lundgren J, Radegran G. Plasma receptor tyrosine kinase RET in pulmonary arterial hypertension diagnosis and differentiation. ERJ Open Res 2019;5:00037-02019.
276. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, Christmann RB, Marijnissen RJ, Stawski L, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. N Engl J Med 2014;370:433-443.
277. Ferrer E, Dunmore BJ, Hassan D, Ormiston ML, Moore S, Deighton J, et al. A potential role for exosomal translationally controlled tumor protein export in vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Cell Mol Biol 2018;59:467-478.
278. Lavoie JR, Ormiston ML, Perez-Iratxeta C, Courtman DW, Jiang B, Ferrer E, et al. Proteomic analysis implicates translationally controlled tumor protein as a novel mediator of occlusive vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. Circulation 2014;129:2125-2135.
279. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2008;32:503-512.
280. Hoeper M, Pausch C, Olsson K, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. COMPERA 2.0: a refined 4-strata risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2022;60:2102311.
281. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. Eur Respir Rev 2015;24:621-629.
282. Yorke J, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Kiely DG, Harries C, et al. emPHasis-10: development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2014;43:1106-1113.
283. McGoon MD, Ferrari P, Armstrong I, Denis M, Howard LS, Lowe G, et al. The importance of patient perspectives in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53:1801919.
284. Twiss J, McKenna S, Ganderton L, Jenkins S, Ben-L'amri M, Gain K, et al. Psychometric performance of the CAMPHOR and SF-36 in pulmonary hypertension. BMC Pulm Med 2013;13:45.
285. Chen H, De Marco T, Kobashigawa EA, Katz PP, Chang VW, Blanc PD. Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2011;38:608-616.
286. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. Qual Life Res 2006;15:103-115.
287. Lewis RA, Armstrong I, Bergbaum C, Brewis MJ, Cannon J, Charalampopoulos A, et al. EmPHasis-10 health-related quality of life score predicts outcomes in patients with idiopathic and connective tissue disease-associated

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

pulmonary arterial hypertension: results from a UK multicentre study. Eur Respir J 2021;57:2000124.
288. Bonner N, Abetz L, Meunier J, Sikirica M, Mathai SC. Development and validation of the living with pulmonary hypertension questionnaire in pulmonary arterial hypertension patients. Health Qual Life Outcomes 2013;11:161.
289. McCollister D, Shaffer S, Badesch DB, Filusch A, Hunsche E, Schuler R, et al. Development of the Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT®) questionnaire: a new patient-reported outcome instrument for PAH. Respir Res 2016;17:72.
290. McCabe C, Bennett M, Doughty N, MacKenzie Ross R, Sharples L, Pepke-Zaba J. Patient-reported outcomes assessed by the CAMPHOR questionnaire predict clinical deterioration in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 2013;144:522-530.
291. Min J, Badesch D, Chakinala M, Elwing J, Frantz R, Horn E, et al. Prediction of health-related quality of life and hospitalization in pulmonary arterial hypertension: the Pulmonary Hypertension Association Registry. Am J Respir Crit Care Med 2021;203:761-764.
292. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Soderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:4175-4181.
293. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. Eur Respir J 2017;50:1700740.
294. Hjalmarsson C, Kjellström B, Jansson K, Nisell M, Kylhammar D, Kavianipour M, et al. Early risk prediction in patients with idiopathic versus connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: call for a refined assessment. ERJ Open Res 2021;7:00854-02020.
295. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2017;50:1700889.
296. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2021;159:337-346.
297. Bouzina H, Rådegran G, Butler O, Hesselstrand R, Hjalmarsson C, Holl K, et al. Longitudinal changes in risk status in pulmonary arterial hypertension. ESC Heart Fail 2021;8:680-690.
298. D'Alto M, Badagliacca R, Lo Giudice F, Argiento P, Casu G, Corda M, et al. Hemodynamics and risk assessment 2 years after the initiation of upfront ambrisentan-tadalafil in pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transpl 2020;39:1389-1397.
299. Hjalmarsson C, Rådegran G, Kylhammar D, Rundqvist B, Multing J, Nisell MD, et al. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2018;51:1702310.
300. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, Benza RL, Busse D, Meier C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53:1802004.
301. Kuwana M, Blair C, Takahashi T, Langley J, Coghlan JG. Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) in the modified intention-to-treat population of the AMBITION study: post hoc analysis. Ann Rheum Dis 2020;79:626-634.
302. Kylhammar D, Hjalmarsson C, Hesselstrand R, Jansson K, Kavianipour M, Kjellstrom B, et al. Predicting mortality during long-term follow-up in pulmonary arterial hypertension. ERJ Open Res 2021;7:00837-02020.
303. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, Benza RL, Di Scala L, Gaine S, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. J Heart Lung Transpl 2020;39:300-309.
304. Rhodes CJ, Wharton J, Swietlik EM, Harbaum L, Girerd B, Coghlan JG, et al. Using the plasma proteome for risk stratifying patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2022;205:1102-1111.
305. Benza RL, Lohmueller LC, Kraisangka J, Kanwar M. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension patients: the long and short of it. Adv Pulm Hypertens 2018;16:125-135.
306. Yogeswaran A, Richter MJ, Sommer N, Ghofrani HA, Seeger W, Tello K, et al. Advanced risk stratification of intermediate risk group in pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ 2020;10:2045894020961739.
307. Zelt JGE, Hossain A, Sun LY, Mehta S, Chandy G, Davies RA, et al. Incorporation of renal function in mortality risk assessment for pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant 2020;39:675-685.
308. Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, et al. External validation of a refined 4-strata risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. Eur Respir J 2022;59:2102419.
309. Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, Gall H, Heine A, Ghofrani HA, et al. Intravenous treprostinil as an add-on therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant 2019;38:748-756.
310. Tonelli AR, Sahay S, Gordon KW, Edwards LD, Allmon AG, Broderick M, et al. Impact of inhaled treprostinil on risk stratification with noninvasive parameters: a post hoc analysis of the TRIUMPH and BEAT studies. Pulm Circ 2020;10:2045894020977025.
311. Weatherald J, Boucly A, Launay D, Cottin V, Prévot G, Bourlier D, et al. Haemodynamics and serial risk assessment in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2018;52:1800678.
312. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. Chest 2013;143:333-343.
313. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJ, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2009;34:669-675.
314. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, Weidenhammer J, Fischer C, Nechwatal R, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. Eur Heart J 2016;37:35-44.
315. Grunig E, MacKenzie A, Peacock AJ, Eichstaedt CA, Benjamin N, Nechwatal R, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. Eur Heart J 2021;42:2284-2295.
316. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Circulation 2006;114:1482-1489.
317. Grunig E, Eichstaedt C, Barbera JA, Benjamin N, Blanco I, Bossone E, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53:1800332.
318. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. Chest 2006;130:545-552.
319. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). Circulation 2014;129:57-65.
320. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management (REVEAL). Circulation 2015;132:2403-2411.
321. Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, Khan SU, Murad MH, Mookadam F, et al. Is anticoagulation beneficial in pulmonary arterial hypertension? Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2018;11:e004757.
322. Wang P, Hu L, Yin Y, Yan D, Zheng H, Zhang J, et al. Can anticoagulants improve the survival rate for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension? A systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2020;196:251-256.
323. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, Gibbs JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J Suppl 2019;21:K46-K53.
324. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1682-1687.
325. Weitzenblum E, Sautegeau 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;131:493-498.
326. Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, Schwarz EI, Schneider SR, Furian M, et al. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled trial. Eur Respir J 2019;54:1900276.
327. Ulrich S, Hasler ED, Saxer S, Furian M, Muller-Mottet S, Keusch S, et al. Effect of breathing oxygen-enriched air on exercise performance in patients with precapillary pulmonary hypertension: randomized, sham-controlled cross-over trial. Eur Heart J 2017;38:1159-1168.
328. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. Eur Respir J 2021;57:2002258.
329. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. Eur J Heart Fail 2018;20:1664-1672.
330. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. J Am Coll Cardiol 2011;58:300-309.
331. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2011;37:1386-1391.
332. Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS, van der Laarse WJ, Wharton J, Wilkins MR, et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. Rheumatology 2014;53:285-292.
333. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. Eur Heart J 2011;32:2790-2799.
334. Sonnweber T, Nairz M, Theurl I, Petzer V, Tymoszuk P, Haschka D, et al. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. PLoS One 2018;13:e0203396.
335. Ruiter G, Manders E, Happe CM, Schalij I, Groepenhoff H, Howard LS, et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. Pulm Circ 2015;5:466-472.
336. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, Ten Freyhaus H, Rudolph TK, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. Int J Cardiol 2014;175:233-239.
337. Kramer T, Wissmuller M, Natsina K, Gerhardt F, Ten Freyhaus H, Dumitrescu D, et al. Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a long-term study. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2021;12:1501-1512.
338. Olsson KM, Fuge J, Brod T, Kamp JC, Schmitto J, Kempf T, et al. Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension. Eur Respir J 2020;56:2000616.
339. Howard LSGE, He J, Watson GMJ, Huang L, Wharton J, Luo Q, et al. Supplementation with iron in pulmonary arterial hypertension. Two randomized crossover trials. Ann Am Thorac Soc 2021;18:981-988.
340. Larisch A, Neeb C, de Zwaan M, Pabst C, Tiede H, Ghofrani A, et al. Mental distress and wish for psychosomatic treatment of patients with pulmonary hypertension. Psychother Psychosom Med Psychol 2014;64:384-389.
341. Olsson KM, Meltendorf T, Fuge J, Kamp JC, Park DH, Richter MJ, et al. Prevalence of mental disorders and impact on quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. Front Psychiatry 2021;31:667602.
342. Pfeuffer E, Krannich H, Halank M, Wilkens H, Kolb P, Jany B, et al. Anxiety, depression, and health-related QOL in patients diagnosed with PAH or CTEPH. Lung 2017;195:759-768.
343. Zhou X, Shi H, Yang Y, Zhang Z, Zhai Z, Wang C. Anxiety and depression in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a Chinese survey. Exp Ther Med 2020;19:3124-3132.
344. Kingman M, Hinzmann B, Sweet O, Vachiery JL. Living with pulmonary hypertension: unique insights from an international ethnographic study. BMJ Open 2014;4:e004735.
345. Harzheim D, Klose H, Pinado FP, Ehlken N, Nagel C, Fischer C, et al. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respir Res 2013;14:104.
346. Anand V, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, Frantz RP, Cajigas HR, Strand JJ, et al. Inpatient palliative care use in patients with pulmonary arterial hypertension: temporal trends, predictors, and outcomes. Chest 2020;158:2568-2578.
347. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005;353:487-497.
348. Kjellstrom B, Sandqvist A, Hjalmarsson C, Nisell M, Nasman P, Ivarsson B. Adherence to disease-specific drug treatment among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ERJ Open Res 2020;6:00299-02020.
349. Shah NB, Mitchell RE, Proctor ST, Choi L, DeClercq J, Jolly JA, et al. High rates of medication adherence in patients with pulmonary arterial hypertension: an integrated specialty pharmacy approach. PLoS One 2019;14:e0217798.
350. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. J Am Coll Cardiol 1998;31:1650-1657.
351. 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;30:256-265.
352. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. Chest 2013;143:1330-1336.
353. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Eur Respir J 2012;40:881-885.
354. Kiely DG, Condliffe R, Webster V, Mills GH, Wrench I, Gandhi SV, et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. BJOG 2010;117:565-574.
355. Luo J, Shi H, Xu L, Su W, Li J. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a retrospective study. Medicine 2020;99:e20285.
356. Kamp JC, von Kaisenberg C, Greve S, Winter L, Park DH, Fuge J, et al. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension: midterm outcomes of mothers and offspring. J Heart Lung Transplant 2021;40:229-233.
357. Corbach N, Berlier C, Lichtblau M, Schwarz EI, Gautschi F, Groth A, et al. Favorable pregnancy outcomes in women with well-controlled pulmonary arterial hypertension. Front Med (Lausanne) 2021;8:689764.
358. Bostock S, Sheares K, Cannon J, Taboada D, Pepke-Zaba J, Toshner M. The potential effects of pregnancy in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension responding to calcium channel blockade. Eur Respir J 2017;50:1701141.
359. de Raaf MA, Beekhuijzen M, Guignabert C, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ. Endothelin-1 receptor antagonists in fetal development and pulmonary arterial hypertension. Reprod Toxicol 2015;56:45-51.
360. Dunn L, Greer R, Flenady V, Kumar S. Sildenafil in pregnancy: a systematic review of maternal tolerance and obstetric and perinatal outcomes. Fetal Diagn Ther 2017;41:81-88.
361. van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemanse J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. Int J Clin Pharmacol Ther 2006;44:113-118.
362. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gomberg-Maitland M, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. Eur Respir J 2013;41:1302-1307.
363. Hassan HJ, Housten T, Balasubramanian A, Simpson CE, Damico RL, Mathai SC, et al. A novel approach to perioperative risk assessment for patients with pulmonary hypertension. ERJ Open Res 2021;7:00257-02021.
364. Non-cardiac surgery: Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J 2022. https://doi. org/10.1093/eurheartj/ehac270.
365. Burns RM, Peacock AJ, Johnson MK, Church AC. Hypoxaemia in patients with pulmonary arterial hypertension during simulated air travel. Respir Med 2013;107:298-304.
366. Kylhammar D, Rådegran G. The principal pathways involved in the in vivo modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction, pulmonary arterial remodelling and pulmonary hypertension. Acta Physiol 2017;219:728-756.
367. Code of Federal Regulations. Chapter I, Subchapter C, Part 25, Subpart D, Subjgrp - Pressurization. Section 25.841 - Pressurized cabins. Washington, DC: US Government Printing Office; 2012.
368. Groth A, Saxer S, Bader PR, Lichtblau M, Furian M, Schneider SR, et al. Acute hemodynamic changes by breathing hypoxic and hyperoxic gas mixtures in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2018;270:262-267.
369. Roubinian N, Elliott CG, Barnett CF, Blanc PD, Chen J, De Marco T, et al. Effects of commercial air travel on patients with pulmonary hypertension air travel and pulmonary hypertension. Chest 2012;142:885-892.
370. Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, Berlier C, Schwarz EI, Saxer S, et al. Effect of normobaric hypoxia on exercise performance in pulmonary hypertension: randomized trial. Chest 2021;159:757-771.
371. Seccombe LM, Chow V, Zhao W, Lau EMT, Rogers PG, Ng ACC, et al. Right heart function during simulated altitude in patients with pulmonary arterial hypertension. Open Heart 2017;4:e000532.
372. Thamm M, Voswinckel R, Tiede H, Lendeckel F, Grimminger F, Seeger W, et al. Air travel can be safe and well tolerated in patients with clinically stable pulmonary hypertension. Pulm Circ 2011;1:239-243.
373. Cramer D, Ward S, Geddes D. Assessment of oxygen supplementation during air travel. Thorax 1996;51:202-203.
374. Dubroff J, Melendres L, Lin Y, Beene DR, Ketai L. High geographic prevalence of pulmonary artery hypertension: associations with ethnicity, drug use, and altitude. Pulm Circ 2020;10:2045894019894534.
375. Fakhri S, Hannon K, Moulden K, Peterson R, Hountras P, Bull T, et al. Residence at moderately high altitude and its relationship with WHO Group 1 pulmonary arterial hypertension symptom severity and clinical characteristics: the Pulmonary Hypertension Association Registry. Pulm Circ 2020;10:2045894020964342.
376. Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, Berlier C, Schwarz EI, Saxer S, et al. Effect of a day-trip to altitude (2500 m) on exercise performance in pulmonary hypertension: randomised crossover trial. ERJ Open Res 2021;7:00314-02021.
377. Makowski CT, Rissmiller RW, Bullington WM. Riociguat: a novel new drug for treatment of pulmonary hypertension. Pharmacotherapy 2015;35:502-519.
378. Montani D, Savale L, Natali D, Jais X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2010;31:1898-1907.
379. Galiè 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.
380. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. Handb Exp Pharmacol 2013;218:199-227.
381. Xing J, Cao Y, Yu Y, Li H, Song Z, Yu H. In vitro micropatterned human pluripotent stem cell test (microP-hPST) for morphometric-based teratogen screening. Sci Rep 2017;7:8491.
382. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation 2008;117:3010-3019.
383. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002;346:896-903.
384. 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;30:338-344.
385. 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;60:107-112.
386. Weber C, Banken L, Birnboeck H, Schulz R. Effect of the endothelin-receptor antagonist bosentan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. J Clin Pharmacol 1999;39:847-854.
387. Wrishko RE, Dingemanse J, Yu A, Darstein C, Phillips DL, Mitchell MI. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. J Clin Pharmacol 2008;48:610-618.
388. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. Nat Rev Drug Discov 2006;5:689-702.
389. Galiè N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2015;45:1314-1322.
390. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005;353:2148-2157.
391. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. J Am Coll Cardiol 2004;43:1149-1153.
392. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. Ann Intern Med 2008;149:521-530.
393. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009;119:2894-2903.
394. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Grimminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. Expert Opin Investig Drugs 2011;20:567-576.
395. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:330-340.
396. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Med 2003;2:123-137.
397. 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;48:890-896.
398. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. Am Heart J 2014;167:210-217.
399. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. 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.
400. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. Ann Intern Med 1990;112:485-491.
401. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000;132:425-434.
402. 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;30:641-648.
403. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1433-1439.
404. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. Circulation 1999;99:1858-1865.
405. Boucly A, O'Connell C, Savale L, O'Callaghan DS, Jais X, Montani D, et al. Tunnelled central venous line-associated infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostacyclin. Presse Med 2016;45:20-28.
406. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL, et al. 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.
407. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002;347:322-329.
408. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:800-804.
409. Bourge RC, Waxman AB, Gomberg-Maitland M, Shapiro SM, Tarver JH III, Zwicke DL, et al. Treprostinil administered to treat pulmonary arterial hypertension using a fully implantable programmable intravascular delivery system: results of the DelIVery for PAH trial. Chest 2016;150:27-34.
410. Richter MJ, Harutyunova S, Bollmann T, Classen S, Gall H, Gerhardt Md F, et al. Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 2018;37:1235-1244.
411. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. J Am Coll Cardiol 2010;55:1915-1922.
412. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. Chest 2013;144:952-958.
413. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. Chest 2012;142:1383-1390.
414. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sanchez C, White RJ, Allen R, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. Circulation 2013;127:624-633.
415. White RJ, Jerjes-Sanchez C, Bohns Meyer GM, Pulido T, Sepulveda P, Wang KY, et al. Combination therapy with oral treprostinil for pulmonary arterial hypertension. A double-blind placebo-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:707-717.
416. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2003;41:2119-2125.
417. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2002;39:1496-1502.
418. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K, Galiè N, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012;40:874-880.
419. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2015;373:2522-2533.
420. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Peacock AJ, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. Lancet Respir Med 2016;4:894-901.
421. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Feldman J, Gibbs JSR, Grunig E, et al. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2021;78:1393-1403.
422. Badagliacca R, D'Alto M, Ghio S, Argiento P, Bellomo V, Brunetti ND, et al. Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2021;203:484-492.
423. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, Lechtzin N, Khair R, Kolb TM, et al. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:1102-1110.
424. Kirtania L, Maiti R, Srinivasan A, Mishra A. Effect of combination therapy of endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase-5 inhibitor on clinical outcome and pulmonary haemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. Clin Drug Investig 2019;39:1031-1044.
425. Montani D, Lau EM, Dorfmuller P, Girerd B, Jais X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J 2016;47:1518-1534.
426. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. Eur Respir J 2014;43:1691-1697.
427. D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, Romeo E, Farro A, Papa S, et al. Risk reduction and right heart reverse remodeling by upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension. Chest 2020;157:376-383.
428. Boucly A, Savale L, Jais X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L, et al. Association between initial treatment strategy and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2021;204:842-854.
429. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang SA, Corris PA, Gibbs JSR, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2021;9:573-584.
430. Sitbon O, Cottin V, Canuet M, Clerson P, Gressin V, Perchenet L, et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2020;56:2000673.
431. Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. Am J Cardiovasc Drugs 2018;18:37-47.
432. Lajoie AC, Lauziere G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. Lancet Respir Med 2016;4:291-305.
433. Hoeper MM, Pausch C, Grunig E, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Eur Respir J 2022;59:2102024. doi:10.1183/13993003.02024-2021.
434. Zelt JGE, Sugarman J, Weatherald J, Partridge ACR, Liang JC, Swiston J, et al. Mortality trends in pulmonary arterial hypertension in Canada: a temporal analysis of survival per ESC/ERS Guideline Era. Eur Respir J 2022;59:2101552. doi: 10.1183/13993003.01552-2021.
435. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, Ghofrani HA, Klinger JR, Langleben D, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. Eur Respir J 2017;50:1602425.
436. Bartolome SD, Sood N, Shah TG, Styrvoky K, Torres F, Chin KM. Mortality in patients with pulmonary arterial hypertension treated with continuous prostanoids. Chest 2018;154:532-540.
437. Galiè N, Jansa P, Pulido T, Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2017;38:1147-1155.
438. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost A, et al. Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant 2014;33:689-697.
439. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. J Heart Lung Transplant 2011;30:1327-1333.
440. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). Eur Respir J 2015;45:1303-1313.
441. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2006;28:691-694.
442. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1257-1263.
443. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, Mathier MA, Oudiz RJ, Shapiro S, et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. Cardiovasc Ther 2012;30:93-99.
444. Dardi F, Manes A, Palazzini M, Bachetti C, Mazzanti G, Rinaldi A, et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. Eur Respir J 2015;46:414-421.
445. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlstrup NG, Sondergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebocontrolled, double-blinded trial. Eur Heart J 2010;31:1124-1131.
446. Vizza CD, Jansa P, Teal S, Dombi T, Zhou D. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. BMC Cardiovasc Disord 2017;17:239.
447. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Int J Cardiol 2013;168:871-880.
448. Khou V, Anderson JJ, Strange G, Corrigan C, Collins N, Celermajer DS, et al. Diagnostic delay in pulmonary arterial hypertension: insights from the Australian and New Zealand pulmonary hypertension registry. Respirology 2020;25:863-871.
449. McLaughlin VV, Vachiery JL, Oudiz RJ, Rosenkranz S, Galiè N, Barbera JA, et al. Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: results from the AMBITION trial. J Heart Lung Transplant 2019;38:1286-1295.
450. Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JS, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum. J Am Coll Cardiol 2016;68:368-378.
451. Lewis RA, Thompson AAR, Billings CG, Charalampopoulos A, Elliot CA, Hamilton N, et al. Mild parenchymal lung disease and/or low diffusion capacity impacts survival and treatment response in patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2020;55:2000041.
452. Valentin S, Maurac A, Sitbon O, Beurnier A, Gomez E, Guillaumot A, et al. Outcomes of patients with decreased arterial oxyhaemoglobin saturation on pulmonary arterial hypertension drugs. Eur Respir J 2021;58:2004066.
453. Rosenkranz S, Channick R, Chin KM, Jenner B, Gaine S, Galiè N, et al. The impact of comorbidities on selexipag treatment effect in patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. Eur J Heart Fail 2022;24:205-214.
454. Khan MS, Memon MM, Amin E, Yamani N, Khan SU, Figueredo VM, et al. Use of balloon atrial septostomy in patients with advanced pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Chest 2019;156:53-63.
455. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez-Guerra ML, Zeballos M, et al. 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.
456. Aggarwal M, Grady RM, Choudhry S, Anwar S, Eghtesady P, Singh GK. Potts shunt improves right ventricular function and coupling with pulmonary circulation in children with suprasystemic pulmonary arterial hypertension. Circ Cardiovasc Imaging 2018;11:e007964.
457. Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, Laux D, Levy M, Simonneau G, et al. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. Eur J Cardiothorac Surg 2015;47:e105-e110.
458. Grady RM, Canter M, Shmalts A, Coleman R, Beghetti M, Berger RM, et al. Pulmonary-to-systemic arterial shunt in children with severe pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2021;78:468-477.
459. Rosenzweig EB, Ankola A, Krishnan U, Middlesworth W, Bacha E, Bacchetta M. A novel unidirectional-valved shunt approach for end-stage pulmonary arterial hypertension: early experience in adolescents and adults. J Thorac Cardiovasc Surg 2021;161:1438-1446.e1432.
460. Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, Naeije R, van de Borne P. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:1269-1275.
461. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachiery JL, Naeije R, van de Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. Circulation 2004;110:1308-1312.
462. Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, Laks MM. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. Chest 1980;77:525-530.
463. Rothman A, Jonas M, Castel D, Tzafriri AR, Traxler H, Shav D, et al. Pulmonary artery denervation using catheter-based ultrasonic energy. EuroIntervention 2019;15:722-730.
464. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). J Am Coll Cardiol 2013;62:1092-1100.
465. Rothman AMK, Vachiery JL, Howard LS, Mikhail GW, Lang IM, Jonas M, et al. Intravascular ultrasound pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension (TROPHY1): multicenter, early feasibility study. JACC Cardiovasc Interv 2020;13:989-999.
466. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, Jais X, Sitbon O, Price LC, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2010;35:1286-1293.
467. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2011;38:359-367.
468. Hoeper MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53:1801906.
469. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, et al. Mechanical circulatory support devices for acute right ventricular failure. Circulation 2017;136:314-326.
470. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2018;137:e578-e622.
471. Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, Gall H, Ghofrani HA, Fuge J, et al. Refined risk stratification in pulmonary arterial hypertension and timing of lung transplantation. Eur Respir J 2022. doi:10.1183/13993003.03087-2021. Epub ahead of print.
472. Moser B, Jaksch P, Taghavi S, Murakozy G, Lang G, Hager H, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. Eur J Cardiothorac Surg 2018;53:178-185.
473. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. J Heart Lung Transplant 2012;31:1073-1086.
474. Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. J Heart Lung Transplant 2016;35:433-439.
475. Savale L, Le Pavec J, Mercier O, Mussot S, Jais X, Fabre D, et al. Impact of highpriority allocation on lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg 2017;104:404-411.
476. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2015; Focus Theme: Early Graft Failure. J Heart Lung Transplant 2015;34:1264-1277.
477. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J 2021;42:373-498.
478. Wanamaker B, Cascino T, McLaughlin V, Oral H, Latchamsetty R, Siontis KC. Atrial arrhythmias in pulmonary hypertension: pathogenesis, prognosis and management. Arrhythm Electrophysiol Rev 2018;7:43-48.
479. Andersen MO, Diederichsen SZ, Svendsen JH, Carlsen J. Assessment of cardiac arrhythmias using long-term continuous monitoring in patients with pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2021;334:110-115.
480. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2013;167:2300-2305.
481. Wen L, Sun ML, An P, Jiang X, Sun K, Zheng L, et al. Frequency of supraventricular arrhythmias in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol 2014;114:1420-1425.
482. Luesebrink U, Fischer D, Gezgin F, Duncker D, Koenig T, Oswald H, et al. Ablation of typical right atrial flutter in patients with pulmonary hypertension. Heart Lung Circ 2012;21:695-699.
483. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, Riley MP, Lin D, Frankel DS, et al. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. Heart Rhythm 2016;13:374-382.
484. Ghigna MR, Guignabert C, Montani D, Girerd B, Jais X, Savale L, et al. BMPR2 mutation status influences bronchial vascular changes in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2016;48:1668-1681.
485. Rasciti E, Sverzellati N, Silva M, Casadei A, Attina D, Palazzini M, et al. Bronchial artery embolization for the treatment of haemoptysis in pulmonary hypertension. Radiol Med 2017;122:257-264.
486. Yang S, Wang J, Kuang T, Gong J, Ma Z, Shen YH, et al. Efficacy and safety of bronchial artery embolization on hemoptysis in chronic thromboem-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

bolic pulmonary hypertension: a pilot prospective cohort study. Crit Care Med 2019;47:e182-e189.
487. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD, Karatasakis GT. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. Respir Care 2013;58:1246-1254.
488. Kreibich M, Siepe M, Kroll J, Hohn R, Grohmann J, Beyersdorf F. Aneurysms of the pulmonary artery. Circulation 2015;131:310-316.
489. Mak SM, Strickland N, Gopalan D. Complications of pulmonary hypertension: a pictorial review. Br J Radiol 2017;90:20160745.
490. Nuche J, Montero Cabezas JM, Alonso Charterina S, Escribano Subias P. Management of incidentally diagnosed pulmonary artery dissection in patients with pulmonary arterial hypertension. Eur J Cardiothorac Surg 2019;56:210-212.
491. Russo V, Zompatori M, Galiè N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. Heart 2012;98:265-266.
492. Zylkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, Burakowska B, Grzegorczyk F, Burakowski J, et al. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 2012;142:1406-1416.
493. Florczyk M, Wieteska M, Kurzyna M, Gosciniak P, Pepke-Zaba J, Biederman A, et al. Acute and chronic dissection of pulmonary artery: new challenges in pulmonary arterial hypertension? Pulm Circ 2018;8:2045893217749114.
494. Velazquez Martin M, Montero Cabezas JM, Huertas S, Nuche J, Albarran A, Delgado JF, et al. Clinical relevance of adding intravascular ultrasound to coronary angiography for the diagnosis of extrinsic left main coronary artery compression by a pulmonary artery aneurysm in pulmonary hypertension. Catheter Cardiovasc Interv 2021;98:691-700.
495. Torres F, Farber H, Ristic A, McLaughlin V, Adams J, Zhang J, et al. Efficacy and safety of ralinepag, a novel oral IP agonist, in PAH patients on mono or dual background therapy: results from a phase 2 randomised, parallel group, placebo-controlled trial. Eur Respir J 2019;54:1901030.
496. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2021;384:1204-1215.
497. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? Chest 2006;130:1657-1663.
498. Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, Wilson DM, Segal JI, Jorden M, et al. Features and outcomes of methamphetamine-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2018;197:788-800.
499. Savale L, Sattler C, Gunther S, Montani D, Chaumais MC, Perrin S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. Eur Respir J 2014;44:1627-1634.
500. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, Jais X, Seferian A, Canuet M, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a populationbased study. Eur Respir J 2017;50:1700217.
501. Cardio-Oncology: Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. Guidelines on cardio-oncology. Eur Heart J 2022. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244.
502. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. J Rheumatol 2010;37:2290-2298.
503. Launay D, Montani D, Hassoun PM, Cottin V, Le Pavec J, Clerson P, et al. Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. PLoS One 2018;13:e0197112.
504. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. Eur Respir Rev 2017;26:170056.
505. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, Clerson P, Rottat L, Launay D, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: results from the French Pulmonary Hypertension Registry. Chest 2018;153:143-151.
506. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tcherakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. Arthritis Rheum 2008;58:521-531.
507. Qian J, Li M, Zhang X, Wang Q, Zhao J, Tian Z, et al. Long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study. Eur Respir J 2019;53:1800081.
508. Sanges S, Yelnik CM, Sitbon O, Benveniste O, Mariampillai K, Phillips-Houlbracq M, et al. Pulmonary arterial hypertension in idiopathic inflammatory myopathies: data from the French pulmonary hypertension registry and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2016;95:e4911.
509. Wang J, Li M, Wang Q, Zhang X, Qian J, Zhao J, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjogren's syndrome: a multicentre cohort study from China. Eur Respir J 2020;56:1902157.
510. Montani D, Henry J, O'Connell C, Jais X, Cottin V, Launay D, et al. Association between rheumatoid arthritis and pulmonary hypertension: data from the French Pulmonary Hypertension Registry. Respiration 2018;95:244-250.
511. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1023-1030.
512. Humbert M, Khaltaev N, Bousquet J, Souza R. Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem. Chest 2007;132:365-367.
513. Gunther S, Jais X, Maitre S, Berezne A, Dorfmuller P, Seferian A, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. Arthritis Rheum 2012;64:2995-3005.
514. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, Kolb TM, Damico RL, Mathai SC, et al. Right ventricular myofilament functional differences in humans with systemic sclerosis-associated versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2018;137:2360-2370.
515. Chauvelot L, Gamondes D, Berthiller J, Nieves A, Renard S, Catella-Chatron J, et al. Hemodynamic response to treatment and outcomes in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease versus pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: data from a study identifying prognostic factors in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. Arthritis Rheum 2021;73:295-304.
516. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Ann Rheum Dis 2013;72:1940-1946.
517. Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, Billings C, Charalampopoulos A, Elliot CA, et al. Idiopathic and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a comparison of demographic, hemodynamic, and MRI characteristics and outcomes. Chest 2017;152:92-102.
518. Pan J, Lei L, Zhao C. Comparison between the efficacy of combination therapy and monotherapy in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Rheumatol 2018;36:1095-1102.
519. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. Chest 2006;130:182-189.
520. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He JG, Riemekasten G, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. Ann Rheum Dis 2017;76:422-426.
521. 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;123:344-350.
522. Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B, Paolino S, Sulli A, Smith V, et al. Effects of longterm treatment with bosentan and iloprost on nailfold absolute capillary number, fingertip blood perfusion, and clinical status in systemic sclerosis. J Rheumatol 2016;43:2033-2041.
523. Pradere P, Tudorache I, Magnusson J, Savale L, Brugiere O, Douvry B, et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. J Heart Lung Transplant 2018;37:903-911.
524. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2017;50:1602493.
525. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Fauarbarini G, et al. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. Heart 2006;92:1164-1166.
526. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jais X, Yaici A, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. AIDS 2010;24:67-75.
527. Sitbon O. HIV-related pulmonary arterial hypertension: clinical presentation and management. AIDS 2008;22:S55-S62.
528. Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. AIDS (London, England) 2008;22:S35-S40.
529. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, Magnan A, Brenot F, Rain B, et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. Eur Respir J 1998;11:554-559.
530. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. Chest 2000;118:1133-1141.
531. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, Hasse B, Schiffer V, Wagels T, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004;38:1178-1185.
532. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1212-1217.
533. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, Savale L, Jais X, Camara B, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2009;33:92-98.
534. Carlsen J, Kjeldsen K, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. AIDS 2002;16:1568-1569.
535. Schumacher YO, Zdebik A, Huonker M, Kreisel W. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. AIDS 2001;15:1747-1748.
536. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, Kleinermans D, Buss N. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. Br J Clin Pharmacol 2000;50:99-107.
537. Garraffo R, Lavrut T, Ferrando S, Durant J, Rouyrre N, MacGregor TR, et al. Effect of tipranavir/ritonavir combination on the pharmacokinetics of tadalafil in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2011;51:1071-1078.
538. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1846-1850.
539. Cea-Calvo L, Escribano Subias P, Tello de Menesses R, Lazaro Salvador

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

M, Gomez Sanchez MA, Delgado Jimenez JF, et al. Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. Rev Esp Cardiol 2003;56:421-425.
540. Ghofrani HA, Friese G, Discher T, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. Eur Respir J 2004;23:321-326.
541. Bigna JJ, Sime PS, Koulla-Shiro S. HIV related pulmonary arterial hypertension: epidemiology in Africa, physiopathology, and role of antiretroviral treatment. AIDS Res Ther 2015;12:36.
542. Ryom L, Cotter A, De Miguel R, Beguelin C, Podlekareva D, Arribas JR, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. HIV Med 2020;21:617-624.
543. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. Chest 2012;141:906-915.
544. Lazaro Salvador M, Quezada Loaiza CA, Rodriguez Padial L, Barbera JA, Lopez-Meseguer M, Lopez-Reyes R, et al. Portopulmonary hypertension: prognosis and management in the current treatment era - results from the REHAP registry. Intern Med J 2021;51:355-365.
545. Savale L, Guimas M, Ebstein N, Fertin M, Jevnikar M, Renard S, et al. Portopulmonary hypertension in the current era of pulmonary hypertension management. J Hepatol 2020;73:130-139.
546. Baiges A, Turon F, Simon-Talero M, Tasayco S, Bueno J, Zekrini K, et al. Congenital extrahepatic portosystemic shunts (Abernethy malformation): an international observational study. Hepatology 2020;71:658-669.
547. Fussner LA, Iyer VN, Cartin-Ceba R, Lin G, Watt KD, Krowka MJ. Intrapulmonary vascular dilatations are common in portopulmonary hypertension and may be associated with decreased survival. Liver Transpl 2015;21:1355-1364.
548. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. Eur Respir J 2005;25:502-508.
549. Olsson KM, Meyer K, Berliner D, Hoeper MM. Development of hepatopulmonary syndrome during combination therapy for portopulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53:1801880.
550. 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;6:443-450.
551. Cartin-Ceba R, Burger C, Swanson K, Vargas H, Aqel B, Keaveny AP, et al. Clinical outcomes after liver transplantation in patients with portopulmonary hypertension. Transplantation 2021;105:2283-2290.
552. Deroo R, Trepo E, Holvoet T, De Pauw M, Geerts A, Verhelst X, et al. Vasomodulators and liver transplantation for portopulmonary hypertension: evidence from a systematic review and meta-analysis. Hepatology 2020;72:1701-1716.
553. Sadd CJ, Osman F, Li Z, Chybowski A, Decker C, Henderson B, et al. Long-term outcomes and survival in moderate-severe portopulmonary hypertension after liver transplant. Transplantation 2021;105:346-353.
554. Savale L, Sattler C, Coilly A, Conti F, Renard S, Francoz C, et al. Long-term outcome in liver transplantation candidates with portopulmonary hypertension. Hepatology 2017;65:1683-1692.
555. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, et al. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. Circulation 2015;132:2118-2125.
556. van Riel AC, Schuuring MJ, van Hessen ID, Zwinderman AH, Cozijnsen L, Reichert CL, et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. Int J Cardiol 2014;174:299-305.
557. Lammers AE, Bauer LJ, Diller GP, Helm PC, Abdul-Khaliq H, Bauer UMM, et al. Pulmonary hypertension after shunt closure in patients with simple congenital heart defects. Int J Cardiol 2020;308:28-32.
558. Ntiloudi D, Zanos S, Gatzoulis MA, Karvounis H, Giannakoulas G. How to evaluate patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther 2019;17:11-18.
559. Dimopoulos K, Condliffe R, Tulloh RMR, Clift P, Alonso-Gonzalez R, Bedair R, et al. Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in congenital heart disease: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2018;72:2778-2788.
560. Kempny A, Dimopoulos K, Fraisse A, Diller GP, Price LC, Rafiq I, et al. Blood viscosity and its relevance to the diagnosis and management of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2019;73:2640-2642.
561. Arvanitaki A, Giannakoulas G, Baumgartner H, Lammers AE. Eisenmenger syndrome: diagnosis, prognosis and clinical management. Heart 2020;106:1638-1645.
562. Diller GP, Korten MA, Bauer UM, Miera O, Tutarel O, Kaemmerer H, et al. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. Eur Heart J 2016;37:1449-1455.
563. Kempny A, Hjortshoj CS, Gu H, Li W, Opotowsky AR, Landzberg MJ, et al. Predictors of death in contemporary adult patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter study. Circulation 2017;135:1432-1440.
564. Arvind B, Relan J, Kothari SS. "Treat and repair" strategy for shunt lesions: a critical review. Pulm Circ 2020;10:2045894020917885.
565. Brida M, Nashat H, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension: closing the gap in congenital heart disease. Curr Opin Pulm Med 2020;26:422-428.
566. van der Feen DE, Bartelds B, de Boer RA, Berger RMF. Assessment of reversibility in pulmonary arterial hypertension and congenital heart disease. Heart 2019;105:276-282.
567. Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Int J Cardiol 2013;168:375-381.
568. Hartopo AB, Anggrahini DW, Nurdiati DS, Emoto N, Dinarti LK. Severe pulmonary hypertension and reduced right ventricle systolic function associated with maternal mortality in pregnant uncorrected congenital heart diseases. Pulm Circ 2019; 9:2045894019884516.
569. Li Q, Dimopoulos K, Liu T, Xu Z, Liu Q, Li Y, et al. Peripartum outcomes in a large population of women with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Eur J Prev Cardiol 2019;26:1067-1076.
570. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2018;39:3165-3241.
571. Blanche C, Alonso-Gonzalez R, Uribarri A, Kempny A, Swan L, Price L, et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2018;267:79-83.
572. Bertoletti L, Mismetti V, Giannakoulas G. Use of anticoagulants in patients with pulmonary hypertension. Hamostaseologie 2020;40:348-355.
573. Freisinger E, Gerss J, Makowski L, Marschall U, Reinecke H, Baumgartner H, et al. Current use and safety of novel oral anticoagulants in adults with congenital heart disease: results of a nationwide analysis including more than 44 000 patients. Eur Heart J 2020;41:4168-4177.
574. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Circulation 2006;114:48-54.
575. Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, Berger RM, Efficace M, Gesang S, et al. Evaluation of macitentan in patients with Eisenmenger syndrome. Circulation 2019;139:51-63.
576. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. Am J Cardiol 2011;107:1381-1385.
577. Nashat H, Kempny A, Harries C, Dormand N, Alonso-Gonzalez R, Price LC, et al. A single-centre, placebo-controlled, double-blind randomised cross-over study of nebulised iloprost in patients with Eisenmenger syndrome: A pilot study. Int J Cardiol 2020;299:131-135.
578. D'Alto M, Constantine A, Balint OH, Romeo E, Argiento P, Ablonczy L, et al. The effects of parenteral prostacyclin therapy as add-on treatment to oral compounds in Eisenmenger syndrome. Eur Respir J 2019;54:1901401.
579. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galiè N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. Eur Heart J 2014;35:716-724.
580. Savale L, Manes A. Pulmonary arterial hypertension populations of special interest: portopulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Eur Heart J Suppl 2019;21:K37-K45.
581. Dimopoulos K, Diller GP, Opotowsky AR, D'Alto M, Gu H, Giannakoulas G, et al. Definition and management of segmental pulmonary hypertension. J Am Heart Assoc 2018;7:e008587.
582. Amedro P, Gavotto A, Abassi H, Picot MC, Matecki S, Malekzadeh-Milani S, et al. Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in univentricular congenital heart disease: the SV-INHIBITION study design. ESC Heart Fail 2020;7:747-756.
583. Goldberg DJ, Zak V, Goldstein BH, Schumacher KR, Rhodes J, Penny DJ, et al. Results of the FUEL Trial. Circulation 2020;141:641-651.
584. Ridderbos FS, Hagdorn QAJ, Berger RMF. Pulmonary vasodilator therapy as treatment for patients with a Fontan circulation: the Emperor's new clothes? Pulm Circ 2018;8:2045894018811148.
585. Dimopoulos K, Muthiah K, Alonso-Gonzalez R, Banner NR, Wort SJ, Swan L, et al. Heart or heart-lung transplantation for patients with congenital heart disease in England. Heart 2019;105:596-602.
586. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. Circulation 2009;119:1518-1523.
587. Knafl D, Gerges C, King CH, Humbert M, Bustinduy AL. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review. Eur Respir Rev 2020;29:190089.
588. Fernandes CJC, Piloto B, Castro M, Gavilanes Oleas F, Alves JL Jr, Lopes Prada LF, et al. Survival of patients with schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Eur Respir J 2018;51:1800307.
589. Weatherald J, Dorfmuller P, Perros F, Ghigna MR, Girerd B, Humbert M, et al. Pulmonary capillary haemangiomatosis: a distinct entity? Eur Respir Rev 2020;29:190168.
590. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmuller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. Eur Respir J 2019;53:1801887.
591. Montani D, Girerd B, Jais X, Levy M, Amar D, Savale L, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. Lancet Respir Med 2017;5:125-134.
592. Perez-Olivares C, Segura de la Cal T, Flox-Camacho A, Nuche J, Tenorio J, Martinez Menaca A, et al. The role of cardiopulmonary exercise test in identifying pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J 2021;57:2100115.
593. Bergbaum C, Samaranayake CB, Pitcher A, Weingart E, Semple T, Kokosi M, et al. A case series on the use of steroids and mycophenolate mofetil in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

idiopathic and heritable pulmonary veno-occlusive disease: is there a role for immunosuppression? Eur Respir J 2021;57:2004354.
594. van Loon RL, RoofthooftMT, Hillege HL, ten HarkelAD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. Circulation 2011;124:1755-1764.
595. del Cerro Marin MJ, Sabate Rotes A, Rodriguez Ogando A, Mendoza Soto A, Quero Jimenez M, Gavilan Camacho JL, et al. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:1421-1429.
596. Li L, Jick S, Breitenstein S, Hernandez G, Michel A, Vizcaya D. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population. Pulm Circ 2017;7:126-136.
597. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. Lancet 2012;379:537-546.
598. Abman SH, Mullen MP, Sleeper LA, Austin ED, Rosenzweig EB, Kinsella JP, et al. Characterisation of paediatric pulmonary hypertensive vascular disease from the PPHNet Registry. Eur Respir J 2021;59:2003337.
599. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. Eur Respir J 2019;53:1801916.
600. Haarman MG, Kerstjens-Frederikse WS, Vissia-Kazemier TR, Breeman KTN, Timens W, Vos YJ, et al. The genetic epidemiology of pediatric pulmonary arterial hypertension. J Pediatr 2020;225:65-73.e65.
601. Levy M, Eyries M, Szezepanski I, Ladouceur M, Nadaud S, Bonnet D, et al. Genetic analyses in a cohort of children with pulmonary hypertension. Eur Respir J 2016;48:1118-1126.
602. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary hypertension and vascular abnormalities in bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 2015;42:839-855.
603. van Loon RL, Roofthooft MT, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Strengers JL, Blom NA, et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. J Pediatr 2009;155:176-182.e171.
604. Arjaans S, Zwart EAH, Ploegstra MJ, Bos AF, Kooi EMW, Hillege HL, et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Paediatr Perinatal Epidemiol 2018;32:258-267.
604a. Haarman MG, Do JM, Ploegstra MJ, Roofthooft MTR, Vissia-Kazemier TR, Hillege HL, et al. The clinical value of proposed risk stratification tools in pediatric pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:1312-1315.
605. Beghetti M, Schulze-Neick I, Berger RM, Ivy DD, Bonnet D, Weintraub RG, et al. Haemodynamic characterisation and heart catheterisation complications in children with pulmonary hypertension: insights from the Global TOPP Registry (tracking outcomes and practice in paediatric pulmonary hypertension). Int J Cardiol 2016;203:325-330.
606. Ploegstra MJ, Zijlstra WMH, Douwes JM, Hillege HL, Berger RMF. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2015;184:198-207.
607. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarie JC, Brand M, Rosenberg D, Barst RJ. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. Am J Cardiol 2010;106:1332-1338.
608. Zijlstra WMH, Douwes JM, Rosenzweig EB, Schokker S, Krishnan U, Roofthooft MTR, et al. Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies. J Am Coll Cardiol 2014;63:2159-2169.
609. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthooft MT, Zijlstra WM, Hillege HL, Berger RM. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2014;44:1616-1626.
610. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clin Perinatol 2021;48:595-618.
611. Arjaans S, Haarman MG, Roofthooft MTR, Fries MWF, Kooi EMW, Bos AF, et al. Fate of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia beyond 36 weeks postmenstrual age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2021;106:45-50.
612. Goss KN, Beshish AG, Barton GP, Haraldsdottir K, Levin TS, Tetri LH, et al. Early pulmonary vascular disease in young adults born preterm. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:1549-1558.
613. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension. Circulation 2014;129:1914-1923.
614. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. Circulation 2012;125:324-334.
615. Ivy D, Bonnet D, Berger R, Meyer G, Baygani S, Li B. Efficacy and safety of tadalafil in a pediatric population with pulmonary arterial hypertension: phase 3 randomized, double-blind placebo-controlled study. Pulm Circ 2021;11:20458940211024955.
616. Small D, Ferguson-Sells L, Dahdah N, Bonnet D, Landry J, Li B. Pharmacokinetics and safety of tadalafil in a paediatric population with pulmonary arterial hypertension: a multiple ascending-dose study. Br J Clin Pharmacol 2019;85:2302-2309.
617. Barst RJ, Ivy D, Dingemanse J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Clin Pharmacol Ther 2003;73:372-382.
618. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. Br J Clin Pharmacol 2009;68:948-955.
619. Berger RM, Haworth SG, Bonnet D, Dulac Y, Fraisse A, Galiè N, et al. FUTURE-2: results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the pediatric FormUlation of bosenTan in pUlmonary arterial hypeRtEnsion. Int J Cardiol 2016;202:52-58.
620. Berger RMF, Gehin M, Beghetti M, Ivy D, Kusic-Pajic A, Cornelisse P, et al. A bosentan pharmacokinetic study to investigate dosing regimens in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension: FUTURE-3. Br J Clin Pharmacol 2017;83:1734-1744.
621. Ivy D, Beghetti M, Juaneda-Simian E, Miller D, Lukas M, Ioannou C, et al. A randomized study of safety and efficacy of two doses of ambrisentan to treat pulmonary arterial hypertension in pediatric patients aged 8 years up to 18 years. J Pediatr 2020;5:100055.
622. Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W, Brady D, Calderbank M, Ivy DD. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. Pediatr Pulmonol 2013;48:27-34.
623. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. Circulation 1999;99:1197-1208.
624. Hopper RK, Wang Y, DeMatteo V, Santo A, Kawut SM, Elci OU, et al. Right ventricular function mirrors clinical improvement with use of prostacyclin analogues in pediatric pulmonary hypertension. Pulm Circ 2018;8:2045894018759247.
625. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. Heart 2007;93:739-743.
626. Douwes JM, Zijlstra WM, Rosenzweig EB, Ploegstra MJ, Krishnan US, Haarman MG, et al. Parenteral prostanoids in pediatric pulmonary arterial hypertension: start early, dose high, combine. Ann Am Thorac Soc 2022;19:227-237.
627. Tella JB, Kulik TJ, McSweeney JE, Sleeper LA, Lu M, Mullen MP. Prostanoids in pediatric pulmonary hypertension: clinical response, time-to-effect, and dose-response. Pulm Circ 2020;10:2045894020944858.
628. Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, Austin ED, Mullen MP, Hopper RK, et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 2017;188:24-34.e21.
629. Vayalthrikkovil S, Vorhies E, Stritzke A, Bashir RA, Mohammad K, Kamaluddeen M, et al. Prospective study of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 2019;54:171-178.
630. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 2017;181:12-28.e11.
631. Bermejo J, Gonzalez-Mansilla A, Mombiela T, Fernandez AI, Martinez-Legazpi P, Yotti R, et al. Persistent pulmonary hypertension in corrected valvular heart disease: hemodynamic insights and long-term survival. J Am Heart Assoc 2021;10:e019949.
632. Caravita S, Dewachter C, Soranna D, D'Araujo SC, Khaldi A, Zambon A, et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. Eur Respir J 2018;51:1702427.
633. Crawford TC, Leary PJ, Fraser CD III, Suarez-Pierre A, Magruder JT, Baumgartner WA, et al. Impact of the new pulmonary hypertension definition on heart transplant outcomes: expanding the hemodynamic risk profile. Chest 2020;157:151-161.
634. O'Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, Rat-Wirtzler J, Stortecky S, Heg D, et al. Effect of pulmonary hypertension hemodynamic presentation on clinical outcomes in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights from the new proposed pulmonary hypertension classification. Circ Cardiovasc Interv 2015;8:e002358.
635. Vanderpool RR, Saul M, Nouraie M, Gladwin MT, Simon MA. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. JAMA Cardiol 2018;3:298-306.
636. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, Schechter D, Reddy PS, Denys BG, et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. Am Heart J 1993;126:896-904.
637. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, Czerny M, Schima H, Huber L, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:689-695.
638. Al-Naamani N, Preston IR, Paulus JK, Hill NS, Roberts KE. Pulmonary arterial capacitance is an important predictor of mortality in heart failure with a preserved ejection fraction. JACC Heart Fail 2015;3:467-474.
639. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. JACC Heart Fail 2013;1:290-299.
640. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. Am J Cardiol 2010;106:284-286.
641. Shah AM, Shah SJ, Anand IS, Sweitzer NK, O'Meara E, Heitner JF, et al. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. Circ Heart Fail 2014;7:104-115.
642. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

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;37:183-188.
643. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, De Marco T, Cappola TP, Felker GM, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. JACC Heart Fail 2015;3:9-16.
644. Naeije R, Gerges M, Vachiery JL, Caravita S, Gerges C, Lang IM. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure. Circ Heart Fail 2017;10: e004082.
645. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. J Am Coll Cardiol 2017;69:1718-1734.
646. Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, DeSimone JP, Leavitt BJ, Helm RE, et al. Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. Am J Cardiol 2013;112:1635-1640.
647. Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, Bailey MS, Hill LL, Damiano RJ Jr. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141:1424-1430.
648. Lucon A, Oger E, Bedossa M, Boulmier D, Verhoye JP, Eltchaninoff H, et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: study from the FRANCE 2 Registry. Circ Cardiovasc Interv 2014;7:240-247.
649. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichini F, D'Aloia A, Ferrero V, Cervesato E, et al. Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. Am J Cardiol 2000;85:204-208.
650. Zuern CS, Eick C, Rizas K, Stoleriu C, Woernle B, Wildhirt S, et al. Prognostic value of mild-to-moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. Clin Res Cardiol 2012;101:81-88.
651. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. Eur J Cardiothorac Surg 1999;15:816-822; discussion 822-813.
652. Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. Lancet 2009;374:1271-1283.
653. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KM, Dulguerov F, Alexandrescu C. Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. J Am Coll Cardiol 2015;65:2331-2336.
654. Muraru D, Parati G, Badano L. The importance and the challenges of predicting the progression of functional tricuspid regurgitation. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13:1652-1654.
655. Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP, Fetterly K, et al. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail 2015;8:542-550.
656. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, Girgis RE, Russell SD, Thiemann DR, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. Circulation 2012;125:289-297.
657. Bosch L, Lam CSP, Gong L, Chan SP, Sim D, Yeo D, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail 2017;19:1664-1671.
658. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Eur Heart J 2019;40:689-697.
659. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Pavelescu A, Melot C, D'Andrea A, et al. Echocardiographic prediction of pre- versus postcapillary pulmonary hypertension. J Am Soc Echocardiogr 2015;28:108-115.
660. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Pavelescu A, D'Andrea A, Di Marco GM, et al. A simple echocardiographic score for the diagnosis of pulmonary vascular disease in heart failure. J Cardiovasc Med 2017;18:237-243.
661. Hoeper MM, Lam CSP, Vachiery JL, Bauersachs J, Gerges C, Lang IM, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research. Eur Heart J 2017;38:2869-2873.
662. Churchill TW, Li SX, Curreri L, Zern EK, Lau ES, Liu EE, et al. Evaluation of 2 existing diagnostic scores for heart failure with preserved ejection fraction against a comprehensively phenotyped cohort. Circulation 2021;143:289-291.
663. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidencebased approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2018;138:861-870.
664. Andersen MJ, Ersboll M, Bro-Jeppesen J, Gustafsson F, Hassager C, Kober L, et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. Circ Heart Fail 2012;5:444-451.
665. Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. Circ Heart Fail 2015;8:41-48.
666. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail 2010;3:588-595.
667. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. Circulation 2013;127:55-62.
668. Ho JE, Zern EK, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, Eisman AS, et al. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. Circulation 2019;140:353-365.
669. Baratto C, Caravita S, Soranna D, Faini A, Dewachter C, Zambon A, et al. Current limitations of invasive exercise hemodynamics for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail 2021;14:e007555.
670. Fox BD, Shimony A, Langleben D, Hirsch A, Rudski L, Schlesinger R, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. Eur Respir J 2013;42:1083-1091.
671. Lewis GD, Bossone E, Naeije R, Grunig E, Saggar R, Lancellotti P, et al. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. Circulation 2013;128:1470-1479.
672. Maor E, Grossman Y, Balmor RG, Segel M, Fefer P, Ben-Zekry S, et al. Exercise haemodynamics may unmask the diagnosis of diastolic dysfunction among patients with pulmonary hypertension. Eur J Heart Fail 2015;17:151-158.
673. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, Brittain EL, Zhao DX, Piana RN, et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. Circ Heart Fail 2014;7:116-122.
674. Borlaug BA. Invasive assessment of pulmonary hypertension: time for a more fluid approach? Circ Heart Fail 2014;7:2-4.
675. Selim AM, Wadhwani L, Burdorf A, Raichlin E, Lowes B, Zolty R. Left ventricular assist devices in pulmonary hypertension group 2 with significantly elevated pulmonary vascular resistance: a bridge to cure. Heart Lung Circ 2019;28:946-952.
676. Al-Kindi SG, Farhoud M, Zacharias M, Ginwalla MB, ElAmm CA, Benatti RD, et al. Left ventricular assist devices or inotropes for decreasing pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension listed for heart transplantation. J Card Fail 2017;23:209-215.
677. Imamura T, Chung B, Nguyen A, Rodgers D, Sayer G, Adatya S, et al. Decoupling between diastolic pulmonary artery pressure and pulmonary capillary wedge pressure as a prognostic factor after continuous flow ventricular assist device implantation. Circ Heart Fail 2017;10:e003882.
678. Kaluski E, Cotter G, Leitman M, Milo-Cotter O, Krakover R, Kobrin I, et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension-a multi-center randomized study. Cardiology 2008;109:273-280.
679. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. Circulation 2007;116:1555-1562.
680. Dumitrescu D, Seck C, Mohle L, Erdmann E, Rosenkranz S. Therapeutic potential of sildenafil in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2012;154:205-206.
681. Wu X, Yang T, Zhou Q, Li S, Huang L. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. Eur J Heart Fail 2014;16:444-453.
682. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med 2021;385:1451-1461.
683. Koller B, Steringer-Mascherbauer R, Ebner CH, Weber T, Ammer M, Eichinger J, et al. Pilot study of endothelin receptor blockade in heart failure with diastolic dysfunction and pulmonary hypertension (BADDHY-trial). Heart Lung Circ 2017;26:433-441.
684. Vachiery JL, Delcroix M, Al-Hiti H, Efficace M, Hutyra M, Lack G, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. Eur Respir J 2018;51:1701886.
685. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. Eur Heart J 2015;36:2565-2573.
686. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. Circulation 2011;124:164-174.
687. Kramer T, Dumitrescu D, Gerhardt F, Orlova K, Ten Freyhaus H, Hellmich M, et al. Therapeutic potential of phosphodiesterase type 5 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction and combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2019;283:152-158.
688. Obokata M, Reddy YNV, Shah SJ, Kaye DM, Gustafsson F, Hasenfubeta G, et al. Effects of interatrial shunt on pulmonary vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2019;74:2539-2550.
689. Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, Cutlip DE, Debonnaire P, Fail PS, et al. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. Lancet 2022;399:1130-1140.
690. Borlaug BA, Blair J, Bergmann MW, Bugger H, Burkhoff D, Bruch L, et al. Latent pulmonary vascular disease may alter the response to therapeutic atrial shunt device in heart failure. Circulation 2022;145:1592-1604.
691. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB, et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. Lancet 2016;387:453-461.
692. Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Asselbergs FW, Brachmann J, Brett ME, et al. Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: the CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). Eur J Heart Fail 2020;22:1891-1901.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

693. Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT, Bourge RC, Raval N, Rathman LD, et al. Lower rates of heart failure and all-cause hospitalizations during pulmonary artery pressure-guided therapy for ambulatory heart failure: one-year outcomes from the CardioMEMS Post-Approval Study. Circ Heart Fail 2020;13:e006863.
694. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, Bhatt K, Ducharme A, Horstmanshof D, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. Lancet 2021;398:991-1001.
695. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, Jermyn R, Shavelle DM, Tang F, et al. Empagliflozin effects on pulmonary artery pressure in patients with heart failure: results from the EMBRACE-HF trial. Circulation 2021;143:1673-1686.
696. Tran JS, Havakuk O, McLeod JM, Hwang J, Kwong HY, Shavelle D, et al. Acute pulmonary pressure change after transition to sacubitril/valsartan in patients with heart failure reduced ejection fraction. ESC Heart Fail 2021;8:1706-1710.
697. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail 2019;21:337-341.
698. Wachter R, Fonseca AF, Balas B, Kap E, Engelhard J, Schlienger R, et al. Real-world treatment patterns of sacubitril/valsartan: a longitudinal cohort study in Germany. Eur J Heart Fail 2019;21:588-597.
699. Gaemperli O, Moccetti M, Surder D, Biaggi P, Hurlimann D, Kretschmar O, et al. Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes. Heart 2012;98:126-132.
700. Tigges E, Blankenberg S, von Bardeleben RS, Zurn C, Bekeredjian R, Ouarrak T, et al. Implication of pulmonary hypertension in patients undergoing MitraClip therapy: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. Eur J Heart Fail 2018;20:585-594.
701. Bermejo J, Yotti R, Garcia-Orta R, Sanchez-Fernandez PL, Castano M, Segovia-Cubero J, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. Eur Heart J 2018;39:1255-1264.
702. Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, Konigstein M, Ziv-Baran T, Richert E, et al. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2020;21:157-165.
703. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, Michelena HI, Letourneau T, Suri RM, et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. JACC Cardiovasc Imaging 2014;7:1185-1194.
704. Lurz P, Orban M, Besler C, Braun D, Schlotter F, Noack T, et al. Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair. Eur Heart J 2020;41:2785-2795.
705. Brener MI, Lurz P, Hausleiter J, Rodes-Cabau J, Fam N, Kodali SK, et al. Right ventricular-pulmonary arterial coupling and afterload reserve in patients undergoing transcatheter tricuspid valve repair. J Am Coll Cardiol 2022;79:448-461.
706. Cao JY, Wales KM, Cordina R, Lau EMT, Celermajer DS. Pulmonary vasodilator therapies are of no benefit in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis. Int J Cardiol 2018;273:213-220.
707. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:219-224.
708. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. Chest 1995;107:1193-1198.
709. Thurnheer R, Ulrich S, Bloch KE. Precapillary pulmonary hypertension and sleepdisordered breathing: is there a link? Respiration 2017;93:65-77.
710. Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. High Alt Med Biol 2005;6:147-157.
711. Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C, Araujo MS, Sobral JB, Heiden GI, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioleiomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. Orphanet J Rare Dis 2017;12:74.
712. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, Douschan P, Foris V, Sassmann T, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. Eur Respir J 2021;58:2100944.
713. Olsson KM, Hoeper MM, Pausch C, Grunig E, Huscher D, Pittrow D, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. Eur Respir J 2021;58:2101483.
714. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:189-194.
715. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2006;129:746-752.
716. Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, Kak A, Pandit LM. Admission for COPD exacerbation is associated with the clinical diagnosis of pulmonary hypertension: results from a Retrospective Longitudinal Study of a Veteran Population. COPD 2017;14:484-489.
717. 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;159:158-164.
718. Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D, Benjamin N, Olsson KM, et al. Pulmonary hypertension in patients with COPD: results from COMPERA. Chest 2021;160:678-689.
719. Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, Lamia B, Montani D, Canuet M, et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective French multicenter cohort. J Heart Lung Transplant 2021;40:1009-1018.
720. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary vascular involvement in COPD - is there a pulmonary vascular phenotype? Am J Respir Crit Care Med 2018;198:1000-1011.
721. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, Mortensen J, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to endstage chronic obstructive pulmonary disease. J Heart Lung Transplant 2012;31:373-380.
722. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. Chest 2005;127:1531-1536.
723. Carlsen J, Hasseriis Andersen K, Boesgaard S, Iversen M, Steinbruchel D, Bogelund Andersen C. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. J Heart Lung Transplant 2013;32:347-354.
724. Bunel V, Guyard A, Dauriat G, Danel C, Montani D, Gauvain C, et al. Pulmonary arterial histologic lesions in patients with COPD with severe pulmonary hypertension. Chest 2019;156:33-44.
725. Kovacs G, Avian A, Douschan P, Foris V, Olschewski A, Olschewski H. Patients with pulmonary arterial hypertension less represented in clinical trials - who are they and how are they? Am J Respir Crit Care Med 2016;193:A3979.
726. Torres-Castro R, Gimeno-Santos E, Vilaro J, Roque-Figuls M, Moises J, Vasconcello-Castillo L, et al. Effect of pulmonary hypertension on exercise tolerance in patients with COPD: a prognostic systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev 2021;30:200321.
727. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggar R, Belperio JA, Ross DJ, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 2008;102:1305-1310.
728. Bax S, Bredy C, Kempny A, Dimopoulos K, Devaraj A, Walsh S, et al. A stepwise composite echocardiographic score predicts severe pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. ERJ Open Res 2018;4:00124-2017.
729. Bax S, Jacob J, Ahmed R, Bredy C, Dimopoulos K, Kempny A, et al. Right ventricular to left ventricular ratio at CT pulmonary angiogram predicts mortality in interstitial lung disease. Chest 2020;157:89-98.
730. Chin M, Johns C, Currie BJ, Weatherley N, Hill C, Elliot C, et al. Pulmonary artery size in interstitial lung disease and pulmonary hypertension: association with interstitial lung disease severity and diagnostic utility. Front Cardiovasc Med 2018;5:53.
731. Kiely DG, Levin D, Hassoun P, Ivy DD, Jone PN, Bwika J, et al. Statement on imaging and pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). Pulm Circ 2019;9:2045894019841990.
732. Johns CS, Rajaram S, Capener DA, Oram C, Elliot C, Condliffe R, et al. Non-invasive methods for estimating mPAP in COPD using cardiovascular magnetic resonance imaging. Eur Radiol 2018;28:1438-1448.
733. Pynnaert C, Lamotte M, Naeije R. Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. Respir Med 2010;104:121-126.
734. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. N Engl J Med 2021;384:325-334.
735. Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R, Olschewski H. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:252-257.
736. Blanco I, Santos S, Gea J, Guell R, Torres F, Gimeno-Santos E, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. Eur Respir J 2013;42:982-992.
737. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:895-900.
738. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:600-607.
739. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. Eur Respir J 2008;32:619-628.
740. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. Ann Intern Med 2013;158:641-649.
741. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2014;2:293-300.
742. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, Brogan F, Jellen P, Thomashow BM, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. COPD 2012;9:268-275.
743. Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, Libertucci D, Oggionni T, Rottoli P, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic ob-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

structive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. J Heart Lung Transplant 2017;36:166-174.
744. King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:75-81.
745. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:92-99.
746. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2010;363:620-628.
747. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2018;379:1722-1731.
748. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, Howard L, Corris PA, Parfitt L, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:208-217.
749. Han MK, Bach DS, Hagan PG, Yow E, Flaherty KR, Toews GB, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and rightsided ventricular dysfunction. Chest 2013;143:1699-1708.
750. Raghu G, Nathan SD, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. Eur Respir J 2015;46:1370-1377.
751. Nathan SD, Tapson VF, Elwing J, Rischard F, Mehta J, Shapiro S, et al. Efficacy of inhaled treprostinil on multiple disease progression events in patients with pulmonary hypertension due to parenchymal lung disease in the INCREASE trial. Am J Respir Crit Care Med 2022;205:198-207.
752. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen pulmonary hypertension registry: survival in pulmonary hypertension subgroups. J Heart Lung Transplant 2017;36:957-967.
753. Hoeper MM, Behr J, Held M, Grunig E, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. PLoS One 2015;10:e0141911.
754. Klok FA, Delcroix M, Bogaard HJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2018;16:1040-1051.
755. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuss G, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2016;14:121-128.
756. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009;33:325-331.
757. Narechania S, Renapurkar R, Heresi GA. Mimickers of chronic thromboembolic pulmonary hypertension on imaging tests: a review. Pulm Circ 2020;10:2045894019882620.
758. Xi XY, Gao W, Gong JN, Guo XJ, Wu JY, Yang YH, et al. Value of (18) F-FDG PET/ CT in differentiating malignancy of pulmonary artery from pulmonary thromboembolism: a cohort study and literature review. Int J Cardiovasc Imaging 2019;35:1395-1403.
759. Lasch F, Karch A, Koch A, Derlin T, Voskrebenzev A, Alsady TM, et al. Comparison of MRI and VQ-SPECT as a screening test for patients with suspected CTEPH: CHANGE-MRI study design and rationale. Front Cardiovasc Med 2020;7:51.
760. Nagel C, Prange F, Guth S, Herb J, Ehlken N, Fischer C, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. PLoS One 2012;7:e41603.
761. Nagel C, Nasereddin M, Benjamin N, Egenlauf B, Harutyunova S, Eichstaedt CA, et al. Supervised exercise training in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension as early follow-up treatment after pulmonary endarterectomy: a prospective cohort study. Respiration 2020;99:577-588.
762. Bunclark K, Newnham M, Chiu YD, Ruggiero A, Villar SS, Cannon JE, et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thromb Haemost 2020;18:114-122.
763. Humbert MS, Simonneau G, Pittrow D, Delcroix M, Pepke-Zaba J, Langleben D, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 2022;41:716-721.
764. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomo A, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. Ann Intern Med 2019;171:685-694.
765. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood 2018;132:1365-1371.
766. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, Niznansky M, Omara M, Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: a meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 2018;156:1275-1287.
767. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. Ann Thorac Surg 2012;94:97-103; discussion 103.
768. Lankeit M, Krieg V, Hobohm L, Kolmel S, Liebetrau C, Konstantinides S, et al. Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 2018;37:250-258.
769. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. Circulation 2016;133:859-871.
770. Newnham M, Bunclark K, Abraham N, Ali S, Amaral-Almeida L, Cannon JE, et al. CAMPHOR score: patient-reported outcomes are improved by pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2020;56:1902096.
771. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. Lancet 2011;378:1379-1387.
772. D'Armini AM, Morsolini M, Mattiucci G, Grazioli V, Pin M, Valentini A, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148:1005-1011.
773. Quadery SR, Swift AJ, Billings CG, Thompson AAR, Elliot CA, Hurdman J, et al. The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2018;52:1800589.
774. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. Eur Respir J 2014;44:1635-1645.
775. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013;369:319-329.
776. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Campean IA, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2019;7:239-248.
777. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Respir Med 2017;5:785-794.
778. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2008;52:2127-2134.
779. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2007;30:922-927.
780. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, Nakayama K, Fadel E, Hoole SP, et al. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. ERJ Open Res 2021;7:00850-02020.
781. Brenot P, Jais X, Taniguchi Y, Garcia Alonso C, Gerardin B, Mussot S, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53:1802095.
782. Darocha S, Pietura R, Pietrasik A, Norwa J, Dobosiewicz A, Pilka M, et al. Improvement in quality of life and hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. Circ J 2017;81:552-557.
783. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. Eur Respir J 2014;43:1394-1402.
784. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Interv 2012;5:756-762.
785. Kriechbaum SD, Wiedenroth CB, Peters K, Barde MA, Ajnwojner R, Wolter JS, et al. Galectin-3, GDF-15, and sST2 for the assessment of disease severity and therapy response in patients suffering from inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Biomarkers 2020;25:578-586.
786. Kriechbaum SD, Scherwitz L, Wiedenroth CB, Rudolph F, Wolter JS, Haas M, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and copeptin as indicators of disease severity and therapy response in CTEPH. ERJ Open Res 2020;6:00356-02020.
787. Lang I, Meyer BC, Ogo T, Matsubara H, Kurzyna M, Ghofrani HA, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2017;26:160119.
788. Mahmud E, Behnamfar O, Ang L, Patel MP, Poch D, Kim NH. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Interv Cardiol Clin 2018;7:103-117.
789. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Interv 2012;5:748-755.
790. Ogawa A, Matsubara H. After the dawn-balloon pulmonary angioplasty for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ J 2018;82:1222-1230.
791. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, Breithecker A, Fuge J, Krombach GA, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. Eur Respir J 2017;49:1602409.
792. Roller FC, Kriechbaum S, Breithecker A, Liebetrau C, Haas M, Schneider C, et al. Correlation of native T1 mapping with right ventricular function and pulmonary haemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

nary hypertension before and after balloon pulmonary angioplasty. Eur Radiol 2019;29:1565-1573.
793. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ J 2012;76:485-488.
794. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2017;10:e004029.
795. Inami T, Kataoka M, Yanagisawa R, Ishiguro H, Shimura N, Fukuda K, et al. Long-term outcomes after percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 2016;134:2030-2032.
796. Ejiri K, Ogawa A, Fujii S, Ito H, Matsubara H. Vascular injury is a major cause of lung injury after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Interv 2018;11:e005884.
797. Shimokawahara H, Ogawa A, Mizoguchi H, Yagi H, Ikemiyagi H, Matsubara H. Vessel stretching is a cause of lumen enlargement immediately after balloon pulmonary angioplasty: intravascular ultrasound analysis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Interv 2018;11:e006010.
798. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. Lancet Respir Med 2022. doi:10.1016/S2213-2600(22)00214-4.
799. Wiedenroth CB, Olsson KM, Guth S, Breithecker A, Haas M, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease. Pulm Circ 2018;8:2045893217753122.
800. Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, Edemskiy A, Ponomarev D, Shabanov V, et al. Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. J Am Coll Cardiol 2020;76:916-926.
801. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2004;23:595-600.
802. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest 2003;123:338-343.
803. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;139:85-91.
804. Araszkiewicz A, Darocha S, Pietrasik A, Pietura R, Jankiewicz S, Banaszkiewicz M, et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. Int J Cardiol 2019;278:232-237.
805. Shimura N, Kataoka M, Inami T, Yanagisawa R, Ishiguro H, Kawakami T, et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. Int J Cardiol 2015;183:138-142.
806. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results From the UK National Cohort. Circulation 2016;133:1761-1771.
807. Wiedenroth CB, Liebetrau C, Breithecker A, Guth S, Lautze HJ, Ortmann E, et al. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 2016;35:591-596.
808. Delcroix M, Staehler G, Gall H, Grunig E, Held M, Halank M, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. Eur Respir J 2018;52:1800248.
809. Benza RL, Farber HW, Frost A, Grunig E, Hoeper MM, Busse D, et al. REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat. J Heart Lung Transplant 2018;37:836-843.
810. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141:702-710.
811. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Heart 2013;99:1415-1420.
812. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, Breithecker A, Haas M, Kriechbaum S, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pulm Circ 2018;8:2045894018783996.
813. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. JAMA 2012;307:1254-1256.
814. Savale L, Habibi A, Lionnet F, Maitre B, Cottin V, Jais X, et al. Clinical phenotypes and outcomes of precapillary pulmonary hypertension of sickle cell disease. Eur Respir J 2019;54:1900585.
815. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, Hassell KL, Kato GJ, Gordeuk VR, et al. Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. Blood 2011;118:855-864.
816. Turpin M, Chantalat-Auger C, Parent F, Driss F, Lionnet F, Habibi A, et al. Chronic blood exchange transfusions in the management of pre-capillary pulmonary hypertension complicating sickle cell disease. Eur Respir J 2018;52:1800272.
817. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. N Engl J Med 2004;350:886-895.
818. Derchi G, Galanello R, Bina P, Cappellini MD, Piga A, Lai ME, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of beta-thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. Circulation 2014;129:338-345.
819. Jais X, Ioos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thorax 2005;60:1031-1034.
820. Adir Y, Humbert M. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. Eur Respir J 2010;35:1396-1406.
821. Takanashi S, Akiyama M, Suzuki K, Otomo K, Takeuchi T. IgG4-related fibrosing mediastinitis diagnosed with computed tomography-guided percutaneous needle biopsy: two case reports and a review of the literature. Medicine 2018;97:e10935.
822. Montani D, Achouh L, Marcelin AG, Viard JP, Hermine O, Canioni D, et al. Reversibility of pulmonary arterial hypertension in HIV/HHV8-associated Castleman's disease. Eur Respir J 2005;26:969-972.
823. Jouve P, Humbert M, Chauveheid MP, Jais X, Papo T. POEMS syndrome-related pulmonary hypertension is steroid-responsive. Respir Med 2007;101:353-355.
824. Savale L, Huitema M, Shlobin O, Kouranos V, Nathan SD, Nunes H, et al. WASOG statement on the diagnosis and management of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2022;31:210165.
825. Bandyopadhyay D, Humbert M. An update on sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. Curr Opin Pulm Med 2020;26:582-590.
826. Baughman RP, Shlobin OA, Gupta R, Engel PJ, Stewart JI, Lower EE, et al. Riociguat for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results of a 1-year doubleblind, placebo-controlled trial. Chest 2022;161:448-457.
827. Le Pavec J, Lorillon G, Jais X, Tcherakian C, Feuillet S, Dorfmuller P, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. Chest 2012;142:1150-1157.
828. Jutant EM, Jais X, Girerd B, Savale L, Ghigna MR, Perros F, et al. Phenotype and outcomes of pulmonary hypertension associated with neurofibromatosis type 1. Am J Respir Crit Care Med 2020;202:843-852.
829. Oliveros, E, Vaidya, A. Metabolic disorders of pulmonary hypertension. Adv Pulm Hypertens 2021;20:35-39.
830. Humbert M, Labrune P, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. Eur J Pediatr 2002;161:S93-S96.
831. Kawar B, Ellam T, Jackson C, Kiely DG. Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications. Am J Nephrol 2013;37:281-290.
832. Edmonston DL, Parikh KS, Rajagopal S, Shaw LK, Abraham D, Grabner A, et al. Pulmonary hypertension subtypes and mortality in CKD. Am J Kidney Dis 2020;75:713-724.
833. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, Gerhardt T, Grohe C, Nickenig G, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. PLoS One 2012;7:e35310.
834. Price LC, Seckl MJ, Dorfmuller P, Wort SJ. Tumoral pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2019;28:180065.
835. Seferian A, Steriade A, Jais X, Planche O, Savale L, Parent F, et al. Pulmonary hypertension complicating fibrosing mediastinitis. Medicine 2015;94:e1800.
836. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, Padilla M, Gibson KF, Lower EE, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. Chest 2014;145:810-817.
837. Humbert MG, Galié N, Meszaros G. Competency requirements for ERN-lung PH centres. https://ern-lung.eu/inhalt/wp-content/uploads/2020/10/PH-MCC.pdf. (24 June 2022, date last accessed 22 July 2022).
838. Doyle-Cox C, Nicholson G, Stewart T, Gin-Sing W. Current organization of specialist pulmonary hypertension clinics: results of an international survey. Pulm Circ 2019;9:2045894019855611.
839. Saunders H, Helgeson SA, Abdelrahim A, Rottman-Pietrzak K, Reams V, Zeiger TK, et al. Comparing diagnosis and treatment of pulmonary hypertension patients at a pulmonary hypertension center versus community centers. Diseases 2022;10:5.
840. European Reference Network. Clinical Patient Management System (CPMS). https://ern-euro-nmd.eu/clinical-patient-management-system/ (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).
841. ERS. Continuing Professional Development - Pulmonary Vascular Diseases. https:// www.ersnet.org/wp-content/uploads/2021/02/Continuing-professional-developmentPulmonary-Vascular-Diseases.pdf (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).
842. Tanner FC, Brooks N, Fox KF, Goncalves L, Kearney P, Michalis L, et al. ESC core curriculum for the cardiologist. Eur Heart J 2020;41:3605-3692.
843. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2018;20:1505-1535.
844. Google Maps. ERN-LUNG reference centres. https://www.google.com/

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sun, 13 Jul 2025, 07:57:13

maps/d/viewer?mid=1VVJW2YWYN1q6NYMWPdk78nltgTOptt4C&ll=50.878853000000014%2C4.6743529999999955&z=8 (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).
845. Giri PC, Stevens GJ, Merrill-Henry J, Oyoyo U, Balasubramanian VP. Participation in pulmonary hypertension support group improves patient-reported health quality outcomes: a patient and caregiver survey. Pulm Circ 2021;11:20458940211013258.
846. Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, Cameron D, Cataliotti L, Coles CE, et al. The requirements of a specialist breast centre. Breast 2020;51:65-84.
847. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, et al. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2022;8:4-13.
848. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the UK after removal of financial incentives. N Engl J Med 2018;379:948-957.
849. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. N Engl J Med 2019;381:252-263.
850. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. Europace 2021;23:494-495.
851. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet JP, et al. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTE-ACS guideline group. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2021;10:224-233.
852. Aktaa S, Abdin A, Arbelo E, Burri H, Vernooy K, Blomstrom-Lundqvist C, et al. European Society of Cardiology quality indicators for the care and outcomes of cardiac pacing: developed by the Working Group for Cardiac Pacing Quality Indicators in collaboration with the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. Europace 2022;24:165-172.
853. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J 2021;42:3427-3520.
854. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021;42:1289-1367.
855. Batra G, Aktaa S, Wallentin L, Maggioni AP, Wilkinson C, Casadei B, et al. Methodology for the development of international clinical data standards for common cardiovascular conditions: European Unified Registries for Heart Care Evaluation and Randomised Trials (EuroHeart). Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2021. doi:10.1093/ehjqcco/qcab052. Epub ahead of print.