

# Iniziale esperienza clinica di trattamento con ilprost inalatorio erogato mediante Breelib in pazienti con pneumopatia e severa ipertensione polmonare

**Mariangela Lattanzio, Federica Matteo, Francesca Ceriani, Roberta Giani, Gaia Telli, Michele Golino, Federico Blasi, Antonio Cavallo, Giuditta Riganti, Cinzia Gambarini**

*SC Cardiologia, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST dei Sette Laghi, Università degli Studi dell'Insubria, Varese*

## Introduzione

L'ipertensione polmonare è una condizione fisiopatologica con elevata mortalità e morbilità, a evoluzione progressiva, per la quale il trattamento farmacologico specifico può ad oggi ottenere un rallentamento della progressione.

**Iloprost inalatorio**, analogo della prostaciclina, combina in modo efficace e interessante gli effetti antiaggreganti, antiproliferativi e vasodilatatori dei prostanoidei alla selettività intrapolmonare, evitando così gli effetti ipotensivi sistemici e il problema del mismatch ventilazione/perfusione. Epoprostenolo somministrato per via endovenosa, che nelle linee guida ESC/ERS vigenti è considerato il farmaco di prima scelta nei pazienti ad alto rischio<sup>1</sup>, ha gli inconvenienti della gestione del catetere di infusione nonché gli effetti sistemici del farmaco.

Iloprost inalatorio viene utilizzato da molti anni come valida alternativa ai prostanoidei per via endovenosa, ma purtroppo ha pochi studi e con casistiche limitate dal punto di vista numerico<sup>2-6</sup>. Il **nebulizzatore Breelib**, recentemente introdotto, ha dimostrato di essere efficace nel ridurre i tempi di inalazione, è molto più semplice da utilizzare rispetto al precedente dispositivo e garantisce il rilascio mirato e preciso di farmaco che raggiunge gli alveoli<sup>7</sup>.

Di seguito riportiamo la nostra iniziale **esperienza in due pazienti** nei quali abbiamo utilizzato Breelib per la somministrazione di ilprost inalatorio.

## CASO 1. Triplice terapia di combinazione con ilprost inalatorio in paziente sclerodermica, ad alto rischio, con associata malattia parenchimale polmonare

Paziente di 72 anni, ipertesa, obesa, ipotiroidea e con anemia multifattoriale in correzione con eritropoietina, affetta da sclerodermia variante CREST con associata interstiziopatia polmonare condizionante deficit respiratorio di tipo prevalentemente restrittivo con moderata riduzione della DLCO e in ossigeno-terapia domiciliare dal 2015.

A febbraio 2016 eseguiva HRCT del torace che evidenziava ispessimento reticolare mantellare dell'interstizio polmonare, soprattutto a livello dei lobi inferiori con distribuzione a mosaico, addensamento a vetro smerigliato maggiormente evidente ai lobi inferiori, micronoduli mantellari e bronchiectasie basali.

Per il riscontro ecocardiografico di elevata probabilità di ipertensione polmonare, a ottobre 2016 la paziente veniva sottoposta a cateterismo cardiaco destro che confermava ipertensione

polmonare severa di tipo misto prevalentemente pre-capillare (PAP media 75 mmHg, Pwedge 22 mmHg, PADx 8 mmHg, resistenze 4,9 UW, IC 3,76 l/m/m<sup>2</sup>), per cui veniva introdotta terapia specifica con tadalafil al dosaggio di 20 mg, titolato a 40 mg dopo 2 settimane.

A febbraio 2017 veniva ripetuto cateterismo cardiaco destro di controllo che documentava riduzione delle pressioni polmonari e delle resistenze polmonari, con incremento dell'indice cardiaco (PAP media 56 mmHg, Pwedge 12 mmHg, resistenze 8,15 UW, IC 4 l/m/m<sup>2</sup>); vista la riduzione della Pwedge si decideva di associare alla terapia in corso ambrisentan al dosaggio di 5 mg/die.

Nell'ottobre 2018 alle prove di funzionalità respiratoria si documentava lieve peggioramento del deficit restrittivo (FEV1 83% del teorico) e dei volumi polmonari, con ulteriore riduzione della DLCO (44% del teorico opportunamente corretto per i valori di emoglobina). Al test del cammino percorreva 173 m. A novembre 2018 veniva pertanto eseguita HRCT di controllo (**Figura 1**), che mostrava però parametri sostanzialmente invariati rispetto al precedente esame. Eseguiva inoltre ecocardiogramma color-Doppler transtoracico di controllo che evidenziava dilatazione del ventricolo destro con D-shape del ventricolo sinistro.

**FIGURA 1.** HRCT torace della paziente del Caso 1, eseguita a novembre 2018



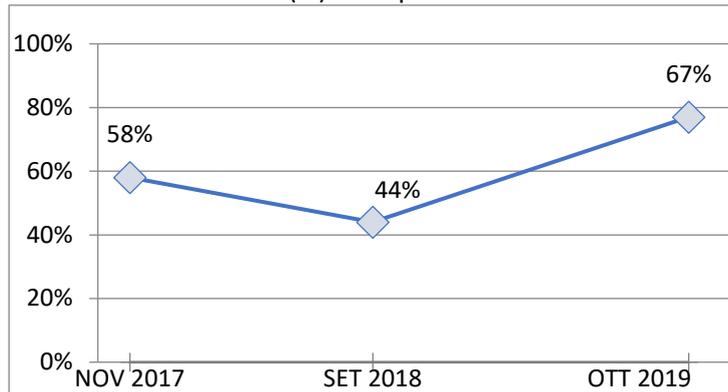
A febbraio 2019 la paziente veniva nuovamente ricoverata presso la nostra UO e sottoposta a cateterismo cardiaco destro che mostrava parametri emodinamici sostanzialmente invariati (PAP media 50 mmHg, RAP 7 mmHg, Pwedge 9 mmHg, RVP 5,9 UW, IC 4,9 l/m/m<sup>2</sup>); si effettuava tentativo di titolazione di ambrisentan a 10 mg, non tollerato per comparsa di importanti edemi declivi.

Ad aprile 2019 si decideva pertanto di **introdurre terzo farmaco specifico e, visto il coinvolgimento parenchimale polmonare in paziente sclerodermica, si optava per iloprost inalatorio**. Alla visita di controllo presso il nostro ambulatorio dell'ipertensione polmonare, eseguita a maggio 2019, la paziente riferiva un **netto miglioramento soggettivo, con associato miglioramento dei dati laboratoristici** (NTproBNP 1600 ng/l, in riduzione rispetto al valore di 2000 ng/l di febbraio 2019), scomparsa di D-shape all'ecocardiogramma transtoracico e **miglioramento funzionale** (295 m percorsi senza supporto di ossigeno).

A ottobre 2019 la paziente ripeteva la saturimetria notturna in aria ambiente che risultava nei limiti della norma e prove di funzionalità respiratoria in cui si documentava funzione respiratoria nei limiti con segni di ostruzione delle vie aeree distali e **netto miglioramento della DLCO** (67% del predetto; **Figura 2**). È stata sospesa ossigeno-terapia domiciliare.

Non abbiamo eseguito ulteriore cateterismo cardiaco di controllo.

**FIGURA 2.** Trend DLCO (%) nella paziente del Caso 1



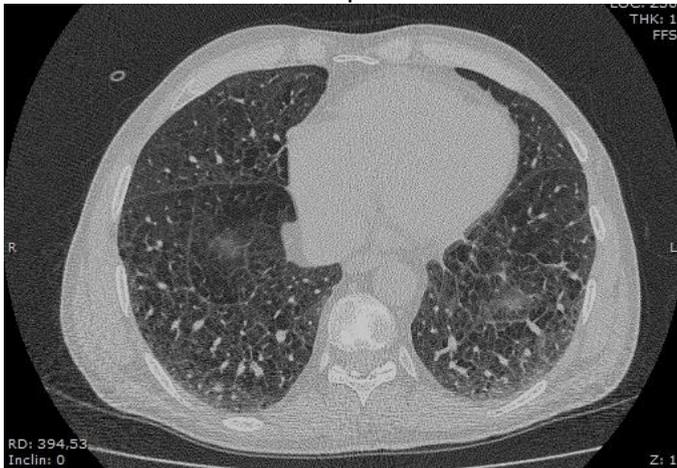
<III VALORE = 67% - posizione nel grafico da sistemare>

## **CASO 2.** Duplice terapia specifica di combinazione in paziente affetto da pneumopatia tipo BPCO associata a severa ipertensione polmonare

Paziente di 70 anni affetto da BPCO enfisematosa.

A febbraio 2018, per un significativo peggioramento degli scambi respiratori, il paziente veniva ricoverato presso il reparto di Pneumologia del nostro ospedale e sottoposto ad accertamenti diagnostici. Eseguita HRCT del torace che evidenziava nodulo polmonare a livello del LIS con associata dubbia adenopatia sottocarenale (**Figura 3**), risultato di verosimile natura flogistica a una PET-TC successiva. Alle prove di funzionalità respiratoria si documentava indice di Tiffenau pari al 83% del teorico e ridotta DLCO (20% del teorico). All'ecocardiogramma color-Doppler transtoracico si evidenziava dilatazione delle cavità destre con D-shape del ventricolo sinistro e stima di aumentate pressioni polmonari.

**FIGURA 3.** HRTC torace del paziente del Caso 2



Il caso clinico veniva pertanto discusso con i colleghi pneumologi dell'Ospedale San Matteo di Pavia che proseguivano l'iter diagnostico nel maggio 2018. Il paziente veniva sottoposto a cateterismo cardiaco destro che confermava quadro di ipertensione polmonare di tipo pre-capillare (Pwedge 10 mmHg) con indice cardiaco ridotto (1,82 l/m/m<sup>2</sup>) e PVR 8,6 UW. Veniva inoltre ripetuta TC del torace che documentava bilateralmente quadro di enfisema centro-lobulare, con iniziale evoluzione pan-lobulare e due addensamenti parenchimali compatibili con esiti fibrotici.

A giugno 2018 si introduceva terapia specifica con sildenafil al dosaggio di 10 mg x 3 volte/die, progressivamente titolato a 20 mg x 3, ben tollerato dal paziente senza significative desaturazioni.

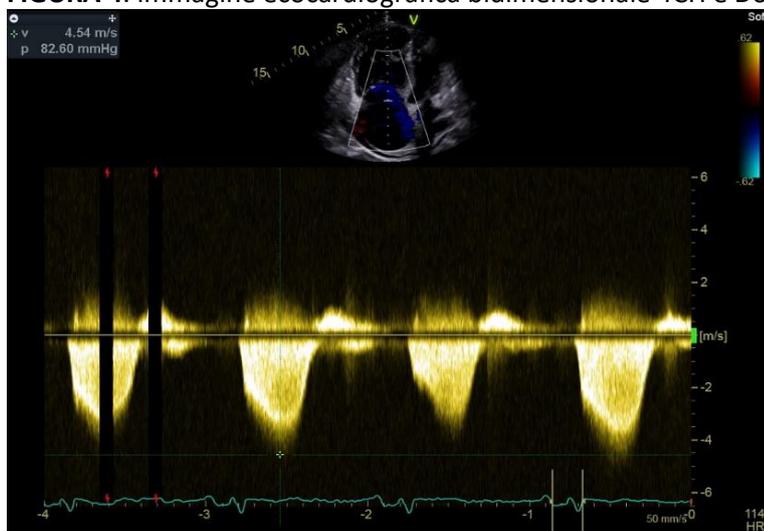
A dicembre 2018 il paziente veniva nuovamente ricoverato in Pneumologia per riacutizzazione bronchitica; si decideva di non introdurre un secondo farmaco specifico per il trattamento dell'ipertensione polmonare per la severità della pneumopatia.

A marzo 2019 ripeteva HRTC del torace di controllo che documentava quadro di enfisema bolloso pan lobulare, ma ridotte dimensioni del consolidamento parenchimale a livello del lobo superiore sinistro e a livello del segmento apicale del lobo inferiore sinistro.

Ad agosto 2019 veniva ricoverato presso il reparto di Cardiologia per quadro di scompenso cardiaco congestizio con documentazione ecocardiografica di severa dilatazione e disfunzione ventricolare destra (TAPSE 12 mm) con persistenza di D-shape, severa insufficienza tricuspidalica con stima di elevate pressioni polmonari (PAPs 70 mmHg + 10 mmHg).

Il 31 ottobre 2019 il paziente accedeva con codice di urgenza al nostro ambulatorio per segni di bassa portata e congestione periferica. I reperti ecocardiografici indicavano un ulteriore peggioramento del grado di insufficienza tricuspidalica, con comparsa di versamento pericardico (vd. **Figura 4**). Dopo discussione collegiale del caso, rinunciando all'esecuzione di nuovo cateterismo cardiaco, si decideva di **introdurre iloprost inalatorio off-label in ambiente protetto**, per cui il paziente veniva ricoverato in Pneumologia. Durante la degenza si assisteva a **progressivo miglioramento dei parametri** di FC (85 bpm all'ingresso, 65 bpm in dimissione), PA (75/45 mmHg all'ingresso, 120/80 mmHg in dimissione), SpO<sub>2</sub> (75% in O<sub>2</sub> con maschera Venturi 40% a 8 l all'ingresso, 94% in O<sub>2</sub> terapia con occhialini a 5 l alla dimissione), BNP 7698 ng/l all'ingresso, 4360 ng/l alla dimissione. All'eco reperti sostanzialmente invariati. Si verificava un **netto miglioramento soggettivo**, con rapida mobilizzazione del paziente e dimissione al domicilio in buone condizioni.

**FIGURA 4.** Immagine ecocardiografica bidimensionale 4CH e Doppler CW di I Tric



## Discussione

Iloprost inalatorio è da molti anni un farmaco previsto dalle linee guida ESC nel trattamento specifico dell'ipertensione arteriosa polmonare in pazienti in classe funzionale III e IV. Iloprost inalatorio è una valida alternativa ai prostanoide somministrati per via endovenosa continua in quanto permette di evitarne le multiple complicazioni; inoltre, questo tipo di somministrazione evita i problemi di tolleranza che si sviluppa in caso di infusione continua di prostanoide, con conseguente necessità di incremento di dose del farmaco e comparsa di effetti collaterali. La recente introduzione di un nuovo erogatore del farmaco, Breelib, ha reso l'utilizzo di questa via di

somministrazione più facile e pratica da utilizzare e più efficace rispetto al precedente nebulizzatore<sup>7</sup>.

**Resta al momento non previsto dalle linee guida il trattamento specifico nei pazienti che presentano ipertensione polmonare e sono affetti da pneumopatia.** Mancano risultati di trial adeguati per numerosità campionaria e le esperienze pubblicate non hanno fornito risposte univoche. **Resta incerta anche la sicurezza di un trattamento specifico sistemico in questa tipologia di pazienti**, in particolare per il rischio di generare uno shunt intrapolmonare per incremento del flusso in aree polmonari ipoventilante, che determinerebbe una ulteriore desaturazione.

**Nella nostra iniziale esperienza, ilprost inalatorio è risultato sicuro e i pazienti si sono dimostrati complianti alla modalità di somministrazione del trattamento. Le evidenze raccolte suggerirebbero inoltre una promettente efficacia anche in questa tipologia di paziente.**

In particolare, la paziente del **Caso 1** ha ottenuto un netto miglioramento soggettivo, con **miglioramento della classe funzionale da III a II**, e benefici effetti emodinamici (scomparsa di D-shape) e ha ridotto la necessità di ossigeno-terapia, con documentato incremento della DLCO e miglioramento della capacità funzionale polmonare. I valori di Nt-proBNP sono diminuiti e si sottolinea che nel suo caso coesistono un'anemia cronica multifattoriale e una patologia delle sezioni cardiache di sinistra. Non abbiamo purtroppo a disposizione i dati emodinamici del cateterismo cardiaco post-trattamento perché non ritenuto giustificato dal punto di vista clinico. Nel **Caso 2** abbiamo fatto la scelta di intraprendere un percorso di terapia off-label in accordo con il centro di riferimento di Pavia. Il paziente era già in terapia specifica con sildenafil da giugno 2018. **A causa di un severo deterioramento delle condizioni cliniche** (scompenso cardiaco associato a severa ipotensione) e **sulla scorta del razionale fisiopatologico potenzialmente garantito dalla modalità di somministrazione del farmaco**, ovvero il minor rischio di generare un mismatch ventilazione/perfusione polmonare e conseguente shunt intrapolmonare, sempre in accordo con il centro di riferimento, abbiamo **deciso di ospedalizzare il paziente e di iniziare il trattamento con ilprost inalatorio attraverso il nuovo erogatore Breelib**. Il paziente ha mostrato subito un **netto miglioramento soggettivo, clinico ed emodinamico**, con incremento dei valori di pressione sistemica, riduzione di quelli di frequenza cardiaca, netto miglioramento della saturazione di ossigeno e netta riduzione del valore di Nt-proBNP. Non è stato modificato il dosaggio del diuretico. In questo caso non abbiamo dati del cateterismo cardiaco. In entrambi i casi non abbiamo dati emodinamici, ma disponiamo di dati surrogati, derivanti dall'evoluzione del quadro clinico-strumentale, che sono comunque convincenti sulla sicurezza e l'efficacia del trattamento farmacologico.

## Conclusioni

La nostra esperienza clinica ci ha fatto riflettere sull'**utilizzo di ilprost inalatorio (in particolare con il nuovo erogatore Breelib) in pazienti affetti da ipertensione polmonare pre-capillare appartenenti anche al terzo gruppo della classificazione delle linee guida ESC/ERS.**

**I vantaggi legati alla modalità di somministrazione del farmaco**, ovvero la possibilità di somministrarlo in modo selettivo in aree di parenchima polmonare ventilate, evitando così mismatch, shunt e desaturazione, la riduzione del rischio di complicazioni infettive legate all'infusione del farmaco mediante catetere venoso centrale o delle complicanze locali dell'infusione sottocutanea, la riduzione degli effetti sistemici e infine l'assenza di tolerance grazie alla modalità ripetuta di somministrazione, **potrebbero configurare un'interessante possibilità di trattamento con ilprost inalatorio dei pazienti che presentano ipertensione polmonare e sono pneumopatici affetti da fibrosi polmonare idiopatica e BPCO.**

Riteniamo che in questa popolazione di pazienti siano auspicabili trial adeguati perché il trattamento riserva a nostro giudizio notevoli potenzialità e questi pazienti non hanno al momento alcuna possibilità di cura.

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Galiè N 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) [...]. *Eur Heart J* 2016; 37(1):67-119.
2. Olschewski H et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124:820-4.
3. Ghofrani GH et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136:515-22.
4. Olschewski H et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347(5):322-9.
5. Olschewski H et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *J Respir Med* 2010; 104:731-40.
6. McLaughlin VV et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(11):1257-63
7. Gessler T et al. The safety and pharmacokinetics of rapid iloprost aerosol delivery via the BREELIB nebulizer in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2017; 7(2):505-13.