



68° CONGRESSO NAZIONALE SIGG

Ritorno al futuro

FIRENZE, 13-16 DICEMBRE 2023
PALAZZO DEI CONGRESSI



Le relazioni pericolose: ipertensione arteriosa polmonare nell'anziano, tra comorbidità e invecchiamento

Dott.ssa Marika Rizza

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali
Università Degli Studi di Napoli Federico II





Gli obiettivi di questo lavoro

Descrivere le recenti evoluzioni circa l'epidemiologia dell'ipertensione arteriosa polmonare

Individuare le complessità relative alla diagnosi differenziale della malattia vascolare polmonare nell'anziano

Discutere delle sfide nella gestione terapeutica dell'anziano con ipertensione arteriosa polmonare

Delinare le prospettive future di ricerca clinica in questo ambito



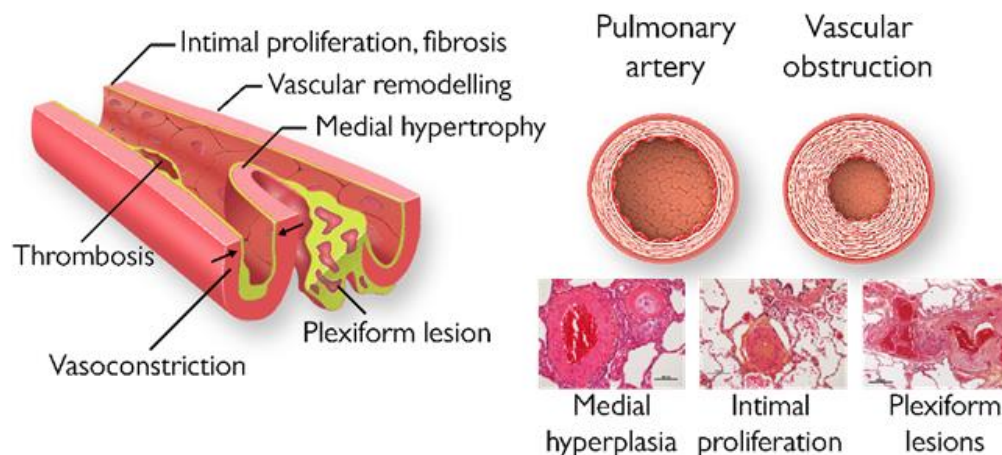
Materiali e metodi

PubMed



Cos'è l'ipertensione arteriosa polmonare?

- PAPm > 20 mmHg;
- Wedge Pressure < 15 mmHg;
- RVP > 2WU



Classificazione clinica



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

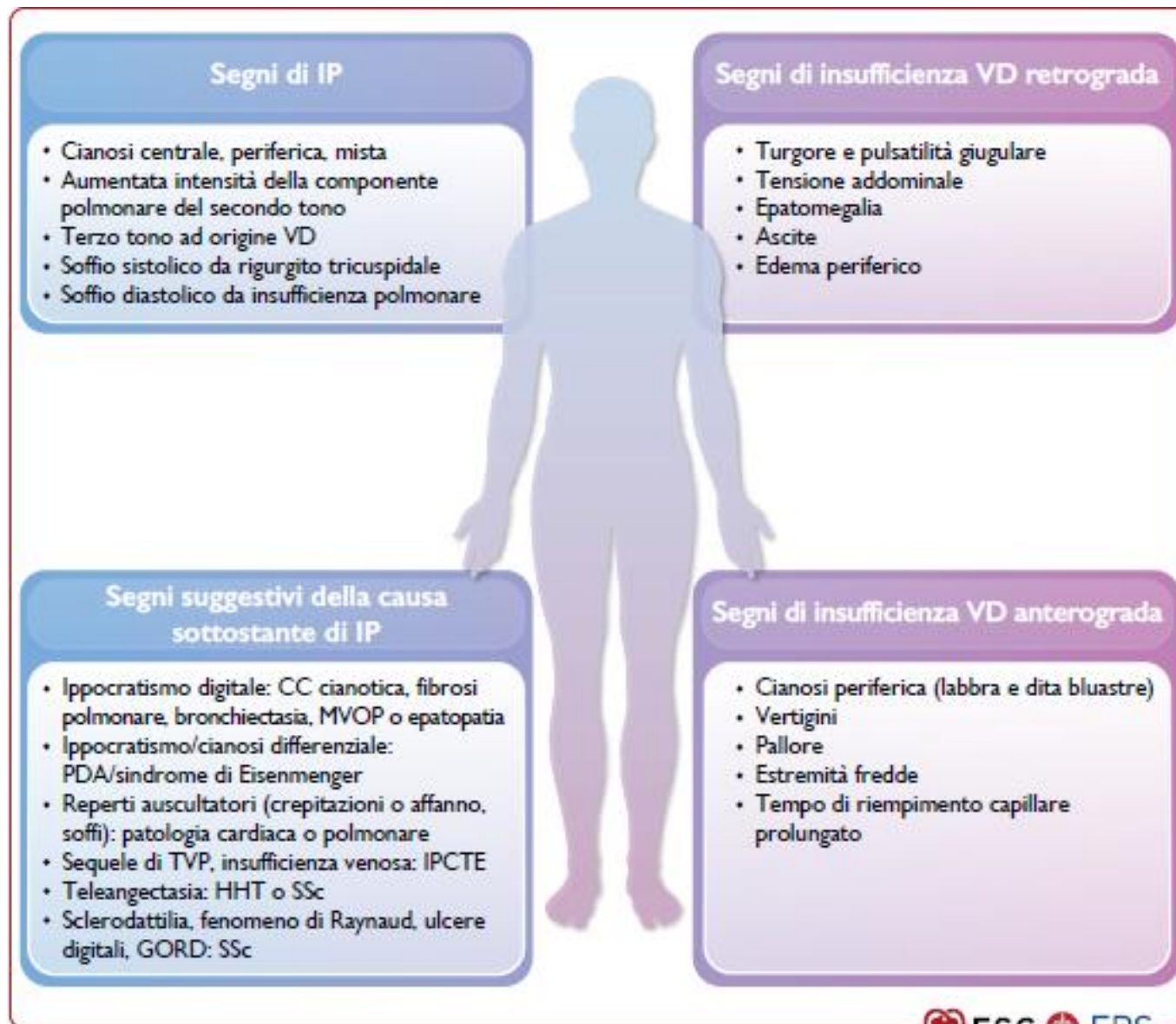
- 4.1 IP cronica tromboembolica
- 4.2 Altri tipi di ostruzione dell'arteria polmonare^c

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



I sintomi





Attuale profilo
epidemiologico

Patologia *rara* che
interessa
soprattutto donne
e giovani adulti.



Gli obiettivi di questo lavoro



Descrivere le recenti evoluzioni circa l'epidemiologia dell'ipertensione arteriosa polmonare



Il cambiamento epidemiologico:

Table 1 Demographics and pulmonary arterial hypertension characteristics of patients included in registries^a

Registry	US NIH ²²	Switzerland ²⁰	China ¹⁶	UK/ Ireland ²¹	France ¹⁸	US REVEAL ²⁴	COMPERA ^{23b}	Czech Republic ¹⁷	Spain ¹⁹
Year of initiation	1981	1998	1999	2001	2002	2006	2007	2007	2007
Year of first data report	1987	2015	2007	2012	2006	2010	2013	2014	2012
Number of patients	187	517	72	482	674	2525	587	191	866
Study cohort									
Incident ^c	✓	-	✓	✓	-	-	✓	-	-
Incident and prevalent ^d		✓	-	-	✓	✓	-	✓	✓
Age (years), mean (SD)	36 (15)	57 (16)	36 (12)	50 (17)	50 (15)	53 (14)	71 (16) ^e	52 (17)	45 (17)
Female (%)	63.1	60.0	70.8	69.9	65.3	79.5	60.3	65.5	71.0
Time from first symptoms to diagnosis (months), mean (SD)	24.4 (58.8)	NP	26.4 (27.6)	18 (9-36) ^e	27 ^f	35.6 (37.9)	NP	39 (48)	42 (73)
6MWD (m), mean (SD)	NP	357 (137)	NP	292 (123) ^g	329 (109)	366 (126)	293 (126)	324 (120)	363 (120)
Haemodynamics, mean (SD)									
RAP (mmHg)	10 (6)	9 (4)	12.8 (5.6)	10 (6) ^h	8 (5)	9 (6)	8 (5)	10 (5)	9 (5)
mPAP (mmHg)	60 (18)	48 (15)	64.1 (17)	54 (14) ⁱ	55 (15)	51 (14)	44 (12)	59 (63)	54 (16)
PVR (Wood units)	NP	9.4 (5.6) ^j	20.4 (8.0)	12.8 (6.3) ^k	NP	NP	9.6 (5.5)	NP	12 (6)
PVRI (Wood units·m ²)	26.2 (13.8)	NP	NP	23.1 (10.1) ^l	20.5 (10.2)	21.1 (12.5)	NP	NP	NP



Table 1 Patient Characteristics at the Time of IPAH Diagnosis

Characteristic	Cluster 1n = 106	Cluster 2n = 301	Cluster 3n = 434	p-value ^a	Alln = 846
Age, years (median, Q1–Q3)	45 (31–61)	75 (68–80)	72 (64–78)	<0.001	72 (61–78)
Female sex, n (%)	80 (76)	296 (98)	121 (28)	<0.001	497 (59)
BMI, kg/m ² (mean ± SD)	24.2 ± 3.2	30.7 ± 7.2	29.1 ± 5.9	<0.001	29.1 ± 6.5
Smoking habits					
Former/current smokers, n (%)	33 (31)	0 (0)	343 (79)	<0.001	376 (44)
Pack years (median, Q1–Q3)	16 (10–28)	—	33 (20–50)	<0.001	30 (15–50)
WHO FC					
I/II, n (%)	20 (19)	20 (7)	25 (6)	<0.001	65 (8)
III, n (%)	75 (72)	215 (72)	311 (76)	<0.001	601 (74)
IV, n (%)	9 (9)	63 (21)	72 (18)	<0.001	144 (18)
6MWD, m (mean ± SD)	386 ± 119	268 ± 114	276 ± 108	<0.001	287 ± 118
BNP, ng/l (median, Q1–Q3)	129 (81–259)	206 (92–299)	278 (112–468)	0.183	206 (101–371)
NT-proBNP, ng/l (median, Q1–Q3)	1,313 (524–2,480)	1,579 (676–3,520)	1,835 (634–3,592)	0.065	1,614 (631–3,460)
Hemodynamics					
RAP, mm Hg (mean ± SD)	7 ± 5	8 ± 5	8 ± 4	0.026	8 ± 5
mPAP, mm Hg (mean ± SD)	49 ± 14	40 ± 11	43 ± 11	<0.001	42 ± 12
PAWP, mm Hg (mean ± SD)	8 ± 3	10 ± 3	9 ± 4	<0.001	9 ± 3
CI, l/min/m ² (mean ± SD)	2.1 ± 0.7	2.0 ± 0.6	2.1 ± 0.7	0.471	2.1 ± 0.7
PVR, dyn·s·cm ⁻⁵ (mean ± SD)	948 ± 463	727 ± 398	730 ± 380	<0.001	756 ± 404
SvO ₂ , % (mean ± SD)	64 ± 10	64 ± 8	62 ± 8	<0.001	63 ± 8
Pulmonary function and blood gases					
TLC, % predicted (mean ± SD)	99 ± 16	93 ± 17	92 ± 17	<0.001	93 ± 17
FVC, % predicted (mean ± SD)	92 ± 17	83 ± 18	80 ± 20	<0.001	82 ± 20
FEV1, % predicted (mean ± SD)	87 ± 17	80 ± 19	75 ± 20	<0.001	78 ± 19
DLCO, % predicted (mean ± SD)	69 ± 15	56 ± 22	47 ± 21	<0.001	53 ± 22
DLCO <45% predicted, n (%)	0 (0)	101 (34)	231 (53)	<0.001	332 (40)
paO ₂ , mm Hg (mean ± SD)	77 ± 17	65 ± 11	61 ± 12	<0.001	65 ± 14
paCO ₂ , mm Hg (mean ± SD)	33 ± 4	36 ± 6	36 ± 7	<0.001	35 ± 6
Comorbidities					
Arterial hypertension, n (%)	0 (0)	251 (83)	320 (74)	<0.001	571 (68)
Coronary heart disease, n (%)	0 (0)	58 (19)	153 (35)	<0.001	211 (25)
Diabetes mellitus, n (%)	0 (0)	106 (35)	154 (36)	<0.001	260 (31)
BMI ≥ 30 kg/m ² , n (%)	0 (0)	149 (50)	170 (39)	<0.001	319 (38)
At least 1 comorbidity	0 (0)	283 (94)	396 (91)	<0.001	679 (81)
Number of comorbidities					
0, n (%)	106 (100)	18 (6)	38 (9)	<0.001	162 (19)
1, n (%)	0 (0)	93 (31)	138 (32)	<0.001	231 (28)
2, n (%)	0 (0)	116 (38)	139 (32)	<0.001	255 (30)
3, n (%)	0 (0)	57 (19)	95 (22)	<0.001	152 (18)
4, n (%)	0 (0)	17 (6)	25 (6)	<0.001	41 (5)
History of atrial fibrillation, n (%)	8 (8)	109 (36)	108 (25)	<0.001	225 (27)



Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry



Table 1 Patient Characteristics at the Time of IPAH Diagnosis

Characteristic	Cluster 1 n = 106	Cluster 2 n = 301	Cluster 3 n = 434	p-value ²	All n = 846
Age, years (median, Q1–Q3)	45 (31–61)	75 (68–80)	72 (64–78)	<0.001	72 (61–78)
Female sex, n (%)	80 (76)	296 (98)	121 (28)	<0.001	497 (59)
Smoking habits					
Former/current smokers, n (%)	33 (31)	0 (0)	343 (79)	<0.001	376 (44)
Pack years (median, Q1–Q3)	16 (10–28)	—	33 (20–50)	<0.001	30 (15–50)
Number of comorbidities					
0, n (%)	106 (100)	18 (6)	38 (9)	<0.001	162 (19)
1, n (%)	0 (0)	93 (31)	138 (32)		231 (28)
2, n (%)	0 (0)	116 (38)	139 (32)		255 (30)
3, n (%)	0 (0)	57 (19)	95 (22)		152 (18)
4, n (%)	0 (0)	17 (6)	25 (6)		41 (5)

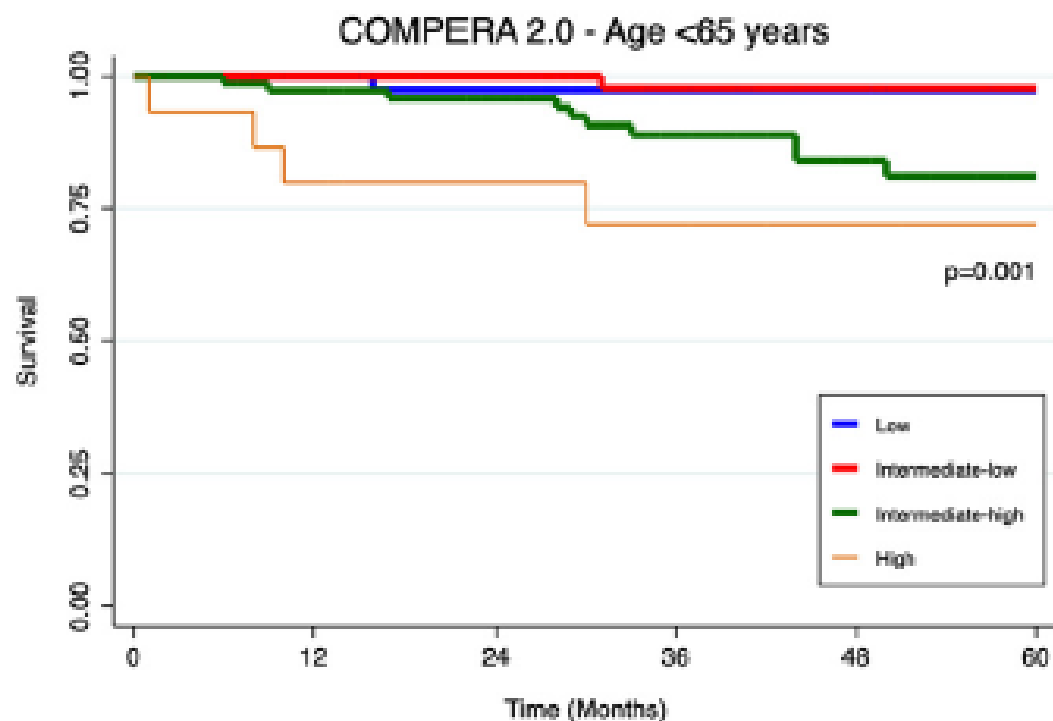


Table 1 Characteristics of the Total Study Population and Divided According to Age Group

	Total N = 383	Age < 65 N = 231 (60%)	Age ≥ 65 N = 152 (40%)	p value
<i>Demographics</i>				
Age (years)	60 (47-73)	49 (40-57)	75 (70-78)	<0.001
Sex male. (%)	125 (33)	84 (36)	41 (27)	0.055
Incident PAH (%)	326 (86%)	189 (82%)	137 (91%)	0.012
PAH Group (%)				<0.001
1.1- Idiopathic	143 (37%)	83 (36%)	60 (39%)	
1.2- Heritable	16 (4)	14 (6)	2 (1)	
1.3- Drugs and toxin induced	8 (2%)	8 (3%)	0 (0%)	
1.4- PAH associated with	2 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	
1.4.1- Connective tissue disease	122 (32%)	47 (20%)	75 (49%)	
1.4.2- HIV	14 (4%)	12 (5%)	2 (1%)	
1.4.3- Portal hypertension	48 (13%)	41 (18%)	7 (5%)	
1.4.4- Congenital heart disease	29 (8%)	23 (10%)	6 (4%)	
1.4.5- Schistosomiasis	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	
<i>Comorbidities</i>				
sHTN (%)	157 (41%)	66 (29%)	91 (60%)	<0.001
IHD (%)	49 (13%)	18 (8%)	31 (20%)	<0.001
AF (%)	26 (7%)	8 (3%)	18 (12%)	0.001
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²) (%)	94 (25%)	65 (30%)	29 (19%)	0.029
DM (%)	64 (17%)	34 (15%)	30 (20%)	0.200
CKD (%)	77 (20%)	26 (11%)	51 (34%)	<0.001
COPD (%)	80 (21%)	39 (17%)	41 (27%)	0.017
Total number comorbidities	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (1-3)	<0.001

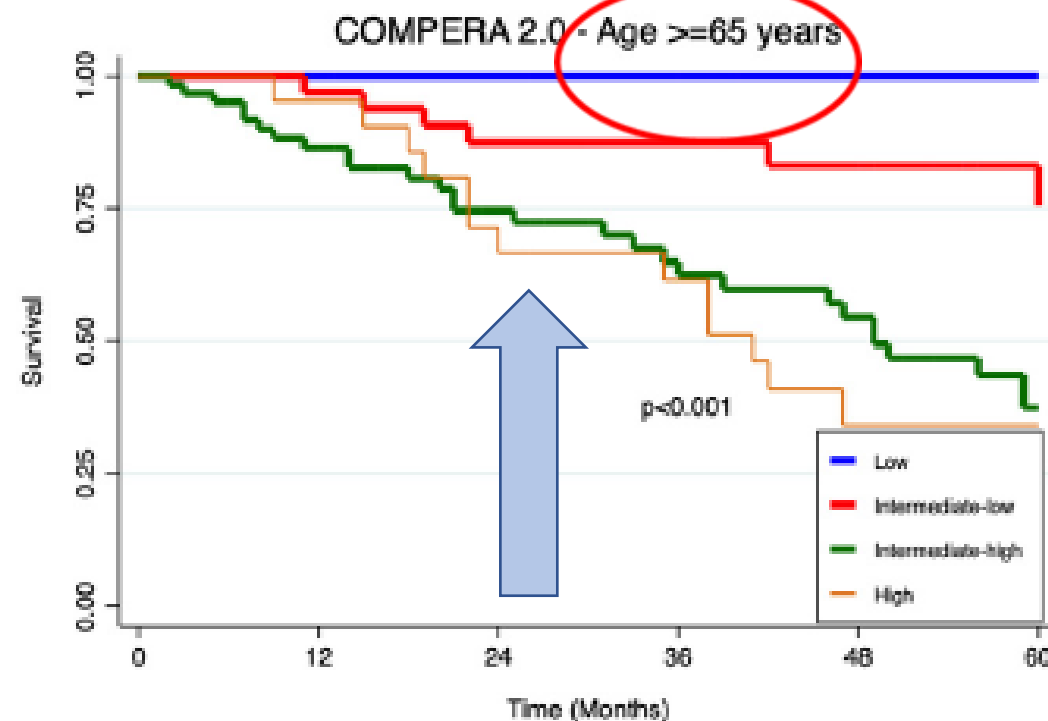
ORIGINAL CLINICAL SCIENCE

Performance of risk stratification scores and role of comorbidities in older vs younger patients with pulmonary arterial hypertension



Number at risk

	0	12	24	36	48	60
Low	41	38	33	23	20	17
Intermediate-low	89	57	50	42	35	27
Intermediate-high	71	78	68	48	38	31
High	15	12	10	8	4	2



Number at risk

	0	12	24	36	48	60
Low	10	9	8	7	3	3
Intermediate-low	36	32	27	22	19	11
Intermediate-high	61	48	38	33	21	18
High	21	20	15	12	5	1



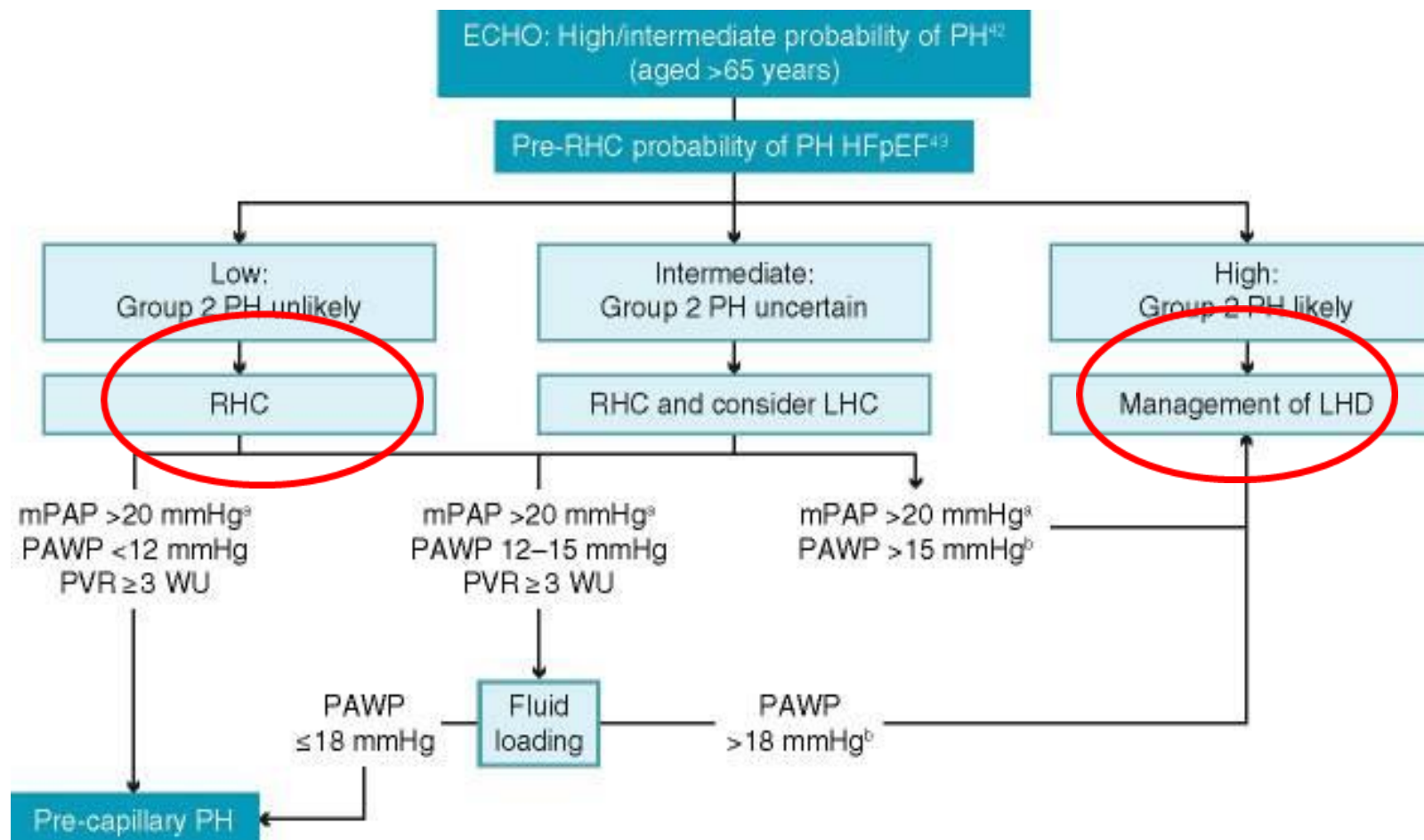
Gli obiettivi di questo lavoro



Individuare le complessità relative alla diagnosi differenziale della malattia vascolare polmonare nell'anziano



Management of pulmonary arterial hypertension in patients aged over 65 years





Gli obiettivi di questo lavoro



Discutere delle sfide nella gestione terapeutica dell'anziano con ipertensione arteriosa polmonare

Linee guida
ESC/ERS 2022



Attuali
evidenze



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

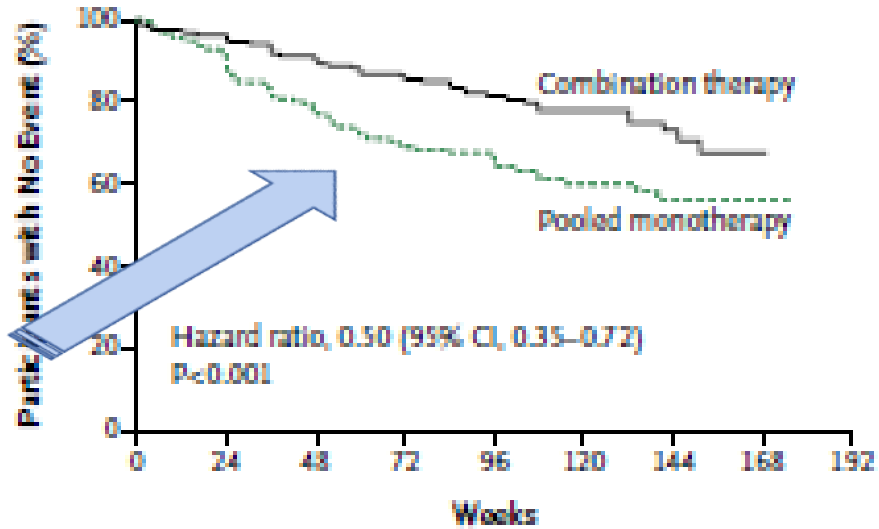
ORIGINAL ARTICLE

Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension

N. Galiè, J.A. Barberà, A.E. Frost, H.-A. Ghofrani, M.M. Hoeper, V.V. McLaughlin,
A.J. Peacock, G. Simonneau, J.-L. Vachiery, E. Grünig, R.J. Oudiz,
A. Vonk-Noordegraaf, R.J. White, C. Blair, H. Gillies, K.L. Miller, J.H.N. Harris,
J. Langley, and L.J. Rubin, for the AMBITION Investigators*

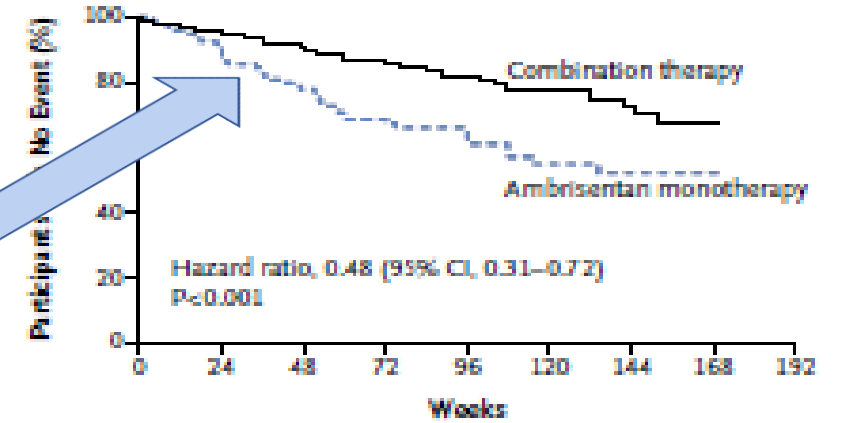


A Combination Therapy vs. Pooled Monotherapy



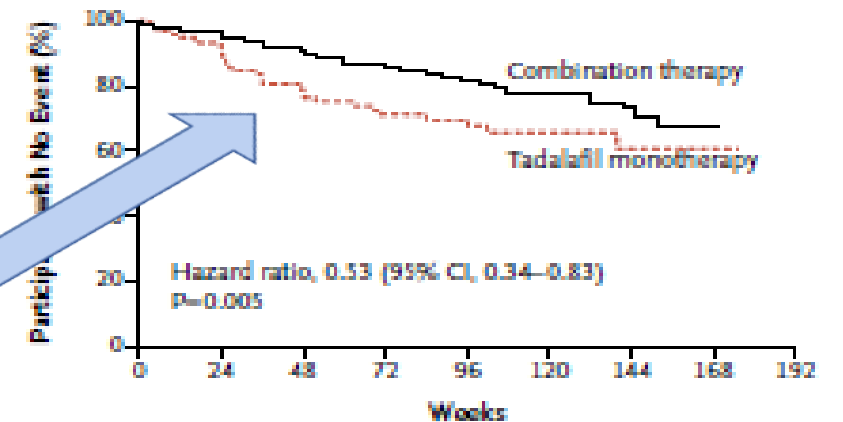
No. at Risk	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Combination therapy	253	229	186	145	106	71	36	4	
Pooled monotherapy	247	209	155	108	77	49	25	5	

B Combination Therapy vs. Ambrisentan Monotherapy



No. at Risk	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Combination therapy	253	229	186	145	106	71	36	4	
Ambrisentan monotherapy	126	104	81	57	39	23	14	3	

C Combination Therapy vs. Tadalafil Monotherapy



No. at Risk	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Combination therapy	253	229	186	145	106	71	36	4	
Tadalafil monotherapy	121	105	74	51	38	26	11	2	



Table 2 Demographic and Baseline Characteristics in Primary Analysis Set and Ex-Primary Analysis Set Patients

Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: Results from the AMBITION trial



	Primary analysis set			Ex-primary analysis set		
	Combination therapy (n = 253)	Pooled monotherapy (n = 247)	Total (N = 500)	Combination therapy (n = 49)	Pooled monotherapy (n = 56)	Total (N = 105)
Age, years	54.5 (14.3)	54.2 (14.9)	54.4 (14.6)	62.8 (8.7)	61.5 (11.3)	62.1 (10.2)
Female, n (%)	188 (74)	200 (81)	388 (78)	35 (71)	38 (68)	73 (70)
Region, n (%)						
North America	116 (46)	112 (45)	228 (46)	19 (39)	27 (48)	46 (44)
Rest of world	137 (54)	135 (55)	272 (54)	30 (61)	29 (52)	59 (56)
Etiology of PAH, n (%)					(n = 55)	(n = 104)
iPAH	127 (50)	138 (56)	265 (53)	29 (59)	36 (65)	65 (63)
hPAH	7 (3)	7 (3)	14 (3)	3 (6)	0	3 (3)
Associated PAH	119 (47)	102 (41)	221 (44)	17 (35)	19 (35)	36 (35)
WHO functional class, n (%)						
II	76 (30)	79 (32)	155 (31)	17 (35)	20 (36)	37 (35)
III	177 (70)	168 (68)	345 (69)	32 (65)	36 (64)	68 (65)
NT-proBNP, ng/liter						
n	236	235	471	47	54	101
Median	938.0	1,018.0	1,004.0	400.0	477.4	454.0
IQR	328.0–2,484.5	334.0–1,889.0	332.0–2,096.0	188.0–1,226.0	174.0–1,777.0	184.0–1,396.0
6MWD, meters						
Mean (SD)	353.5 (87.9)	351.7 (91.8)	352.6 (89.8)	316.1 (103.2)	323.9 (95.0)	320.3 (98.5)
Median	357.0	365.5	363.7	333.0	329.1	330.5
IQR	292.0–425.3	297.5–425.2	295.3–425.2	220.2–409.5	249.2–394.5	245.5–404.5
Comorbidities						
Hypertension, n (%)	104 (41)	95 (38)	199 (40)	42 (86)	39 (70)	81 (77)
Diabetes mellitus, n (%)	19 (8)	30 (12)	49 (10)	31 (63)	28 (50)	59 (56)
CAD, n (%)	16 (6)	4 (2)	20 (4)	12 (24)	10 (18)	22 (21)

McLaughlin VV.

J Heart Lung Transplant 2019



Primary Analysis Set Patients

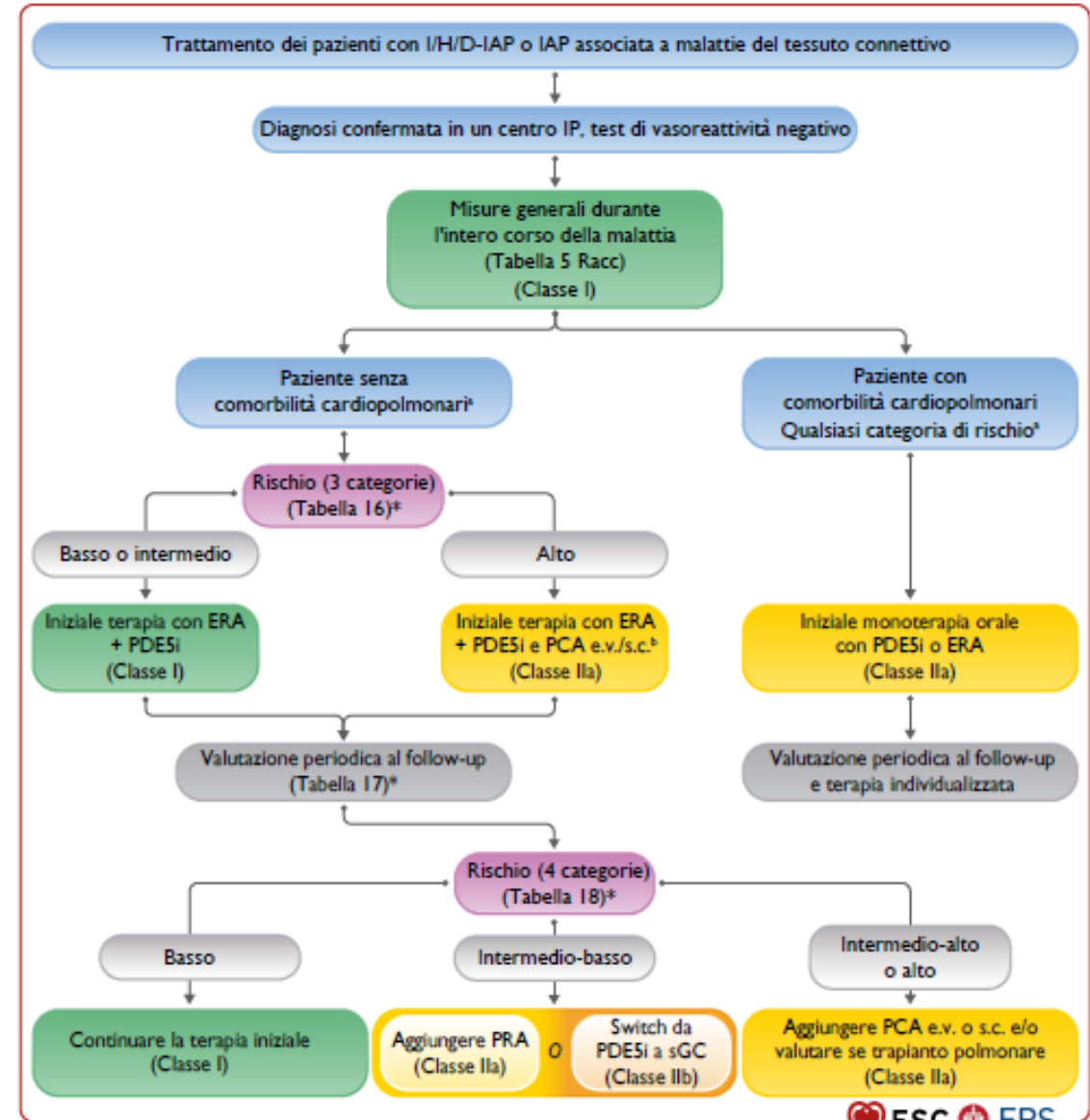
Primary End Point
(Combo vs Mono)

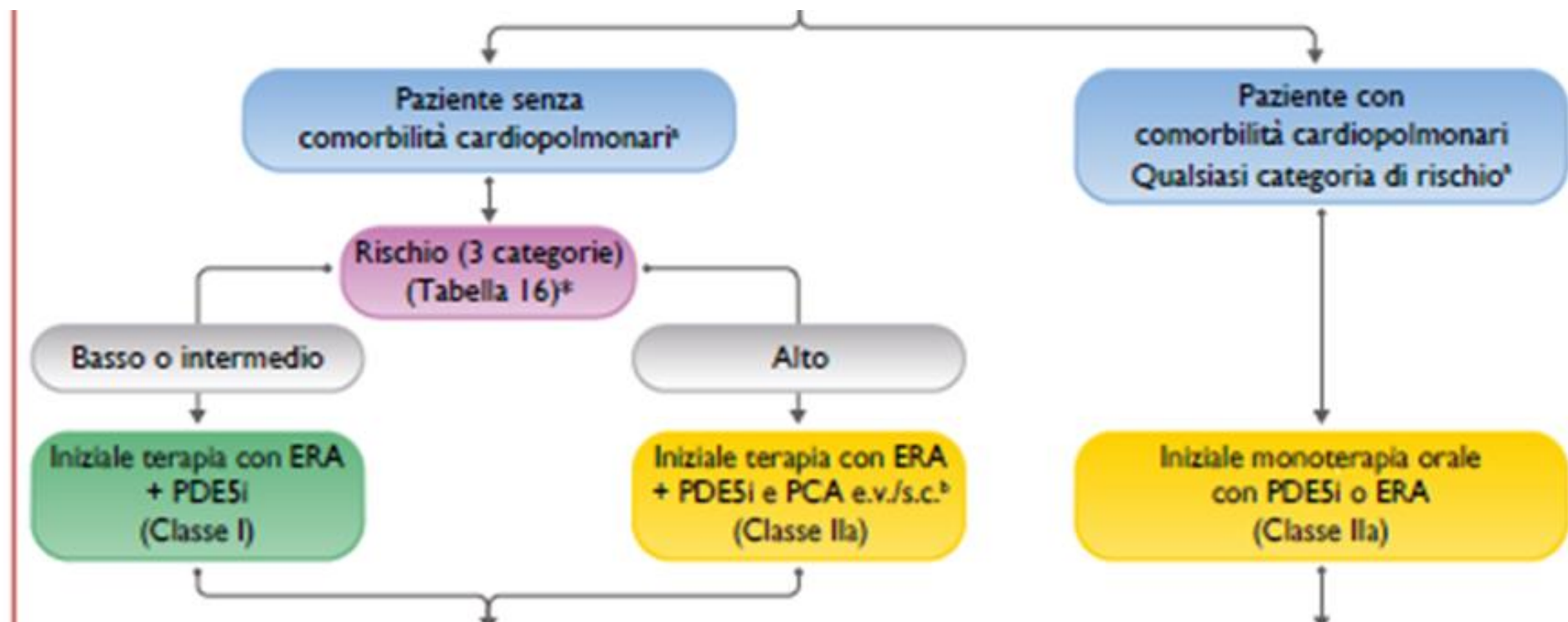
	Combo	Mono	Diff
50%			
NT-proBNP (%)	-67.2	-50.4	-33.8
6MWD (m)	+49.0	+23.8	+22.8
Satisfactory Clinical Response (%)	39	29	10
SAEs (%)	36	36-41	
AE Withdrawals (%)	14	15-19	

Ex-Primary Analysis Set Patients

Primary End Point
(Combo vs Mono)

	Combo	Mono	Diff
30%			
NT-proBNP (%)	-32.7	-19.1	-16.8
6MWD (m)	+19.6	+11.4	+15.3
Satisfactory Clinical Response (%)	26	22	4
SAEs (%)	57	43-58	
AE Withdrawals (%)	33	23-38	







I dati del registro *COMPERA*

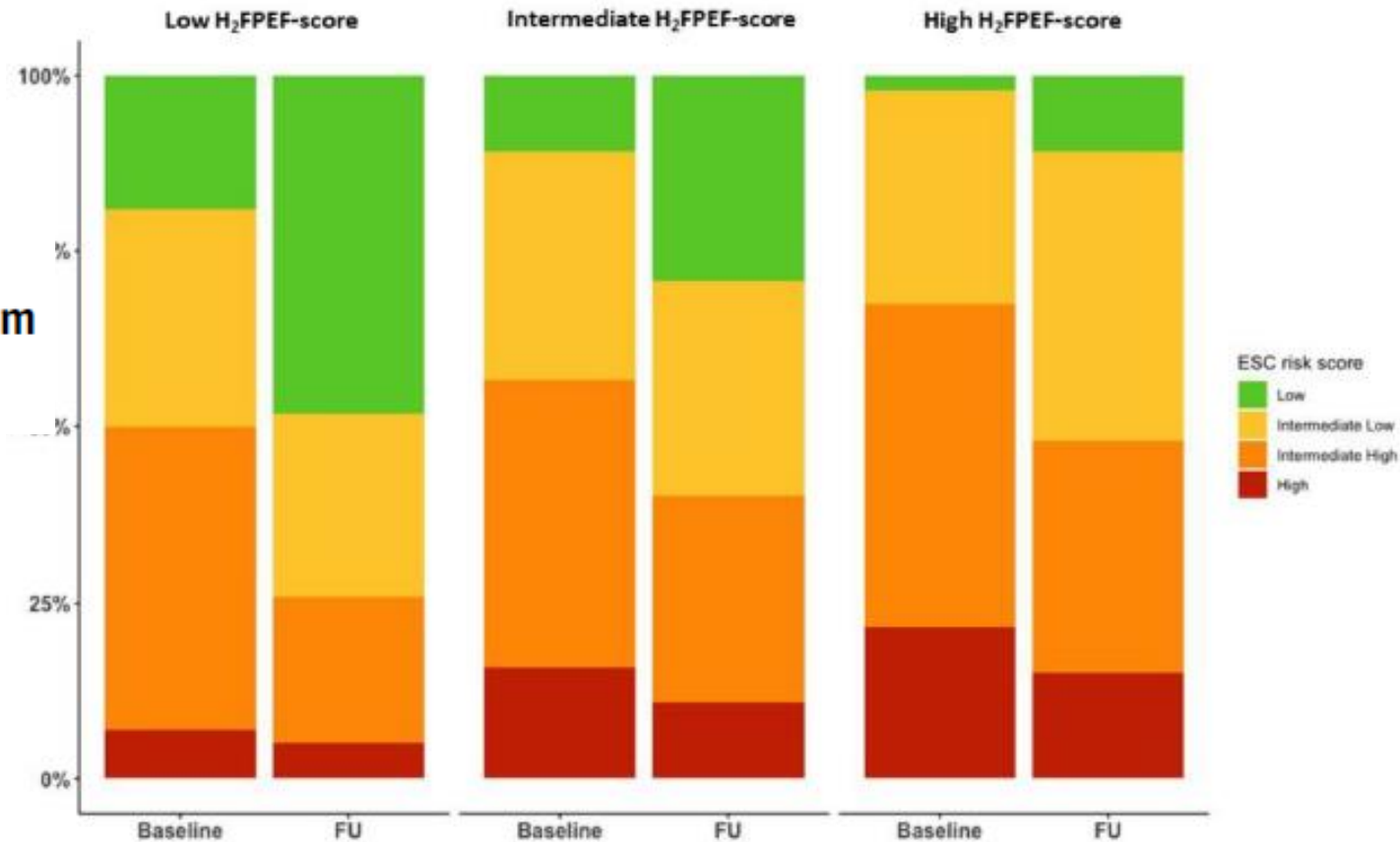
Table 2 PAH Therapies According to Clusters

Therapy	Cluster 1 <i>n</i> = 106	Cluster 2 <i>n</i> = 306	Cluster 3 <i>n</i> = 434	All <i>n</i> = 846
PAH medication within 3 months after diagnosis				
Calcium channel blocker monotherapy, <i>n</i> (%)	16 (16)	3 (1)	5 (1)	24 (3)
PDE5i or sGC stimulators, <i>n</i> (%)	76 (76)	257 (90)	358 (86)	691 (86)
ERA, <i>n</i> (%)	43 (43)	59 (21)	108 (26)	210 (26)
PCA, <i>n</i> (%)	5 (5)	7 (2)	6 (1)	18 (2)
Combination therapies, <i>n</i> (%)	38 (38)	38 (13)	63 (15)	139 (17)
PAH medication at 1 year after diagnosis				
Calcium channel blocker monotherapy, <i>n</i> (%)	17 (16)	3 (1)	5 (1)	25 (3)
PDE5i or sGC stimulators, <i>n</i> (%)	63 (81)	193 (86)	277 (86)	533 (85)
ERA, <i>n</i> (%)	50 (64)	74 (33)	144 (45)	268 (43)
PCA, <i>n</i> (%)	9 (12)	16 (7)	18 (6)	43 (7)
Combination therapies, <i>n</i> (%)	49 (63)	62 (28)	125 (39)	236 (38)

ERA, endothelin receptor antagonists; PAH, pulmonary arterial hypertension; PCA, prostacyclin analog (including prostacyclin receptor agonists); PDE5i, phosphodiesterase-5 inhibitor; sGC, soluble guanylate cyclase.



Idiopathic pulmonary arterial hypertension patients with a high H₂FPEF-score: Insights from the Amsterdam UMC PAH-cohort



	Low H ₂ FPEF-score (n=58)	Intermediate H ₂ FPEF-score (n=120)	High H ₂ FPEF-score (n=46)
Improved (%)	47	44	37
Stable (%)	45	38	52
Detoriated (%)	9	18	11





Adulto

- Nettamente maggiore la prevalenza nel sesso femminile
- Sintomatologia all'esordio spesso sfumata (NYHA/WHO I/II)
- Severa compromissione emodinamica
- Algoritmo diagnostico ben definito secondo le attuali linee guida ESC/ERS
- In assenza di comorbidità, il trattamento iniziale prevede l'utilizzo di una terapia di combinazione con più vasodilatatori polmonari
- Studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato efficacia di tali trattamenti su outcomes compositi di morbi-mortalità



Anziano

- Lievemente maggiore la prevalenza nel sesso femminile
- Sintomatologia all'esordio spesso più grave (NYHA/WHO III/IV)
- Compromissione emodinamica lieve/moderata
- Difficile diagnosi differenziale tra IAP e ipertensione polmonare secondaria
- In presenza di comorbidità, secondo le attuali evidenze, il trattamento iniziale prevede l'utilizzo di una monoterapia
- Recenti studi hanno dimostrato i benefici di una terapia di combinazione con più vasodilatatori polmonari tuttavia ad oggi mancano studi clinici randomizzati e controllati sul trattamento dell'IAP nel paziente anziano



Gli obiettivi di questo lavoro



Delinare le prospettive future di ricerca clinica in questo ambito

Nuove prospettive



Sviluppo di un approccio diagnostico specifico dedicato al paziente anziano con sospetta ipertensione arteriosa polmonare.



Nuove evidenze scientifiche sul più efficace approccio terapeutico nei pazienti anziani con ipertensione arteriosa polmonare.

