

Condividere percorsi diagnostici e terapeutici nell'ipertensione arteriosa polmonare: una roadmap per il Triveneto

Davide Stolfo¹, Nicoletta Bellini², Edoardo Bonsante³, Giacomo Cavalli⁴, Emma Di Poi⁵, Mauro Driussi⁶, Giulia Famoso⁷, Irene Ferrari⁸, Pietro Geri⁹, Martina Perazzolo Marra⁷, Claudio Picariello¹⁰, Francesca Tedoldi¹¹, Elisa Tinazzi¹², Elisabetta Zanatta^{7, 13}, Daniele Prati⁸

¹SOC Cardiologia, Dipartimento Cardioracico, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine - Italy

²UOC Cardiologia, ULSS 8 Berica, Ospedale San Bortolo, Vicenza - Italy

³UOC Cardiologia, Ospedale Centrale di Bolzano, Bolzano - Italy

⁴UOC Cardiologia, USSL 3, Mestre - Italy

⁵Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina e Scienze Biologiche, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASUFC), Udine - Italy

⁶SOC Cardiologia, Dipartimento Cardioracico, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine - Italy

⁷Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche e Vascolari e di Sanità Pubblica, Ospedale Universitario di Padova, Padova - Italy

⁸Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Verona - Italy

⁹Pneumologia, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e della Salute, Ospedale di Cattinara, Università di Trieste, Trieste - Italy

¹⁰UOC Cardiologia, ULSS 5 Polesana, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo - Italy

¹¹Dipartimento di Cardiologia, Ospedale S. Chiara, Trento - Italy

¹²Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Verona - Italy

¹³Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Ospedale Universitario di Padova, Padova - Italy

Sharing Diagnostic and Therapeutic Pathways in Pulmonary Arterial Hypertension: A Roadmap for the Triveneto Region

Background: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and progressive disease characterized by high mortality and a significant impact on quality of life. Despite therapeutic advances, considerable heterogeneity persists in Italy's diagnostic and therapeutic pathways, leading to delays in diagnosis and disparities in access to care.

Objective: With this work we aim to define a roadmap for a shared diagnostic, therapeutic, and care pathway for PAH in the Triveneto region, aiming to reduce management variability, improve continuity of care, and optimize the use of available resources.

Methods: A multidisciplinary group of cardiologists, pulmonologists, and rheumatologists from Triveneto, along with a representative from the Pulmonary Hypertension Patients' Association, convened in a series of meetings to discuss diagnostic and therapeutic pathways.

Results: Early identification of PAH should be based on the classification of symptomatic patients into three main phenotypes (cardiac, pulmonary, and not better specified), followed by a specific diagnostic process based on updated hemodynamic criteria.

Therapeutic strategies should be defined according to risk stratification, with clear guidelines for comorbidity management and monitoring through quality indicators (Key Performance Indicators) to assess the effectiveness of care pathways.

Conclusions: The proposed roadmap represents a shared model for PAH management in the Triveneto region, promoting a multidisciplinary and integrated approach. Its adoption could enhance care quality, reduce regional disparities, and align with European guidelines, ultimately improving patient prognosis and quality of life.

Keywords: Cardiology, Diagnostic and therapeutic pathway, Pneumology, Pulmonary arterial hypertension (PAH), Quality of life

Received: March 6, 2025

Accepted: April 30, 2025

Published online: May 19, 2025

Indirizzo per la corrispondenza:

Daniele Prati

email: daniele.prati@aovr.veneto.it

Introduzione

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una patologia cronica rara e progressiva, caratterizzata dal rimodellamento vascolare ostruttivo delle piccole arterie polmonari muscolari, isolato o indotto da trigger. La prevalenza e l'incidenza



stimate nel mondo occidentale sono rispettivamente di circa 50 casi per milione di adulti e di 5-10 casi per milione per anno (1,2). La diagnosi richiede la conferma finale tramite procedura invasiva di cateterismo destro e, per il corretto inquadramento clinico-strumentale del paziente, è necessario un work-up a monte del dato emodinamico, che deve essere condotto con un approccio sistematico, multiparametrico e multidisciplinare. Le Linee Guida europee per la diagnosi e il trattamento dell'IAP, la cui ultima versione è stata pubblicata nel 2022, classificano la patologia sulla base dei processi fisiopatologici, della presentazione clinica, delle caratteristiche emodinamiche e dell'approccio terapeutico farmacologico e non farmacologico (1).

Si stima che in Italia i pazienti con IAP siano circa 3.500 (3). L'IAP è più frequentemente riscontrata nei giovani e nelle donne, ma recentemente vi è una crescente quota di pazienti più anziani, spesso maschi di età ≥ 65 anni. L'accentuata sensibilità alla problematica da parte della comunità medica sta determinando un cambiamento delle caratteristiche dei pazienti con IAP, che sono progressivamente più complessi e con un carico non trascurabile di comorbidità (2). L'IAP è una condizione potenzialmente fatale se non trattata tempestivamente con la terapia adeguata e impatta significativamente sulla qualità di vita (QdV) dei pazienti (4).

I progressi terapeutici degli ultimi anni hanno determinato un miglioramento nell'aspettativa di vita dei pazienti con IAP, con una sopravvivenza a 5 anni che è passata dal 34% nel 1991 a più del 60% nel 2015 (5). Tuttavia, in Italia sono ancora presenti notevoli difficoltà diagnostiche e gestionali, in quanto il trattamento dell'IAP è caratterizzato da una notevole eterogeneità, riflettendo variazioni significative nei percorsi clinici a livello regionale e tra i diversi presidi ospedalieri. Tale variabilità si traduce per i pazienti in un possibile ritardo diagnostico, in disparità di accesso alle cure e in difficoltà a essere correttamente seguiti nel follow-up. Alcune regioni italiane hanno sviluppato dei percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) specifici per la gestione dell'IAP (6-8). In Triveneto sono presenti diversi centri per la presa in carico e la gestione dei pazienti con IAP, ma non è attualmente presente un percorso definito e condiviso, che descriva la sequenza degli accertamenti per l'intercettazione e la diagnosi della patologia e la gestione terapeutica in base alle specifiche caratteristiche del paziente, includendo anche indicatori di qualità (IQ). La definizione e il raggiungimento di tali indicatori consentirebbero di confrontare i risultati della pratica clinica con misure standardizzate, permettendo di identificare aree di intervento e di miglioramento (9). Un percorso condiviso per la gestione del paziente con IAP deve anche prevedere l'inclusione di modalità per la valutazione del tipo e della qualità dell'assistenza al paziente, attraverso la verifica della QdV e del livello di soddisfazione dello stesso.

Sulla base di queste necessità un gruppo di specialisti cardiologi, pneumologi e reumatologi del Triveneto, con il supporto dell'Associazione Malati Ipertensione Polmonare (AMIP), si è riunito in una serie di incontri per proporre una flow-chart che includa sia il percorso diagnostico che quello terapeutico del paziente con IAP. Gli obiettivi finali del percorso standardizzato sono quelli di ridurre la variabilità

diagnostica e terapeutica e di fornire chiari riferimenti di strutture e di figure professionali per poter assicurare continuità e omogeneità delle cure ottimizzando le risorse a disposizione. Questa roadmap potrà essere un punto di riferimento per la gestione dei pazienti e per la condivisione di PDTA regionali.

Metodi

La stesura delle flow-chart per la diagnosi e il trattamento dell'IAP è stata il risultato di un confronto strutturato in 4 incontri del gruppo di lavoro del Triveneto. Il consenso è stato raggiunto attraverso discussioni iterative tra i partecipanti. I partecipanti al progetto sono esperti nella gestione dell'IAP, specialisti nelle discipline di cardiologia, pneumologia e reumatologia e attivi nei principali centri del Triveneto, con conoscenza delle strutture del territorio. Nel primo incontro, virtuale, sono stati identificati i principali temi del percorso diagnostico-terapeutico. Durante un secondo meeting, svolto in presenza, il gruppo si è diviso in due tavoli paralleli (diagnostico e terapeutico), con una distribuzione bilanciata delle competenze, per elaborare una prima bozza delle rispettive sezioni. Questa bozza è stata condivisa e discussa nel corso di un terzo meeting virtuale, a cui ha fatto seguito un quarto e ultimo meeting virtuale in cui i contenuti sono stati rivisti e finalizzati. Le eventuali discordanze sono state risolte attraverso l'individuazione di elementi comuni condivisibili da tutti oppure mediante la proposta di opzioni alternative.

Caratteristiche fondamentali per l'identificazione di un percorso standardizzato

Gli aspetti chiave considerati per la definizione del percorso per i pazienti con IAP sono:

- caratteristiche del percorso diagnostico;
- gestione terapeutica e follow-up clinico-strumentale;
- caratteristiche dei "centri dedicati all'IAP", sia per la presa in carico e il follow-up che per l'interazione con i centri del territorio;
- aspetti assistenziali.

Le Linee Guida europee sono state tenute in considerazione come riferimento per tutti i punti identificati, contestualizzandone i contenuti nella realtà dei centri del Triveneto (1).

Percorso diagnostico

I percorsi diagnostici coerenti con le Linee Guida (1) si basano sull'analisi dei sintomi e sul sospetto clinico. Per facilitarne l'applicazione, sono state individuate tre categorie di pazienti sintomatici, in base alle caratteristiche cliniche e al profilo di rischio: i) con fenotipo cardiaco; ii) con fenotipo pneumologico; iii) senza apparente rischio specifico. Per ciascuna categoria è stato disegnato un percorso diagnostico specifico, adattato alle diverse esigenze del paziente (Fig. 1). Il percorso diagnostico prende avvio da sintomi generici, come la dispnea, e ha l'obiettivo di orientare il processo fin dal primo contatto medico, che può avvenire presso il Medico di Medicina Generale (MMG) o, in ambito ospedaliero, con il Medico del Pronto Soccorso.

- i) Fenotipo cardiaco: pazienti con un rischio elevato di patologie cardiovascolari, sia per precedenti eventi cardiovascolari sia per la presenza di fattori di rischio specifici, come ipertensione arteriosa essenziale o diabete mellito di tipo 2. Oltre alla valutazione clinica, è previsto un percorso diagnostico mirato che include l'esecuzione di un elettrocardiogramma e l'analisi dei livelli di peptidi natriuretici (BNP/NT-proBNP), test fondamentali per identificare e monitorare eventuali problematiche cardiache.
- ii) Fenotipo pneumologico: pazienti con fattori di rischio polmonare come storia di fumo o esposizione a polveri.
- iii) Pazienti sintomatici con fenotipo sospetto o non definito: sono inclusi anche i pazienti con una storia di pregressa embolia polmonare. Per quest'ultima categoria, la scelta dei test diagnostici sarà modulata in base alle caratteristiche individuali del paziente, mentre l'eventuale invio a un centro per l'IAP sarà determinato dai risultati degli accertamenti effettuati (Fig. 1).

Per i fenotipi cardiaco e polmonare l'iter diagnostico si conclude nel caso in cui venga identificata un'altra causa prettamente cardiologica o pneumologica che giustifichi la presentazione clinica. Diversamente, è fondamentale considerare l'ipotesi IAP alla base della sintomatologia. Pertanto, il percorso diagnostico successivo, riassunto nella Figura 1, dovrebbe essere avviato, includendo, se necessario, il riferimento del paziente a un centro per l'IAP per una gestione adeguata, soprattutto se l'ecocardiogramma suggerisce un'elevata probabilità di IAP.

Interazione centro IAP e territorio

È essenziale instaurare un canale di comunicazione aperto e collaborativo tra i centri per l'IAP e i centri territoriali, per poter valutare caso per caso eventuali deroghe al protocollo stabilito, in particolare riguardo alla distribuzione delle responsabilità diagnostiche. Per esempio, nei pazienti con una presentazione clinica grave e un forte sospetto di IAP, la decisione per un riferimento precoce al centro per l'IAP per la presa in carico e l'eventuale inizio di una terapia infusiva deve essere sempre concordata direttamente tra le parti coinvolte, garantendo così una gestione tempestiva e appropriata. L'esecuzione dei test diagnostici può essere effettuata presso i centri territoriali, a condizione che possano essere gestiti facilmente in tempi brevi. In alternativa, per esempio per test ad alta specificità come il test genetico, si rende opportuno un riferimento tempestivo al centro, in modo da garantire al più presto la presa in carico. In caso di paziente riferito dopo esecuzione dei test diagnostici, il centro IAP eseguirà una valutazione approfondita, con ripetizione dell'ecocardiogramma, sia per confermare la diagnosi che per raccogliere ulteriori dati utili per il monitoraggio a lungo termine.

Cateterismo cardiaco destro e test di vasoreattività

Il cateterismo destro rappresenta il gold standard per la diagnosi e la classificazione dell'ipertensione polmonare, inclusa l'IAP, e costituisce la fase finale di un iter diagnostico completo, ragionato e supportato da evidenze preliminari. Le più recenti Linee Guida hanno introdotto modifiche

significative nei cut-off emodinamici utilizzati per la diagnosi e la classificazione dell'ipertensione polmonare, abbassando la soglia della pressione arteriosa polmonare media (mPAP) da 25 mmHg a 20 mmHg. Questa revisione ha l'obiettivo di migliorare la sensibilità diagnostica, consentendo un'identificazione più precoce delle condizioni patologiche (Tab. 1) (1). Il cateterismo destro è fondamentale per la diagnosi dell'IAP, richiede una competenza specifica da parte sia del centro che degli operatori coinvolti e deve essere eseguito seguendo protocolli rigorosamente standardizzati. Per garantire accuratezza e sicurezza, è raccomandato che il cateterismo destro venga effettuato esclusivamente in centri specializzati, dotati della competenza necessaria per la gestione completa dell'IAP, dalla diagnosi al trattamento.

TABELLA 1 - Definizioni emodinamiche dell'ipertensione polmonare

Definizione	Caratteristiche emodinamiche
Ipertensione polmonare	mPAP > 20 mmHg
Ipertensione polmonare pre-capillare	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU
Ipertensione polmonare post-capillare isolata	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU
Ipertensione polmonare combinata pre- e post-capillare	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WU
Ipertensione polmonare da esercizio	Pendenza mPAP/CO tra riposo ed esercizio > 3 mmHg/L/min

CO: gittata cardiaca; mPAP: pressione arteriosa polmonare media; PAWP: pulmonary arterial wedge; PVR: resistenza vascolare polmonare; WU: Wood units.

L'esecuzione del test di vasoreattività polmonare mediante ossido nitrico è in linea con le raccomandazioni delle Linee Guida (1). Nei pazienti con diagnosi di connettivopatia e sospetta IAP, il test di vasoreattività non risulta indicato (1).

Tipologie particolari di pazienti asintomatici per cui considerare esami di screening

- I pazienti con sclerosi sistemica presentano una maggiore prevalenza di IAP (10). Si raccomandano pertanto lo screening ecocardiografico sistematico e la spirometria con diffusione del monossido di carbonio (DLCO) a cadenza annuale, con eventuale personalizzazione a cadenza semestrale in casi particolari ad alto rischio.
- I familiari di primo grado dei pazienti con forma ereditaria (evidenza di mutazione genetica causale/verosimilmente causale) di IAP devono essere sottoposti a uno screening sistematico ecocardiografico annuale. Per i familiari dei pazienti con forme idiopatiche senza evidenza di varianti genetiche causali, lo screening sistematico non è



raccomandato. In caso di comparsa di sintomatologia è necessario avviare tempestivamente l'iter diagnostico per escludere una forma di IAP.

- I pazienti con epatopatia in attesa di trapianto di fegato vanno sottoposti a un ecocardiogramma di screening.
- Per i pazienti con HIV non vi sono solide evidenze per raccomandare l'esecuzione di screening periodici, i quali vanno pertanto concordati con le strutture che hanno in carico questi pazienti; in ogni caso gli accertamenti vanno eseguiti rapidamente in caso di sintomi sospetti.

- Per l'esclusione della forma di ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH) nei pazienti con pregressa embolia polmonare (EP) recente, una rivalutazione ecocardiografica mirata a escludere forme di ipertensione polmonare di tipo 4 è raccomandata in caso di persistenza/ricomparsa di dispnea dopo i 3 mesi dopo la diagnosi di EP. Inoltre la rivalutazione ecocardiografica e il dosaggio del BNP/NT-proBNP possono essere utili nei pazienti dimessi dall'evento acuto con segni ecocardiografici di ipertensione polmonare e/o di disfunzione ventricolare destra.

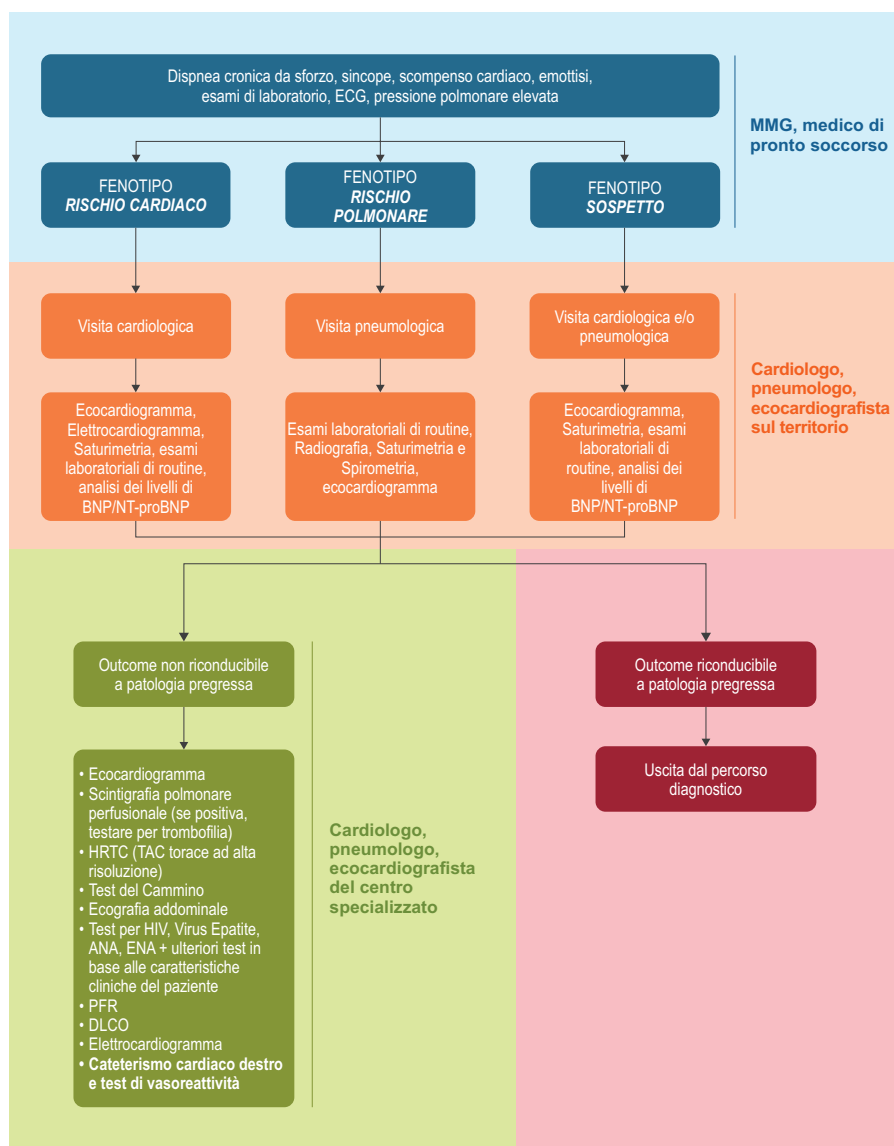


FIGURA 1 - Flow-chart suggerita per l'inserimento in un percorso diagnostico per il paziente con sospetto di ipertensione arteriosa polmonare.

Figure professionali, team multidisciplinare

La gestione dell'IAP richiede un approccio integrato e coordinato, in cui la collaborazione tra diverse figure professionali è essenziale per garantire un percorso diagnostico-terapeutico efficace. Negli accertamenti di primo livello sono coinvolti

il MMG, lo pneumologo, il cardiologo, il medico di medicina interna, il radiologo e il medico di medicina d'urgenza e di Pronto Soccorso.

In caso di test primari positivi, per la conferma della diagnosi il paziente viene avviato a un centro per l'IAP, che

deve avvalersi di un team multidisciplinare per il completamento dell'iter diagnostico, l'inizio del percorso terapeutico e il supporto assistenziale al paziente e alla famiglia nel follow-up. Il team multidisciplinare deve includere: cardiologo, pneumologo, reumatologo, infermiere dedicato, radiologo e specialista del supporto psicologico/sociale (1). Ulteriori figure professionali possono essere coinvolte per casi specifici (p. es., cardiocirurgo, anestesista, infettivologo, epatologo, genetista). Il farmacista dovrebbe essere coinvolto data la frequente complessità che si riscontra nella prescrizione, nell'erogazione e nella gestione delle terapie vasoattive a livello ospedaliero e territoriale.

La frequenza dei meeting del team multidisciplinare deve essere adattata all'organizzazione del centro, al volume dei casi trattati e alle necessità specifiche dei pazienti. Nel caso in cui uno o più degli specialisti non avessero la possibilità di partecipare in presenza, è necessario considerare modalità di consulto a distanza, garantendo un confronto efficace. Gli specialisti dei centri territoriali che hanno inviato il paziente al centro per l'IAP dovrebbero essere attivamente coinvolti nei meeting e nelle discussioni cliniche, per favorire una gestione ottimale e condivisa del paziente. Inoltre, gli esiti delle discussioni del team multidisciplinare devono essere documentati in modo sistematico, insieme alla casistica affrontata, per assicurare tracciabilità, trasparenza e un controllo continuo sui volumi gestiti dal centro. Questo approccio permette di monitorare l'efficacia del team e di migliorare la qualità delle cure.

Indicatori di qualità

Per garantire un percorso diagnostico efficace e standardizzato, è fondamentale definire specifici indicatori di qualità che permettano di monitorare e di migliorare continuamente la gestione dei pazienti. Per il percorso diagnostico si identificano i seguenti indici di qualità:

- ~90% dei pazienti presi in carico entro 30 giorni rispetto ai pazienti riferiti;
- ~90% dei pazienti che, una volta confermata l'appropriatezza della presa in carico, completano l'iter diagnostico entro 45 giorni (in caso di festività intermedie oppure di particolari periodi di pleora);
- ~90% dei pazienti che iniziano la terapia specifica per IAP e che hanno eseguito un iter diagnostico completo e conclusivo entro 60 giorni

Nella Figura 2 sono riportati alcuni punti da tenere in considerazione nella diagnosi e gestione dell'Ipertensione Arteriosa Polmonare

Percorso terapeutico e follow-up

Scelta terapeutica

La definizione della terapia appropriata e il suo inizio precoce avvengono in seguito alla stratificazione del rischio secondo le Linee Guida (1).

Per l'avvio della terapia, oltre alla classe di rischio è fondamentale considerare il risultato del test di vasoreattività e le eventuali comorbidità, identificando:

- i pazienti con comorbidità cardiovascolare: obesità, diabete, ipertensione arteriosa, coronaropatia, vasculopatia periferica, fibrillazione atriale;
- i pazienti con comorbidità polmonare: valutati in collaborazione con lo pneumologo, il quale, sulla base dei risultati dell'HRCT e della spirometria con DLCO, determina l'entità della patologia respiratoria. Nei casi in cui la pneumopatia risulti lieve, i pazienti dovrebbero essere gestiti come se fossero privi di comorbidità significative.

L'indicazione alla terapia specifica per IAP nel paziente con comorbidità va definita caso per caso, considerando la possibilità di avviare in un primo momento una monoterapia e valutando la successiva implementazione.

Oltre all'avvio della terapia, è fondamentale per ogni paziente condividere la gestione della stessa, con attenzione alla presenza di assistenza domiciliare, al monitoraggio e al follow-up. Per monitorare la QdV dei pazienti, si suggerisce di utilizzare il questionario emPHasis10 (11) sia al baseline che ad ogni successiva rivalutazione clinica del paziente.

La Figura 3 riporta la flow-chart del percorso terapeutico. I pazienti con test di vasoreattività positivo vengono indirizzati a una terapia con Ca⁺⁺ antagonisti che devono essere titolati a elevati dosaggi come previsto dalle Linee Guida (1). Per i pazienti con test di vasoreattività negativo, il percorso prevede una valutazione della presenza e dell'entità delle comorbidità, seguita dalla valutazione del rischio, al fine di definire l'approccio terapeutico più appropriato. I pazienti con connettivopatia, per i quali il test non è indicato, seguono il percorso di quest'ultimo gruppo, tenendo presente che vi possono essere in questo caso delle comorbidità legate alla malattia stessa (miocardiopatia e/o interstiziopatia polmonare sclerodermica), come per esempio l'interessamento del microcircolo coronarico con rischio di disfunzione diastolica subclinica del ventricolo sinistro;

- i pazienti a rischio alto, dovrebbero essere ricoverati per l'inizio precoce di una triplice terapia di combinazione comprensiva di prostanoide parenterale. È suggeribile anche l'avvio dell'iter per l'inserimento in lista d'attesa di trapianto di polmone, presentando il caso al centro più vicino (per l'area triveneta il centro trapianti di Padova), per poter garantire possibilità future di trapianto al paziente in terapia con prostanoide parenterali. I candidati al trapianto devono essere in grado di trarre il massimo beneficio dall'organo trapiantato. Purtroppo i criteri per la gestione della lista d'attesa per trapianto bipolmonare non favoriscono i malati di IAP, che normalmente arrivano al trapianto solo in una fase terminale della malattia;
- i pazienti a rischio intermedio e basso che non presentino significative comorbidità, vanno avviati a una terapia di combinazione orale con ERA e PDE5i.

Al momento dell'inizio della terapia specifica per l'IAP, il MMG deve essere tempestivamente informato. Questo può avvenire tramite l'invio di un documento redatto dallo specialista e trasmesso via e-mail. Il MMG rappresenta un punto di riferimento fondamentale per il paziente e il suo coinvolgimento pro-attivo è essenziale per garantire una piena

Punti di attenzione

- L'esecuzione e interpretazione dell'ecocardiogramma di pazienti con sospetta IAP richiede competenze specifiche: è fortemente consigliato ripetere l'esame **ecocardiografico nel centro per l'IAP** per i pazienti riferiti, anche in presenza di un esame già eseguito
- In seguito a risultati positivi dei primi accertamenti e visita specialistica, si consiglia il contatto con **gli specialisti dei centri di IAP**
- **Test Genetico:** una volta confermata la diagnosi di IAP ed escluse le forme associate, il centro di riferimento per l'IAP dovrebbe considerare l'esecuzione sistematica del test genetico per tutti i pazienti. Questo approccio è particolarmente rilevante in presenza di possibili implicazioni per la diagnosi precoce nei familiari, come ad esempio nei figli (1, 11). L'esecuzione del test genetico richiede la disponibilità del servizio specifico e la presenza di un **team dedicato**, comprensivo di genetisti. La gestione dei risultati e il **counselling** devono essere svolti in modo integrato e condiviso tra **lo specialista** responsabile della gestione clinica e il **genetista**. Lo **screening familiare** a cascata deve essere implementato per i familiari di primo grado dei pazienti con test positivo e conferma di essere portatori della mutazione. Questo screening, effettuato tramite **ecocardiogrammi periodici**, deve essere gestito dal centro di riferimento per l'IAP che segue il paziente. Inoltre, il centro per l'IAP deve garantire una **rivalutazione genetica periodica** durante il follow-up del paziente. Questo aspetto è cruciale, poiché il contributo delle mutazioni genetiche alla progressione della malattia può variare nel tempo, rendendo necessario un monitoraggio continuo.
- È fondamentale supportare il paziente informandolo sull'importanza di sottoporsi alle **vaccinazioni** contro influenza, pneumococco e Covid, sottolineando i benefici in termini di **prevenzione delle complicanze**.
- Per le pazienti in età fertile, è essenziale fornire informazioni dettagliate sui rischi significativi associati a eventuali **gravidanze** e discutere le opzioni disponibili per una contraccezione sicura ed efficace. In caso di gravidanza la paziente dovrebbe essere **seguita e monitorata presso centro di riferimento per IAP** dati gli elevati rischi connessi alla gravidanza e al parto.

FIGURA 2 - Punti di attenzione nella gestione dell'ipertensione arteriosa polmonare.

consapevolezza della malattia e una gestione condivisa del percorso terapeutico.

Terapia infusiva

L'inizio della terapia infusiva in un paziente senza comorbidità, ma a rischio alto, deve essere tempestivo, evitando qualsiasi forma di inerzia terapeutica (12). Questo passaggio rappresenta un momento delicato nella vita del paziente ed è consigliabile valutare l'intervento da parte dello specialista psicologo per supportare il paziente nella comprensione e nell'accettazione della malattia e delle terapie proposte. Il paziente dovrebbe ricevere un adeguato supporto psicologico, fornito da un'equipe specializzata, se presente nella struttura. Si suggerisce il contatto con le Associazioni di Malati (AIPI e AMIP), che possono fornire il sostegno adeguato attraverso una help-line telefonica e il supporto dell'esperienza di pazienti già in cura. Il medico che interagisce con il malato

di ipertensione polmonare dovrebbe utilizzare una modalità di comunicazione empatica; deve essere realista ma al tempo stesso tenere una porta aperta alla speranza.

Indicatori di qualità

Affinché si possa definire una gestione efficace dell'inizio di terapia del paziente, devono essere raggiunti i seguenti indicatori di qualità:

- il 100% dei pazienti con test di vasoreattività positivo deve essere avviato a una terapia con Ca⁺⁺ antagonista;
- il 100% dei pazienti senza comorbidità a rischio basso o intermedio deve iniziare una terapia di combinazione orale ERA + PDE5i entro un mese dalla diagnosi;
- a una percentuale di pazienti superiore al 90% fra coloro che non presentano comorbidità con un rischio alto va offerta la terapia infusiva con un prostanoide;

- a una percentuale di pazienti superiore al 90% fra i malati di età < 65 anni cui viene iniziata una terapia infusiva con prostanoide e privi di controindicazioni assolute va proposto l'inserimento in lista d'attesa per trapianto polmonare.

Follow-up

Il primo follow-up deve essere eseguito a 3 mesi dall'inizio della terapia e successivamente ogni 3-6 mesi, con la definizione della classe funzionale WHO, l'esecuzione dell'elettrocardiogramma, del test del cammino (6MWT) e/o

del test da sforzo cardiopolmonare (CPET), il dosaggio del NT-proBNP e l'ecocardiogramma, per ri-stratificare la classe di rischio del paziente in terapia medica specifica; l'eventuale nuova esecuzione del cateterismo destro deve essere valutata caso per caso, prima di potenziare la terapia nel paziente che non raggiunga una classe di rischio basso.

Il test CPET è raccomandato nei pazienti giovani invece del test del cammino, in quanto il 6MWT tende a sottostimare l'importanza della limitazione all'esercizio dei soggetti più giovani.

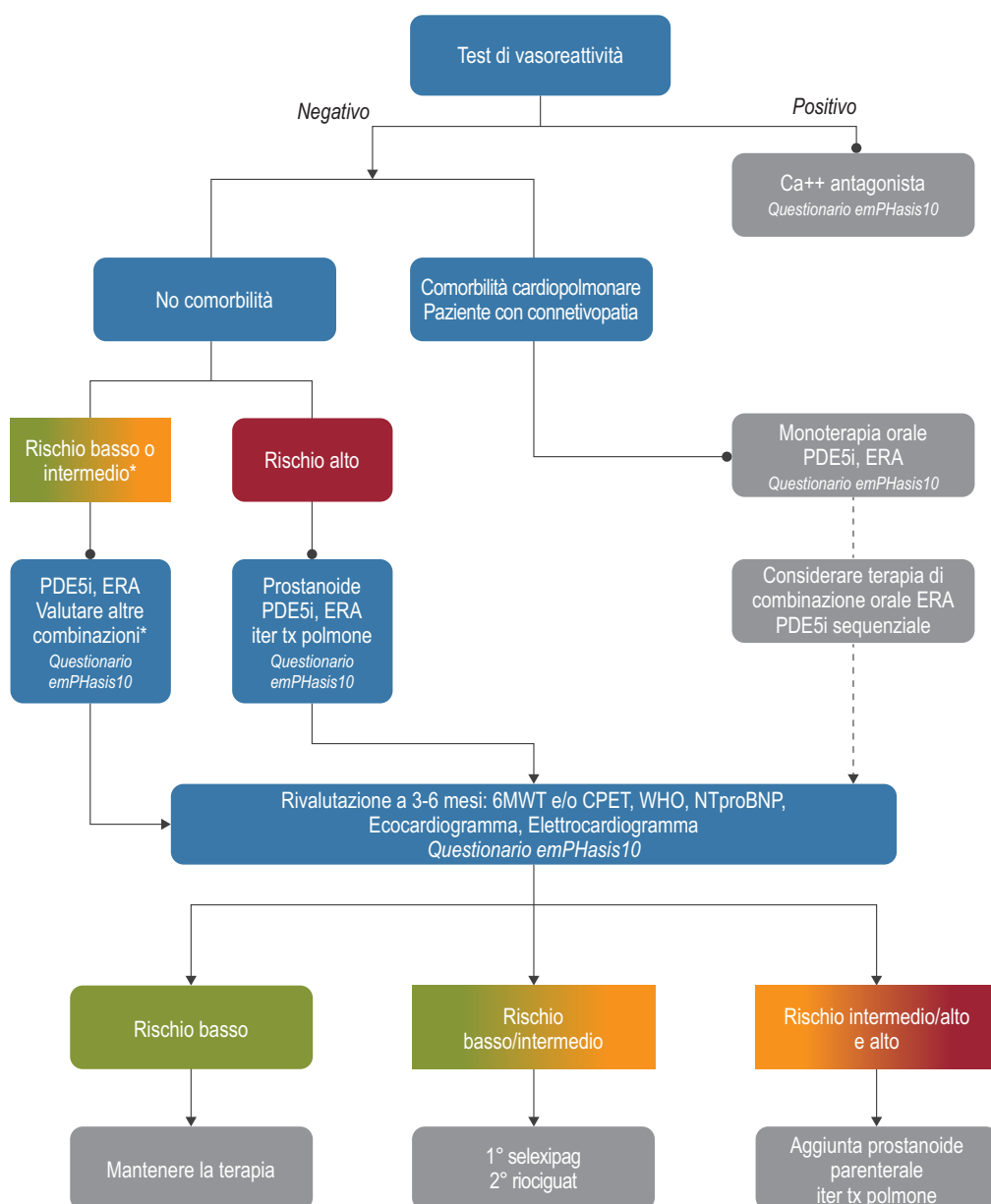


FIGURA 3 - Flow-chart per la definizione della terapia nei pazienti con IAP.

*evitare se possibile l'utilizzo della combinazione bosentan sildenafil

Per il paziente che all'ecocardiogramma presenti una dilatazione dell'arteria polmonare oltre i 4,5 cm e/o sintomi sospetti per angina, è suggeribile l'esecuzione di un'angio-TAC per lo studio delle coronarie, per escludere fenomeni di compressione sul tronco comune della coronaria di sinistra.

Al paziente che nel follow-up permanga a rischio intermedio-basso (secondo la Tabella del rischio a 4 strati) in terapia di combinazione orale vanno offerti la terapia con selexipag oppure lo switch da PDE5i a riociguat.

Il paziente che nel follow-up presenti un rischio intermedio-alto o alto va avviato a una terapia con prostanoide. La valutazione del rischio va integrata con dati ecografici, emodinamici o CPET (a seconda dei casi). È noto che la valutazione del rischio con la Tabella a 4 strati e 3 parametri sottovaluti il rischio nel paziente più giovane e sovrastimi il rischio attribuibile all'IAP nell'anziano con comorbidità.

In previsione della prossima disponibilità di sotatercept, farmaco che costituisce una quarta via terapeutica completamente nuova in quanto non agisce come vasodilatatore ma riequilibrando il rapporto tra proliferazione e apoptosi cellulare (13), lo specialista dell'ipertensione polmonare dovrà posizionare il farmaco come consentito dalla scheda tecnica. Gli atti del simposio mondiale 2024 (14,15) suggeriscono di introdurre sotatercept nel follow-up, nei pazienti a rischio intermedio-basso, intermedio-alto e alto. Per ciascun trattamento si consiglia di considerare i le possibili reazioni avverse ed ogni altra importante indicazione (Tab. 2) (15), consultando anche risorse online (16).

Percorso riabilitativo

Durante il follow-up, si raccomanda di includere in un percorso riabilitativo polmonare tutti i pazienti che non raggiungono una classe funzionale NYHA I. Tale percorso dovrebbe essere personalizzato, iniziando da una valutazione approfondita delle capacità funzionali del paziente. La riabilitazione deve essere adattata alle caratteristiche individuali, considerando fattori come età, genere, comorbidità presenti e gravità della malattia. Questo approccio mirato garantisce interventi riabilitativi più efficaci, migliorando il recupero funzionale e la qualità di vita del paziente.

Indicatori di qualità

Affinché si possa definire una gestione efficace del follow-up del paziente, devono essere raggiunti i seguenti indicatori di qualità:

- una percentuale di pazienti superiore al 90% valutata con 6MWT (o CPET), NT-proBNP e classe funzionale alle visite di follow-up;
- una percentuale di pazienti superiore al 90% a cui viene offerto un upgrade terapeutico (aggiunta di selexipag o switch da PDE5i a riociguat) in caso di rischio intermedio-basso al follow-up;
- una percentuale di pazienti superiore al 90% a cui viene offerto un upgrade terapeutico con prostanoide infusivo in caso di rischio intermedio-alto o alto al follow-up (in assenza di comorbidità significative).

Punti di attenzione

Terapia di supporto: l'indicazione a una terapia diuretica e anticoagulante, all'ossigeno-terapia e a una terapia analgesica per gli effetti collaterali del prostanoide va valutata caso per caso.

Gli effetti avversi e le interazioni farmacologiche principali relative ai farmaci per l'IAP dovrebbero essere condivisi con i MMG, in modo che possano essere consapevoli nell'ambito della gestione condivisa del paziente.

Le prescrizioni di esami per il follow-up clinico-ematico e strumentale dovrebbero essere fornite dal medico specialista.

Caratteristiche del centro per l'IAP

Il centro specializzato nella gestione del paziente con IAP deve garantire la possibilità di diagnosi, avvio della terapia e gestione del follow-up, e la presenza del team multidisciplinare indipendentemente dal volume di pazienti seguiti. Se il centro IAP non raggiunge una numerosità adeguata agli standard indicati dalle Linee Guida europee in ciascuno dei passaggi critici per la gestione del paziente, deve assicurare il collegamento con un centro di dimensioni più grandi che possa fornire il supporto necessario. Questo può e deve accadere soprattutto in caso di dubbi in fase di diagnosi ma anche nella gestione della terapia, particolarmente nei pazienti in classe di rischio elevato o intermedio-elevato. Per l'esecuzione del test genetico, l'avvio di una terapia infusiva, il trapianto bipolmonare e la riabilitazione, è fondamentale che ogni centro sia in collegamento con la struttura di riferimento che possiede l'esperienza necessaria per la corretta gestione.

La partecipazione a registri multicentrici e a studi clinici per l'IAP sono ulteriori requisiti che contribuiscono a conferire competenza gestionale a un centro. Il coinvolgimento in progettualità che riguardano la sfera della ricerca clinica, ma anche per soli scopi osservazionali, deve essere sistematicamente stimolato e promosso in modo da garantire il coinvolgimento diretto di tutti i centri indipendentemente dal numero dei pazienti in gestione.

Aspetti assistenziali

In caso di sospetto di IAP, il medico specialista che opera in un centro di riferimento riconosciuto può prescrivere, in regime di esenzione, tutte le indagini finalizzate alla diagnosi, riportando nella ricetta il codice R99 o R99999, a seconda della regione. Questo codice, che ha validità un mese, va utilizzato anche per le indagini genetiche rivolte ai parenti di primo grado dei pazienti con mutazione genetica nota.

Dopo la diagnosi, i centri di riferimento riconosciuti a livello regionale possono certificare la presenza di una patologia rara. Il codice di esenzione RG0120 può essere applicato alla patologia rara Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP idiopatica, ereditaria, da farmaci). L'esenzione relativa alla patologia rara Sclerosi Sistemica ha il codice RM0120. Il paziente affetto da IAP associata a sclerosi sistemica può ottenere l'esenzione dal reumatologo o dall'immunologo nel contesto del team multidisciplinare.

I codici di esenzione A02.416 ("malattie cardiache e del circolo polmonare") e A02.417 ("altre malattie del circolo

TABELLA 2 - Trattamenti farmacologici per l'iap (modificato da (15)) [d: i rif. Biblio dal 17 al 37 compresi si trovano all'interno di questa tabella]

Farmaci	Reazioni avverse comuni	Altre informazioni
Farmaci orali		
PDE5i (sildenafil, tadalafil) (17-20)	Mal di testa, vampate, dispepsia, epistassi	Raro rischio di perdita della vista o dell'udito. Evitare con nitrati, riociguat
Stimolatori della guanilato ciclastasi (riociguat) (21)	Mal di testa, dispepsia, vertigini, ipotensione	Evitare in gravidanza ^c , evitare con nitrati e PDE5i. Monitorare l'ipotensione; può essere necessario un aggiustamento della dose in base alla pressione arteriosa sistemica
Antagonisti del recettore dell'endotelina-1 (ambrisentan, bosentan, macitentan) (20,22-26)	Edema periferico, congestione nasale, anemia ^a	Evitare in gravidanza ^c . Monitorare l'emoglobina (tutti), la funzione epatica (mensilmente per bosentan, secondo indicazione clinica per gli altri)
Agonisti del recettore della prostaciclina (selexipag) (27)	Reazioni avverse di tipo prostanoide ^b	I dati su selexipag in gravidanza non sono disponibili
Prostanoidi orali (treprostinil, beraprost) (28-32)	Reazioni avverse di tipo prostanoide ^b	
Farmaci per via inalatoria		
Prostanoidi inalatori (iloprost, treprostinil) (33,34)	Tosse, reazioni avverse di tipo prostanoide ^b	
Farmaci parenterali		
Prostanoidi per via parenterale (epoprostenol [i.v.], treprostinil [i.v., s.c.]) (35,36)	Reazioni avverse di tipo prostanoide ^b	L'interruzione improvvisa dei prostanoidi per via parenterale può essere pericolosa per la vita
Inibitore del segnale dell'attivina (sotatercept [s.c.]) (13,37)	Mal di testa, diarrea, epistassi, eventi emorragici, teleangiectasia	Evitare in gravidanza ^c ; potenziale rischio di riduzione della fertilità futura basato su studi animali. Monitorare trombocitopenia e aumento dell'emoglobina per le prime cinque dosi e periodicamente

^aSebbene le reazioni avverse agli antagonisti del recettore dell'endotelina-1 tendano a essere effetti di classe, esiste una certa variabilità e il passaggio all'interno della stessa classe può essere considerato.

^bGli eventi avversi di tipo prostanoide includono vampate, mal di testa, dolore mandibolare, nausea/vomito e diarrea.

^cContracezione altamente affidabile e test di gravidanza mensile richiesti per tutte le persone in età fertile a causa del rischio di teratogenicità.

polmonare") si applicano a tutti gli altri pazienti affetti da ipertensione polmonare (associata a cardiopatie congenite, HIV, schistosomiasi, IAP in un paziente con significative comorbidità e CTEPH). In caso di compromissione multiorgano, può essere utilizzato anche il codice di esenzione 049, che definisce un paziente con più patologie e danno multiorgano che determina una compromissione generale e della QdV.

Discussione

La gestione dell'IAP non è omogenea sul territorio italiano, con differenze anche a livello della stessa area. La mancanza di un percorso standardizzato può comportare ritardi diagnostici e terapie non ottimali. Le Linee Guida europee (1) suggeriscono un percorso generale per il paziente con IAP, che deve essere contestualizzato in ogni realtà locale. La condivisione di approcci diagnostici e terapeutici comuni mira a sviluppare un percorso standardizzato per la gestione dell'IAP nel Triveneto, per migliorare la prognosi dei pazienti. I centri per l'IAP presenti nella regione, grazie a una solida

rete basata su conoscenze condivise, collaborazione multidisciplinare e scambio continuo di esperienze cliniche, rappresentano già una base efficace per l'implementazione di questo modello.

La crescente disponibilità e l'efficacia delle opzioni terapeutiche rendono fondamentale un accesso equo alle cure, con particolare attenzione ai pazienti complessi, come i pazienti anziani e i soggetti con comorbidità. La gestione dell'IAP richiede quindi competenze diverse (cardiologo, pneumologo, reumatologo) e integrate all'interno del centro di riferimento specializzato, che possano garantire l'accesso a test diagnostici avanzati e a protocolli terapeutici mirati, oltre che al trapianto polmonare nei casi più gravi.

Gli approcci terapeutici devono avere come obiettivo il raggiungimento della classe di rischio più bassa per il paziente con IAP e il mantenimento di una buona QdV. Pertanto, è necessario migliorare anche il follow-up del paziente, mettendo a disposizione un supporto psicologico e assistenziale e un percorso riabilitativo.

Di fondamentale importanza per il follow-up risulta il contatto con l'Associazione di Pazienti, che si mette a disposizione

per un supporto pratico al paziente. Confronto con pazienti esperti, occasioni di incontro medico-paziente e linee dedicate per il supporto nella vita quotidiana sono iniziative organizzate dall'Associazione di Pazienti, di grande valore per tutte le persone con IAP. Il ruolo centrale dell'Associazione di Pazienti e dell'empowerment del paziente è sottolineato anche dalle Linee Guida (1) e nella realtà italiana la sua presenza è fondamentale per far fronte alle necessità anche psicologiche del paziente.

La possibilità di proporre un percorso riabilitativo ai pazienti con IAP è importante per la QdV del paziente con IAP. Esistono studi che sottolineano come la riabilitazione e l'esercizio fisico proposto in modo personalizzato possano migliorare la QdV correlata alla salute senza un aumento del rischio di eventi avversi gravi (38). Il counseling sulle attività che possono essere affrontate dal paziente con IAP dovrebbe essere fornito dai centri per l'IAP, con particolare attenzione anche alla comunicazione degli eventi avversi dei farmaci specifici e dell'elevato rischio di mortalità materna e fetale nel corso di un'eventuale gravidanza. L'IAP, secondo le Linee Guida, rappresenta una controindicazione alla gravidanza a priori oltre che in rapporto con la potenziale teratogenicità dei farmaci specifici (1,39).

L'assistenza al paziente con IAP comprende il supporto durante la terapia infusiva con prostanoide: devono essere garantite la semplicità nel ritiro dei farmaci, delle pompe e del kit per infusione presso un unico punto di ritiro (normalmente la farmacia) e, se possibile, l'attivazione di un'assistenza domiciliare. Questa viene usualmente garantita dalle aziende che distribuiscono treprostnil per infusione sottocutanea, attraverso aziende private di servizi alla persona. Per i pazienti in terapia con epoprostenolo è opportuno invece attivare, coinvolgendo il MMG, un'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI).

Il centro di riferimento per l'IAP deve impegnarsi nella formazione del personale infermieristico per garantire una buona gestione del sistema di infusione e garantire un backup

costante di reperibilità in caso di blocco improvviso e inatteso della pompa.

Questo lavoro presenta delle limitazioni. I metodi specifici di raccolta dei dati non sono stati dettagliati, ma l'implementazione di indicatori di qualità e il successivo confronto con standard nazionali e internazionali sono previsti nell'ambito della valutazione in corso dell'efficacia del percorso.

La definizione di flow-chart condivise per il percorso diagnostico e terapeutico è il primo passo per la definizione di un PDTA per il Triveneto, nell'ottica di una sempre crescente attenzione al paziente e alla gestione omogenea dell'IAP.

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano l'Associazione Malati Ipertensione Polmonare (AMIP) e il suo Presidente, Vittorio Vivenzio, per la partecipazione ai meeting e per i preziosi suggerimenti rispetto alle tematiche importanti per la qualità di vita dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare.

Acknowledgment

This is the final version of record of this article as stated in <https://doi.org/10.33393/ao.2025.3635>

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: Publication fees have been funded by an unrestricted grant from Dompé. Editorial assistance in the preparation of this article was provided by HPS and was funded by Dompé. The views expressed are those of the Authors, without any influence from the funder.

Dr. Davide Stolfo affiliation during the development of this study was Cardiothoracovascular Department, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Università di Trieste, Trieste - Italy

Bibliografia

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. [CrossRef PubMed](#)
2. Lau EMT, Giannoulata E, Celermajor DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):603-614. [CrossRef PubMed](#)
3. OMAR, Osservatorio Malattie Rare. Ipertensione arteriosa polmonare, in Italia ne soffrono circa 3.500 persone. 2023. [Online](#) (Accessed March 2025)
4. Halimi L, Suehs CM, Marin G, et al. Health-related quality of life and disease progression in pulmonary arterial hypertension patients: a 3-year study. *ERJ Open Res*. 2021;7(3):00617-2020. [CrossRef PubMed](#)
5. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review. *JAMA*. 2022;327(14):1379-1391. [CrossRef PubMed](#)
6. Regione Lombardia. Percorso Diagnostico. Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA Codice di esenzione RG0120. [Online](#). (Accessed March 2025)
7. Percorso diagnostico terapeutico assistenziale PDTA-Regione Campania. Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica (RG0120). [Online](#) (Accessed March 2025)
8. Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA / RG0120 IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA E RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DELLE ALTRE FORME DI IPERTENSIONE POLMONARE. [Online](#) (Accessed May 2025)
9. Aktaa S, Gale CP, Brida M, et al. European Society of Cardiology quality indicators for the care and outcomes of adults with pulmonary arterial hypertension. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(4):469-477. [CrossRef PubMed](#)
10. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jaïs X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190023. [CrossRef PubMed](#)
11. Borgese M, Badesch D, Bull T, et al; PHAR Study Group. EmPHasis-10 as a measure of health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension: data from PHAR. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2000414. [CrossRef PubMed](#)
12. Usherwood T. Therapeutic inertia. *Aust Prescr*. 2024;47(1):15-19. [CrossRef PubMed](#)
13. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al; STELLAR Trial Investigators. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1478-1490. [CrossRef PubMed](#)
14. Weatherald J, Fleming TR, Wilkins MR, et al. Clinical trial design, end-points, and emerging therapies in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2024;64(4):2401205. [CrossRef PubMed](#)
15. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2024;64(4):2401325. [CrossRef PubMed](#)
16. UK PHA. Treatment for Pulmonary Hypertension. [Online](#) (Accessed March 2025)
17. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-2157. [CrossRef PubMed](#)
18. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al; PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(8):521-530. [CrossRef PubMed](#)
19. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-2903. [CrossRef PubMed](#)
20. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al; AMBITION Investigators. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834-844. [CrossRef PubMed](#)
21. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-340. [CrossRef PubMed](#)
22. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-818. [CrossRef PubMed](#)
23. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. 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(23):3010-3019. [CrossRef PubMed](#)
24. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358(9288):1119-1123. [CrossRef PubMed](#)
25. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):896-903. [CrossRef PubMed](#)
26. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):529-535. [CrossRef PubMed](#)
27. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522-2533. [CrossRef PubMed](#)
28. White RJ, Jerjes-Sanchez C, Bohns Meyer GM, et al; FREEDOM-EV Investigators. Combination Therapy with Oral Treprostinil for Pulmonary Arterial Hypertension. A Double-Blind Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(6):707-717. [CrossRef PubMed](#)
29. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013;127(5):624-633. [CrossRef PubMed](#)
30. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al; Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2119-2125. [CrossRef PubMed](#)
31. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al; FREEDOM-C2 Study Team. 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(3):952-958. [CrossRef PubMed](#)
32. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, 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(6):1383-1390. [CrossRef PubMed](#)



33. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(18):1915-1922. [CrossRef PubMed](#)
34. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-329. [CrossRef PubMed](#)
35. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al; Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-301. [CrossRef PubMed](#)
36. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al; Treprostinil Study Group. 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(6):800-804. [CrossRef PubMed](#)
37. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al; PULSAR Trial Investigators. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1204-1215. [CrossRef PubMed](#)
38. Morris NR, Kermeen FD, Jones AW, Lee JY, Holland AE. Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3(3):CD011285. [PubMed](#)
39. Barańska-Pawelczak K, Wojciechowska C, Jacheć W. Pregnancy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension in Light of New ESC Guidelines on Pulmonary Hypertension. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(5):4625. [CrossRef PubMed](#)