

**INSTANT
BOOK**



**Malattie
interstiziali
polmonari**

**3 VIDEO CON
PROF. S. HARARI**

KEY POINTS

- Il gruppo delle malattie interstiziali polmonari (ILD, Interstitial Lung Disease) è composto da oltre 200 forme patologiche che interessano primariamente, ma non esclusivamente, l'interstizio polmonare, quella parte di tessuto connettivo tra due alveoli.
- La storia naturale delle ILD è imprevedibile, anche se molte forme, come la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) e fino al 40% delle altre interstiziopatie, hanno un fenotipo progressivamente fibrosante, con declino della funzione polmonare soggettiva e oggettiva man mano che il processo fibrotico si espande, fino al decesso per insufficienza respiratoria.
- Diversi studi longitudinali retrospettivi suggeriscono un tempo di sopravvivenza mediano dei pazienti con IPF da 3 a 5 anni dal momento della diagnosi
- La presentazione clinica delle ILD è aspecifica, rappresentata essenzialmente da dispnea, tosse secca e talvolta emottisi e quindi può essere causa di errata interpretazione.
- È necessaria una maggiore awareness su questo gruppo di patologie ai fini di un miglioramento del sospetto diagnostico precoce e dell'invio a centri di riferimento.
- Un percorso diagnostico oggi ben definito e articolato in diversi step permette di porre diagnosi delle differenti forme e avviare i trattamenti più idonei.
- Le maggiori conoscenze sulla patogenesi di queste malattie hanno permesso di ottenere farmaci ad attività antifibrotica che rallentano la progressione della fibrosi, prolungano la sopravvivenza dei pazienti, migliorandone la qualità della vita.

Sommario

04

1. Il polimorfo scenario delle ILD

08

2. Classificazione e aspetti di patogenesi e fisiopatologia

13

3. Diagnosi di ILD

20

4. Le forme principali di malattie interstiziali polmonari

58

5. Interstiziopatie polmonari fibrosanti progressive

65

6. Il ruolo della discussione multidisciplinare

69

Bibliografia

1

Il polimorfo scenario delle ILD

Parlare di malattie interstiziali polmonari (ILD) [dette anche Pneumopatie Infiltrative Diffuse, Pneumopatie interstiziali o interstiziopatie] significa addentrarsi in un complesso quadro nosologico composto da oltre 200 differenti forme patologiche. Le interstiziopatie polmonari possono avere un esordio acuto, subacuto o cronico, ma solitamente graduale. La maggior parte dei pazienti presenta dispnea e una riduzione della capacità di svolgere attività fisica. Altri sintomi comuni possono includere tosse persistente, solitamente secca e talvolta emottisi. Sintomi, quindi, poco specifici e facilmente riferibili ad altre patologie respiratorie.

Queste malattie possono presentare aspetti radiologici e clinici simili, il che può contribuire a ritardare la corretta diagnosi o portare a una diagnosi errata specialmente in un setting non specialistico.

Al proposito, uno studio condotto in un centro pneumologico terziario su 160 pazienti con ILD di nuova diagnosi ha mostrato come il 52% dei pazienti abbia avuto un ritardo diagnostico medio di 1 anno, il 21% di 2 anni, il 14% di 6 mesi e il 12% di 3 mesi. Tutti questi pazienti avevano inizialmente ricevuto una diagnosi errata nel 64% dei casi rappresentata da una patologia ostruttiva delle vie aeree.

Le ILD possono avere una natura idiopatica (IIP, idiopathic interstitial pneumonias) o secondaria ad altre patologie o a noxae patogene. Queste malattie si caratterizzano per l'interessamento dell'interstizio polmonare con infiammazione (polmonite), ispessimento dei setti alveolari, proliferazione dei fibroblasti, deposizione di collagene ed evoluzione in fibrosi polmonare specialmente in alcune forme di ILD, compromettendo gli scambi gassosi.

Va chiarito che il termine “pneumopatie interstiziali o interstiziopatie”, a volte usato in modo generico, può essere fuorviante, perché molte di queste malattie associano all'interessamento interstiziale anche una diffusa alterazione dell'architettura alveolare e delle vie aeree.

Per interstizio polmonare si intende lo spazio anatomico compreso tra due alveoli, più nello specifico quella parte di tessuto connettivo tra le cellule epiteliali alveolari e le adiacenti cellule endoteliali capillari.

COVID-19, volano di maggiore attenzione alle ILD

Le malattie che colpiscono l'interstizio polmonare sono da anni sotto la lente di ingrandimento della ricerca e della clinica in ambito specialistico, per ottenere terapie sempre più efficaci, considerata la prognosi infausta specialmente di alcune forme più gravi, come la fibrosi polmonare idiopatica (IPF), che in assenza di trattamenti ha un'aspettativa media di vita di 2-5 anni dalla diagnosi. Tuttavia, l'interesse verso le pneumopatie interstiziali è notevolmente aumentato, non solo tra la classe medica, con la pandemia di COVID-19, infezione virale caratterizzata da una polmonite interstiziale, che può portare in pochi giorni a un'insufficienza respiratoria grave spesso letale, come purtroppo abbiamo constatato. L'interstizio polmonare, da regione anatomica sconosciuta ai più e nota ai soli addetti ai lavori, è balzato agli onori della cronaca. Termini radiologici riferiti alle immagini TAC ad alta risoluzione (HRCT), come "polmone a vetro smerigliato" (o "ground-glass") e "polmone ad alveare" (o honeycombing), sono stati sdoganati dal linguaggio specialistico ed entrati anche nel lessico medico di livello meno elevato. E' tuttavia importante diffondere una maggiore conoscenza su queste patologie, dato che ancora diversi aspetti devono essere chiariti.

Storia naturale variabile delle interstiziopatie

Un aspetto, in particolare, da tenere presente è che oggi non è ancora possibile prevedere la storia naturale delle malattie dell'interstizio polmonare in ogni singolo paziente al momento della diagnosi. Sono stati descritti tre diversi tipi di andamento clinico delle ILD: uno caratterizzato da una protratta stabilità del quadro fibrotico; uno da una lenta e graduale progressione dell'estensione della fibrosi, accompagnata ad un lento deterioramento del quadro clinico e strumentale e, infine, uno nel quale si assiste ad un rapido peggioramento clinico e strumentale

Bisogna considerare che un sottogruppo di pazienti con ILD (circa il 30%) è caratterizzato da una progressiva estensione della fibrosi polmonare (PF-ILD), con conseguente peggioramento dei sintomi respiratori, un declino della funzionalità polmonare e prognosi peggiore. Si tratta di pazienti con malattie a diversa eziopatogenesi, alcune delle quali

presentano un interessamento polmonare primitivo, altre secondario a svariate condizioni morbose, le più frequenti delle quali sono le malattie del tessuto connettivo (CTD, Connective Tissue Diseases). Un recente studio condotto in Italia ha mostrato che il 31% dei pazienti con ILD di natura diversa dalla IPF, ha sviluppato un fenotipo fibrosante progressivo (PPF), definito sulla base dei criteri dello studio INBUILD. L'evoluzione verso la fibrosi polmonare interessa quindi non soltanto le forme, come la IPF, di cui è noto questo pattern di comportamento, ma anche diverse altre forme di ILD, che rappresentano un unmet need terapeutico non avendo ancora i farmaci antifibrotici l'indicazione al loro trattamento.

Epidemiologia

Le Pneumopatie Infiltrative Diffuse prese singolarmente sono poco frequenti e rientrano nel gruppo delle malattie rare, tuttavia, considerate nel loro insieme, rappresentano globalmente circa il 15% di tutte le malattie respiratorie.

Esistono pochi studi epidemiologici sulle ILD. Tuttavia, un registro di popolazione del New Mexico spesso citato riporta una prevalenza di 80,9 casi per 100.000 nei maschi e 67,2 casi per 100.000 nelle femmine. Un altro studio ha riscontrato una prevalenza di ILD pari a 0,06-0,7/1.000 abitanti ed una incidenza di 1-31/100.000 abitanti/anno.

Diagnosi precoce, una priorità a cui puntare

Da quanto fin qui detto, emerge l'importanza di ampliare tra la classe medica e anche nella popolazione generale la cosiddetta "disease awareness", cioè la conoscenza e la consapevolezza su questo gruppo di malattie, considerata la loro tendenza alla progressione verso la fibrosi con quadri clinico-funzionali sempre più gravi fino al decesso dopo pochi anni dalla diagnosi. Solo con una maggiore sensibilizzazione di medici e pazienti verso questo gruppo di malattie è possibile migliorarne la diagnosi precoce e l'avvio tempestivo di trattamenti per le diverse forme patologiche, in modo da ottenere i migliori outcome clinici.

2

**Classificazione
e aspetti di patogenesi
e fisiopatologia**

Le malattie interstiziali polmonari (ILD) vengono oggi classificate in diverse tipologie in base alle loro caratteristiche e nello specifico si definiscono come (**figura 1**):

- idiopatiche
- secondarie all'esposizione a sostanze di tipo organico o inorganico
- associate a malattie del connettivo (ILD-CTD)
- associate a patologie con interessamento polmonare, come le granulomatosi e, in particolare, la sarcoidosi polmonare
- interstiziopatie con caratteristiche autoimmuni (IPAF)
- anomalie interstiziali polmonari (ILA)
- interstiziopatie progressive fibrosanti (PF-ILD)
- altre forme.

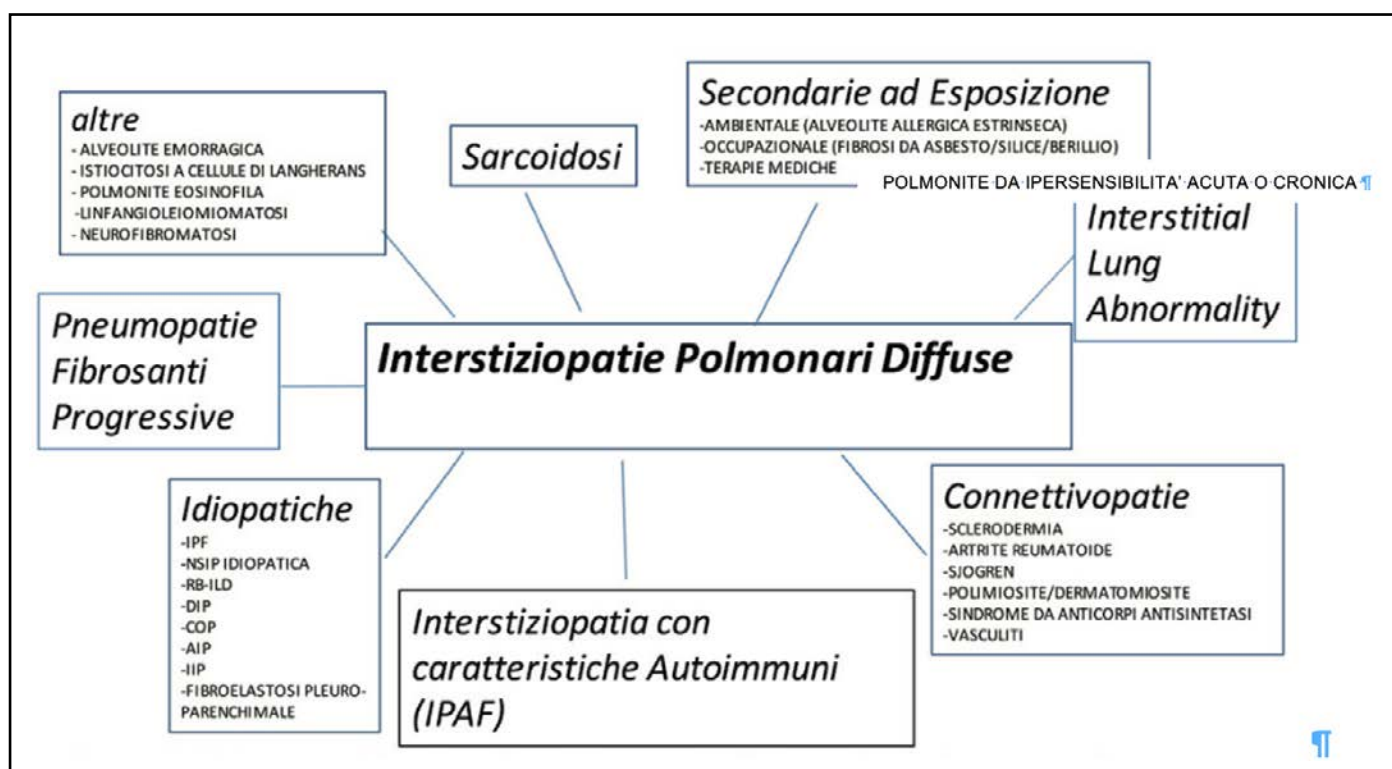


Figura 1. Classificazione delle principali ILD (interstitial lung diseases). Forme idiopatiche: fibrosi polmonare idiopatica (IPF); polmonite interstiziale non specifica idiopatica (NSIP); polmonite organizzativa criptogenetica (COP); polmonite interstiziale acuta (AIP) o sindrome di Hamman-Rich; fibroelastosi pleuroparenchimale (PPFE); polmonite interstiziale linfocitaria o linfoide (LIP); polmonite interstiziale desquamativa (DIP); interstiziopatia polmonare associata a bronchiolite respiratoria (RB-ILD).

Forme secondarie: alveolite allergica estrinseca; pneumoconiosi occupazionali (asbestosi; silicosi, berilliosi); ILD da farmaci; polmonite da ipersensibilità acuta o cronica (A- o C-HP).

La granulomatosi fa riferimento principalmente alla sarcoidosi polmonare, ma rientrano in questo sottotipo anche la granulomatosi con poliangioite e la tubercolosi miliare. (Modificato da Scelfo C et al, 2021).

Il 10% delle malattie interstiziali idiopatiche resta non classificato (Unclassifiable-Interstitial Lung Diseases, U-ILDs), in quanto queste forme non corrispondono agli attuali criteri diagnostici. Alcuni di questi casi sono rappresentati da pazienti che mostrano alcune manifestazioni autoimmuni, ma insufficienti per soddisfare gli attuali criteri classificativi delle connettivopatie. Il termine polmonite interstiziale con caratteristiche autoimmuni (Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features, IPAF) è stato recentemente proposto per questo particolare sottogruppo di pazienti con IIP.

Recentemente è stato introdotto il concetto di *fenotipo progressivo fibrosante*, che permette di riunire in uno stesso sottogruppo leILD, diverse dalla fibrosi polmonare idiopatica (IPF), caratterizzate dallo sviluppo di fibrosi polmonare progressiva (PPF) (**vedi capitolo 5**).

Cenni di patogenesi e fisiopatologia della fibrosi polmonare

Patogenesi

La risposta del polmone in senso fibrotico a un danno di differente natura segue un percorso riconoscibile. Si possono presentare diversi stadi nello sviluppo della fibrosi polmonare a cominciare da una infiammazione acuta a livello alveolare (alveolite acuta), caratterizzata da un aumento del numero dei macrofagi alveolari e dei linfociti nell'interstizio polmonare. In base alla durata dell'infiammazione interessante il polmone o all'efficienza dei meccanismi di difesa del polmone, l'alveolite acuta può progredire in una forma cronica, caratterizzata da un danno agli pneumociti di I tipo con proliferazione di pneumociti di II tipo. La continuità degli strati della membrana basale tra lo pneumocita e la cellula capillare endoteliale sembra essere essenziale per il mantenimento della normale architettura alveolare durante un successivo processo di guarigione. Quando il processo infiammatorio continua, si verifica fibrosi polmonare con quantità, tipi e distribuzione di fibre collagene anormali, fibre che sono prodotte dai fibroblasti attivati. Lo stadio terminale del polmone è caratterizzato dalla completa perdita della normale struttura alveolare. In tutto il polmone malato appaiono degli spazi cistici non funzionanti. Questo stadio è il punto di arrivo comune a molti processi infiammatori interstiziali.

Nella patogenesi di un certo numero di forme di ILD un ruolo significativo può essere giocato da un reflusso gastroesofageo (GER) patologico combinato con aspirazione del materiale gastrico reflussato, che può innescare un processo infiammatorio e fibrotico.

La malattia da GER (GERD) è stata, infatti, associata all'IPF e alla fibrosi polmonare in pazienti con sclerosi sistemica (sclerodermia). Il GER con aspirazione è stato collegato a riacutizzazioni in pazienti con IPF. La dismotilità esofagea può svolgere un ruolo nella predisposizione all'aspirazione del materiale gastrico specialmente in pazienti con sclerodermia e può essere presente in pazienti con altre forme di CTD-ILD.

Fisiopatologia respiratoria

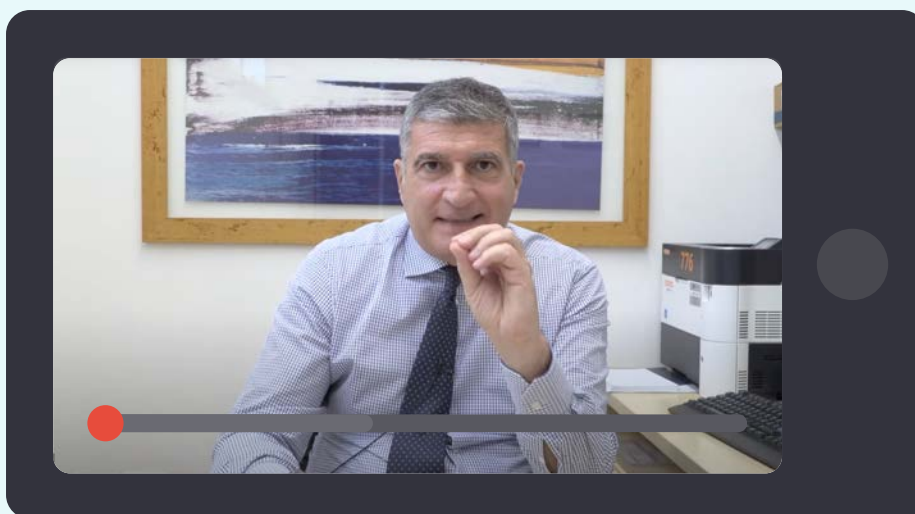
Da un punto di vista fisiopatologico, la fibrosi polmonare si associa a un restringimento di tutti i volumi polmonari, con la riduzione della capacità vitale (CV), della capacità funzionale residua (CFR) e della capacità polmonare totale (CPT), sebbene il volume residuo (VR) possa essere meglio conservato.

Di solito, al progredire della riduzione dei volumi polmonari segue un danneggiamento della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO). I gas arteriosi di solito mostrano riduzioni della PaO₂ e anche della PaCO₂ a causa dell'aumentato numero di atti respiratori. L'ipossiemia arteriosa, di grado severo riscontrato generalmente, ma non esclusivamente, negli stadi più tardivi della malattia, risulta da uno squilibrio nel rapporto ventilazione/perfusione e dal blocco alveolo-capillare.

Ripetute misurazioni dei volumi polmonari e della DLCO possono essere usate per controllare la progressione della malattia.

Cosa sono le malattie polmonari interstiziali

Prof. Sergio Harari



CLICCA E GUARDA IL VIDEO

Durata: 10' 34"

Le malattie interstiziali polmonari fibrosanti comprendono un nutrito gruppo di circa 150 patologie, nella maggior parte dei casi rare, tra cui polmonite da ipersensibilità, sarcoidosi, malattie interstiziali polmonari fibrosanti associate a malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide e la sclerosi sistemica (SSc), malattie interstiziali polmonari fibrosanti associate a malattia mista del tessuto connettivo, polmonite interstiziale idiopatica aspecifica e polmoniti interstiziali idiopatiche non classificate.

La più frequente è la fibrosi polmonare idiopatica.

Il tratto comune di queste patologie è rappresentato dal rischio di fibrosi polmonare, ossia la formazione irreversibile di tessuto cicatriziale a livello polmonare, che compromette la funzionalità dei polmoni.

Ne parliamo con il Prof. Sergio Harari, Direttore Unità Operativa di Pneumologia, Ospedale San Giuseppe, Milano, Università degli Studi di Milano.

3

Diagnosi di ILD

Una manifestazione clinica definita, così come un quadro radiologico e patologico specifici, sono spesso indicativi delle diverse forme di ILD.

Valutazione clinica

Un'anamnesi completa può fornire informazioni preziose che possono suggerire determinate entità e fornire il sospetto che un paziente possa avere una diagnosi specifica, come polmonite da ipersensibilità (HP) o una malattia del tessuto connettivo (CTD). Ulteriori indizi per una diagnosi definitiva possono essere forniti dai risultati dell'esame fisico polmonare ed extrapolmonare e la diagnosi differenziale può essere notevolmente ridotta quando gli elementi chiave del colloquio con il paziente e i risultati dell'esame obiettivo sono combinati con appropriati misurazioni della funzionalità polmonare, esami del sangue specifici come le sierologie autoimmuni indicative di CTD se indicato, prelievo di tessuto extrapolmonare (ad es. linfonodo o biopsia cutanea) e imaging toracico.

Metodiche di Imaging

La radiografia (RX) postero-anteriore del torace di routine può essere altamente indicativa di specifiche ILD e si dovrebbero ricercare precedenti RX, se disponibili, per determinare se la malattia è acuta o cronica. Altri studi non dovrebbero essere trascurati; come esempi specifici, le scansioni tomografiche computerizzate addominali (CT) di solito mostrano una porzione sostanziale delle regioni polmonari inferiori e del torace e le scansioni CT del rachide cervicale possono mostrare aree estese della parte superiore del torace e dei polmoni.

Sebbene la combinazione di anamnesi, esame fisico, RX e altri test di laboratorio appropriati (esami del sangue periferico e test fisiologici polmonari) possano fornire una diagnosi probabile, di solito sono necessari ulteriori test per raggiungere una diagnosi sicura di una specifica ILD.

La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) del torace è considerato un test standard per la valutazione dei pazienti con possibile ILD e può fornire informazioni preziose, che supportano fortemente la diagnosi di una specifica forma di ILD (tabella 1) anche senza necessità di ulteriori test di approfondimento, come broncoscopia o biopsia polmonare. ILD. In generale, una completa assenza

di alterazioni del parenchima polmonare all'imaging HRCT virtualmente esclude una diagnosi di ILD, sebbene l'ILD possa raramente essere ancora presente con un coinvolgimento parenchimale microscopico che non raggiunge la soglia per il rilevamento di un'anomalia. La tomografia computerizzata multi-detettore (MDCT) può scansionare l'intero torace con una singola manovra di apnea e consentire immagini ancora migliori rispetto alla tradizionale HRCT.

Pattern radiologico alla HRCT	Diagnosi di ILD e/o complicanze di ILD
Nodulare	Sarcoidosi, HP, CBD, pneumoconiosi, RA, neoplasia
Ispessimento settale	Edema, neoplasia, infezione, tossicità iatrogena, PVOD
Formazione cistica	LAM, LCH, LIP, DIP, SS
Reticolazione	IPF, asbestosi, EP cronica, HP cronica, CTD, NSIP
Bronchiectasie da trazione	IPF, altre fibrosi in stadio avanzato
Honeycombing	IPF, EP e HP, asbestosi, sarcoidosi
Opacità a ground glass	AIP, EP acuta, PAP, EP cronica, COP, linfoma, sarcoidosi, NSIP, infezione, emorragia

Tabella 1. Quadri radiologici all'imaging con Tac ad alta risoluzione (HRCT). AIP = acute interstitial pneumonia; CBD = chronic beryllium diseases; OP = organizing pneumonia; CTD = connective tissue disease; DIP = desquamative interstitial pneumonia; EP = eosinophilic pneumonia; HP = hypersensitivity pneumonitis; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; LAM = lymphangiomyomatosis; LCH = Langerhans cell histiocytosis; LIP = lymphoid interstitial pneumonia; NF = neurofibromatosis; NSIP = non-specific interstitial pneumonia; PAP = pulmonary alveolar proteinosis; PVOD = pulmonary veno-occlusive disease; RA = rheumatoid arthritis; SS = Sjögren's syndrome; [Modificato da Meyer K et al, 2014]

Le nuove linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT mantengono la stessa suddivisione in quattro categorie dei quadri radiologici identificabili alla HRCT, già definite nella precedente edizione 2018 del documento e cioè:

- pattern UIP
- pattern UIP probabile
- pattern indeterminato
- diagnosi alternativa

Pattern UIP. Il cosiddetto “pattern UIP”, cioè di polmonite interstiziale usuale, è caratterizzato dal riscontro di bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione e/o aree polmonari con aspetto “a nido d'ape” (o *honeycombing* nella terminologia anglosassone). Entrando un po' più nel dettaglio, le bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione sono una caratteristica chiave della fibrosi polmonare e spaziano dalla tenue irregolarità della parete bronco/bronchiolare alla marcata distorsione delle vie aeree e varicosità.

Il termine *honeycombing* descrive la presenza di spazi cistici raggruppati, di diametro di solito costante e compreso tra 3 e 10 mm e con pareti ben definite e ispessite, che si sviluppano dopo collasso dei setti alveolari fibrotici e dilatazione delle vie aeree terminali. Il processo di rimodellamento del parenchima polmonare è oggi considerato un continuum dalle bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione allo sviluppo di *honeycombing*, per cui la separazione concettuale di questi due processi può risultare fuorviante. L'aspetto a nido d'ape può essere, infatti, confuso con altri quadri patologici polmonari, come l'enfisema parasettale o una patologia subpleurica, rendendo più difficile la diagnosi.

La distribuzione tipica delle alterazioni radiologiche caratterizzanti la UIP è subpleurica con predominanza alle basi polmonari, per quanto sia possibile anche un coinvolgimento dei lobi superiori del polmone.

Alla HRCT possono essere individuate anche zone di maggiore opacità del polmone dall'aspetto definito "a vetro smerigliato" (o *ground glass*), in cui sono comunque evidenziabili i margini bronchiali e vascolari, che, tuttavia, non rappresentano una caratteristica dominante e sono di solito accompagnate dalla presenza di una reticolazione sovrapposta.

Diversi studi hanno documentato che il valore predittivo della diagnosi di pattern UIP all'HRCT si attesta tra il 90% e il 100%.

Pattern UIP probabile. Il riscontro alla HRCT di anomalie reticolari subpleuriche a predominanza basale, con bronchiectasie o bronchiolectasie da trazione periferiche ma senza *honeycombing* viene oggi considerato come un quadro radiologico di UIP probabile, in cui viene incluso anche il pattern UIP possibile indicato nelle vecchie linee guida 2011. Anche in questo pattern le opacità a vetro smerigliato possono essere presenti, ma non sono una caratteristica dominante.

Il riscontro sia di un pattern UIP sia di un pattern UIP probabile permette, in un contesto clinico compatibile, di porre diagnosi di IPF senza necessità di conferma istopatologica. Un contesto clinico viene considerato compatibile se il paziente ha età superiore a 60 anni, non presenta una storia di esposizione a sostanze di tipo organico o inorganico e di malattie sistemiche. Il valore predittivo di UIP definita del pattern UIP probabile è, tuttavia, inferiore se questo quadro radiologico viene riscontrato in pazienti con fibrosi lieve e nei soggetti più giovani.

Pattern indeterminato. Qualora l'HRCT rilevi la presenza di fibrosi senza tuttavia soddisfare i criteri di un quadro UIP certo o probabile e non suggerisca esplicitamente una diagnosi alternativa, si parla di pattern indeterminato. Questa categoria include un sottoinsieme di pazienti con opacità a vetro smerigliato o reticolazione subpleurica molto limitate senza evidenti caratteristiche CT di fibrosi, per i quali vi è il sospetto che sia presente una UIP precoce o UIP probabile. In questi casi dovrebbe essere confermato con scansioni inspiratorie prone che le opacità subpleuriche non rappresentino atelettasie.

Diagnosi alternativa. In alcuni casi di malattia polmonare fibrotica c'è il sospetto clinico di IPF, ma il pattern HRCT suggerisce una diagnosi alternativa. Esempi includono la fibrosi broncocentrica nei lobi superiori o l'abbondante attenuazione a mosaico che suggerisce una polmonite da ipersensibilità, la retrazione fibrotica posteriore ilare nella sarcoidosi, o un'estesa opacità a vetro smerigliato con risparmio subpleurico nella polmonite interstiziale fibrotica non specifica (non-specific interstitial pneumonia – NSIP).

Procedure per prelievo bioptico

Nel work-up diagnostico di una ILD possono essere utilizzate diverse procedure per ottenere informazioni citopatologiche o istopatologiche.

La broncoscopia è generalmente una procedura molto sicura se eseguita da un broncoscopista esperto e le complicanze potenziali più gravi sono lo pneumotorace o il sanguinamento eccessivo.

Il lavaggio broncoalveolare (BAL) può essere eseguito prontamente, utilizzando le scansioni HRCT per scegliere un segmento appropriato del polmone in cui eseguire il test. Il BAL è associato a un tasso molto contenuto di eventi avversi, ma il suo valore diagnostico è per lo più limitato a disturbi che sono tipicamente intra-alveolari, ad esempio infezione, proteinosi alveolare, polmonite eosinofila, polmonite organizzativa, emorragia alveolare e danno alveolare diffuso.

La biopsia polmonare chirurgica (SLB), ottenuta tramite chirurgia toracica video-assistita (VATS) o biopsia a cielo aperto, è stata ritenuta negli anni lo standard di rife-

rimento, essendo in grado di fornire (se eseguita correttamente) campioni di qualità ottimale per l'individuazione di un pattern istopatologico, di solito diagnostico per una ILD specifica. Tuttavia, dato che questa procedura è gravata da possibili effetti avversi severi, comporta un ricovero prolungato e costi sanitari elevati, è necessario soppesare rischi e benefici quando si prenda in considerazione la sua effettuazione, specialmente nei pazienti anziani fragili, nei pazienti con compromissione ventilatoria, nei pazienti con ipertensione polmonare da moderata a grave o nei pazienti con molteplici comorbidità.

La biopsia polmonare transbronchiale (TBLB) con forcipe regolare è principalmente indicata nelle patologie che interessano le zone centrolobulari e sono caratterizzate da alterazioni morfologiche “di facile identificazione” (es. linfangite carcinomatosa, sarcoidosi, polmonite organizzativa e danno alveolare diffuso). La TBLB è scarsamente sensibile per la diagnosi di quadri istopatologici complessi come quello della polmonite interstiziale usuale (UIP).

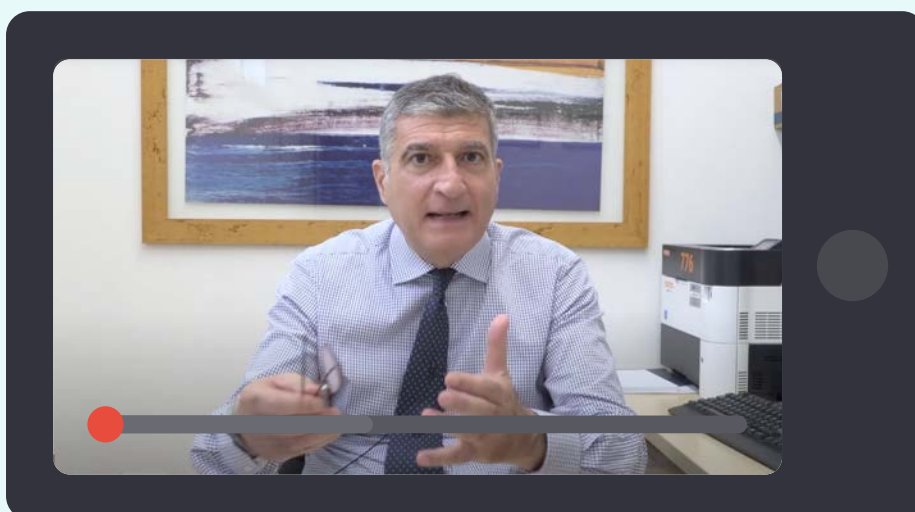
Negli ultimi anni, **la criobiopsia polmonare transbronchiale (TBLC)** è stata utilizzata come alternativa meno invasiva alla SLB. Sebbene siano disponibili documenti di consenso e linee guida relativi alla standardizzazione della TBLC, fino a poco tempo fa non esistevano linee guida per la sua applicazione clinica. Questa lacuna è stata colmata sia dalle ultime linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT, sia da uno specifico documento su questa procedura, elaborato da un panel di esperti della European Respiratory Society e pubblicato nel 2022, contemporaneamente a quello intersocietario citato.

Secondo le indicazioni dei due documenti, per i pazienti con ILD non diagnosticata e con indicazione al prelievo bioptico:

- la TBLC è suggerita come test sostitutivo sia nei pazienti considerati idonei alla SLB, sia in quelli considerati non idonei alla procedura chirurgica
- la SLB è suggerita come test aggiuntivo nei pazienti sottoposti a TBLC il cui esito non sia risultato informativo
- non viene fatta alcuna raccomandazione a favore o contro una seconda TBLC in pazienti con TBLC non informativa
- la TBLC dovrebbe essere effettuata solo da centri con un volume di interventi elevato e in cui gli operatori abbiano una adeguata esperienza nell'effettuazione di questa metodica e comunque gli operatori dovrebbero sottoporsi a formazione, anche se i documenti forniscono indicazioni sul tipo di formazione richiesta.

La diagnosi delle malattie polmonari interstiziali

Prof. Sergio Harari



CLICCA E GUARDA IL VIDEO

Durata: 03' 58"

Il sospetto clinico guida all'inizio la diagnosi delle malattie polmonari interstiziali, ma sono necessarie anche competenze specifiche, disponibili solo in centri specializzati. Occorre escludere che patologie concomitanti siano responsabili dell'interessamento polmonare e nel contempo è necessario identificare la patologia specifica.

Ne parla ai microfoni di PharmaStar il Prof. Sergio Harari, Direttore Unità Operativa di Pneumologia, Ospedale San Giuseppe, Milano, Università degli Studi di Milano.

4

**Le forme principali
di malattie interstiziali
polmonari**

Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF)

La Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) è una polmonite interstiziale cronica fibrosante progressiva, a eziologia sconosciuta.

Questa patologia colpisce prevalentemente il sesso maschile con il picco massimo d'incidenza intorno ai 65 anni, per quanto possa interessare ogni fascia di età. L'IPF rappresenta circa il 23% di tutte le pneumopatie interstiziali diffuse e ha prognosi ancora particolarmente severa con una sopravvivenza di circa 3 anni in media dal momento della diagnosi. [Vancheri 2014]. Incidenza e prevalenza dell'IPF sono di difficile valutazione data la relativa rarità di questa malattia e l'oggettiva difficoltà nel porre con esattezza la diagnosi.

In base alle evidenze disponibili e in particolare ai dati dello studio di Raghu et al. pubblicato nel 2006, a cui si fa maggiore riferimento, l'incidenza della IPF sarebbe di 16,3 casi per 100.000 abitanti per anno e la prevalenza di 42,7 pazienti per 100.000 abitanti. Nello stesso studio, tuttavia, l'aggiunta di criteri diagnostici più restrittivi, faceva scendere questi valori a 6,8 e 14 rispettivamente per l'incidenza e la prevalenza. Estrapolando i dati alla popolazione italiana è possibile stimare una presenza di circa 26.000 persone affette da IPF e circa 8.400 nuove diagnosi per anno che, utilizzando criteri d'inclusione più stringenti, diventano rispettivamente 9.600 e 4.200.

Anche considerando il dato epidemiologico più restrittivo, risulta evidente come questa pneumopatia rappresenti una problematica di dimensioni tutt'altro che marginali, verso la quale è necessaria una maggiore attenzione da parte della classe medica, sia specialistica sia generalista, per poter migliorare le capacità clinico-diagnostiche e l'avvio più precoce possibile dei trattamenti.

Patogenesi

Mentre in altre interstiziopatie polmonari diverse dall'IPF, l'ipotesi infiammatoria, dovuta all'attivazione di una risposta immunitaria indotta da una noxa patogena conosciuta o sconosciuta, è considerata un meccanismo implicato nella patogenesi e nella possibile evoluzione verso la fibrosi del polmone, tale da giustificare l'utilizzo di steroidi e immunosoppressori in queste forme di ILD, nell'IPF la si-

tuazione è differente. L'ipotesi infiammatoria a monte della patogenesi della malattia è stata, infatti, smentita, da un lato, dall'inefficacia degli antinfiammatori steroidei e degli agenti immunomedulanti, come documentato da metanalisi, studi clinici e riscontri nella real-life e, dall'altro, dalle analisi istologiche del tessuto polmonare di pazienti con IPF che non hanno evidenziato la presenza di veri e propri infiltrati infiammatori.

Qual è allora il meccanismo patogenetico dell'IPF? L'ipotesi, considerata oggi quella più attendibile, è stata formulata da Moises Selman e Annie Pardo in un lavoro pubblicato nel 2002. Secondo questa ipotesi, definita "non infiammatoria", l'IPF sarebbe il risultato di un'inappropriata attivazione e funzione delle cellule epiteliali alveolari e dei fibroblasti polmonari, dovuta a uno stimolo cronico da parte di una noxa patogena, tutt'ora sconosciuta. Questo stimolo innescherebbe l'alterazione funzionale delle cellule epiteliali alveolari, la loro apoptosi e la conseguente perdita dell'integrità dell'epitelio alveolare. L'apoptosi delle cellule epiteliali alveolari si accompagna a un rilascio di fattori di crescita e chemochine pro-fibrotiche, come il TGF-beta, che, da un lato, attivano i fibroblasti e, dall'altro, li rendono resistenti all'apoptosi, meccanismo di controllo fondamentale della proliferazione cellulare. Questa situazione porta all'accumulo dei fibroblasti, alla loro differenziazione in miofibroblasti, con conseguente produzione e deposizione di grandi quantità di collagene e matrice extracellulare e, infine, alla fibrosi del tessuto polmonare.

Storia naturale dell'IPF

La storia naturale dell'IPF è stata descritta come un progressivo declino della funzione polmonare soggettiva e oggettiva fino al decesso per insufficienza respiratoria o complicazioni di comorbidità. Diversi studi longitudinali retrospettivi suggeriscono un tempo di sopravvivenza mediano da 3 a 5 anni dal momento della diagnosi. Sembra che ci siano diversi possibili decorsi dell'IPF, per quanto la storia naturale della malattia sia imprevedibile al momento della diagnosi. La maggior parte dei pazienti sperimenta un peggioramento lento ma costante della malattia (progressione lenta). La progressione della malattia si manifesta con l'aumento dei sintomi respiratori, il peggioramento dei risultati dei test di funzionalità polmonare, la fibrosi progressiva alla HRCT, il declino respiratorio acuto e la morte.

Alcuni pazienti rimangono stabili (malattia stabile), mentre altri hanno un declino accelerato (progressione rapida).

La frequenza relativa di ciascuna di queste storie naturali è sconosciuta.

Una minoranza di pazienti (5-10%) può manifestare un imprevedibile peggioramento acuto della propria malattia, in seguito a condizioni comuni come polmonite, embolia polmonare, pneumotorace o insufficienza cardiaca. Quando non è possibile identificare una causa per il declino respiratorio acuto viene utilizzato il termine di riacutizzazione della IPF. Al momento non è chiaro se l'esacerbazione acuta dell'IPF sia semplicemente una manifestazione di una complicazione respiratoria non identificata (come emboli polmonari, infezione) che contribuisce a un peggioramento acuto o rappresenti un'accelerazione intrinseca nei processi patobiologici coinvolti nell'IPF.

I criteri diagnostici di una riacutizzazione dell'IPF includono un inspiegabile peggioramento della dispnea entro 1 mese, l'evidenza di ipossiemia definita come peggioramento o compromissione dello scambio gassoso, l'individuazione di nuovi infiltrati alveolari radiografici e l'assenza di una spiegazione alternativa come infezione, embolia polmonare, pneumotorace, o insufficienza cardiaca.

Una riacutizzazione può verificarsi in qualsiasi momento nel corso dell'IPF e occasionalmente può essere la sua manifestazione iniziale.

Va ricordato che, nonostante i significativi progressi in campo terapeutico, l'IPF resta ancora una patologia letale. Esistono dei fattori associati a un aumentato rischio di mortalità. Tra i fattori presenti al basale i più significativi sono la severità della dispnea, una DLCO <40%, l'estensione dell'honeycombing alla HRCT e la presenza di ipertensione polmonare. Tra i fattori longitudinali sono da ricordare il peggioramento della dispnea, la riduzione assoluta della FVC > 10%, la riduzione della DLCO >15%, la riduzione della distanza al test del cammino per 6 minuti (6MWT) \geq 50m, il peggioramento del quadro radiologico.

Un aspetto da evidenziare è l'associazione tra IPF e cancro del polmone. La presenza della neoplasia polmonare peggiora la sopravvivenza dei pazienti con IPF, anche se non sembra influenzare la progressione della fibrosi. L'IPF, d'altronde, rappresenta un importante fattore di rischio del carcinoma polmonare. Il tumore polmonare nell'IPF ha caratteristiche istologiche e immunoistochimiche differenti dal cancro senza IPF perché sono legate alla patogenesi della fibrosi polmonare.

Diagnosi di IPF

L'inquadramento del paziente si fonda sul sospetto e sull'accertamento diagnostico. La valutazione iniziale si basa su un'anamnesi approfondita (volta anche ad escludere interstiziopatie secondarie) e sull'esame obiettivo. In questo modo, la storia del paziente aiuta a circoscrivere la diagnosi differenziale e supporta i clinici nella richiesta appropriata di approfondimenti diagnostici.

I pazienti con IPF di età inferiore a 50 anni sono rari; tali pazienti possono successivamente manifestare caratteristiche evidenti di una sottostante malattia del tessuto connettivo che era subclinica al momento della diagnosi di IPF.

Sospetto diagnostico

Il sospetto della presenza di una IPF si basa sulla valutazione all'anamnesi e all'esame obiettivo di sintomi, segni e di fattori di rischio. Una IPF dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti adulti o anziani che presentino un determinato quadro sintomatologico e alcuni fattori riconosciuti come elementi di rischio (**figura 2**).

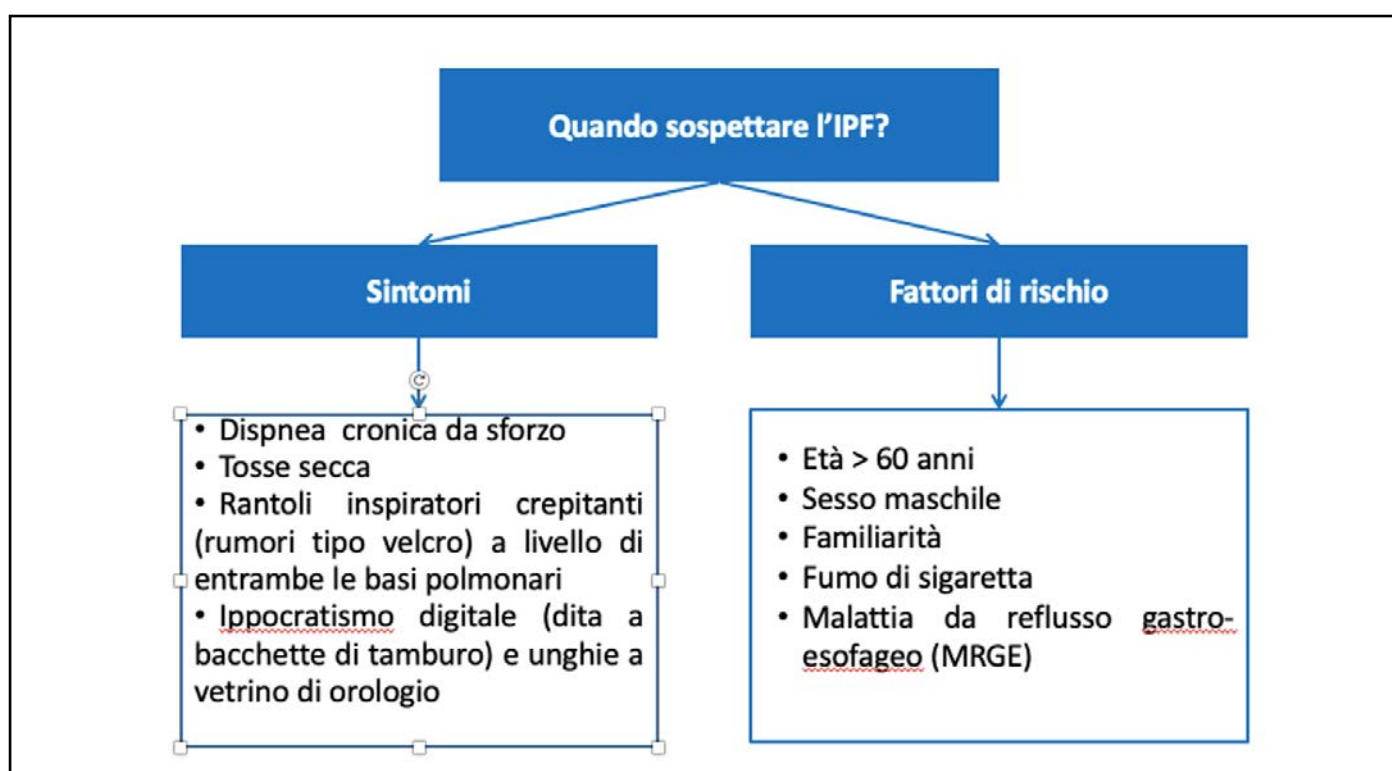


Figura 2. Elementi da considerare per il sospetto diagnostico di IPF (Estrapolato da Raghu G et al, 2018)

Entrando più nel dettaglio, l'esame obiettivo generalmente evidenzia:

- ippocratismo digitale (riscontrato nel 49-66% dei pazienti con IPF) e unghie a vetrino di orologio.
- rantoli crepitanti inspiratori (velcro rales), riscontrati durante l'auscultazione del torace in più del 90% dei pazienti). I rantoli crepitanti ricordano acusticamente il suono prodotto dal velcro. I crepitii inspiratori sono prevalentemente localizzati nelle zone basali e posteriori di entrambi i polmoni, sono apprezzabili durante tutta la fase inspiratoria, anche dopo numerosi respiri profondi e non sono modificabili con i colpi di tosse.

L'esame obiettivo, tuttavia, non sempre rivela segni di malattia. Bisogna evidenziare che sono state segnalate forme familiari di IPF, per quanto si tratti di un fenomeno al momento attribuito a circa il 5% dei pazienti.

Il fumo di sigaretta, poi, è fortemente associato all'IPF, in particolare nei soggetti che consumano oltre 20 pacchetti/anno.

Diversi studi hanno suggerito che anche il reflusso gastro-esofageo possa essere un fattore di rischio per lo sviluppo di IPF, giocando probabilmente un ruolo nella patogenesi e nella progressione della malattia.

Accertamento diagnostico

Il sospetto diagnostico di IPF è seguito dalla fase di accertamento diagnostico, che secondo le ultime linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT dovrebbe seguire uno specifico percorso, indicato dall'algoritmo riprodotto in **figura 3**.

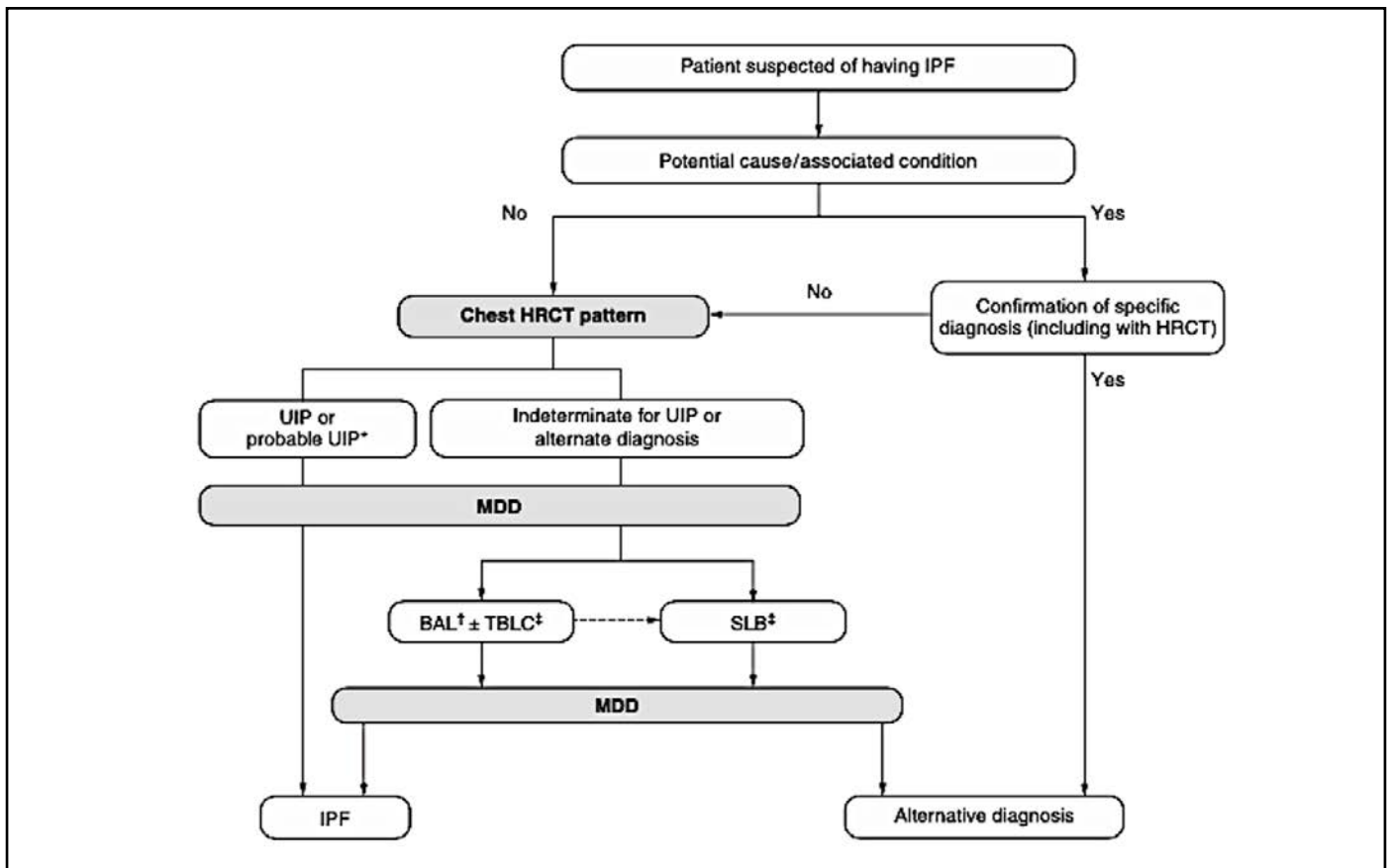


Figura 3. Algoritmo diagnostico per la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) secondo le linee guida congiunte ATS/ERS/JRS/ALAT 2022.

*I pazienti con un pattern radiologico di polmonite interstiziale usuale (UIP) probabile possono ricevere una diagnosi di IPF dopo discussione multidisciplinare (MDD) senza conferma mediante biopsia polmonare nel contesto clinico compatibile (ad es., 60 anni, maschio, fumatore).

Il BAL può essere appropriato in alcuni pazienti con un pattern UIP probabile.

† Il BAL può essere eseguito prima della MDD in alcuni pazienti valutati in centri esperti.

‡ La criobiopsia polmonare transbronchiale (TBLC) può essere preferita alla biopsia polmonare chirurgica (SLB) in centri con competenze adeguate e/o in alcune popolazioni di pazienti. Una SLB successiva può essere giustificata in alcuni pazienti con risultati non diagnostici alla TBLC.

HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione; BAL = liquido di lavaggio broncoalveolare; ATS = American Thoracic Society; ERS = European Respiratory Society; JRS = Japanese Respiratory Society; ALAT = Asociación Latinoamericana de Tórax.

Tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT)

L'HRCT è una componente essenziale del percorso diagnostico dell'IPF. Il quadro radiologico tipico dell'IPF alla HRCT è il pattern UIP, il cui riscontro, in un contesto clinico compatibile (ad esempio, paziente maschio, età \geq 60 anni, fumatore), risulta già da solo diagnostico senza ulteriori approfondimenti. Una diagnosi di IPF può essere posta anche dal riscontro alla HRCT di quadro radiologico di UIP probabile, senza necessità di una conferma istologica, nel contesto clinico compatibile, dopo una discussione multidisciplinare (MDD).

Nella maggior parte dei pazienti con IPF sospetta, l'integrazione dei dati clinici, di laboratorio e di quelli radiologici all'interno di una MDD si traduce in una diagnosi ragionevolmente sicura. Tuttavia, questi dati possono non risultare sufficienti per porre una diagnosi con sufficiente fiducia e, quindi, può essere indicata la valutazione istopatologica del tessuto polmonare mediante biopsia.

Biopsia polmonare

Una diagnosi di UIP effettuata mediante biopsia si basa sulla presenza dei seguenti riscontri istologici:

- fibrosi densa a chiazze con distorsione dell'architettura polmonare (cioè cicatrizzazione distruttiva e/o honeycombing)
- interessamento prevalente del parenchima polmonare subpleurico e parasettale
- foci di fibroblasti subepiteliali
- lieve infiammazione con un infiltrato interstiziale irregolare di linfociti e plasmacellule associate ad iperplasia degli pneumociti di tipo 2 e dell'epitelio bronchiolare
- assenza di caratteristiche che suggeriscano una diagnosi alternativa.

Quando tutte queste caratteristiche sono presenti, è possibile stabilire con sicurezza un pattern UIP. Un pattern di UIP probabile viene refertato in caso di presenza di alcuni di questi reperti e in assenza di caratteristiche tali da suggerire una diagnosi alternativa.

Ulteriori esami diagnostici

Radiografia del torace

Per quanto non specificatamente indicata nell'ultima edizione delle linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT, la radiografia (Rx) del torace è uno strumento di indagine di primo li-

vello nel sospetto di una patologia interstiziale polmonare. Il quadro radiografico nella IPF evidenzia reticolazioni prevalentemente a livello basale e una perdita di volume polmonare. Tali anomalie sono, tuttavia, aspecifiche e non permettono di differenziare le varie forme di malattia interstiziale fibrosante. In un paziente con IPF, la Rx del torace può risultare normale, tuttavia, questo riscontro, in presenza di segni clinici o funzionali sospetti, deve indurre a un ulteriore approfondimento.

Test di funzionalità respiratoria

La valutazione della funzionalità respiratoria riveste un ruolo importante non tanto nel percorso diagnostico della IPF, quanto nella determinazione della prognosi della malattia e nella valutazione dell'efficacia dei trattamenti.

Da un punto di vista della funzionalità respiratoria, l'IPF si manifesta con un quadro di sindrome restrittiva e con riduzione consensuale di tutti i volumi polmonari, associata a ridotta capacità di diffusione del monossido del carbonio (DLCO) e a ipossiemia.

I volumi polmonari possono essere valutati con spirometria semplice o in cabina pletismografica.

La capacità vitale forzata (FVC) è, in particolare, un parametro utilizzato routinariamente nella valutazione prognostica dei pazienti con IPF. Un declino della FVC predetta $\geq 10\%$ a 24 settimane è associato ad un aumento di circa 5 volte del rischio di mortalità ad 1 anno (hazard ratio, 4,78; IC al 95%: 3,12-7,33; $P < 0,001$).

Un altro fattore prognostico utilizzato negli studi clinici sull'IPF è la DLCO: una diminuzione $\geq 15\%$ del suo valore assoluto è stata associata a un aumento del rischio di mortalità anche se in maniera meno convincente, rispetto alla FVC.

Il valore di DLCO potrebbe essere aggravato dalla presenza concomitante di enfisema polmonare e/o ipertensione polmonare.

L'emogasanalisi può mostrare un quadro di ipossiemia, più o meno grave a seconda dell'entità della fibrosi, associato o no ad ipocapnia. Una variazione del gradiente alveolo-arterioso di ossigeno dopo 12 mesi superiore ai 15 mmHg è risultato essere un fattore predittivo di sopravvivenza.

Misurazione della distanza percorsa in un cammino di 6 minuti

La distanza percorsa in 6 minuti (6MWD) al basale e le sue modificazioni nel tempo sono fattori predittivi indipendenti di mortalità nei pazienti con IPF. Du Bois e colleghi hanno dimostrato che una 6MWD al basale inferiore a 250 m si associava a un aumento di due volte del rischio di mortalità (hazard ratio 2,12; IC al 95%: 1,15-3,92), mentre una riduzione della distanza percorsa superiore ai 50 m a 24 settimane di follow up è stata associata a un aumento di quasi tre volte del rischio di mortalità (rapporto di rischio 2,73; IC al 95%: 1,60-4,66).

Stadiazione e valutazioni prognostiche

Nella gestione dell'IPF un aspetto di particolare rilevanza riguarda la stadiazione della malattia. Le decisioni cliniche sul tipo di trattamento (farmacologico, non farmacologico) e l'inclusione in una lista per il trapianto polmonare dipendono da una stima ponderata della gravità della malattia e dalla possibilità di prevederne la prognosi.

Termini come "lieve", "moderata", "severa", "precoce" e "avanzata" sono stati suggeriti per la stadiazione della malattia. Gli stadi proposti si basano comunemente sulle misurazioni dei test di funzionalità polmonare a riposo e/o sull'estensione delle anomalie radiologiche.

Recentemente sono stati sviluppati dei modelli di valutazione del rischio (RAM, risk assessment models) di morte e di stratificazione della gravità della malattia, tra i quali, in particolare, va ricordato il "GAP", così chiamato perché utilizza ai fini della stadiazione e della determinazione prognostica le variabili rappresentate dal genere (Gender), dall'età (Age) e da parametri fisiologici (Physiology) relativi alla funzionalità respiratoria, rappresentati dalla FVC espressa come percentuale del predetto e dalla DLCO espressa come percentuale del predetto.

A ciascuna di queste variabili viene assegnato un punteggio; il punteggio massimo totalizzabile è 8.

I punteggi totalizzati sono stati raggruppati in 3 stadi della malattia per ciascuno dei quali viene indicato il rischio di mortalità a 1, 2 e 3 anni (**tabella 1**).

Stadio	I	II	III
Punteggio	0-3	4-5	6-8
Rischio di mortalità			
1 anno	5,6	16,2	39,2
2 anni	10,9	29,9	62,1
3 anni	16,3	42,1	76,8

Tabella 1. Modello GAP per stadiazione e prognosi dei pazienti con IPF. Modificato da Ley B, et al. 2012.

Ultimamente, è stato proposto un nuovo modello GAP in cui in sostituzione della DLCO, che non è di facile determinazione, è stata inserita la determinazione quantitativa dei dati della HRCT. Questo modello modificato ha dimostrato un sovrapponibile potere predittivo sulla prognosi rispetto al modello tradizionale. Gli score di stadiazione e valutazione prognostica si basano, tuttavia, sull'utilizzo di analisi non sempre di facile effettuazione e lettura. Sono stati, quindi, elaborati software evoluti, come il CALIPER, l'AMFM, il QLF e il DTA, che utilizzano sistemi di analisi computerizzati con variabili multiple secondo schemi di machine learning, cioè imparano da quello che viene loro insegnato. Vediamo un paio di esempi.

Il CALIPER (Computer-Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating), in particolare, è stato progettato per valutare e quantificare automaticamente le modifiche strutturali del polmone, espresse come estensione percentuale della ILD e dei vasi polmonari (PVRS), espresse percentualmente. Le analisi condotte hanno permesso di dimostrare come la quantificazione di un'estensione della ILD superiore al 20% e delle alterazioni della PVRS superiori al 5% si associno a un rapido declino della FVC e a una prognosi infausta a 3 anni, rendendo così questo software avanzato uno strumento utile per la valutazione della progressione della malattia e per la determinazione prognostica.

L'AMFM (Adaptive Multiple Features Method) è un software che, grazie alla sua capacità di auto-apprendimento, riconosce i pattern HRCT polmonari patologici, come ground glass (GG), ground glass con reticolazione (GGR), honeycombing, o enfisema e determina, mediante valutazione della densità calcolata sui dati della HRCT, la percentuale di alterazioni presenti rispetto al tessuto polmonare sano, consentendo così di stabilire l'estensione della fibrosi.

L'affidabilità di AMFM nell'individuazione e quantificazione delle lesioni fibrotiche polmonari e del loro valore pro-

agnostico è stata dimostrata in studi di confronto rispetto alla valutazione delle immagini HRCT da radiologi esperti e ai dati disponibili sulle correlazioni tra estensione della fibrosi alla HRCT e alterazioni di parametri funzionali come la FVC, associate a progressione della malattia e declino funzionale. E' stato documentato come la quantificazione da parte di AMFM di un volume polmonare al basale del 10% o più occupato da GGR (espressione di fibrosi) sia associata a un maggiore rischio di progressione della malattia e di peggioramento della funzionalità polmonare rispetto a una fibrosi inferiore al 10% del volume polmonare totale. AMFM permette così di individuare i pazienti a maggior rischio di evoluzione della IPF sulla base solo delle scansioni HRCT. Lo sviluppo di software che aiutino la lettura delle immagini HRCT è particolarmente utile data la variabilità tra radiologi nell'interpretazione visiva delle immagini acquisite con questa metodica per quanto riguarda la presenza e l'estensione della fibrosi e di altre caratteristiche patologiche.

Diagnosi di IPF

- Una diagnosi sicura di IPF può essere fatta nel contesto clinico corretto quando la HRCT mostra un pattern di UIP definita o probabile
- Se il contesto clinico è indeterminato per IPF o l' HRCT non evidenzia un pattern UIP definito o probabile, dovrebbe essere presa in considerazione la biopsia per confermare la presenza di un pattern istologico UIP e una diagnosi sicura di IPF può essere posta sulla base di una valutazione multidisciplinare.
- Se il tessuto diagnostico non è disponibile, dopo un'attenta valutazione multidisciplinare può essere posta una diagnosi di IPF.
- In tutti i casi diagnosticati come IPF la diagnosi dovrebbe essere riesaminata a intervalli regolari

Trattamento dell'IPF

Il trattamento dell'IPF include approcci diversi, di tipo farmacologico e non farmacologico

Approccio farmacologico

Il trattamento farmacologico dell'IPF si è modificato nel corso degli anni in base alle nuove conoscenze sulla patogenesi della malattia. Fino ai primi anni del 2000 si riteneva che l'IPF fosse il risultato di un processo infiammatorio scatenato da una causa ignota e sostenuto da una marcata risposta immunitaria. In base a queste considerazioni si considerava appropriato l'utilizzo, in combinazioni varie, di farmaci antinfiammatori, in particolare cortisonici, di farmaci immunomodulatori, come la ciclosporina A, di molecole ad attività antiossidante, come la N-acetilcisteina (NAC) e di altre terapie farmacologiche quali farmaci citotossici come azatioprina e ciclofosfamide o antireumatici, come la colchicina. Tuttavia, questi agenti farmacologici non si sono mai dimostrati capaci di produrre un beneficio significativo in studi clinici di adeguata potenza, prospettici, randomizzati e controllati con placebo. Una Review Cochrane condotta da Richeldi et al ha dimostrato la mancanza di evidenze scientifiche di un effetto del trattamento con corticosteroidi nei pazienti con IPF. Altri studi hanno documentato effetti dannosi di altre terapie utilizzate, come l'azatioprina da sola o in combinazione con NAC e prednisone.

La definizione di quello che oggi viene considerato un meccanismo paradigmatico nella patogenesi dell'IPF, ovvero il ricorrente danno dell'epitelio alveolare come driver dell'anomala e aberrante risposta riparativa che attraverso fenomeni come il rimodellamento, l'attivazione del sistema immunitario, l'accumulo di fibroblasti, la deposizione di fibre collagene e matrice extracellulare esita in tessuto cicatriziale non funzionante, ha portato alla sintesi di nuovi farmaci mirati a target molecolari implicati nel processo patogenetico della malattia, quali pirfenidone e nintedanib.

Pirfenidone

La chemochina TGF-beta ha rappresentato uno tra i primi bersagli molecolari verso cui è stata sintetizzata una molecola ad attività antifibrosante, il pirfenidone. Questo farmaco esercita un effetto antiproliferativo verso i fibroblasti, riduce la produzione di proteine e citochine associate

alla fibrosi e l'incremento della biosintesi con accumulo di matrice extracellulare in risposta a fattori di crescita citochinici.

La posologia autorizzata nel trattamento della FPI è di tre capsule da 267 mg tre volte al giorno, assunte con il cibo, per un totale di 2403 mg/giorno.

A causa del rischio di sovradosaggio epatico, il dosaggio deve essere aumentato progressivamente, partendo da una capsula 3 volte al giorno per tutta la prima settimana.

La seconda settimana le capsule da assumere devono essere 6 al giorno in totale, da frazionare in 2 capsule 3 volte al giorno.

La terza settimana devono essere assunte 9 capsule al giorno con uno schema di 3 capsule 3 volte al giorno.

Più nello specifico, lo schema posologico deve essere il seguente:

- Dal giorno 1 al giorno 7: una capsula, tre volte al giorno (801 mg/giorno) assunta con il cibo
- Dal giorno 8 al giorno 14: due capsule, tre volte al giorno (1602 mg/giorno) assunte con il cibo
- Dal giorno 15 in avanti: tre capsule, tre volte al giorno (2403 mg/giorno) assunte con il cibo

Nella terapia con pirfenidone è necessario monitorare la funzionalità epatica. Transaminasi (ALT, AST) e bilirubina devono essere dosate prima dell'inizio del trattamento, a intervalli mensili per i primi 6 mesi e in seguito ogni 3 mesi. Nel caso di un aumento significativo degli enzimi indice di necrosi degli epatociti, la dose di pirfenidone deve essere aggiustata oppure il trattamento deve essere interrotto.

Uno dei problemi osservati frequentemente con pirfenidone è una reazione di fotosensibilità ed eruzione cutanea. Per questo bisogna ricordare ai pazienti di evitare o ridurre al minimo l'esposizione alla luce solare diretta (comprese lampade a raggi ultravioletti) durante il trattamento, usare quotidianamente una crema solare a protezione elevata già dalla mattina prima di uscire, indossare indumenti che proteggono dal sole, ed evitare altri farmaci che provocano fotosensibilità.

Dati di efficacia e sicurezza di pirfenidone

L'efficacia del pirfenidone è stata valutata in 2 RCT registrati di fase III, multi-centrici, in doppio cieco (studi CAPACITY 1 e CAPACITY 2), durati 72 settimane e condotti su un totale di 779 pazienti, che sono stati pubblicati sotto forma di unico report, dove i risultati sono stati presentati sia separatamente per singolo studio sia sotto forma di analisi raggruppata (pooled analysis) [Noble PW 2011]. Un terzo RCT di fase 3 (studio ASCEND) è stato richiesto dall'ente regolatorio statunitense per confermare l'efficacia di pirfenidone sulla progressione della malattia nei pazienti con IPF.

Studi CAPACITY 1 e 2

Nello studio CAPACITY 1 sono stati arruolati 435 pazienti, randomizzati in un rapporto 2:1:2 a Pirfenidone 2.403 mg/die, Pirfenidone 1.197 mg/die e placebo. Nello studio CAPACITY 2 sono stati inclusi 344 pazienti che sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a Pirfenidone 2.403 mg/die e placebo.

I pazienti eleggibili erano adulti con età compresa tra 40 e 80 anni, affetti da IPF lieve-moderata definita in base ai seguenti criteri funzionali: FVC \geq 50% del predetto, DLco \geq 35% del predetto e distanza percorsa di almeno 150 metri al test del cammino (6 minute walk test-6MWT).

Obiettivo primario dei due studi era la variazione percentuale rispetto al basale della FVC rispetto a quella calcolata, valutata alla settimana 7.

Outcome secondari erano:

- percentuale di pazienti con declino \geq 10% di FVC (grave o moderato), valore correlato con il rischio di mortalità nei pazienti con IPF;
- variazione media (in metri) della distanza percorsa al test del cammino (6MWT);
- sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS), definita come tempo alla comparsa di un declino della FVC \geq 10%, di un declino della DLco \geq 15% o del decesso.

Nello studio CAPACITY 1 l'outcome primario con il dosaggio di 2403 mg/die è risultato ridotto rispetto al placebo del 4,4% [IC al 95%: 0,7 - 9,1]. Nello studio CAPACITY 2 pirfenidone al dosaggio di 2.403 mg/die ha determinato una riduzione del declino \geq 10% della FVC di 0,6% [IC al 95%: -3,5 a + 4,7]. Solo nello studio CAPACITY 1 la differenza tra pirfenidone e placebo sull'outcome primario è risultata statisticamente significativa.

In merito ai tre outcome secondari considerati, pirfenidone è risultato statisticamente superiore al placebo nei tre outcome secondari considerati solo nello studio CAPACITY 1, mentre il farmaco non ha mostrato alcuna significatività statistica rispetto al placebo in nessuno dei tre outcome secondari analizzati nello studio CAPACITY 2.

L'analisi raggruppata dei due studi registrativi ha confermato i riscontri di efficacia dei singoli studi. La mancanza di coerenza nella significatività statistica nei risultati dei due trial determina una riduzione del livello della qualità delle evidenze, anche se si può osservare una concordanza nella direzione dei risultati ottenuti nei due studi registrativi. La pooled analysis dei dati descrive, inoltre, anche la mortalità per tutte le cause e la mortalità correlata alla patologia. Entrambi gli outcome non hanno raggiunto la significatività statistica; tuttavia, questi parametri di valutazione non erano tra gli obiettivi degli studi e avrebbero richiesto una maggiore numerosità del campione e una osservazione a più lungo termine.

In merito alla safety, i pazienti nel gruppo pirfenidone 2403 mg/giorno avevano una maggiore incidenza di nausea [125 [36%] su 345 vs 60 [17%] su 347], dispepsia [66 [19%] vs 26 [7%]], vomito [47 [14%] vs 15 [4%]], anoressia [37 [11%] vs 13 [4%]], fotosensibilità [42 [12%] vs 6 [2%]], rash [111 [32%] vs 40 [12%]] e vertigini [63 [18%] vs 35 [10%]] rispetto a quelli del gruppo placebo.

Studio ASCEND

Questo RCT in doppio cieco, con disegno analogo agli studi CAPACITY, ha arruolato 555 pazienti adulti affetti da IFP diagnosticata alla TAC (in media da circa 1,7 anni), di età compresa fra i 40 e gli 80 anni (media 68 anni), FVC media del 68% rispetto al predetto, DLco media del 44% rispetto al predetto e un test del cammino (6MWT) da 415 a 421 metri.

I pazienti sono stati trattati con pirfenidone 2.403 mg/die oppure con placebo in un rapporto di 1:1 per 52 settimane.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione percentuale dal basale alla settimana 52 della FVC predetta nella popolazione intention-to-treat. L'entità dell'effetto del trattamento è stata stimata confrontando la distribuzione dei pazienti nel gruppo pirfenidone con quelli nel gruppo placebo attraverso due soglie di variazione alla settimana 52: un declino assoluto di 10 o più punti percentuali nella percentuale della FVC prevista o morte, o nessuna diminuzione della percentuale della FVC prevista.

Endpoint secondari erano la variazione media (in metri) della distanza percorsa al 6MWT, la PFS, definita come tempo alla comparsa di un declino della FVC $\geq 10\%$, alla diminuzione confermata di almeno 50 mt nel 6MWT o al decesso. Inoltre, un'analisi prespecificata ha valutato la percentuale di decesso per tutte le cause e per IPF nella popolazione dello studio ASCEND e nella popolazione combinata degli studi ASCEND e CAPACITY.

Per quanto riguarda l'endpoint primario, i pazienti trattati con pirfenidone alla dose di 2.403 mg/die hanno avuto alla settimana 52 un declino della FVC $\geq 10\%$ o un decesso o nessun declino, in una percentuale significativamente inferiore rispetto al placebo (-15%, $P < 0,001$). Tale risultato conferma l'esito raggiunto a 72 settimane nello studio CAPACITY 1 (-14%) e nell'analisi raggruppata (-9%) del report CAPACITY (esito secondario).

In merito agli endpoint secondari, pirfenidone ha determinato una differenza significativa tra i gruppi nella variazione dal basale alla settimana 52 nella distanza percorsa in 6 minuti ($P = 0,04$). Il farmaco, rispetto al placebo, ha ridotto il rischio relativo di morte o progressione della malattia del 43% (hazard ratio nel gruppo pirfenidone, 0,57; IC al 95%: 0,43 - 0,77; $P < 0,001$).

L'analisi della mortalità per tutte le cause ha mostrato un minor numero di decessi nel gruppo pirfenidone rispetto al gruppo placebo, sebbene la differenza non sia risultata significativa.

Nell'analisi prespecificata sulla mortalità per tutte le cause nella popolazione aggregata dei pazienti inclusi negli studi ASCEND e CAPACITY, il pirfenidone ha ridotto il rischio di morte a 1 anno del 48%, rispetto al placebo (hazard ratio, 0,52; IC al 95%: 0,31 - 0,87; $P = 0,01$). Inoltre, nella popolazione aggregata, il rischio di morte per fibrosi polmonare idiopatica a 1 anno è stato ridotto del 68% nel gruppo pirfenidone, rispetto al gruppo placebo (hazard ratio, 0,32; IC al 95%: 0,14 - 0,76 ; $P = 0,006$).

In merito alla safety, eventi avversi gastrointestinali (nausea, diarrea, vomito, dispepsia, reflusso gastroesofageo) e cutanei (rash) erano più comuni nel gruppo pirfenidone che nel gruppo placebo; questi eventi sono stati generalmente di gravità da lieve a moderata e hanno portato all'interruzione del trattamento rispettivamente nel 2,2% e 2,9% dei pazienti nel gruppo pirfenidone e nell'1,1% e 0,4% di quelli nel gruppo placebo. Aumenti del livello di alani-

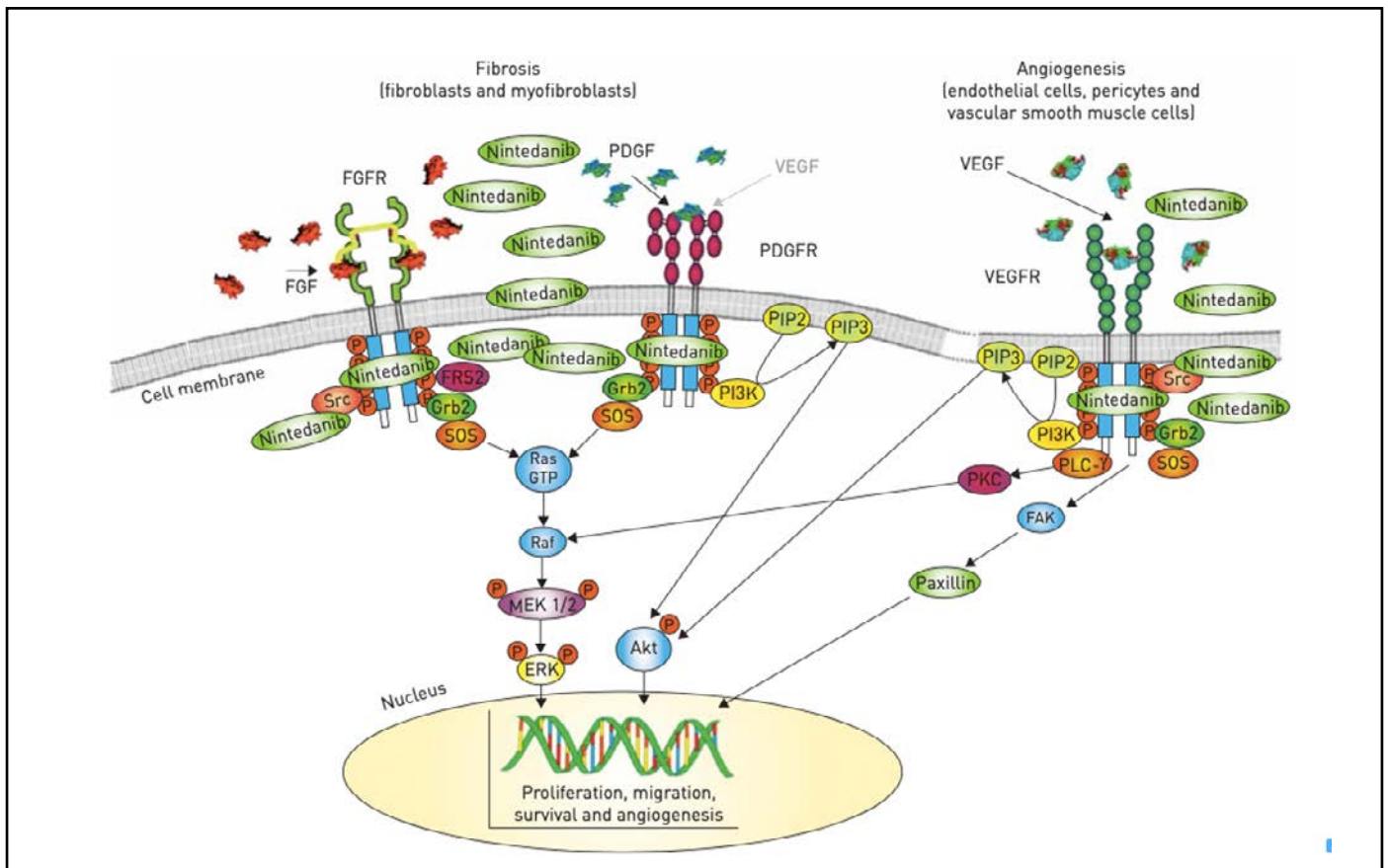
na o aspartato aminotransferasi di tre o più volte il limite superiore del range normale si sono verificati nel 2,9%) nel gruppo pirfenidone e nello 0,7% nel gruppo placebo.

Complessivamente, gli eventi avversi hanno portato all'interruzione del trattamento in studio in 40 pazienti (14,4%) nel gruppo pirfenidone e in 30 pazienti (10,8%) nel gruppo placebo.

E' interessante rilevare che nei criteri di inclusione dello studio è stata ridotta la soglia di riduzione della DLCO dal 35% del predetto degli studi CAPACITY al 30% del predetto, in modo che il 22% dei pazienti inclusi presentava al basale una capacità di diffusione del monossido di carbonio inferiore al 35%. Questi dati evidenziano, quindi, come anche i soggetti con IPF grave e non solo quelli con malattia lieve-moderata possano trarre un beneficio significativo dalla terapia antifibrosante.

Nintedanib

La molecola più recentemente entrata nell'armamentario terapeutico rivolto al trattamento dell'IPF è nintedanib, una *small molecule* appartenente alla famiglia degli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI), farmaco già utilizzato in oncologia per le sue proprietà antiangiogeniche nella terapia del tumore del polmone non a piccole cellule. In realtà nintedanib è un inibitore multichinasico, attivo simultaneamente e parallelamente su 22 target differenti. Il farmaco, infatti, agisce su tre famiglie di recettori che soprassedono all'angiogenesi, il VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) 1, 2, 3, il PDGFR (platelet derived growth factor receptor) 1, 2, 3 e l'FGFR (fibroblast growth factor receptor) 1, 2, 3, 4 e su 12 chinasi non recettoriali.



Polifarmacologia di nintedanib e vie di segnalazione a valle. Nintedanib si lega alla tasca intracellulare di legame dell'ATP dei recettori del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR), dei recettori del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR) e dei recettori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR) determinando il blocco dell'autofosforilazione di questi recettori e delle cascate di segnalazione a valle. Nintedanib potrebbe esercitare un'attività aggiuntiva bloccando direttamente le chinasi non recettoriali come Src e Lck (non illustrate). È stato dimostrato che nintedanib inibisce la fosforilazione del PDGFR e la successiva protein chinasi B (Akt) e la fosforilazione della chinasi extracellulare regolata dal segnale (ERK)1/2 nel tessuto polmonare dei topi. Il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) ha dimostrato di stimolare l'angiogenesi tramite il VEGFR, ma anche di legarsi al PDGFR sui fibroblasti, stimolandone la proliferazione. L'inibizione da parte di nintedanib si traduce in ultima analisi in una ridotta proliferazione, migrazione e sopravvivenza dei fibroblasti e, potenzialmente, anche in un'attenuazione dell'angiogenesi nel polmone.

FAK: chinasi di adesione focale; FGF: fattore di crescita dei fibroblasti; FRS2: substrato FGFR 2; Grb2: proteina 2 legata al recettore del fattore di crescita; MEK1/2: protein chinasi chinasi 1/2 attivata dal mitogeno; PDGF: fattore di crescita derivato dalle piastrine; PI3K: fosfatidilinositolo-4,5-bisfosfato 3-chinasi; PIP2/3: fosfatidilinositolo-2/3-fosfato; PKC: proteina chinasi C; PLC- γ : fosfolipasi C- γ ; SOS: figlio di sevenless, un fattore di scambio nucleotidico della guanina che agisce sulle Ras GTPasi. [Modificato da Wollin L et al 2015].

Il blocco simultaneo e parallelo di diverse vie molecolari ha l'effetto di rallentare la progressione della malattia, che non può svilupparsi ulteriormente se non solo dopo la riattivazione delle vie molecolari inibite, mediante riespres-

sione di diverse popolazioni recettoriali. Nel caso della IPF il superamento di questo blocco molecolare multiplo richiede un tempo prolungato.

La situazione è completamente differente nel caso di impiego di un farmaco a target singolo, verso cui la malattia trova rapidamente una “via di fuga”, selezionando un fenotipo più aggressivo. L'efficacia di nintedanib è quindi correlata a un meccanismo molecolare complesso che si oppone al processo fibrotico attraverso differenti vie molecolari. A tal proposito risulta particolarmente significativo un lavoro preclinico, in cui sono state messe a confronto le azioni dei farmaci antifibrosanti sulla molecola principe del processo fibrotico, il collagene [5]. Nella fibrosi polmonare le fibrille di collagene si compattano in modo tale da non consentire il passaggio di aria attraverso di esse. A causa di questo processo, il polmone di un soggetto con IPF presenta una consistenza marmorea. Operando per via farmacologica un blocco in grado di ridurre il contatto delle fibre di collagene, se ne inibisce l'aggregazione e si facilita il loro sfaldamento.

Nintedanib impedisce alle fibre di collagene di apporsi e fare crescere centralmente la lesione. Tale caratteristica contribuisce a spiegare il rallentamento nel declino dell'FVC documentato nei trial clinici su questo TKI. Questa osservazione corrobora l'importanza, dopo diagnosi di IPF di avviare, il prima possibile, un trattamento.

La dose raccomandata di nintedanib è 150 mg due volte al giorno, assumendo le capsule con il cibo. La dose da 100 mg due volte al giorno è raccomandata solo nei pazienti che non tollerano la dose da 150 mg.

Efficacia e sicurezza di nintedanib

Nintedanib è stato valutato in un nutrito programma di studi clinici. Di seguito vengono descritti alcuni dei più significativi trial condotti per determinare efficacia e sicurezza di questo farmaco.

Studio TOMORROW

Lo studio TOMORROW, di fase 2 della durata di 12 mesi, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di quattro diverse dosi orali dell'inibitore della tirosin-chinasi nintedaninb (all'epoca indicato come BIBF 1120) rispetto al placebo in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica. L'end point primario era il tasso annuo di declino della capacità vitale forzata (FVC). Gli endpoint secondari erano diversi e includevano tra gli

altri le riacutizzazioni, la qualità della vita (misurata con il St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) e la mortalità per causa respiratoria.

Sono stati inclusi nel trial 432 pazienti, randomizzati per ricevere una delle quattro dosi di BIBF 1120 valutate (50 mg una volta al giorno, 50 mg due volte al giorno, 100 mg due volte al giorno o 150 mg due volte al giorno) o placebo. Nel gruppo che ha ricevuto 150 mg di BIBF 1120 due volte al giorno, la FVC è diminuita di 0,06 litri all'anno, rispetto a 0,19 litri all'anno nel gruppo placebo, una riduzione del 68,4%. Questa dose ha comportato anche una minore incidenza di riacutizzazioni rispetto al placebo (2,4 vs. 15,7 per 100 anni-paziente, $P=0,02$) e una piccola diminuzione del punteggio SGRQ (valutato su una scala da 0 a 100, con punteggi più bassi che indicano una migliore qualità della vita) rispetto a un aumento con placebo (-0,66 vs. 5,46, $P = 0,007$). È stata osservata una tendenza verso un minor numero di decessi per cause respiratorie nel gruppo che ha ricevuto 150 mg di BIBF 1120 due volte al giorno e nel gruppo che ha ricevuto 100 mg due volte al giorno rispetto al gruppo placebo.

I sintomi gastrointestinali (che hanno portato a più interruzioni nel gruppo che riceveva 150 mg due volte al giorno rispetto al gruppo placebo) e gli aumenti dei livelli di aminotransferasi epatica erano gli eventi avversi più frequenti nel gruppo che riceveva 150 mg di BIBF 1120 due volte al giorno rispetto al gruppo placebo.

In una successiva analisi in aperto (fase di estensione del TOMORROW) in cui il farmaco è stato assunto per una media di 26,5 mesi, il tasso annuo aggiustato di declino della FVC è stato di -125,4 ml/anno (IC al 95% da -168,1 a -82,7) per il gruppo nintedanib e -189,7 ml/anno (IC al 95% da -229,8 a -149,6) per il gruppo di confronto. Sulla base delle analisi del tempo alla prima riacutizzazione, la probabilità di avere una esacerbazione acuta è stata del 30,5% con nintedanib e del 48,3% con il farmaco di confronto. Non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza.

I risultati dello studio TOMORROW e della sua fase di estensione in aperto confermano un effetto di nintedanib sul rallentamento della progressione dell'IPF oltre le 52 settimane.

Studi IMPULSIS 1 e 2

L'efficacia e la sicurezza di nintedanib sono state quindi valutate nell'ambito di due studi registrativi di fase III, mul-

ticentrici, in doppio cieco, randomizzati e controllati con placebo (studi INPULSIS 1 e INPULSIS 2) e pubblicati sotto forma di unico report [Richeldi L 2014].

Gli RCT, di disegno sovrapponibile, hanno incluso complessivamente 1066 pazienti (515 nell'IMPULSIS 1 e 551 nell'IMPULSIS2) in 205 centri di 24 paesi (Americhe, Australia, Asia e Europa). Per l'inclusione negli studi, i pazienti dovevano avere un'età di almeno 40 anni (media 67 aa), IPF diagnosticata nei 5 anni precedenti l'arruolamento, una FVC \geq 50% del predetto (senza un limite superiore), una DLCO compresa tra il 30 e il 79% del predetto e avere effettuato nei 12 mesi precedenti una tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) del torace. Era consentita una terapia concomitante con un massimo di 15 mg di prednisone al giorno, o equivalente, se la dose era rimasta stabile per 8 o più settimane prima dell'inclusione nei trial.

I pazienti eleggibili sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 3:2 a ricevere 150 mg di nintedanib due volte al giorno o placebo per 52 settimane. Il completamento del periodo di trattamento di 1 anno è stato seguito da una visita di follow-up 4 settimane dopo. I test spirometrici sono stati condotti al basale, a 2, 4, 6, 12, 24, 36 e 52 settimane e alla visita di controllo. L'interruzione della dose o la sua riduzione da 150 mg due volte al giorno a 100 mg due volte al giorno era consentita per la gestione degli eventuali eventi avversi.

L'endpoint primario per entrambi gli studi INPULSIS era il tasso annuo di declino della FVC (misurato in millilitri all'anno).

Gli endpoint secondari chiave erano il tempo alla prima riacutizzazione acuta (come riportato da un ricercatore del sito) e la variazione rispetto al basale nel punteggio totale del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), entrambi valutati durante il periodo di trattamento di 52 settimane.

Altri endpoint secondari prespecificati includevano: la variazione assoluta rispetto al basale della FVC (in millilitri e come percentuale del predetto) durante il periodo di trattamento di 52 settimane; la proporzione di pazienti con una risposta FVC (definita come la percentuale dei pazienti in cui la FVC predetta non è diminuita di più di 5 punti percentuali o di più di 10 punti percentuali alla settimana 52); il rischio di una riacutizzazione: la variazione rispetto al basale nei punteggi del SGRQ rispetto alla settimana 52;

morte per qualsiasi causa; morte per causa respiratoria e morte verificatasi tra la randomizzazione e 28 giorni dopo l'ultima dose del farmaco in studio. Tutti gli endpoint di mortalità sono stati misurati come tempo al decesso. La sicurezza è stata determinata mediante valutazione clinica e di laboratorio durante le visite di studio e la registrazione degli eventi avversi.

In entrambi gli studi, il tasso annuale aggiustato di variazione della FVC era significativamente inferiore nel gruppo nintedanib rispetto al gruppo placebo. Nell'INPULSIS-1, il tasso è stato di -114,7 ml all'anno nel gruppo nintedanib rispetto a -239,9 ml all'anno nel gruppo placebo, rappresentando una differenza di 125,3 ml all'anno (IC al 95%: 77,7 - 172,8 ; $P < 0,001$). Nello studio INPULSIS-2, il tasso di riduzione della FVC è stato di -113,6 ml all'anno nel gruppo nintedanib rispetto a -207,3 ml all'anno nel gruppo placebo, rappresentando una differenza di 93,7 ml all'anno (IC al 95%: 44,8 - 142,7; $P < 0,001$). In ciascuno dei due studi, alla settimana 52 si è osservato un declino assoluto della FVC predetta $> 5\%$ in una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel gruppo placebo rispetto al gruppo nintedanib; il declino assoluto della FVC predetta $> 10\%$ è risultato maggiore nel gruppo nintedanib rispetto a placebo, ma ha raggiunto la significatività statistica solo nello studio INPULSIS 1.

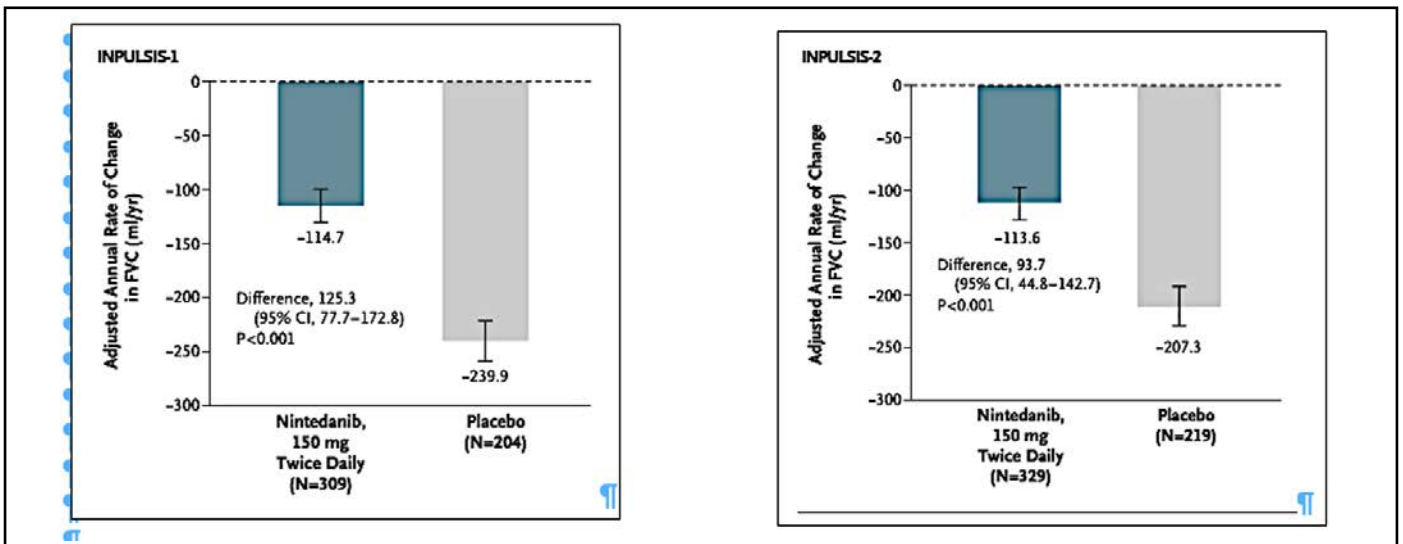


Figura 4. Risultati degli studi INPULSIS-1 e 2 sull'esito primario (Modificato da Richeldi L et al, 2014)

Un'analisi di sensibilità prespecificata dei dati aggregati sul tempo alla prima riacutizzazione (confermata o sospettata) ha mostrato un beneficio significativo di nintedanib rispetto al placebo.

In merito alla qualità della vita, nello studio INPULSIS-2 è stato riscontrato un aumento significativamente inferio-

re del punteggio SGRQ totale alla settimana 52 (coerente con un minore deterioramento della qualità della vita) nel gruppo nintedanib rispetto al gruppo placebo (2,80 punti vs. 5,48 punti; differenza: -2,69 punti; IC al 95%: da -4,95 a -0,43; P = 0,02).

L'analisi aggregata prespecificata non ha mostrato una differenza significativa tra i gruppi nella mortalità per qualsiasi causa, per causa respiratoria o nella mortalità tra la randomizzazione e 28 giorni dopo l'ultima dose del farmaco in studio.

Relativamente alla sicurezza, l'evento avverso più frequente nei gruppi nintedanib in entrambi gli studi è stata la diarrea, che è stata di intensità lieve o moderata nella maggior parte dei casi (93,7% in INPULSIS-1 e 95,2% in INPULSIS-2). La diarrea ha portato all'interruzione prematura del farmaco in studio in 14 pazienti che ricevevano nintedanib (4,5%) e in nessuno dei pazienti che ricevevano placebo nello studio INPULSIS-1 e in 14 pazienti che ricevevano nintedanib (4,3%) e in 1 che riceveva placebo (0,5%) nello studio INPULSIS-2. In entrambi gli studi, una percentuale maggiore di pazienti nei gruppi nintedanib rispetto ai gruppi placebo ha presentato un innalzamento dei livelli degli enzimi epatici superiore a tre volte il valore di normalità.

I dati degli studi INPULSIS mostrano, quindi, che, nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica, nintedanib riduce, con accettabile tollerabilità, il declino della FVC, un parametro coerente con un rallentamento della progressione della malattia. Tuttavia, i dati rilevati in questi due RCT contengono altre informazioni, importanti per la pratica clinica.

Analisi post-hoc degli studi INPULSIS

Un'analisi post-hoc condotta sui dati aggregati dei due studi INPULSIS sottolinea come l'avvio precoce della terapia antifibrosante con nintedanib in pazienti con volumi polmonari ancora preservati determini un beneficio, in termini di riduzione della FVC, sovrapponibile a quanto dimostrato per i pazienti con volumi polmonari compromessi.

In questa analisi sono stati rivalutati gli stessi endpoint (primario e secondari) degli studi INPULSIS considerando i dati relativi a un sottogruppo di pazienti con una FVC basale > 90% o ≤ 90% del predetto. Un totale di 274 pazienti (25,8% della popolazione dei trial INPULSIS) aveva al basale una FVC >90% del predetto; di questi 166 sono stati trattati con nintedanib e 108 con placebo; 787 pazienti (74,2%)

avevano una FVC al basale $\leq 90\%$ del predetto, dei quali 472 hanno ricevuto nintedanib e 315 placebo.

La valutazione della funzionalità polmonare ha mostrato che nei pazienti con FVC al basale $>90\%$ del previsto, il tasso annuo aggiustato di declino della FVC è stato di $-91,5$ ml/anno nel gruppo nintedanib e di $-224,6$ ml/anno nel gruppo placebo (differenza di $133,1$ ml/anno [IC al 95%: $68,0$ - $198,2$). Nei pazienti con FVC al basale $\leq 90\%$ del previsto, il tasso annuo aggiustato di declino della FVC è stato di $-121,5$ ml/anno nel gruppo nintedanib e di $-223,6$ ml/anno nel gruppo placebo (differenza di $102,1$ ml/anno [IC al 95%: $61,9$ - $142,3$) (**figura 5**).

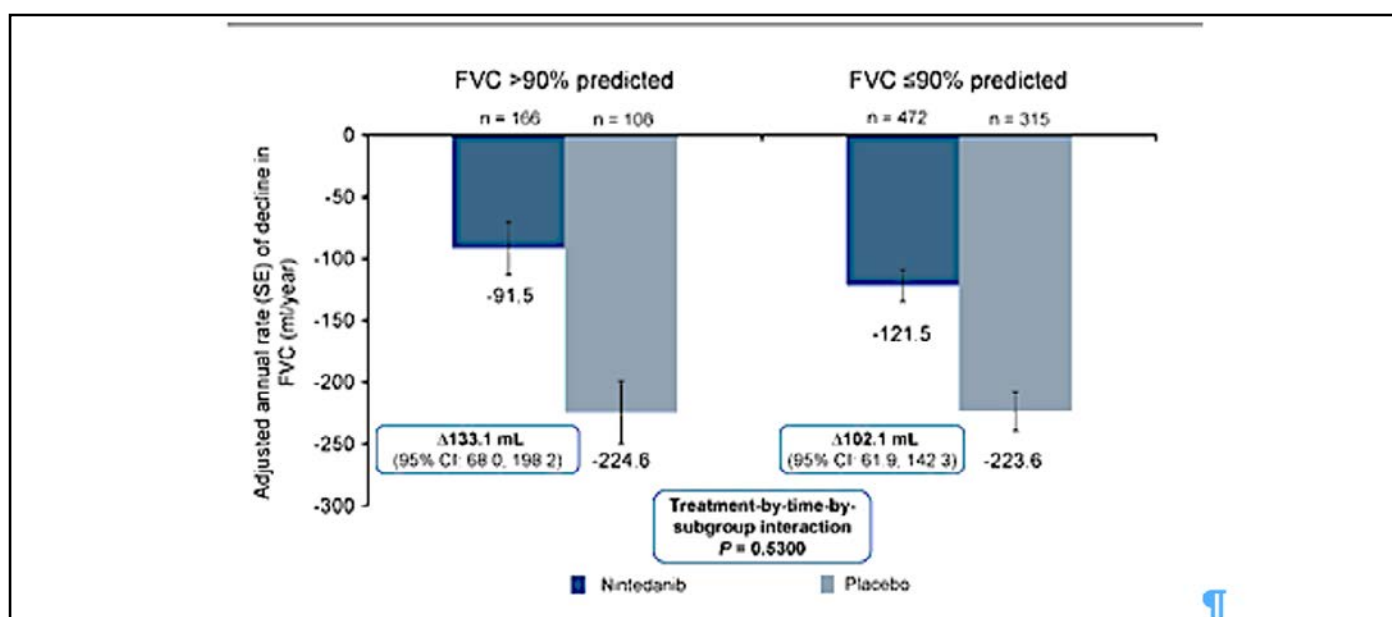


Figura 5. Declino annuale aggiustato della FVC per sottogruppi (mod. da Kolb M et al, 2017).

Per quanto riguarda la progressione della malattia, nei pazienti con FVC al basale $>90\%$ del predetto, l'HR per il tempo al declino assoluto della FVC $\geq 10\%$ del predetto o al decesso è stato di $0,59$ [IC al 95%: $0,38$ - $0,89$], cioè ridotto del 41%, a favore di nintedanib, mentre nei pazienti con FVC al basale $\leq 90\%$ del predetto, l'HR corrispondente era $0,61$ [IC 95% da $0,48$ a $0,78$], cioè ridotto del 39%, a favore di nintedanib. Nei pazienti con FVC al basale $>90\%$ del predetto, l'HR per il tempo al declino assoluto della FVC $\geq 5\%$ del predetto o al decesso nell'arco di 52 settimane è stato di $0,67$ [IC al 95%: $0,50$ - $0,90$] a favore di nintedanib e nei pazienti con FVC $\leq 90\%$ del predetto l'HR è stato di $0,59$ [IC al 95%: $0,49$ - $0,71$] a favore di nintedanib.

Nei pazienti con FVC al basale $>90\%$ del previsto, l'HR per il tempo alla prima riacutizzazione è risultato di $0,46$ [IC 95% da $0,09$ a $2,48$] a favore di nintedanib e in quelli con FVC $\leq 90\%$ del predetto l'HR era di $0,66$ [IC al 95%: $0,39$ - $1,11$].

I risultati di questa analisi post-hoc dei dati aggregati degli studi INPULSIS mostrano come nintedanib abbia rallentato il declino della funzione polmonare indipendentemente dal grado di compromissione della FVC al basale. Dato che il decorso clinico dell'IPF in un singolo paziente è imprevedibile, la funzione polmonare può diminuire rapidamente poco dopo la presentazione e le riacutizzazioni possono verificarsi in qualsiasi momento, gli autori dello studio sottolineano l'importanza di una diagnosi tempestiva dell'IPF, per consentire anche ai pazienti con volumi polmonari conservati di ricevere il prima possibile un trattamento in grado di rallentare la progressione della malattia.

Analisi raggruppata degli studi TOMORROW e INPULSIS

Per ottenere una stima complessiva dell'effetto del trattamento con nintedanib 150 mg due volte al giorno (bid), sono state condotte un pool e meta-analisi dei dati degli studi TOMORROW, INPULSIS-1 e INPULSIS-2.

Lo studio ha voluto determinare il tasso annuale di declino della capacità vitale forzata (FVC), il tempo alla prima riacutizzazione, la variazione rispetto al basale nel punteggio totale del St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) e la mortalità nell'arco di 52 settimane.

Complessivamente, 1231 pazienti (nintedanib n = 723, placebo n = 508) sono stati inclusi nell'analisi aggregata. Il tasso annuo aggiustato di declino della FVC è stato di 112,4 ml/anno con nintedanib e di 223,3 ml/anno con placebo (differenza: 110,9 ml/anno; IC al 95%: 78,5 - 143,3; P < 0,0001). L'hazard ratio per il tempo alla prima riacutizzazione era 0,53 (IC al 95%: 0,34 - 0,83; P = 0,0047) in favore di nintedanib. La variazione media aggiustata rispetto al basale nel punteggio SGRQ alla settimana 52 è stata di 2,92 con nintedanib e di 4,97 con placebo (differenza: 2,05; IC al 95%: 3,59 - 0,50; P = 0,0095). Gli hazard ratio per il tempo alla mortalità per tutte le cause e durante il trattamento erano 0,70 (IC 95%: 0,46 - 1,08; P = 0,0954) e 0,57 (IC al 95%: 0,34 - 0,97; P = 0,0274), rispettivamente, a favore di nintedanib (figura 6). La meta-analisi è stata generalmente coerente con l'analisi aggregata.

La diarrea è stato l'evento avverso più frequente nel gruppo nintedanib (61,5% dei pazienti trattati con nintedanib rispetto al 17,9% dei pazienti trattati con placebo).

Nintedanib ha, quindi, un effetto benefico sul rallentamento della progressione della malattia nei pazienti con IPF.

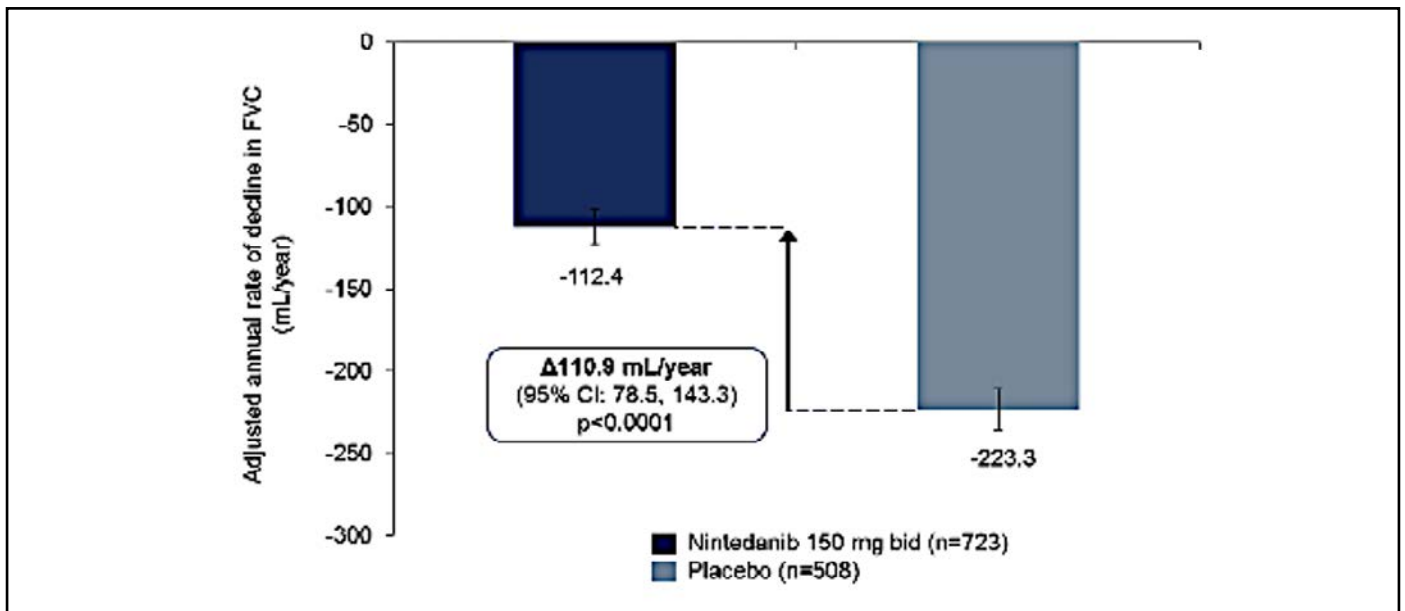


Figura 6. Declino annuale della FVC nell'analisi dei dati raggruppati degli studi TOMORROW e IMPULSIS-1 e 2 (modificato da Richeldi L et al, 2016)

Efficacia e sicurezza di nintedanib a lungo termine

Per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di nintedanib è stato condotto lo studio di estensione INPULSIS-ON. I pazienti che avevano completato il periodo di trattamento di 52 settimane negli studi INPULSIS e la visita di follow-up 4 settimane dopo erano idonei per essere inclusi nello studio INPULSIS-ON. Il periodo di sospensione del trattamento tra INPULSIS e INPULSIS-ON poteva essere di 4-12 settimane. I pazienti trattati con nintedanib 150 mg due volte al giorno o placebo al termine di uno studio INPULSIS hanno ricevuto nintedanib 150 mg due volte al giorno in INPULSIS-ON. I pazienti che ricevevano nintedanib 100 mg due volte al giorno o placebo al termine di uno studio INPULSIS potevano ricevere nintedanib 100 mg due volte al giorno o 150 mg due volte al giorno nello studio INPULSIS-ON. I test spirometrici sono stati eseguiti al basale, alle settimane 2, 4, 6, 12, 24, 36, 48 e poi ogni 16 settimane. L'endpoint primario di INPULSIS-ON era caratterizzare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di nintedanib in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica.

Degli 807 pazienti che hanno completato gli studi INPULSIS, 734 (91%) sono stati trattati nello studio INPULSIS-ON. Tra tutti i pazienti inclusi, 430 (59%) pazienti avevano ricevuto nintedanib negli studi INPULSIS e avevano continuato nintedanib in INPULSIS-ON e 304 (41%) avevano ricevuto placebo negli INPULSIS, ma avevano iniziato nintedanib in INPULSIS-ON.

L'esposizione totale media (DS; minimo-massimo) per i pazienti trattati con nintedanib in INPULSIS e che hanno continuato l'assunzione di nintedanib in INPULSIS-ON è stata di 35,7 (10,5; 11,9–51,1) mesi.

Nello studio INPULSIS, la variazione media (DS) della FVC dal basale alla settimana 52 è stata di -89 (264) ml nel gruppo nintedanib e -203 (293) ml nel gruppo placebo. Per i pazienti trattati con nintedanib sia in INPULSIS che in INPULSIS-ON, la variazione media (DS) della FVC è stata di -96 (237) ml dal basale alla settimana 48 di INPULSIS-ON e -124 (248) ml dalla settimana 48 alla settimana 96 di INPULSIS-ON.

Il profilo di sicurezza di nintedanib nello studio INPULSIS-ON era coerente con quello osservato nello studio INPULSIS. La diarrea è stato l'evento avverso più frequente nello studio INPULSIS-ON (60,1 eventi per 100 anni di esposizione del paziente nei pazienti che hanno continuato il trattamento con nintedanib; 71,2 eventi per 100 anni di esposizione nei pazienti che hanno iniziato il trattamento con nintedanib).

Venti (5%) dei 430 pazienti che hanno continuato il trattamento con nintedanib e 31 (10%) dei 304 pazienti che hanno iniziato il trattamento con nintedanib hanno interrotto il farmaco a causa della diarrea.

Il tasso di eventi di sanguinamento è stato di 8,4 eventi per 100 anni di esposizione del paziente nei pazienti che hanno continuato il trattamento con nintedanib e di 6,7 eventi per 100 anni di esposizione nei pazienti che hanno iniziato il trattamento con nintedanib. Il tasso di eventi avversi cardiovascolari maggiori è stato di 3,6 eventi per 100 anni di esposizione nei pazienti che hanno continuato il trattamento con nintedanib e di 2,4 eventi per 100 anni di esposizione nei pazienti che hanno iniziato il trattamento con nintedanib.

Questo farmaco antifibrosante ha dunque dimostrato un profilo di efficacia che si mantiene nel tempo, con accettabile sicurezza e tollerabilità.

Un'ulteriore conferma del profilo di sicurezza e tollerabilità di nintedanib e dei suoi effetti sulla sopravvivenza deriva da una pooled-analysis di sei trial clinici condotti sul farmaco. L'analisi è stata condotta sui dati raggruppati degli studi: TOMORROW e/o della sua fase di estensione in aperto; INPULSIS-1 e 2 e/o della loro estensione in aperto; IM-

PULSIS-ON è uno studio di fase IIIb con un periodo controllato con placebo di ≥ 6 mesi seguito da nintedanib in aperto. Tutti gli eventi avversi, indipendentemente dalla causalità, sono stati inclusi nelle analisi descrittive. Le distribuzioni parametriche di sopravvivenza sono state adattate ai dati di sopravvivenza Kaplan-Meier raccolti dagli studi ed estrapolate per stimare la sopravvivenza a lungo termine.

Complessivamente, 1126 pazienti erano stati trattati con nintedanib e 565 pazienti con placebo. La durata media del trattamento con nintedanib è stata di 28 mesi. Non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza. Tassi di incidenza di sanguinamento, di aumento dei livelli degli enzimi epatici e di eventi cardiovascolari erano coerenti con quelli osservati negli studi INPULSIS. La diarrea è stata segnalata con un tasso di eventi inferiore nel gruppo trattato con nintedanib rispetto ai pazienti trattati con nintedanib negli studi INPULSIS (76,5 vs 112,6 eventi per 100 anni di esposizione) e raramente ha portato all'interruzione permanente del trattamento (3,6 eventi per 100 anni di esposizione). La sopravvivenza media è stata stimata in 11,6 anni (IC al 95%: 9,6 -14,1) nei pazienti trattati con nintedanib e 3,7 anni (IC al 95%: 2,5 - 5,4) anni nei pazienti trattati con placebo.

Dunque, in base ai dati raccolti da sei studi clinici, il profilo degli eventi avversi di nintedanib è risultato gestibile per la maggior parte dei pazienti. L'estrapolazione dei dati di sopravvivenza suggerisce come nintedanib estenda l'aspettativa di vita nei pazienti con IPF.

Terapie non farmacologiche

Ossigeno-terapia

Per quanto non siano disponibili dati di studi che abbiano prospetticamente valutato agli effetti della terapia con ossigeno a lungo termine sulla sopravvivenza di pazienti con IPF, alcune sperimentazioni in pazienti con patologia polmonare ostruttiva hanno documentato un prolungamento della vita grazie all'ossigenoterapia e altri dati suggeriscono una maggiore distanza percorsa in pazienti trattati con l'ossigeno.

Le linee guida raccomandano il ricorso alla terapia long-term con ossigeno nei pazienti con ipossiemia clinicamente significativa a riposo.

Riabilitazione polmonare

I programmi di riabilitazione polmonare comprendono il condizionamento aerobico, l'allenamento per la forza e la flessibilità, lezioni didattiche, interventi nutrizionali e supporto psicosociale. Studi controllati e studi non controllati di riabilitazione polmonare nell'IPF hanno dimostrato un miglioramento della distanza percorsa e dei sintomi o della qualità della vita (dei pazienti). Gli effetti benefici della riabilitazione polmonare possono essere più pronunciati nei pazienti con uno stato funzionale basale peggiore.

Trapianto di polmone

I tassi di sopravvivenza a cinque anni dopo il trapianto di polmone nell'IPF sono stimati tra il 50 e il 56%. Ulteriori evidenze suggeriscono come i pazienti con fibrosi polmonare sottoposti a trapianto di polmone abbiano una sopravvivenza a lungo termine favorevole rispetto a quelli sottoposti al trapianto in altre malattie. Non sono disponibili dati chiari per guidare la tempistica precisa del trapianto, sebbene siano stati proposti criteri basati sulla capacità di diffusione del monossido di carbonio e/o sulla presenza di malattia progressiva. Non è chiaro se il beneficio in termini di sopravvivenza sia diverso nei riceventi di trapianto di polmone singolo o doppio. Le linee guida raccomandano attualmente di effettuare il trapianto di polmone solo in pazienti idonei.

La terapia delle malattie polmonari interstiziali

Prof. Sergio Harari



CLICCA E GUARDA IL VIDEO

Durata: 07' 14"

L'approccio terapeutico a questa tipologia di interstiziopatie poggia sull'impiego di farmaci anti-fibrotici che rallentano la progressione dei fibrosi con meccanismi d'azione differenti. I farmaci attualmente approvati in maniera specifica sono due: pirfenidone e nintedanib.

Nintedanib ha ottenuto pochi mesi fa da AIFA la rimborsabilità in fascia H per il trattamento delle malattie interstiziali polmonari fibrosanti croniche con fenotipo progressivo, tra le quali la SSc-ILD.

Ne parla ai microfoni di PharmaStar il Prof. Sergio Harari, Direttore Unità Operativa di Pneumologia, Ospedale San Giuseppe, Milano, Università degli Studi di Milano.

Malattie interstiziali polmonari associate a malattie del tessuto connettivo (CTD-ILD)

Una causa comune di ILD è rappresentata dalle malattie del tessuto connettivo (CTD) di natura autoimmunitaria, come il lupus eritematoso sistemico (LES), l'artrite reumatoide (AR), la sindrome di Sjogren (SS), la polimiosite (PM)/dermatomiosite (DM), la sclerosi sistemica (SSc) e la malattia mista del tessuto connettivo (MCTD). Le principali caratteristiche patologiche delle CTD autoimmuno-mediate sono l'infiammazione cronica dei vasi sanguigni e del tessuto connettivo, che può colpire qualsiasi organo portando a danni multisistemici. Il polmone è particolarmente vulnerabile a tali danni perché anatomicamente è ricco di collagene e vasi sanguigni. Possono essere coinvolti anche vari componenti del sistema respiratorio, tra cui le vie aeree, il parenchima, la pleura e i muscoli respiratori.

Nello sviluppo di una CTD-ILD, si pensa che lesioni alveolari ricorrenti e processi riparativi disfunzionali siano meccanismi causali chiave a monte della fibrosi polmonare. L'attività delle cellule epiteliali e mesenchimali e l'azione di componenti del sistema immunitario innato e adattativo innescano un'infiammazione cronica che, da un lato, determina una graduale distruzione del parenchima polmonare funzionale e, dall'altro, stimolando i fibroblasti a produrre matrice extracellulare e collagene, porta alla sostituzione del tessuto polmonare normale con il collagene prodotto in eccesso, situazione che conduce progressivamente alla fibrosi polmonare, all'insufficienza respiratoria e a una mortalità precoce.

Nei pazienti con malattie reumatiche, l'ILD è difficile da diagnosticare in una fase precoce. Per questo le malattie polmonari interstiziali dovrebbero essere gestite, a partire dalla diagnosi, da un team multidisciplinare (MDT) composto da almeno uno pneumologo, un radiologo e un patologo. Tuttavia, poiché le caratteristiche fenotipiche sia delle ILD sia delle malattie autoimmuni sistemiche spesso si sovrappongono, la valutazione del paziente dovrebbe includere anche una disamina clinico-immunologica, oltre a quelle pneumologica, radiologica e istopatologica. L'inclusione di un reumatologo esperto nell'MDT può ridurre significativamente le procedure invasive e aumentare l'accuratezza diagnostica.

Un recente documento di consenso, elaborato da un gruppo multidisciplinare italiano, composto da pneumologi, radiologi e reumatologi, esorta a prestare attenzione ad alcune “red flags” che possono essere indicative di ILD in pazienti con CTD, quali:

- presenza di rantoli basali “a velcro”
- tosse secca e dispnea da sforzo, non giustificate da un’infezione respiratoria o da una patologia cardiaca in progressione

Al contrario, campanelli d’allarme della presenza di una CTD in pazienti con ILD già diagnosticata sono:

- manifestazioni cutanee (sclerosi cutanea, porpora degli arti inferiori, papule di Gottron, vasculite cutanea, fotosensibilità, eritema palmare, “mani da meccanico”)
- fenomeno di Raynaud
- ulcere digitali e teleangectasie, da sole o in combinazione
- positività agli anticorpi antinucleari con titolo significativo ($\geq 1/160$)
- presenza di debolezza muscolare associata ad un aumento della CPK
- artralgia, gonfiore articolare o gonfiore delle mani, rigidità mattutina
- secchezza degli occhi e secchezza delle fauci

Le CTD-ILD hanno una prognosi spesso più favorevole rispetto alle polmoniti interstiziali idiopatiche (IIP) anche grazie alla possibilità di trattamento con corticosteroidi e agenti immunosoppressori. Tuttavia, gli effetti collaterali di questi farmaci, le dosi di trattamento e il decorso clinico possono variare notevolmente tra i pazienti. Inoltre, una volta che il paziente progredisce verso la fibrosi polmonare, la prognosi peggiora.

Le CTD in cui più frequentemente si osserva una ILD sono l’artrite reumatoide e la sclerosi sistemica (o sclerodermia).

ILD in pazienti con AR (RA-ILD)

Una ILD clinicamente evidente è riportata nel 7-10% dei pazienti con AR, soprattutto tra i 50 e i 60 anni. Tuttavia, la prevalenza varia ampiamente a seconda dei diversi studi ed è significativamente più elevata quando i pazienti vengono valutati mediante HRCT, che evidenzia anomalie compatibili con ILD fino a un terzo dei casi. Genere maschile, età avanzata all’insorgenza dell’AR, storia di fumo di sigaretta, elevati titoli di fattore reumatoide (FR) e anticorpi anticitrullina (ACAB) sono fattori di rischio per RA-ILD, riscontrati nella maggior parte degli studi.

Da un punto di vista diagnostico, va sottolineato che in circa il 15% dei casi l'interessamento polmonare precede quello articolare. La sintomatologia polmonare comprende dispnea, tosse secca, astenia e piressia.

L'esame obiettivo può evidenziare all'auscultazione la presenza di rantoli crepitanti alle basi polmonari, a cui si possono associare dita a bacchetta di tamburo. Nelle fasi più avanzate della malattia polmonare possono essere presenti segni di ipertensione polmonare (come rinforzo del secondo tono cardiaco e ritmo di galoppo) e di scompenso cardiaco (edema periferico, turgore giugulare, riflesso epato-giugulare).

Le prove di funzionalità respiratoria (PFR) mostrano un quadro spirometrico restrittivo, caratterizzato da riduzione della FVC e della capacità polmonare totale (TLC) e una riduzione della DLCO, che spesso è il riscontro più precoce.

La radiografia del torace può mostrare nelle fasi avanzate delle opacità reticolari o nodulari, aree di consolidamento soprattutto nei campi polmonari medio-inferiori.

Alla HRCT i pattern più frequentemente riscontrati sono quelli di UIP (in circa il 60-70% dei casi), di NSIP (in circa il 25% dei casi) e di OP (in circa il 5%).

Il lavaggio broncoalveolare può mettere in evidenza un aumento della cellularità complessiva e in particolare di linfociti, di neutrofili e talvolta di eosinofili, tuttavia, non è un esame di routine e viene utilizzato solo in casi di dubbio agli altri esami o per la diagnosi differenziale.

Anche la biopsia polmonare è riservata ai casi dubbi agli esami clinico-ematici-strumentali. Il reperto istologico più frequente, come per la HRCT, è quello di UIP seguito da NSIP.

In merito alla terapia, i corticosteroidi sono i farmaci di scelta per il trattamento delle forme di RA-ILD con pattern NSIP, LIP o OP. Per ridurre il dosaggio dei cortisonici, vengono associati ciclofosfamide, micofenolato mofetile, azatioprina o metotrexato, che possono anche essere usati da soli in caso di fallimento della terapia steroidea. Una terapia di supporto con ossigeno e broncodilatatori può essere effettuata se indicata. In caso di rapida progressione il paziente va riferito a un centro trapianti se candidabile alla sostituzione d'organo. Il trattamento con farmaci antifibrotici è al momento in valutazione in studi prospettici nella forma di RA-ILD con pattern UIP.

ILD nella Sclerosi Sistemica (SSc-ILD)

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia rara e complessa del tessuto connettivo ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da danno microvascolare, disregolazione dell'immunità innata e adattativa e fibrosi generalizzata della cute e di più organi interni. Il polmone è l'organo più frequentemente interessato dopo il tratto gastrointestinale. [Rahagi 2023]

La malattia polmonare interstiziale (ILD) si verifica nel 35-52% dei pazienti con SSc, risultando causa di decesso in una percentuale compresa tra il 20 e il 40%. Il rischio di sviluppare ILD è maggiore all'inizio del corso della SSc e il rilevamento tempestivo è importante per monitorare la progressione e per la decisione terapeutica.

I fattori di rischio associati allo sviluppo e/o alla progressione di ILD includono genere maschile, SSc cutanea diffusa (dcSSc), presenza di anticorpi anti-Scl-70/anti-topoisomerasi I e coinvolgimento cardiaco.

Da un punto di vista diagnostico, l'interessamento polmonare in pazienti con SSc può costituire la prima manifestazione del quadro clinico. L'esordio è caratterizzato da dispnea da sforzo progressiva e da tosse non produttiva. Dolore toracico ed emottisi non sono comuni. L'esame obiettivo può evidenziare all'auscultazione del torace la presenza di rantoli crepitanti bibasali a velcro.

Le PFR evidenziano un quadro di tipo restrittivo associato a riduzione della DLCO.

Il 6MWT può rendere evidente una insufficienza respiratoria sotto sforzo.

Agli esami ematici è possibile rilevare la presenza di autoanticorpi associati alla SSc, in particolare:

- anticorpi anticentromero (ACA)
- anti-Scl70 (o anti-topoisomerasi I)
- anti RNA polimerasi I e II
- anticorpi antinucleo (ANA) con pattern nucleare e centromerico

Riguardo all'imaging, l'esame cardine è la HRCT che può evidenziare, soprattutto in sede basale e periferica, opacità a vetro smerigliato (80-90% dei casi), reticolazioni, honeycombing, ispessimenti interlobulari, distorsioni dell'architettura polmonare e bronchiectasie da trazione. Il pattern NSIP è quello più frequentemente riscontrato (80-90% dei casi), seguito da quello UIP (5-10%).

Gestione della SSc-ILD

Su Respiratory Research sono da poco state pubblicate le raccomandazioni relative alla gestione della SSc-ILD, in un documento di consenso elaborato da un gruppo di esperti nel settore sulla base di un procedimento Delphi. Di seguito vengono sintetizzate le raccomandazioni riguardo allo screening, alla progressione, ai criteri di trattamento, al monitoraggio della risposta e al ruolo dei recenti progressi terapeutici con antifibrotici e immunosoppressori nei pazienti con SSc-ILD.

Screening dei pazienti con SSc

- Il documento raccomanda di sottoporre a screening per la presenza di ILD tutti i pazienti con SSc in particolare quelli di età superiore ai 70 anni, quelli con sintomi respiratori e quelli ad alto rischio di ILD.
- I metodi di screening raccomandati dovrebbero includere l'auscultazione del torace, i test di funzionalità polmonare (PFT) completi, compresa la spirometria associata a valutazione della DLCO, la HRCT e la sierologia per autoanticorpi.
- Si raccomanda anche lo screening di routine per l'ipertensione polmonare in particolare nei pazienti con SSc con dispnea non spiegata dalla progressione della ILD.

Criteri di trattamento

- Viene raccomandato l'inizio del trattamento nei pazienti con reperti anormali o indicativi di progressione fibrotica alla HRCT o con una capacità vitale forzata (FVC) inferiore all'80%
- Si raccomanda il ricorso a trattamento immediato nei pazienti con ILD da moderata a grave alla HRCT (o >20% di coinvolgimento polmonare), FVC e/o DLCO al di sotto dei limiti normali, SSc cutanea diffusa in rapida progressione, sintomi da moderati a gravi, ipossiemia a riposo o desaturazione durante l'esercizio
- Si sconsiglia di trattare i pazienti con lunga durata della malattia, risultati stabili ai test di funzione polmonare (PFT) e assenza di progressione dell'ILD

Opzioni di trattamento

- Si raccomanda l'impiego di mofetile micofenolato (MMF) come trattamento di prima linea nei pazienti con SSc-ILD,
- Si sconsiglia di utilizzare il metotrexato come terapia iniziale
- Dovrebbe essere preso in considerazione l'impiego di tocilizumab nei pazienti con SSc-ILD in fase iniziale con livelli elevati di reattanti di fase acuta (CRP, VES).

- I farmaci antifibrotici possono essere presi in considerazione nei pazienti con un declino della funzione polmonare suggerita da PFT e/o dalla HRCT
- Nintedanib va somministrato nei pazienti con SSc-ILD di lunga durata (>5 anni) e con evidenza di progressione di malattia per i quali non è raccomandata l'immunosoppressione
- Nintedanib va considerato come una terapia aggiuntiva appropriata, insieme a MMF e ciclofosfamide (CYC), in caso di risposta inadeguata o intolleranza a MMF o CYC o a tocilizumab
- E' raccomandato l'impiego di tocilizumab e per i pazienti con scarsa tollerabilità al trattamento con MMF, CYC o antifibrotici a causa degli effetti avversi

Follow-up e gestione della progressione di malattia

- I pazienti dovrebbero essere seguiti per verificare: i cambiamenti della funzione polmonare mediante spirometria; i sintomi nel tempo; i cambiamenti nella HRCT e l'ipossia da sforzo
- Si raccomanda l'aggiunta di un altro agente terapeutico nei pazienti con ILD in progressione dopo la terapia iniziale
- Il successo terapeutico è stato definito come stabilizzazione o miglioramento di FVC, DLCO, scansioni HRCT del torace, sintomi e/o saturazione di ossigeno durante l'esercizio
- Si raccomanda il ricorso alla terapia di riduzione posologia/sospensione trattamento nei pazienti senza progressione dei sintomi per almeno oltre 2 anni
- Si raccomanda che la riduzione posologica/sospensione del trattamento avvenga in un periodo compreso tra 1 e 2 anni, monitorando la funzione polmonare mediante spirometria ogni 6 mesi

Studio SENSCIS

La raccomandazione sull'utilizzo di nintedanib in pazienti con SSc-ILD scaturisce dai risultati del trial clinico di fase 3 SENSCIS, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo.

I pazienti con sclerosi sistemica con insorgenza del primo sintomo differente da fenomeno di Raynaud negli ultimi 7 anni e una HRCT indicativa di fibrosi con interessamento di almeno il 10% del volume polmonare sono stati assegnati in modo casuale, in un rapporto 1:1, a ricevere 150 mg di nintedanib, somministrato per via orale due volte al giorno (n=288) o placebo (n=288).

L'end point primario era il tasso annuo di declino della capacità vitale forzata (FVC), valutato in un periodo di 52 settimane.

Gli endpoint secondari chiave erano le variazioni assolute rispetto al basale nel punteggio cutaneo Rodnan modificato e nel punteggio totale al St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) alla settimana 52. Il Rodnan Skin Score modificato viene utilizzato per valutare lo spessore della cute di un paziente attraverso la palpazione di 17 aree; i punteggi vanno da 0 a 3 per ogni area (punteggio massimo = 51 punti), con punteggi più alti che indicano una fibrosi cutanea peggiore.

Complessivamente 576 pazienti hanno ricevuto almeno una dose di nintedanib o placebo; il 51,9% aveva una sclerosi sistemica cutanea diffusa e il 48,4% riceveva micofenolato al basale.

Il tasso di variazione annuale aggiustato della FVC in un periodo di 52 settimane è stato inferiore nel gruppo nintedanib rispetto al gruppo placebo (-52,4 ml all'anno vs. -93,3 ml all'anno; differenza: 41,0 ml all'anno; IC al 95%: 2,9 - 79,0; P = 0,04). Le curve per la variazione rispetto al basale della FVC si sono separate entro la settimana 12 e hanno continuato a divergere. La variazione assoluta media aggiustata rispetto al basale della FVC alla settimana 52 era coerente con il risultato dell'analisi primaria: -54,6 ml nel gruppo nintedanib e -101,0 ml nel gruppo placebo (differenza: 46,4 ml; IC al 95% CI: 8,1 - 84,7).

La variazione rispetto al basale del punteggio Rodnan cutaneo modificato e del punteggio totale del SGRQ alla settimana 52 non differivano significativamente tra i gruppi di studio, con differenze di -0,21 (IC al 95% da -0,94 a 0,53; P=0,58) e 1,69 (IC al 95%, da -0,73 a 4,12), rispettivamente.

In merito alla safety, la diarrea è risultato l'evento avverso più comune nei due gruppi e maggiormente presente nel gruppo nintedanib.

5

Interstiziopatie polmonari fibrosanti progressive

Malattie interstiziali polmonari diverse dalla fibrosi polmonare idiopatica possono, esattamente come questa, sviluppare una fibrosi polmonare progressiva (PPF). E' stato stimato che dal 18 al 40% dei pazienti con unaILD diversa dall'IPF sviluppi un fenotipo fibrosante progressivo della malattia

Il fenotipo fibrosante progressivo è caratterizzato da un'estensione crescente della fibrosi alla HRCT, dal declino della funzione polmonare, dal peggioramento dei sintomi e della qualità della vita e da una mortalità precoce nonostante la terapia in corso.

SvariateILD oltre all'IPF possono sviluppare il fenotipo fibrosante progressivo e per questo nelle ultime linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT sono state riunite in uno stesso gruppo a fini classificativi (**figura 7**).

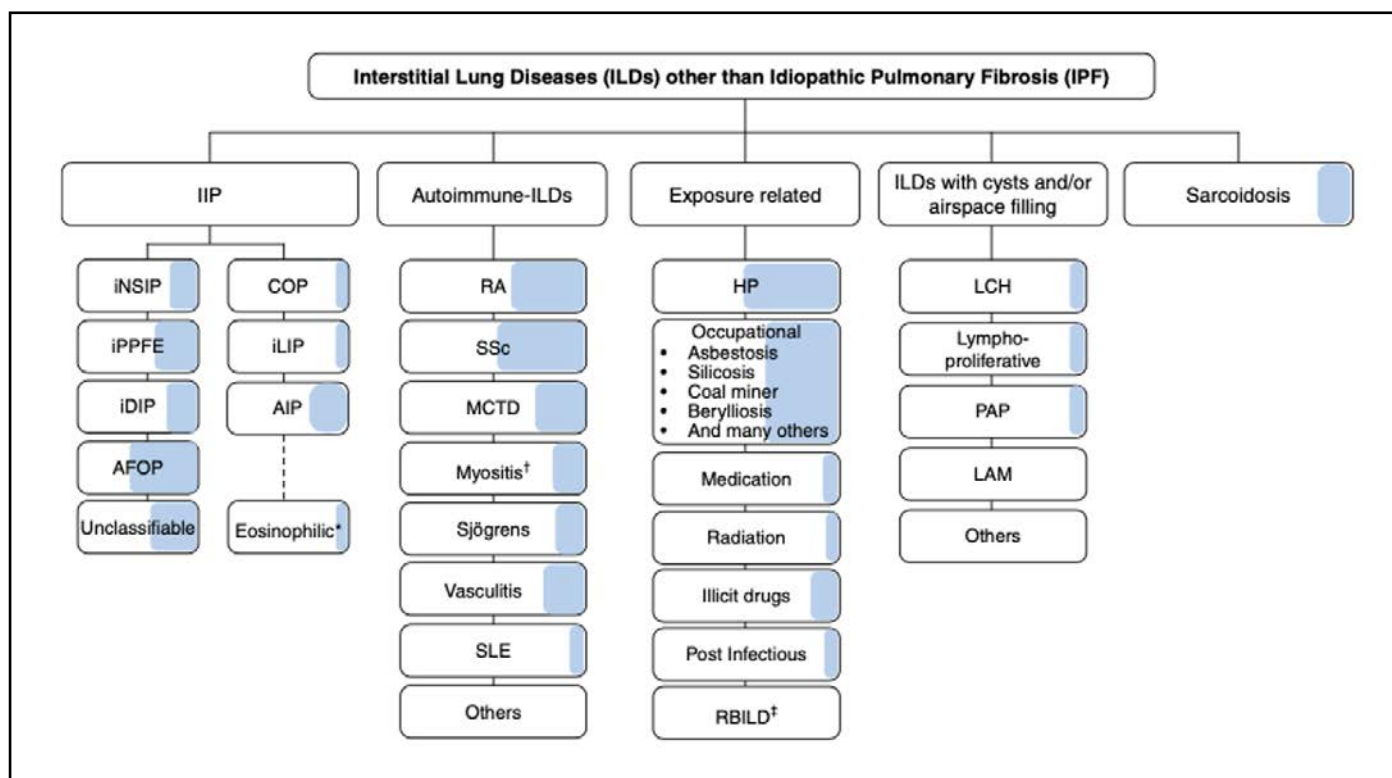


Figura 7. Malattie polmonari interstiziali (ILD) che manifestano fibrosi polmonare progressiva (PPF). L'area ombreggiata rappresenta la percentuale stimata di pazienti con vari tipi diILD che manifestano PPF. Si noti che la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) non è inclusa nella figura, perché è esclusa dalla definizione di PPF. Mentre praticamente tutti i pazienti con IPF manifesteranno una progressione della malattia simile alla PPF, la percentuale di pazienti conILD diversi dall'IPF che manifestano la PPF è variabile e al momento solo stimabile approssimativamente data la mancanza di dati epidemiologici sicuri.

*La polmonite eosinofila da causa sconosciuta non è stata inclusa nella classificazione IIP.

†La miosite comprende la sindrome PM/DM/antisintetasi, che può essere amiotatica.

*Sebbene la bronchiolite respiratoria interstiziale polmonare (RB-ILD) sia riconosciuta come una conseguenza dell'esposizione al fumo di sigaretta praticamente in tutti i pazienti con questa forma di ILD, RB-ILD e polmonite interstiziale desquamativa (DIP) spesso coesistono. Sebbene la DIP sia anche correlata all'esposizione al fumo di sigaretta nella maggior parte dei pazienti, la DIP si osserva anche in alcuni pazienti con malattia del tessuto connettivo, senza esposizione al fumo di sigaretta e senza una causa nota.

AFOP = polmonite acuta fibrinosa e organizzativa; AIP = polmonite interstiziale acuta; COP = polmonite organizzativa criptogenetica; DM = dermatomiosite; HP = polmonite da ipersensibilità; iDIP = DIP idiopatica; IIP = polmonite interstiziale idiopatica; iLIP = polmonite interstiziale linfoide idiopatica; iNSIP = polmonite interstiziale idiopatica non specifica; iPPFE = fibroelastosi pleuroparenchimale idiopatica; LAM = linfangioleiomiomatosi; LCH = istiocitosi a cellule di Langerhans; MCTD = malattia mista del tessuto connettivo; PAP = proteinosi alveolare polmonare; PM = polimiosite; RA = artrite reumatoide; LES = lupus eritematoso sistemico; SSc = sclerosi sistemica.

Modificato da: Raghu G et al, 2022)

L'inclusione nello stesso gruppo di diverse ILD nasce dall'osservazione di similitudini cliniche e fisiopatologiche tra queste malattie tali da avere condotto all'ipotesi dell'esistenza di processi patogenetici sottostanti comuni, indipendentemente dalla causa, che quindi possono rispondere a uno stesso trattamento.

Fisiopatologia

Le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT definiscono la progressione della malattia in base al riscontro di entrambi i seguenti parametri di funzionalità polmonare:

1. Riduzione assoluta della FVC $\geq 5\%$ entro 1 anno di follow-up
2. Diminuzione assoluta della DLCO (corretta per Hb) $\geq 10\%$ entro 1 anno di follow-up

Il declino assoluto della FVC è calcolato come la misurazione iniziale della FVC meno la misurazione finale della FVC (esempio 1: 60% previsto meno 55% previsto equivale a un declino assoluto del 5%. Sottolineando l'importanza della FVC come misura della progressione della malattia, questo parametro è stato utilizzato per definire la progressione della malattia in studi recenti su pazienti con PPF.

La valutazione della DLCO è soggetta ad alcune limitazioni a causa della variabilità delle misurazioni in uno stesso paziente, delle tecniche diverse tra i laboratori di funzionalità polmonare e della mancanza di specificità per la progressione della fibrosi polmonare. Ciononostante, la variazione della DLCO (corretta per Hb) è un forte e coerente fattore

predittivo di mortalità nei pazienti con una varietà di malattie polmonari fibrotiche e per questo il parametro è stato incluso nelle linee guida. Gli estensori del documento hanno considerato clinicamente significativo un declino assoluto della DLCO $\geq 10\%$, giustificando la soglia più alta sulla base delle limitazioni tecniche che influenzano la riproducibilità di questa misurazione.

Criteri radiologici della PPF

La progressione della fibrosi viene generalmente valutata visivamente, basandosi sulla percentuale di volume polmonare contenente caratteristiche fibrotiche nelle zone polmonari superiori, medie e inferiori alle scansioni HRCT acquisite in tempi diversi. Un'estensione aumentata delle caratteristiche fibrotiche denota la progressione.

L'evidenza radiologica di progressione della malattia si basa sulla presenza di uno o più dei seguenti riscontri:

- a. Aumento dell'estensione o della gravità delle bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione
- b. Nuova opacità a vetro smerigliato con bronchiectasie da trazione
- c. Nuova reticolazione fine
- d. Maggiore estensione o maggiore grossolanità dell'anomalia reticolare
- e. Honeycombing nuovo o aumentato
- f. Aumento della perdita di volume lobare

Il follow-up con HRCT è indicato quando vi sia il sospetto clinico di un peggioramento della fibrosi. Una HRCT toracica ripetuta entro 12-24 mesi dal basale potrebbe essere utile per rilevare tempestivamente la progressione e possibilmente influenzare la prognosi. L'HRCT annuale può anche essere presa in considerazione per lo screening delle complicanze, in particolare il cancro del polmone.

La TC quantitativa computerizzata (QCT) può fornire una misura della progressione più obiettiva e riproducibile rispetto alla valutazione visiva.

Trattamento della PPF

Basandosi sull'osservazione di un rallentamento della progressione della fibrosi esercitato da farmaci antifibrosanti nell'IPF, sono stati condotti studi clinici ricorrendo a questi trattamenti anche nella PPF.

Alla luce dei risultati dei trial condotti, le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT suggeriscono solo nintedanib per il trattamento della PPF in pazienti in cui la gestione standard dell'ILD fibrotica, diversa dall'IPF, non abbia avuto risultati.

La raccomandazione su nintedanib espressa dagli estensori del documento intersocietario è scaturita dai risultati del trial INBUILD e da una sua post-hoc analysis

Lo studio INBUILD è un trial di fase 3, in doppio cieco, randomizzato e controllato verso placebo che ha reclutato da 153 centri in 15 paesi 663 pazienti affetti da ILD fibrosante cronica con fenotipo progressivo. La malattia fibrosante doveva interessare più del 10% del volume polmonare alla HRCT. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri per la progressione della malattia polmonare interstiziale negli ultimi 24 mesi nonostante il trattamento e avevano una capacità vitale forzata (FVC) di almeno il 45% del predetto e una capacità di diffusione del monossido di carbonio compresa tra 30 e meno dell'80% del predetto. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1 a ricevere nintedanib alla dose di 150 mg due volte al giorno (n=332) o placebo (n=331). La randomizzazione è stata stratificata in base al pattern fibrotico: un pattern HRCT di polmonite interstiziale usuale (UIP) era presente in 412 pazienti e altri pattern fibrotici in 251 pazienti.

L'endpoint primario era il tasso annuo di declino della FVC valutato mediante spirometria nel corso di 52 settimane di trattamento. La spirometria è stata eseguita al basale e alle settimane 2, 4, 6, 12, 24, 36 e 52, in conformità con le linee guida internazionali.

I principali endpoint secondari erano la variazione assoluta rispetto al basale nel punteggio totale del questionario King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) alla settimana 52, il tempo alla comparsa della prima esacerbazione acuta della malattia polmonare interstiziale o morte nell'arco di 52 settimane e il tempo al decesso nel corso di 52 settimane.

Il questionario K-BILD è un questionario autosomministrato sullo stato di salute che è stato sviluppato in pazienti con malattie polmonari interstiziali. Consiste di 15 elementi in tre domini: dispnea e attività, fattori psicologici e sintomi toracici. I punteggi vanno da 0 a 100, con punteggi più elevati indicativi di un migliore stato di salute. Una variazione almeno di 4 - 8 punti è considerata significativa.

Nella popolazione complessiva, il tasso aggiustato di declino della FVC nel periodo di 52 settimane (l'endpoint primario) è stato di -80,8 ml all'anno nel gruppo nintedanib e di -187,8 ml all'anno nel gruppo placebo (differenza tra i gruppi: 107,0 ml; IC al 95%: 65,4 -148,5; $P < 0,001$). Nei pazienti con un pattern fibrotico UIP-simile, il tasso aggiustato di declino della FVC nel periodo di 52 settimane è stato di -82,9 ml all'anno nel gruppo nintedanib e di -211,1 ml all'anno nel gruppo placebo (differenza tra i gruppi: 128,2 ml; IC al 95%: 70,8 - 185,6; $P < 0,001$).

Nei pazienti con altri pattern fibrotici, il tasso aggiustato di declino della FVC è stato di -79,0 ml all'anno nel gruppo nintedanib e di -154,2 ml all'anno nel gruppo placebo (differenza tra i gruppi, 75,3 ml; IC al 95%: 15,5 - 135,0) (**figura 8**).

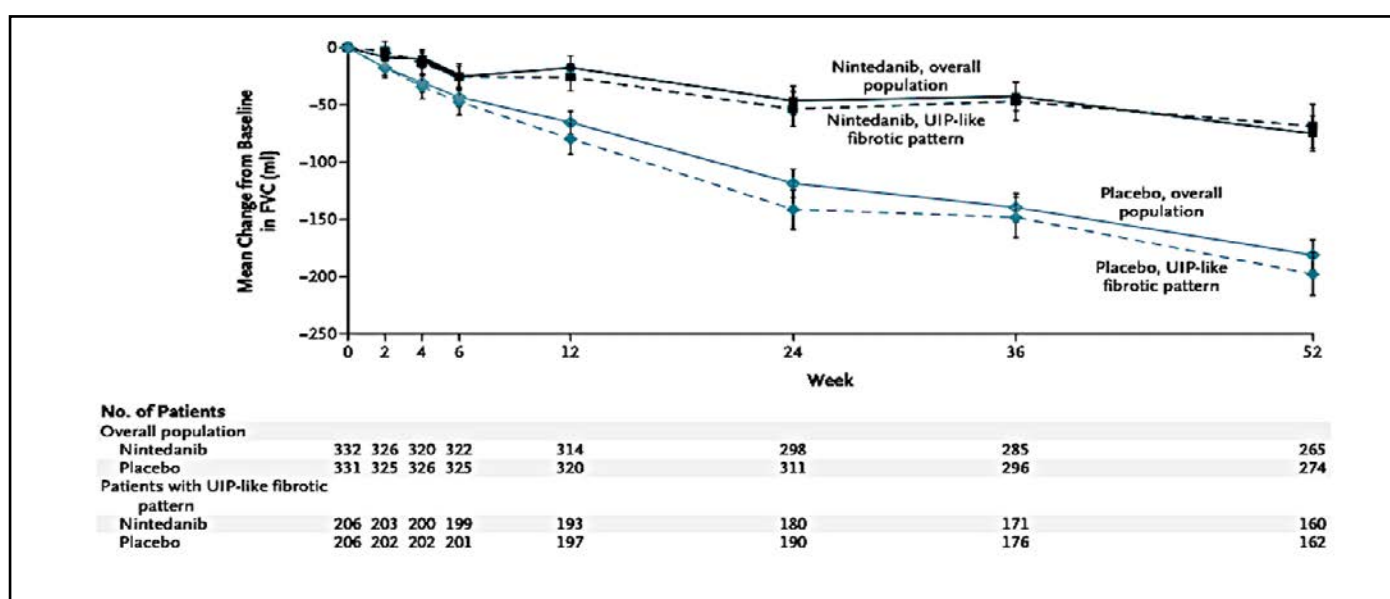


Figura 8. Studio INBUID: declino della FVC dal basale (Mod. Da Flaherty, 2019)

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, le variazioni rispetto alla qualità della vita, misurate tramite il punteggio totale K-BILD nel corso di 52 settimane, sono risultate modeste in entrambi i gruppi di trattamento.

La percentuale di pazienti deceduti o che hanno avuto un'esacerbazione acuta della malattia polmonare interstiziale nel periodo di 52 settimane è stata del 7,8% nel gruppo nintedanib e del 9,7% nel gruppo placebo (hazard ratio: 0,80; IC al 95%: 0,48 - 1,34) nella popolazione complessiva e 8,3% e 12,1% rispettivamente (hazard ratio: 0,67; IC al 95%: 0,36 - 1,24) nei pazienti con pattern fibrotico UIP-simile. La percentuale di pazienti deceduti nel periodo di 52 settimane è stata del 4,8% nel gruppo nintedanib e del 5,1% nel gruppo placebo (hazard ratio: 0,94; IC al 95%: 0,47 - 1,86) nella po-

polazione complessiva e del 5,3 % e 7,8% (hazard ratio: 0,68; IC al 95%: 0,32 - 1,47) nei pazienti con pattern fibrotico UIP-simile.

Nel corso di 52 settimane, le percentuali di pazienti con qualsiasi evento avverso ed eventi avversi gravi erano simili nel gruppo nintedanib e nel gruppo placebo. L'evento avverso più frequente in entrambi i gruppi è stata la diarrea.

Gli effetti assoluti e il profilo di sicurezza del trattamento con nintedanib in pazienti con ILD a fenotipo fibrosante progressivo documentati dallo studio INBUILD si sono dimostrati di entità simile a quelli osservati nei dati aggregati degli studi INPULSIS nei pazienti con IPF.

Oltre a esplorare gli effetti di nintedanib, lo studio INBUILD ha anche fornito approfondimenti sulla storia naturale delle malattie polmonari interstiziali fibrosanti progressive, come dimostra la riduzione della funzionalità polmonare in un anno osservata nei pazienti che hanno ricevuto placebo, simile a quanto già indicato nell'analisi raggruppata degli studi INPULSIS nell'IPF, a dimostrazione di meccanismi patogenetici comuni tra le due forme di malattia.

6

Il ruolo della discussione multidisciplinare

La discussione multidisciplinare (MDD) è considerata da due decenni il metodo gold standard per la diagnosi di ILD. L'incontro multidisciplinare (MDM) prevede una discussione dinamica tra diversi specialisti in cui tutti i dettagli disponibili sui casi vengono attentamente esaminati e viene raggiunta una diagnosi di consenso.

Molti pazienti con ILD sono a rischio di malattia fibrotica progressiva, associata a ridotta qualità della vita e mortalità prematura. La fibrosi polmonare idiopatica (IPF), l'ILD fibrotica più comune, è quasi sempre progressiva, tuttavia, fino al 40% delle ILD non-IPF progredisce verso la fibrosi. Sia il riconoscimento precoce della condizione fibrosante che l'inizio tempestivo della terapia specifica sono importanti determinanti dei risultati. La terapia antifibrotica per rallentare la progressione della malattia è ora lo standard di cura nell'IPF e recenti studi clinici di riferimento come INBUILD e SENSICIS hanno dimostrato l'efficacia di un agente antifibrotico, nintedanib, nelle ILD fibrosanti progressive non IPF. Per questi motivi, una diagnosi precoce e accurata è fondamentale. Gli MDM su casi di ILD, che coinvolgono la discussione di casi tra professionisti sanitari di diverse specialità per generare una diagnosi di consenso, mirano a massimizzare i dati clinici disponibili, le competenze e quindi l'accuratezza diagnostica.

Dalla sua implementazione, un approccio multidisciplinare è stato costantemente associato a livelli più elevati di affidabilità diagnostica, migliore accordo tra osservatori e tassi inferiori di diagnosi non classificabili, considerati marcatori surrogati di accuratezza diagnostica.

Uno studio internazionale sulla diagnosi di IPF condotto da 34 pneumologi esperti in ILD e 370 pneumologi non esperti ha dimostrato che l'accordo inter-osservatore è più alto tra i medici esperti [coefficiente kappa ponderato di Cohen (κ_w) = 0,65, IQR 0,53–0,72] rispetto ai medici non esperti (κ_w = 0,53, IQR 0,41–0,63) e i medici senza accesso a un MDM hanno dimostrato il tasso più basso di accordo inter-osservatore (κ_w = 0,46, IQR 0,33–0,58). È importante sottolineare che l'associazione con un ospedale universitario o università, una maggiore durata dell'esperienza sulle ILD e l'accesso a un ILD MDM sono stati tutti associati in modo indipendente con una maggiore accuratezza della diagnosi di IPF, dimostrando così il vantaggio clinico di avere medici esperti presenti a ogni MDM e l'importanza della formazione di clinici non esperti.

Un'analisi australiana dell'impatto clinico del MDM ha mostrato che la discussione multidisciplinare ha portato a un cambiamento nella diagnosi nel 53% di 90 pazienti consecutivi con sospetta ILD visitati in due centri specializzati in ILD. È importante sottolineare come si sia ottenuta una significativa riduzione delle diagnosi di ILD non classificabili: dal 42% dei pazienti con diagnosi iniziale di ILD non classificabile da parte dei loro medici di riferimento, si arrivati a un tasso di diagnosi non classificabili del 12% dopo la discussione MDM.

Questi risultati sono stati replicati in successivi studi più ampi, che hanno anche mostrato una tendenza verso una maggiore separazione prognostica per la diagnosi posta dopo MDM rispetto alla diagnosi clinica o radiologica posta pre-MDM.

Va tuttavia rilevato che esiste una notevole eterogeneità sulla composizione dei team multidisciplinare e sui procedimenti seguiti nei diversi centri sul territorio e questo dipende dalla complessità delle strutture, dalla loro organizzazione e dalla disponibilità di risorse.

Un team multidisciplinare dovrebbe idealmente prevedere la partecipazione di:

- almeno 2 pneumologi esperti in ILD di cui uno con funzione di coordinatore
- radiologo
- istopatologo
- reumatologo/immunologo
- infermieri
- tirocinanti
- altri professionisti sanitari

Nella maggior parte dei casi, tuttavia, il team multidisciplinare è composto da uno pneumologo, un radiologo e un istopatologo. Gli altri specialisti vengono consultati al bisogno.

Secondo le linee guida internazionali una discussione multidisciplinare dovrebbe basarsi su dati chiave di un paziente con sospetta ILD e dovrebbe fornire output precisi.

I dati indispensabili per la MDD sono stati indicati in:

1. Storia clinica completa e risultati dell'esame obiettivo, tra cui:

- Storia di fumo
- Esposizione professionale, ambientale, farmacologica o di altro tipo nota per essere associata a polmonite da ipersensibilità o malattia polmonare professionale a
- Storia familiare di fibrosi polmonare o malattia autoimmune
- Sintomi e segni suggestivi di sottostante CTD

2. Indagini diagnostiche, tra cui

- Sierologia autoimmune – inclusi almeno anticorpi antinucleari (ANA), anticorpi anti-citrullina (anti-CCP), fattore reumatoide (FR). Altre sierologie autoimmuni, incluso un pannello esteso di miosite, sono considerate caso per caso secondo sintomi e segni
- Risultati dettagliati dei test di funzionalità polmonare
- TAC ad alta risoluzione

La MDD deve portare a:

- 1.** Diagnosi di consenso di ILD
- 2.** Grado di affidabilità diagnostica
- 3.** Eventuali diagnosi differenziali
- 4.** Comportamento previsto della malattia
- 5.** Piano di gestione suggerito, inclusa la necessità di ulteriori test con lavaggio broncoalveolare (BAL), criobiopsia polmonare transbronchiale (TBLC) o biopsia polmonare chirurgica (SLB).

La MDD ha, quindi, un ruolo fondamentale nella diagnosi di ILD, con notevoli implicazioni sulla gestione del paziente e sugli esiti futuri.



Bibliografia

Alhamad EH, Cosgrove GP. Interstitial Lung Disease: the initial approach. *Med Clin Am* 2011;95:1071-93.

Bertorelli G, Sbarbada E, Crisafulli E et al. Polmonite interstiziale con caratteristiche autoimmuni (IPAF). *Rassegna di Patologia dell'Apparato respiratorio*. 2017;V.32: Fascicolo 1, Febbraio. DOI: 10.36166/2531-4920-2017-32-09. <https://www.aiporassegna.it/article/view/209>.

Bosello SL, Beretta L, Del Papa N, et al. Interstitial Lung Disease Associated With Autoimmune Rheumatic Diseases: Checklists for Clinical Practice. *Front. Med.* 2022;8:732761. doi: 10.3389/fmed.2021.732761

Cortes-Telles A, Forkert L, O'Donnell DE, Moran-Mendoza O. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights on functional characteristics at diagnosis. *Can Respir J*. 2014 May-Jun;21(3):e55-60.

Crestani B, Huggins JT, Kaye M, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. 2019 Jan;7(1):60-68. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30339-4.

Crestani B, Quaresma M, Kaye M, et al. Long-term treatment with nintedanib in patients with IPF: An update from INPULSIS ON. *European Respiratory Journal* 2016 48: OA4960; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.OA4960.

Dempsey OJ, Kerr KM, Remmen H, Denison AR.. How to investigate a patient with suspected interstitial lung disease. *Br Med J* 2010;340.c2843.

Distler O, Highland KB, Gahlemann M et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076.

du Bois RM, Albera C, Bradford WZ et al. 6-minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014; 43: 1421-1429 | DOI: 10.1183/09031936.00131813.

Esbriet® Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.

Glenn LM, Troy LK, Corte TJ. Diagnosing interstitial lung disease by multidisciplinary discussion: A review. *Front. Med.* 2022;9:1017501. doi: 10.3389/fmed.2022.1017501.

Gulati M. Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease *Prim Care Respir J* 2011;20(2):120-7.

Hostettler KE, Zhong J, Papakonstantinou E et al. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research* 2014;15:157.

Hughes G, Toellner H, Morris H et al. Real World Experiences: Pirfenidone and Nintedanib are Effective and Well Tolerated Treatments for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J. Clin. Med.* 2016;5:78.

Kaul B, Cottin V et al. Variability in Global Prevalence of Interstitial Lung Disease. *Frontiers in Medicine* 2021; 8:751181.

King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.

Knüppel L, Ishikawa Y, Aichler M et al. A Novel Antifibrotic Mechanism of Nintedanib and Pirfenidone: Inhibition of Collagen Fibril Assembly. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017 Mar 3. doi: 10.1165/rcmb.2016-0217OC.

Kolb M, Richeldi L, Behr J et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume *Thorax* 2017;72:340-346

Korevaar DA, Colella S, Fally M, et al. European Respiratory Society guidelines on transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2022; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.00425-2022>).

Lancaster L, Crestani B, Hernandez P et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res*. 2019 Mar 25;6(1):e000397. doi: 10.1136/bmjresp-2018-000397.

Ley B, Bradford WZ, Weycker D, et al. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1374-1381.

Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):684-691.

Mazzei M, Richeldi L, Collard HR. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2015;Vol.9(3):121-129.

Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:8.

Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Translational Respiratory Medicine* 2014, 2:4.

Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; May 21;377(9779):1760-9.

Ofev® Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Park J, Jung J, Yoon SH, et al. CT quantification of the heterogeneity of fibrosis boundaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Radiol.* 2021 Jul;31(7):5148-5159. doi: 10.1007/s00330-020-07594-y.

Poletti V, Ravaglia C, Buccioli M et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: diagnostic and prognostic evaluation. *Respiration* 2013;86:5-12.

Raghu G et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence based guidelines for diagnosis and management. *Am J Resp Crit Care Med* 2011;183:788-824.

Raghu G, Remy-Jardin M, Myers MJ et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;Vol 198,Iss 5;pp: e44–e68 , Sept 1.

Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;Vol 205; Iss 9; pp: e18–e47, May 1.

Rahaghi FF, Hsu VM, Kaner RJ et al. Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Res.* 2023;24(1):6. doi:10.1186/s12931-022-02292-3.

Raman L, Stewart I, Barratt SL, et al. Nintedanib for non-IPF progressive pulmonary fibrosis: 12-month outcome data from a real-world multicentre observational study. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00423-2022. DOI: 10.1183/23120541.00423-2022.

Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respiratory Medicine* 2016;113:74-79.

Richeldi L, Davies HR, Spagnolo P, et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD002880.

Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.

Richeldi L, Kreuter M, Selman M et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax* June 2018; Vol 73(No 6):581-83.

Raghu G, Anstrom KJ, King TE, et al. Prednisone, azathioprine, and N-Acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1968-77.

Romei C, Tavanti LM, Taliani A et al. Automated Computed Tomography analysis in the assessment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis severity and progression. *Eur J Radiol.* 2020 Mar;124:108852. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108852.

Salisbury ML, Lynch DA, van Beek EJR et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Association between the Adaptive Multiple Features Method and Fibrosis Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;Vol 195;Iss 7;pp: 921–929, Apr 1.

Scelfo C, Catellani C, Ghidoni G, et al. Pneumopatie infiltrative diffuse: cosa c'è di nuovo? *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2021;36:250-253. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A085>.

Selman M, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: an epithelial/fibroblastic cross-talk disorder. *Respir Res* 2002;3:3.

Shao T, Shi X, Yang S, et al. Interstitial Lung Disease in Connective Tissue Disease: A Common Lesion With Heterogeneous Mechanisms and Treatment Considerations. *Front. Immunol.* 2021;12:684699. doi: 10.3389/fimmu.2021.684699.

Vancheri C. Patogenesi della fibrosi polmonare idiopatica e prospettive terapeutiche. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2014;29: 246-252.

Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: The British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63:v1-v58.

Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:1434–1445.

Zolak JS, de Andrade JA. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Immunol Allergy Clin Am* 2012;32:473-85.

PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan - www.franbe.it

HA REALIZZATO LO SPECIALE



Danilo Ruggeri

Testi