



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE**  
**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

---

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**Efficacia e sicurezza nella real life dei  
farmaci antifibrotici nel corso del  
trattamento della Fibrosi Polmonare  
Idiopatica**

Relatore: Chiar.ma

**Prof. ssa Martina Bonifazi**

Tesi di Laurea di:

**Angelica Cicolini**

*Anno Accademico 2019-2020*

## SOMMARIO

<b>CAPITOLO 1. INTRODUZIONE</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.1 Classificazione e epidemiologia</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.2 Patogenesi e fattori di rischio</b> .....	<b>3</b>
<b>1.1.3 Clinica e obiettività</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1.4 Fisiopatologia respiratoria</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1.5 Fenotipi di IPF</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1.6 Fibrosi polmonare familiare</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1.7 Comorbidita'</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1.8 Work up diagnostico</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1.8.1 Algoritmo diagnostico e competenze indispensabili</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1.8.2 Competenze cliniche</b> .....	<b>15</b>
<b>1.1.8.3 Competenze radiologiche</b> .....	<b>15</b>
<i>1.1.8.3.1 Pattern UIP radiologico</i> .....	16
<i>1.1.8.3.2 Malattie che mimano il pattern UIP classico: diagnostica differenziale</i> .....	21
<i>1.1.8.3.3 Valore prognostico dell'HRCT</i> .....	22
<i>1.1.8.3.4 Valutazione delle complicanze con la HRCT</i> .....	23
<b>1.1.8.4 Competenze anatomopatologiche</b> .....	<b>24</b>
<i>1.1.8.4.1 Introduzione e metodiche per l'ottenimento del campione istologico</i> .....	24
<i>1.1.8.4.2 Pattern UIP istologico</i> .....	25
<i>1.1.8.4.3 Diagnosi differenziale tra UIP in IPF e pattern UIP secondario</i> .....	27
<i>1.1.8.4.4 Diagnosi differenziale tra IPF e NSIP fibrosante</i> .....	28
<i>1.1.8.4.5 Diagnosi differenziale tra IPF e fibrosi da fumo</i> .....	29
<i>1.1.8.4.6 Ruolo del lavaggio broncoalveolare</i> .....	29
<b>1.1.9 Biomarcatori</b> .....	<b>29</b>
<b>1.1.10 Metodiche di Stadiazione e Fattori prognostici</b> .....	<b>32</b>
<b>1.1.11 Storia naturale</b> .....	<b>33</b>
<b>1.1.12 Follow up</b> .....	<b>34</b>
<b>1.1.13 Gestione dell'esacerbazione acuta</b> .....	<b>36</b>
<b>1.1.13.1 Caratteristiche cliniche e criteri diagnostici</b> .....	<b>36</b>
<b>1.1.13.2 Epidemiologia</b> .....	<b>39</b>
<b>1.1.13.3 Eziologia</b> .....	<b>40</b>
<b>1.1.13.4 Prognosi e trattamento</b> .....	<b>41</b>
<b>1.1.14 Trattamento della Fibrosi Polmonare Idiopatica</b> .....	<b>42</b>
<b>1.1.14.1 Terapia farmacologica</b> .....	<b>42</b>
<b>1.1.14.2 Terapia di supporto e non farmacologia dell'IPF</b> .....	<b>45</b>
<i>1.1.14.2.1 Terapia dell'ipertensione polmonare e del reflusso gastroesofageo</i> .....	45

1.1.14.2.2 Riabilitazione .....	45
1.1.14.2.3 <i>Trapianto</i> .....	47
1.1.14.2.4 <i>Ossigenoterapia</i> .....	49
1.1.14.2.5 <i>Cure palliative</i> .....	49
<b>1.1.14.3 Scenari futuri di terapia</b> .....	<b>50</b>
<b>1.2 PROFILI DI EFFICACIA E SICUREZZA DEI FARMACI ANTIFIBROTICI: ANALISI DELLA LETTERATURA</b> .....	<b>51</b>
<b>1.2.1 Pirfenidone</b> .....	<b>52</b>
1.2.1.1 <i>Efficacia</i> .....	52
1.2.1.2 <i>Sicurezza e tollerabilità</i> .....	53
1.2.1.3 <i>Prevenzione e management dei piu' comuni effetti collaterali pirfenidone-correlati</i> .....	54
<b>1.2.2 Nintedanib</b> .....	<b>57</b>
1.2.2.1 <i>Efficacia</i> .....	57
1.2.2.2 <i>Sicurezza e tollerabilità</i> .....	58
<b>CAPITOLO 2. SCOPO DELLO STUDIO</b> .....	<b>61</b>
<b>CAPITOLO 3. MATERIALI E METODI</b> .....	<b>62</b>
<b>3.1 DISEGNO DELLO STUDIO</b> .....	<b>62</b>
<b>3.2 SELEZIONE DEI PAZIENTI</b> .....	<b>62</b>
<b>3.3 PROCEDURE</b> .....	<b>62</b>
<b>CAPITOLO 4.RISULTATI</b> .....	<b>65</b>
<b>4.1 CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE</b> .....	<b>65</b>
<b>4.2 VALUTAZIONE OUTCOME</b> .....	<b>69</b>
<b>CAPITOLO 5.DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</b> .....	<b>81</b>
<b>5.1 SINTESI DEI RISULTATI</b> .....	<b>81</b>
<b>5.2 LIMITI</b> .....	<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>84</b>
<b>RINGRAZIAMENTI</b> .....	<b>94</b>

# **CAPITOLO 1.**

## **INTRODUZIONE**

### **1.1 Fibrosi Polmonare Idiopatica**

La Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) è definita come una forma specifica di polmonite interstiziale fibrosante ad eziologia sconosciuta, con andamento cronico e progressivo (1). Rappresenta la forma più frequente di pneumopatia infiltrativa idiopatica, nonché, secondo alcuni registri nazionali, il 20-30% delle PID globalmente considerate, seconda per frequenza solo alla sarcoidosi. La mediana di sopravvivenza è stimata intorno ai 3-5 anni dal momento della diagnosi.

La patologia si localizza esclusivamente al parenchima polmonare, senza il coinvolgimento di altri organi o apparati e si caratterizza per il pattern istopatologico e/o per l'aspetto radiologico della Polmonite Interstiziale Usuale (UIP, Usual Interstitial Pneumonia).

#### **1.1.1 Classificazione e epidemiologia**

La Fibrosi Polmonare Idiopatica appartiene al gruppo più ampio delle Pneumopatie Infiltrative Diffuse (PID), disordini polmonari acuti e cronici che interessano il lobulo polmonare secondario con un grado variabile di infiammazione, fibrosi e distorsione architetturale (2). Questo gruppo è costituito da circa 200 entità patologiche diverse raggruppate insieme per la presenza di simili manifestazioni cliniche e radiologiche. Il lobulo polmonare secondario è una struttura anatomica di 1-2 cm che comprende un cluster di 3-5 bronchioli respiratori ed è la più piccola suddivisione polmonare individuabile tramite TC torace ad alta risoluzione.

Le PID in passato venivano definite "interstiziopatie polmonari" ma attualmente questa espressione è considerata limitativa in quanto sottende che il processo patologico sia limitato al solo interstizio, mentre, si assiste ad un coinvolgimento più ampio dell'intero polmone. Le alterazioni patologiche di questi disordini, anche se originano a partire dall'interstizio, coinvolgono però invariabilmente anche altri compartimenti, inclusi gli spazi alveolari, le piccole vie aeree, i capillari polmonari e talvolta anche la pleura e le vie aeree di maggior calibro. Quindi epitelio, capillari, bronchioli, vie aeree di maggior calibro e pleura possono essere variabilmente interessati in corso di PID.

La definizione di Fibrosi Polmonare Idiopatica richiede di escludere le altre forme di PID come quelle associate a cause note (scompenso cardiaco, farmaci e tossici, collagenopatie, malattie sistemiche, esposizioni ambientali e professionali), le forme granulomatose, le forme idiopatiche e le forme più rare (come la proteinosi alveolare o la linfoangiomiomatosi). Si propone, in tabella 1, la classificazione attuale delle PID con la sezione delle forme idiopatiche aggiornata nel documento "ATS/ERS Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias" del 2013 (3).

PID da <b>cause note</b>	PID <b>granulomatose</b>	PID <b>idiopatiche</b>	<b>Altre PID</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scompenso cardiaco</li> <li>• Farmaci e Tossici</li> <li>• Collagenopatie</li> <li>• Infezioni</li> <li>• Neoplasie</li> <li>• Disordini linfoproliferativi</li> <li>• Radiazioni</li> <li>• Pneumoconiosi</li> <li>• Embolia settica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoidosi</li> <li>• Polmonite da ipersensibilità</li> <li>• Granulomatosi con poliangioite (Wegener)</li> <li>• Berilliosi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IIP Maggiori Fibrosanti croniche -IPF -NSIP</li> <li> </li> <li>Fumo-correlate -DIP -RB-ILD</li> <li> </li> <li>Acute-Subacute -COP -AIP</li> <li> </li> <li>• IIP Rare -LIP -PPFE</li> <li> </li> <li>• IIP Non classificabili</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfangioleiomiomatosi</li> <li> </li> <li>• Istiocitosi a cellule di Langerhans</li> <li> </li> <li>• Polmonite eosinofila</li> <li> </li> <li>• Proteinosi alveolare</li> </ul>

Tabella 1. Classificazione delle pneumopatie infiltrative diffuse secondo ATS/ERS (2002) con aggiornamento della sezione idiopatica del 2013 secondo ATS/ERS (3).

IIP: pneumopatie infiltrative idiopatiche

IPF: fibrosi polmonare idiopatica

NSIP: non specific interstitial pneumonia

DIP: desquamative interstitial pneumonia

RB-ILD: respiratory bronchiolitis- interstitial lung disease

COP: cryptogenic organizing pneumonia

AIP: acute interstitial pneumonia

LIP: lymphoid interstitial pneumonia

PPFE: pleuroparenchymal fibroelastosis.

I dati epidemiologici sono contrastanti: la prevalenza e l'incidenza variano in relazione ai diversi criteri utilizzati per la definizione e la ricerca dei casi; mancano inoltre studi su larga scala.

I lavori pubblicati sul tema nelle ultime decadi, quindi datati, indicano in media una incidenza di circa 6-10 nuovi casi annui ogni 100 000 abitanti per gli uomini e di 5-7 ogni 100 000 per le donne. La prevalenza media riportata spazia da 2 a 29 casi ogni 100 000 abitanti.

Uno studio multicentrico italiano riporta una incidenza di IPF tra 2,3 e 5,3 casi per 100 mila abitanti/ anno e la prevalenza tra 12,6 e 35,5 casi per 100 000 abitanti/ anno (4).

L'incidenza della patologia è in aumento sia per la maggiore accuratezza diagnostica sia per l'invecchiamento della popolazione.

La prevalenza dell'IPF aumenta con l'avanzare dell'età: i due terzi dei casi si hanno dopo i 60 anni con una età media di diagnosi pari a 66 anni (5). Il sesso condiziona la prevalenza della malattia che si dimostra leggermente più frequente negli uomini rispetto alle donne.

Nella classificazione delle pneumopatie infiltrative idiopatiche del 2013 la IPF veniva definita una

patologia rara, un lavoro del 2018 recita testualmente: “la fibrosi polmonare idiopatica è comune” (6).

### **1.1.2 Patogenesi e fattori di rischio**

Sebbene esistano ancora numerose incertezze sugli esatti meccanismi eziopatogenetici, si ritiene che la genesi dell'IPF sia riconducibile ad un anomalo processo di riparazione a seguito di stimoli pneumolesivi persistenti o ripetuti (fumo di sigaretta, RGE, agenti microbiologici, inquinanti ambientali, esposizioni professionali). Tali stimoli agiscono sulle cellule epiteliali alveolari (Alveolar Epithelial Cells- AECs) che, secondo numerose evidenze, sembrerebbero essere il principale bersaglio dei meccanismi di senescenza cellulare accelerata e apoptosi che indurrebbero le alterazioni patologiche alla base della IPF:

- abnorme proliferazione bronchiolare (iperplasia, metaplasia, bronchiolizzazione, honeycombing)
- deposizione di matrice extracellulare con formazione di depositi fibrotici
- proliferazione fibroblastica in accumuli cellulari noti come foci fibroblastici (7).

I processi che portano alla formazione dei foci fibroblastici nel polmone in corso di IPF comprendono da una parte la migrazione e differenziazione di precursori circolanti, ovvero i fibrociti, e dall'altra l'espansione di elementi cellulari residenti, la cosiddetta “transizione epiteliale mesenchimale” (8).

Si ipotizza che la fibrosi nel paziente con IPF si sviluppi in un notevole lasso di tempo: quando diagnosticata, la struttura del polmone è già modificata dalla patologia in maniera importante con quadri di iperplasia delle AECs II, densa fibrosi e abnorme proliferazione delle cellule mesenchimali. Cosa succeda prima della diagnosi è per gran parte non chiaro ma le teorie correnti sottolineano come un epitelio disfunzionale e senescente sia la chiave per la comprensione della patogenesi dell'IPF (9).

Nel polmone normale, la perdita delle AECs I dopo un insulto è seguita dalla proliferazione e differenziazione delle AECs II e delle cellule staminali, che ristabiliscono l'integrità alveolare per mezzo di diversi meccanismi: cascata della coagulazione, formazione di nuovi vasi, attivazione e migrazione fibroblastica, sintesi e deposizione di collagene. Molte citochine, come TGF- $\beta$ 1, PDGF, VEGF e EFG sono coinvolte nel processo.

Se l'insulto persiste, o la capacità di ripristinare la normalità è alterata, il processo di riparazione passerà ad una fase infiammatoria, con incremento dei livelli dell'interleuchina 1 (IL1) e fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ): queste sono le basi per creare un ambiente biochimico che conduce ad un cronico e aberrante remodelling tissutale (10).

L'esposizione ripetuta dell'epitelio alveolare a numerosi microinjuries danneggia le AECs I. Le AECs II disfunzionali potrebbero rigenerare le cellule danneggiate ma la loro capacità nel ristabilire la normalità è seriamente compromessa (11).

In figura 1 è riportata una visione schematica della patogenesi di IPF.

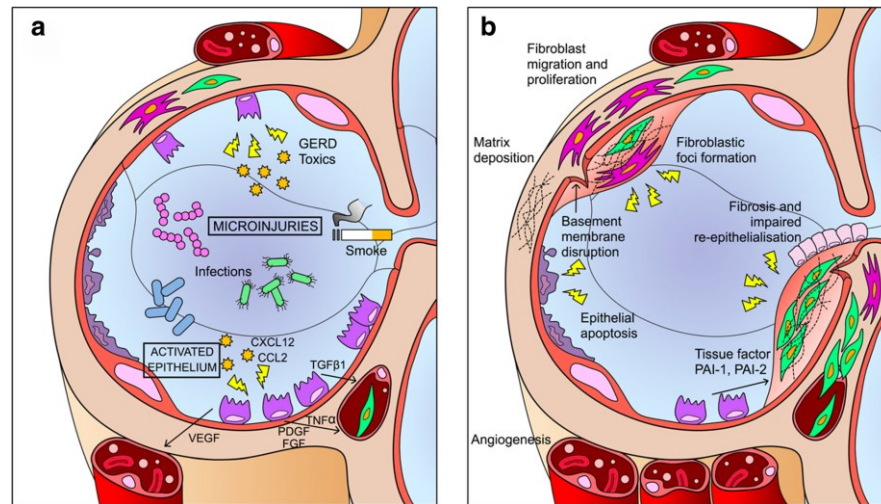


Figura 1. Visione schematica della patogenesi di IPF. Ripetuti injuries portano a un errato processo di riparo, caratterizzato da apoptosi di AECs II, transizione epiteliale mesenchimale (a) e seguente proliferazione dei fibroblasti, miofibroblasti con accumulo di matrice extracellulare (b) (12).

È stato anche ipotizzato che la IPF possa rappresentare una patologia scatenata dallo stress meccanico perpetuato in alcune zone del polmone senescente ovvero le aree periferiche e bibasali ove in effetti la malattia ha origine (13). In questa teoria lo stress meccanico gioca un ruolo rilevante come cofattore di induzione del danno alveolare. In particolare, alcune vie molecolari notoriamente coinvolte nella patogenesi della IPF come quella Wnt-beta catenina sono proprio attivate dallo stress meccanico; queste vie sono poi in grado di modulare la senescenza cellulare come anche la riparazione del danno tissutale. In tutti i tipi di senescenza cellulare conosciuti, l'arresto del ciclo replicativo è correlato all'espressione di specifici markers come p16 e p21, i quali sono stati ampiamente descritti nella IPF. Le cellule senescenti sono poi attive secrete: questo fenotipo è noto come SASP ovvero senescence-associated secretory phenotype. Tutto concorre nella iper produzione di segnali infiammatori che portano al reclutamento di fibroblasti, alle anomalie della angiogenesi e alla proliferazione bronchiolare che osserviamo nella IPF (14).

L'IPF è per definizione una patologia ad eziologia sconosciuta ma sono stati descritti finora diversi possibili fattori di rischio, qui di seguito descritti.

**Fumo di sigaretta:** una meta-analisi ha identificato l'esposizione al fumo di sigaretta come il fattore di rischio più significativo, specialmente per soggetti con una storia di tabagismo di almeno 20 pack/year (15). L'associazione tra fumo di sigaretta e IPF è indipendente da altri fattori di rischio ma la presenza di familiarità comporta un rischio di sviluppare la patologia pressoché raddoppiato (16). Anche dopo la sospensione della abitudine tabagica, il fumo rimane un fattore di rischio perché induce un danno polmonare che si auto-mantiene. Inoltre, i pazienti con IPF fumatori o ex fumatori hanno una sopravvivenza minore se comparata con quella dei non fumatori (17).

**Età:** l'IPF non insorge nei soggetti giovani, ma è una patologia dell'età media ed avanzata. La maggioranza dei pazienti al momento della diagnosi ha più di 60 anni (18). Con l'età si alterano le capacità di rigenerazione polmonare e aumenta la risposta fibrotica ad insulti di vario tipo.

**Esposizioni professionali:** lavoratori agricoli, addetti alla cura del bestiame, parrucchieri, lavoratori

esposti a polveri di legno, di metallo, di marmo, a fumi di combustibili fossili o organici sembrano avere un maggior rischio di sviluppare IPF (19). Tuttavia, gli studi osservazionali o quelli caso controllo sono spesso soggetti a numerosi bias e quindi non permettono di trarre delle adeguate conclusioni.

**Reflusso gastro esofageo (RGE):** alla base della associazione tra IPF e reflusso gastro esofageo sembrerebbe esserci la microaspirazione continua asintomatica sia di contenuto gastrico acido che alcalino (20). Non è mai stata dimostrata una chiara relazione causale anche perché il reflusso ha una alta prevalenza nella popolazione generale come anche nei pazienti con altre patologie polmonari croniche e avanzate.

**Infezioni:** agenti microbici (funghi, virus e batteri) giocano un ruolo potenziale nella patogenesi della IPF. Nei pazienti con patologia polmonare dell'interstizio è stata osservata una flora batterica alterata, quando comparata con quella dei pazienti con polmone sano (21). Nel tessuto polmonare di pazienti con IPF sono state identificate sia le proteine che il DNA del virus di Epstein-Barr (EBV virus) e, più in generale, uno studio del 2003 ha riscontrato in quasi tutti i polmoni affetti, la presenza di uno o più virus appartenenti alla famiglia degli Herpesviridae come EBV, CMV, HHV-7, HHV-8 (22). Diversi studi hanno ricercato un possibile ruolo eziologico di virus o altri microrganismi nell'IPF ma, a causa di numerosi fattori confondenti, non si è giunti ad una conclusione: prima dell'introduzione dei farmaci antifibrotici molti pazienti ricevevano terapia immunosoppressiva, di cui l'infezione poteva rappresentare una complicanza; inoltre la prevalenza dell'EBV nella popolazione generale è alta.

**Genere:** l'incidenza e la prevalenza di IPF sono maggiori nel sesso maschile con un rapporto tra maschi e femmine da 1,6:1 a 2:1 (23). Alcuni studi hanno suggerito che il sesso femminile sia associato a una più lenta progressione di malattia e migliore sopravvivenza (24).

**Genetica:** nelle forme sporadiche di IPF sono stati identificati diversi polimorfismi a carico di geni implicati nella produzione di citochine (IL1, TNF alfa, IL4), di enzimi ( $\alpha$ 1 antitripsina, ACE), di metalloproteasi (MMP1). Per alcune di queste varianti si è dimostrata una associazione con una progressione più rapida di malattia, mentre per altre varianti si è dimostrata una migliore sopravvivenza (25). Gli studi di associazione dovrebbero, però, essere condotti in più ampie coorti per poter parlare di fattori genetici consistentemente associati con la IPF sporadica o familiare.

Nel 2011 venne identificato un polimorfismo nella regione del promotore del gene MUC5B codificante per la mucina 5B, localizzato sul braccio corto del cromosoma 11 ovvero la variante rs35705950 (26). Le mucine sono proteine altamente glicosilate, che rappresentano le componenti macromolecolari delle secrezioni mucose; tra queste, la mucina 5B contribuisce alla lubrificazione e alle caratteristiche viscoelastiche della saliva, della mucosa del polmone e della cervice. Questo polimorfismo è riscontrato nel 31-42% dei pazienti affetti da IPF, sporadica o familiare (27). Pur essendo presente in più del 20% dei controlli sani, tale polimorfismo sembra avere un significato prognostico associandosi a ridotta mortalità quando si confronta con la forma wild type (28).

Diversi studi hanno riscontrato polimorfismi più rari associati alla forma familiare di IPF. Queste varianti, implicate nel mantenimento della lunghezza dei telomeri (TERT, TERC), sono rintracciabili

anche nel 3% delle forme di IPF sporadica (29).

La trattazione della forma famigliare di IPF con le associate mutazioni genetiche viene approfondita in un capitolo dedicato.

### **1.1.3 Clinica e obiettività**

La Fibrosi Polmonare Idiopatica esordisce generalmente in maniera subdola, con sintomi aspecifici quali dispnea ingravescente, prima da sforzo poi anche a riposo, associata a tosse secca e stizzosa, o, meno tipicamente, produttiva ma con scarso espettorato mucoso.

All'esame obiettivo, nella quasi totalità dei pazienti con IPF, è possibile evidenziare la presenza di rumori simili a rantoli crepitanti non modificabili con i colpi di tosse, apprezzabili durante tutta la fase inspiratoria. Essi differiscono dai rantoli propriamente detti perché paragonabili al rumore prodotto dal velcro quando viene staccato dal suo aggancio sintetico (*velcro rales*). Si ritiene che siano dovuti all'improvvisa apertura degli alveoli resi rigidi dai fenomeni fibrotici (30). I *velcro rales* mancano di specificità, essendo riscontrabili anche in pazienti con altre malattie diffuse fibrosanti come NSIP, asbestosi e forme secondarie a connettiviti. Questi rumori respiratori sono presenti sin dalle prime fasi della malattia, localizzandosi tipicamente ad entrambe le basi polmonari. La presenza di crepitii velcro like in soggetti di età superiore o pari a 60 anni, presenti per tutta la durata dell'inspirazione e persistenti dopo numerosi respiri profondi, dovrebbe far nascere il sospetto di IPF e far porre indicazione all'esecuzione di uno studio funzionale respiratorio e, successivamente, di una tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRTC).

È possibile riscontrare, in circa la metà dei pazienti, ippocratismo digitale (*finger clubbing*) sia a livello delle dita delle mani che dei piedi. L'ippocratismo digitale è caratterizzato da dita a bacchetta di tamburo con unghie a vetrino di orologio.

Nelle fasi avanzate di malattia, possono comparire anche cianosi e manifestazioni di ipertensione polmonare di tipo pre capillare, in particolare sdoppiamento del II tono cardiaco per ritardata chiusura della valvola polmonare (31). Con il peggiorare della funzione ventricolare destra, si riscontrano segni di cuore polmonare cronico, come turgore delle giugulari, reflusso epato-giugulare, epatomegalia e edemi declivi. Nei pazienti con IPF non vi è un interessamento primitivo di altri organi o apparati, per cui un quadro sintomatologico caratterizzato da astenia, calo ponderale, artralgie o altro è da attribuirsi a comorbidità o deve far sospettare la presenza di una connettivite.

Il quadro clinico e sintomatologico dell'IPF può modificarsi sia per la progressione della malattia sia per il sopraggiungere di complicanze, quali una neoplasia.

Ricordiamo inoltre che i diversi sintomi e segni possono variabilmente combinarsi tra loro, derivandone quadri clinici sempre diversi.

Nella tabella 2 è riassunta la clinica riscontrabile nei pazienti con IPF.

<p>Sintomi e segni aspecifici</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispnea ingravescente (prima da sforzo poi a riposo)</li> <li>• Tosse secca e stizzosa</li> <li>• Tosse produttiva con scarso espettorato mucoso (raramente)</li> <li>• Ippocratismo digitale (clubbing)</li> <li>• Cianosi periferica</li> </ul>
<p>Esame obiettivo polmonare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rantoli crepitanti velcro likes ( apprezzabili durante tutta la fase inspiratoria, non modificabili con la tosse)</li> </ul>
<p>Segni di ipertensione polmonare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sdoppiamento del II tono cardiaco</li> </ul>
<p>Segni di cuore polmonare cronico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Turgore delle giugulari</li> <li>• Reflusso epato giugulare</li> <li>• Epatomegalia</li> <li>• Edemi declivi</li> </ul>

Tabella 2. Clinica e obiettività nel paziente con Fibrosi Polmonare Idiopatica.

#### 1.1.4 Fisiopatologia respiratoria

La Fibrosi Polmonare Idiopatica è caratterizzata, dal punto di vista funzionale respiratorio, da:

- compromissione ventilatoria (spirometrica) di tipo restrittivo cioè CV e CPT < LLN (limite inferiore di normalità, 95° percentile) dei valori teorici di riferimento e un indice di Tiffeneau (FEV1/ CV) ≥ LLN,
- riduzione della capacità di diffusione della anidride carbonica,
- ipossiemia prima da sforzo e poi a riposo. L'ipossiemia è dovuta alla alterazione del rapporto ventilazione/perfusione.

Nelle diverse linee guida internazionali i parametri di funzionalità respiratoria non vengono riportati fra i criteri diagnostici, tuttavia, ne viene sottolineata l'importanza fin dalla prima valutazione del paziente al fine di: caratterizzare e stadiare la gravità della malattia al momento della diagnosi, monitorare la progressione nel tempo, avere indicazioni prognostiche, identificare esacerbazioni acute, identificare i soggetti candidabili al trapianto, valutare la risposta a trattamenti farmacologici e non (32).

La misura della capacità di diffusione (DLco) si è rivelata più sensibile della FVC nell'identificazione di alterazioni precoci della funzionalità respiratoria e nel predire la prognosi del paziente. Un DLco < 35% del predetto è un indice prognostico sfavorevole a due anni (33). Tuttavia questo parametro ha una minore riproducibilità e questo ne condiziona l'utilizzo. La misura della capacità vitale è sicuramente il parametro più affidabile nella stadiazione di gravità e nel follow up del paziente. Il calo progressivo della FVC si è dimostrato, in diverse coorti di pazienti, fortemente predittivo di un'aumentato rischio di mortalità e questo riflette in parte la maggiore riproducibilità di questa misura: una riduzione della FVC del 10% in 6-12 mesi

ha dimostrato essere un affidabile indicatore prognostico negativo (34).

Secondo gli studi a disposizione, i controlli funzionali dovrebbero essere eseguiti al momento della diagnosi e programmati ogni 6 mesi. Altrettanto importante è l'esecuzione del six minute walking test, poiché una desaturazione durante il test è un importante fattore prognostico e permette di dare indicazioni all'ossigenoterapia sotto sforzo.

### **1.1.5 Fenotipi di IPF**

Molte evidenze suggeriscono l'esistenza di diversi fenotipi clinici di IPF, con differenti patterns di comorbidità e di conseguenza diverse sopravvivenze. Possiamo riscontrare quattro diversi fenotipi di IPF: IPF lentamente progressiva, IPF rapidamente progressiva, fenotipo CPFE, IPF con ipertensione polmonare.

**IPF lentamente progressiva:** rappresenta il fenotipo classico della IPF. Si ha un lento e progressivo declino della funzionalità polmonare (valutabile tramite spirometria) e un peggioramento della dispnea. La dispnea, dapprima per sforzi intensi, tende a presentarsi poi anche a riposo. La morte incorre entro alcuni anni dalla diagnosi, senza l'evidenza di insufficienze respiratorie acute.

**IPF rapidamente progressiva:** Selman e collaboratori hanno identificato un sottogruppo di pazienti con IPF che presenta una malattia rapidamente progressiva e che mostra una ridotta sopravvivenza rispetto ai pazienti con IPF classica. In particolare, rispetto ai lenti progressori, questi pazienti hanno una sovra regolazione del gene codificante per il recettore della adenosina A2b e di geni coinvolti nella motilità cellulare, differenziazione di miofibroblasti, coagulazione e stress ossidativo (35). Questi dati sono molto importanti perché suggeriscono un diverso substrato genetico alla base dei fenotipi rapidamente o lentamente progressori.

**Fenotipo CPFE (Fibrosi Polmonare combinata con Enfisema):** questo fenotipo è stato identificato nel 2005 da Cottin et al (36). La prevalenza dell'enfisema nell'IPF al momento della diagnosi varia dal 30% al 47%. Questi pazienti hanno caratteristici aspetti radiologici, quali enfisema centrolobulare e parasettale ai lobi superiori e fibrosi prevalentemente ai lobi inferiori (37). I pazienti con CPFE sembrano avere una prognosi peggiore rispetto a quelli che hanno solo IPF, prognosi che è certamente peggiore se si associa anche ipertensione polmonare. Ricordiamo che, il fumo di sigaretta rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo sia di IPF sia di enfisema; inoltre l'esposizione ad agenti chimici in ambiente agricolo è segnalata come ulteriore fattore di rischio per entrambe le patologie. Il corretto management della CPFE non è ancora molto chiaro, comunque è fondamentale sospendere l'abitudine tabagica e allontanare il paziente da altri agenti di rischio.

**IPF con ipertensione polmonare:** la prevalenza di ipertensione polmonare pre-capillare in corso di IPF varia dal 31 all'85% (38). Poiché questi dati derivano da studi condotti su pazienti in fase avanzata di malattia e in attesa di trapianto, è ipotizzabile che tale prevalenza possa essere inferiore nella popolazione IPF generale. Generalmente l'ipertensione polmonare si sviluppa nelle fasi avanzate di malattia ma in un sottogruppo di pazienti può essere presente anche nelle fasi iniziali. Si ipotizza, quindi, un particolare fenotipo di pazienti IPF con PH di grado severo non correlabile alla fibrosi sottostante.

Come metodica di prima scelta nella identificazione della PH si usa l'ecocardiografia, anche se questa è poco affidabile nei pazienti con IPF. Il cateterismo cardiaco destro mediante catetere di Swan-Ganz, pertanto, è necessario per confermare la diagnosi di PH nella IPF. La presenza di ipertensione polmonare comporta una prognosi peggiore, specie se è associata ad enfisema.

### **1.1.6 Fibrosi polmonare familiare**

I casi familiari di IPF sono clinicamente indistinguibili rispetto ai casi sporadici, sebbene le forme familiari tendano a esordire in età più precoce: l'età media di diagnosi dei casi familiari è tipicamente di 55 anni mentre l'età media di diagnosi dei casi sporadici è di 66 anni (39).

Alcuni studi indicavano una percentuale di familiarità inferiore al 5%; più recentemente si è compreso come questa percentuale fosse sottostimata: infatti oltre il 20% dei pazienti con IPF hanno parenti a loro volta affetti. L'albero genealogico evidenzia una trasmissione verticale autosomica dominante a bassa penetranza ed è inoltre necessario avere due o più membri della stessa famiglia biologica affetti (40). Oltre il 45% dei soggetti con forme ereditarie presenta eterogeneità fenotipica con differenti forme di pneumopatie infiltrative nella stessa famiglia. Questa osservazione suggerisce come i fattori genetici siano predisponenti per fibrosi polmonare in generale, ma non per un particolare sottotipo patologico. La malattia interstiziale polmonare ereditaria è chiamata Interstiziopatia Familiare (Familial Interstitial pneumonia, FIP) o Fibrosi Polmonare Familiare (FPF).

È diventato di interesse primario ricercare le varianti genetiche comuni nelle forme familiari. Il primo studio genetico in una madre e figlio con FIP aveva individuato una mutazione del gene SFTPC codificante per la proteina C del surfactante (41). Successivamente sono state identificate mutazioni associate alla FIP anche nel gene che codifica per la proteina A2 del surfactante o SFTPA2 (42). Queste proteine sono espresse esclusivamente dalle cellule epiteliali alveolari di tipo II (AECsII) del polmone, sottolineando un ruolo centrale delle stesse nella fisiopatologia della fibrosi polmonare. Di fondamentale importanza è stata la scoperta di mutazioni eterozigoti del gene che codifica per la trascrittasi inversa della telomerasi (TERT: telomerase reverse transcriptase) e del gene che codifica la componente RNA del complesso telomerasico (TERC: telomerase RNA component). I telomeri corti sono tipicamente riscontrati anche nei soggetti con IPF sporadica, suggerendo così che la disfunzione degli stessi, segno di senescenza cellulare, sia una caratteristica comune nelle malattie fibrotiche polmonari, anche in assenza di mutazioni ai geni TERC o TERT (43). Gli effetti di queste mutazioni genetiche coinvolgono diverse pathways tra cui l'Unfolded Protein Response (UPR), la risposta al danno del DNA e il signalling della Wnt-beta catenina. Tutte queste pathways sembrano convergere nelle cellule epiteliali alveolari, sottolineando ancora una volta come la disfunzione di queste sia cruciale nel percorso verso la fibrosi. La progressione verso la fibrosi potrebbe essere determinata sia dal background genetico che dai fenomeni epigenetici che si verificano dopo l'esposizione a fattori ambientali.

### 1.1.7 Comorbidita'

La maggior parte dei pazienti con IPF ha multiple comorbidita' le quali possono contribuire ad aumentare la morbilità e la mortalità. Le comorbidita' comportano piu' frequenti esacerbazioni acute e un rapido declino della funzionalità respiratoria: identificare e trattare le stesse può migliorare l'outcome, inclusa la qualità della vita e la sopravvivenza. In uno studio retrospettivo su 352 pazienti con IPF, il 79,3% della coorte aveva come minimo una comorbidita' e il 57, 2% ne aveva due o piu'. L'analisi multivariata ha mostrato come ogni patologia addizionale aumentasse la mortalità di circa il 10% (44).

Raghu e collaboratori hanno identificato le maggiori comorbidita' nei pazienti con IPF e per ciascuna di queste ne hanno riportato le percentuali: queste sono analizzabili in Tabella 3 (45).

Aritmie o fibrillazione atriale	6%-19%
Iperensione arteriosa	14%-71%
Scompenso cardiaco	9%-26%
BPCO	6-67%
Diabete mellito	10%-42%
RGE	5%-94%
Ipercolesterolemia/iperlipidemia	6%-53%
Ischemia cardiaca	6%-68%
Cancro polmonare	3%-48%
Sindrome delle apnee ostruttive notturne	6%-91%
Iperensione polmonare	3%-86%

Tabella 3. Comorbidita' nei pazienti con IPF (45).

**RGE:** il reflusso gastroesofageo è una delle patologie piu' frequentemente associate alla fibrosi polmonare idiopatica. Diversi studi hanno suggerito che un RGE acido, verosimilmente associato a micro aspirazione nelle vie aeree, sia un fattore di rischio per IPF. È stato inoltre ipotizzato che alterate pressioni intratoraciche legate ad un parenchima polmonare con bassa compliance favoriscano il RGE.

Il reflusso gastroesofageo si trova quindi ad essere contemporaneamente fattore di rischio e comorbidita' in corso di IPF. Piu' di un terzo dei pazienti con reflusso documentato è asintomatico. Questo spiega come non sia sufficiente indagare la presenza di sintomatologia come piroso o rigurgito. La pHmetria rappresenta il gold standard valutativo diagnostico per la diagnosi di reflusso acido con una sensibilità e specificità superiore all'80%. L'impedenzometria intra luminale, invece, consente di identificare sia i reflussi acidi che quelli non acidi, ma questo esame non è sempre di facile accessibilità.

È stato dimostrato che l'utilizzo di farmaci anti RGE è un fattore indipendente predittivo di maggiore sopravvivenza nei pazienti con IPF (46). Questi dati giustificano il trattamento anche per il RGE non sintomatico nei pazienti con IPF. È stata descritta una stabilizzazione della funzione polmonare e della necessità di ossigenoterapia dopo l'adozione di specifica terapia medica del reflusso gastroesofageo e, piu' raramente, dopo funduplicatio chirurgica. Si utilizzano generalmente o inibitori della pompa protonica o antagonisti dei recettori H2. Occorre evitare la combinazione omeprazolo-pirfenidone a causa di interferenze farmacocinetiche tra i due farmaci.

**Cancro del polmone:** il rischio relativo in un paziente IPF di sviluppare una neoplasia del polmone rispetto alla popolazione generale è di 7,31 e tale rischio risulta maggiore nei maschi fumatori. Il legame molto stretto tra fumo di sigaretta e IPF potrebbe essere alla base di questo valore (47). La maggiore prevalenza di carcinoma polmonare nei pazienti con fenotipo CPFE rispetto ai pazienti con IPF isolata è a supporto di questa osservazione (48). Molti studi dimostrano una leggera predominanza del carcinoma squamocellulare sull'adenocarcinoma (49). Gli adenocarcinomi IPF-related mostrano una alta frequenza di marcatori bronchiolari rispetto agli adenocarcinomi non IPF correlati, suggerendo che i primi potrebbero derivare da una anormale proliferazione bronchiolare in aree dove sono presenti cisti (50).

La patogenesi dell'associazione IPF-tumore polmonare non è chiara e vi sono tre ipotesi: 1) la fibrosi polmonare causa cancro; 2) il cancro del polmone e/o i suoi trattamenti causano fibrosi polmonare; 3) mediatori comuni causano sia fibrosi che cancro del polmone.

La sopravvivenza dei pazienti con IPF e neoplasia polmonare è molto scarsa e appare anche difficile la gestione chirurgica di questa ultima. La resezione di una neoplasia polmonare aumenta il rischio di una esacerbazione acuta (questa è stata riportata nel 7-32% dei pazienti). Esacerbazioni acute e deterioramento clinico sono state descritte nei pazienti con IPF sotto trattamento chemioterapico o radioterapico. Recenti studi, però, hanno dimostrato che gli effetti anti proliferativi del pirfenidone e del nintedanib possono sommarsi agli effetti dei chemioterapici, ma sono necessari altri dati (37,51).

La TC ad alta risoluzione (HRCT) potrebbe essere utilizzata come screening per l'identificazione precoce della neoplasia polmonare in pazienti con IPF, ma sono necessarie delle immagini continue altrimenti potrebbero non essere valutati piccoli noduli o altri cambiamenti. Dovrebbe essere considerata dai clinici l'esecuzione di una TC annuale nei pazienti con IPF ad alto rischio, inclusi quelli con CPFE e/o lunga storia di tabagismo (52).

**Sindrome delle apnee ostruttive notturne:** la bassa qualità di vita dei pazienti con IPF correla anche con gli score di qualità del loro sonno. I vari studi hanno dimostrato frammentazione del sonno, riduzione delle fasi REM, episodi di desaturazione e numerosi risvegli. Alcuni autori riportano anche un alto indice di apnea/ipopnea. La correzione dei disturbi ostruttivi del sonno potrebbe avere un effetto benefico sulla sopravvivenza, pertanto sarebbe opportuno fare eseguire ai pazienti uno studio sistematico del sonno (53). Lo strumento adeguato per lo screening delle OSAS nei pazienti con IPF non è ancora stato ben definito: comunemente si utilizzano strumenti come la scala di Epworth per la valutazione della sonnolenza o la Sleep Apnea Scale for Sleep disorders Questionnaire (54). Come nella popolazione generale, le apnee ostruttive notturne di grado moderato-severo sono trattate con la ventilazione meccanica a pressione positiva continua (CPAP). La CPAP ha dimostrato migliorare la qualità della vita, tuttavia la non aderenza all'uso della stessa è elevata (55).

**Comorbidità' cardiovascolari:** diversi studi hanno dimostrato che i pazienti con IPF hanno un rischio aumentato di sviluppare malattia cardiovascolare acuta e tromboembolismo polmonare rispetto alla popolazione generale o a quella con altre malattie respiratorie (56,57). In uno studio caso-controllo si è dimostrato che nei pazienti con IPF è presente uno stato pro trombotico quattro volte superiore alla

popolazione controllo (58). Pertanto è ragionevole valutare annualmente lo stato cardiovascolare di questi pazienti e, in caso di peggioramento acuto, escludere complicanze cardiache o tromboemboliche.

### 1.1.8 Work up diagnostico

#### 1.1.8.1 Algoritmo diagnostico e competenze indispensabili

Le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT del 2011 per la diagnosi e la gestione dell'IPF propongono il seguente algoritmo diagnostico:

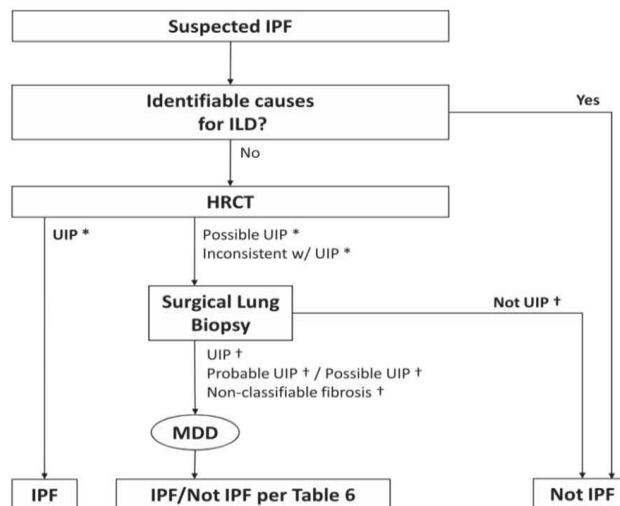


Figura 2. Algoritmo diagnostico per la IPF, secondo le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT del 2011(25).

L'IPF può essere sospettata sulla base dei sintomi, dei segni clinici e dei reperti radiologici.

I successivi passaggi del percorso diagnostico potrebbero includere l'esecuzione di una biopsia chirurgica polmonare o di altre forme di biopsia. Il sospetto di IPF deve essere posto per ogni paziente che si presenta con le caratteristiche cliniche di seguito elencate:

- Età > 45 anni
- Dispnea da sforzo persistente
- Tosse secca persistente
- Rantoli crepitanti basali all'auscultazione del torace
- Ippocratismo digitale
- Valori spirometrici nei limiti della norma, oppure quadro restrittivo

È necessario escludere altre cause note di PID come esposizioni domestiche, ambientali o occupazionali, collagenopatie, tossicità da farmaci. Dirimente, quindi, una anamnesi accurata e completa. Qualora si identifichino altre possibili cause di PID, la diagnosi di IPF deve essere esclusa.

In questo work up diagnostico, uno degli elementi chiave è dato dalla TC torace ad alta risoluzione (HRCT). Al fine di garantire un adeguato percorso diagnostico, è necessario che nella struttura in cui il paziente affrisce siano presenti tutte le competenze e procedure riportate in Tabella 4. Il paziente deve continuare ad essere seguito presso il centro per le PID anche perché alcune diagnosi risultano essere più chiare dopo

un periodo di follow up.

<p>Indispensabili</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un gruppo multidisciplinare che comprenda uno pneumologo con specifica competenza, un radiologo toracico e un patologo polmonare esperti</li> <li>• Accesso alla chirurgia toracica e coinvolgimento attivo dei chirurghi nella discussione multidisciplinare del caso sia in merito alla indicazione alla biopsia, che alla scelta della sede anatomica della stessa</li> <li>• Un servizio di fisiopatologia respiratoria che abbia la possibilità di eseguire uno studio completo della funzione polmonare (spirometria, pletismografia, gas transfer, emogasanalisi arteriosa)</li> <li>• Un servizio di endoscopia toracica che abbia la possibilità di eseguire lavaggio broncoalveolare, biopsie transbronchiali, criobiopsie</li> <li>• Un laboratorio analisi che sia in grado di eseguire il monitoraggio dei livelli sierici di farmaci immunosoppressori</li> <li>• L'accesso ad un servizio di riabilitazione respiratoria</li> <li>• Collegamento a un centro di riferimento per il trapianto polmonare</li> <li>• Collegamento a un centro di riferimento per diagnosi e trattamento della ipertensione polmonare</li> <li>• Un percorso dedicato alle terapie palliative</li> <li>• Un servizio di farmacia in grado di gestire e dispensare farmaci</li> </ul>
<p>Raccomandate</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una figura infermieristica dedicata che abbia specifiche competenze nell'educazione del paziente e sulle terapie</li> <li>• Un ambulatorio multidisciplinare per la diagnosi e la gestione delle PID</li> <li>• L'accesso a un servizio di reumatologia per la gestione dei pazienti con malattie del connettivo</li> <li>• Attività di ricerca clinica nel campo della IPF e della altre PID</li> </ul>

Tabella 4. Competenze e procedure per garantire un corretto iter diagnostico (32).

Secondo le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT del 2011 la diagnosi di IPF dovrebbe essere formulata

esclusivamente con il consenso del gruppo multidisciplinare sulla base delle caratteristiche cliniche, dei dati di funzionalità respiratoria, dei segni radiologici e, in taluni casi, dei riscontri anatomopatologici (Tabella 5). La discussione multidisciplinare è di particolare importanza nei casi in cui il pattern istologico e radiologico siano discordanti. In uno studio, oltre il 50% delle diagnosi è risultato essere inappropriato dopo la discussione multidisciplinare (59). In un altro studio, dopo la discussione multidisciplinare, 10 pazienti su 27 (37%) hanno ricevuto una diagnosi diversa da quella iniziale (60).

Uno dei principali vantaggi della diagnosi multidisciplinare sta nella riduzione delle imprecisioni diagnostiche, causate dai limiti di ognuno dei tre domini (clinico, funzionale e radiologico), grazie al processo di combinazione delle informazioni provenienti da ognuno di essi. L'accuratezza di ciascuno dei tre domini è influenzata dall'esperienza individuale delle figure esperte coinvolte. È necessario che ognuno dei membri del team abbia adeguate conoscenze in merito alle PID. Se un membro non avesse sufficiente esperienza in merito, si perderebbe il valore della discussione interattiva e si creerebbe una gerarchia di opinioni.

<b>HRTC torace</b>	<b>Biopsia polmonare chirurgica (se eseguita)</b>	<b>Diagnosi</b>
UIP	UIP UIP probabile UIP possibile Fibrosi non classificabile	IPF
	Non UIP	Non IPF
UIP POSSIBILE	UIP UIP probabile	IPF
	UIP possibile Fibrosi non classificabile	IPF probabile
	Non UIP	Non IPF
NON UIP (inconsistent with UIP)	UIP	IPF possibile
	UIP probabile UIP possibile Fibrosi non classificabile Non UIP	Non IPF

Tabella 5. Algoritmo diagnostico della IPF basato su criteri tabellari radiologici e anatomopatologici (ove indicato) che vanno integrati con il profilo clinico ed evolutivo della patologia nell'ambito della discussione multidisciplinare (25).

Il White Paper della Fleischer Society del 2017 sottolinea come la diagnosi multidisciplinare non deve essere sinonimo di una discussione standardizzata e tabellata, ma deve trasformarsi in una discussione interattiva tra le figure interessate. Inoltre, tale discussione non è richiesta per tutti i pazienti con IPF o sospetta tale. Per esempio, pazienti con un pattern radiologico classico in un adeguato contesto clinico non necessitano di un team multidisciplinare poiché la diagnosi può essere posta direttamente dal clinico, attraverso l'integrazione dei dati a propria disposizione. Se il contesto clinico è indeterminato per IPF o le immagini TC mostrano un pattern non indicativo di UIP "typical" o "probable", andrebbe considerata la

biopsia per ricercare la presenza di un pattern istologico di UIP. Non sempre è possibile ottenere dati morfologici. In questo caso è possibile fare una diagnosi temporanea di IPF, a seguito di una approfondita valutazione multidisciplinare (61).

#### *1.1.8.2 Competenze cliniche*

Come espresso nel paragrafo precedente, il sospetto di IPF nasce di fronte ad un paziente che si presenta con dispnea da sforzo progressiva e ingravescente, tosse secca persistente e meno frequentemente con sintomi costituzionali. L'esame obiettivo toracico inizialmente può essere normale e il reperto caratteristico sono i crepitii bibasali velcro like. Si prosegue il work up diagnostico con le prove di funzionalità respiratoria, la radiografia toracica, gli esami di laboratorio e la TC ad alta risoluzione (si veda il paragrafo ad essa dedicato).

La diagnosi di IPF necessita l'esclusione delle altre forme di PID a carattere fibrosante cronico ovvero l'interessamento polmonare in corso di malattie del tessuto connettivo, la NSIP, la polmonite da ipersensibilità cronica e la sarcoidosi in stadio IV. Deve essere ricercata la presenza di patologie del tessuto connettivo, elemento di esclusione di IPF. Per questo motivo potrebbe essere opportuno ottenere un parere da parte di uno specialista reumatologo. Alcuni pazienti con pneumopatia fibrosante hanno anomalie sierologiche o sintomi suggestivi per malattie autoimmuni ma non soddisfano tutti i criteri diagnostici specifici per una determinata connettivopatia: rientrano nella categoria delle IPAF ovvero delle pneumopatie interstiziali con caratteri autoimmuni (62).

Infine è fondamentale una corretta anamnesi che vada ad indagare l'esposizione ad antigeni ambientali e professionali che correlino con l'insorgenza di una polmonite da ipersensibilità. Appare a volte difficile valutare il significato clinico di tali esposizioni. In generale l'esposizione all'antigene è probabilmente più significativa se l'esposizione coincide o precede l'insorgenza dei sintomi, se questi fluttuano in relazione all'esposizione e se altri dati radiologici, istologici o di laboratorio suggeriscono una polmonite da ipersensibilità (63).

#### *1.1.8.3 Competenze radiologiche*

La radiologia riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi della fibrosi polmonare idiopatica. Lo strumento radiologico migliore per lo studio dei pazienti con sospetta IPF è la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT). L'HRCT talvolta consente di diagnosticare la malattia, mentre in altri casi stratifica la probabilità diagnostica o suggerisce diagnosi alternative. Inoltre, l'HRCT è fondamentale per caratterizzare l'IPF dal punto di vista fisiopatologico, diagnosticare comorbidità e comprendere le cause del peggioramento acuto del quadro clinico. È doveroso sottolineare come l'RX torace sia spesso l'indagine radiologica di prima istanza. Se letta in maniera adeguata, soprattutto quando si conosce il sospetto clinico di malattia, l'RX torace è sensibile nell'identificare i segni di presenza di malattia fibrotica. In condizioni di stabilità clinica, questi segni sono rappresentati essenzialmente da: fini opacità reticolari (che nella IPF generalmente predominano alle basi polmonari), opacità reticolari più grossolane (quando la malattia è

piu' severa), segni di riduzione di volume polmonare e, più raramente, honeycombing. In caso di complicanze, acute o subacute del quadro clinico, sarà piu' facile e rapido ottenere un RX di controllo. Tuttavia l'HRCT rappresenta lo strumento radiologico piu' efficace in di IPF. Nel già menzionato White Paper del 2017, si sottolinea come immagini di alta qualità siano necessarie per avere una maggiore accuratezza diagnostica: devono essere utilizzate sezioni sottili (sotto i 2 mm) e ricostruzioni con elevata risoluzione spaziale (61). Le immagini devono essere acquisite in massima inspirazione, in quanto, una inadeguata inspirazione potrebbe causare una alterata interpretazione di elementi chiave aumentando l'attenuazione polmonare. L'acquisizione volumetrica è da preferire alle immagini non contigue perché aumenta la caratterizzazione della distribuzione "patchy" e consente di definirne meglio l'estensione e la distribuzione, permette di identificare reperti ancillari, facilita la differenziazione tra honeycombing e bronchiectasie da trazione, ottimizza la valutazione comparata delle immagini. La posizione prona facilita la valutazione dell'honeycombing, riducendo la variabilità intra-operatore. Le immagini acquisite in espirazione sono utili nella ricerca dell'air trapping, elemento di diagnosi differenziale con patologie come polmonite da ipersensibilità cronica o patologie del tessuto connettivo.

Rispetto all'RX torace, l'HRCT comporta una maggiore dose radiante che varia in base all'apparecchiatura e ai parametri tecnici scelti dal medico radiologo. In genere la dose radiante di un esame HRCT è circa 10-15 volte quella di un RX torace (64). Tuttavia, la fascia di età dei pazienti più comunemente affetti da IPF, nonché l'importanza di una diagnosi corretta e tempestiva, mitigano il problema delle radiazioni ionizzanti in questo contesto. La sensibilità dell'HRCT per la diagnosi di IPF è molto elevata e si avvicina al 100% (65). Sono davvero aneddotici e datati i casi di IPF diagnosticati istologicamente associati ad un esame HRCT negativo.

Una HRCT normale esclude la fibrosi polmonare idiopatica (2). La specificità è invece inferiore in quanto è possibile ottenere una diagnosi con il solo imaging, senza ricorrere alla biopsia polmonare, in presenza di un quadro clinico compatibile, in circa la metà dei casi (66).

Nell'altra metà, l'HRCT dimostra reperti meno specifici che possono infatti essere osservati in altre patologie fibrotiche come la polmonite interstiziale non specifica (NSIP) o la polmonite da ipersensibilità cronica (CHP). L'HRCT può rivelarsi utile anche nel monitoraggio della malattia, soprattutto a fronte di cambiamenti della sintomatologia. È possibile orientarsi correttamente verso la diagnosi di neoplasia polmonare (che si sviluppa più frequentemente nei pazienti con IPF) o di cause di peggioramento acuto del quadro clinico solo mediante HRCT. In questi casi, potrebbe essere utile l'impiego del mezzo di contrasto iodato per successive procedure diagnostiche (come agoaspirato dei linfonodi) o per escludere embolia polmonare (67).

#### *1.1.8.3.1 Pattern UIP radiologico*

Mediante l'HRCT è possibile diagnosticare il pattern morfologico associato all'IPF, ovvero quello della usual interstitial pneumonia (UIP). La diagnosi di UIP deve essere posta di fronte ad un quadro di HRCT caratterizzato dalla presenza di honeycombing a distribuzione prevalentemente basale-sub pleurica con

opacità reticolari, senza elementi atipici (25). Le aree di fibrosi inframezzata da zone di parenchima normale, così come l'alternanza di aree fibrotiche più o meno avanzate, riflettono l'eterogenità della malattia. Nella UIP sono evidenti altri segni di fibrosi polmonare, ovvero le bronchiectasie da trazione e la distorsione della architettura polmonare (come dislocazione delle scissure). Il pattern UIP classico conferisce al quadro radiologico un'elevatissima sensibilità e specificità. Pertanto in questi casi la diagnosi di IPF può essere posta con l'HRCT e la valutazione clinica, senza la necessità di ricorrere alla biopsia chirurgica.

**Honeycombing:** è una caratteristica chiave del pattern UIP ed è tipicamente localizzato nelle regioni dorsali, basali e sub pleuriche del polmone, ma talvolta si riscontra solamente agli apici (in casi di pattern UIP altrimenti atipico). Consiste in spazi cistici di diametro simile, che più tipicamente misurano tra i 3 e i 5 mm, ma possono arrivare fino a 25 mm (68). Si ritiene che queste cisti visualizzabili alla TC, corrispondano agli spazi cistici macroscopici su campioni patologici, ma potrebbero anche correlarsi con foci di bronchiectasie da trazione. L'honeycombing microscopico, ovvero le cisti più piccole visibili all'istologia, sono sotto il potere di risoluzione della TC. Per la diagnosi HRCT di UIP, l'honeycombing è quindi un reperto fondamentale, che non sempre è di facile o perlomeno concorde interpretazione: in uno studio su un'ampia casistica, in cui singole immagini TC sono state presentate agli osservatori, il disaccordo sulla presenza-assenza di honeycombing, si è avuto in un caso su tre, in particolare quando nell'immagine si riscontravano anche altre anomalie come enfisema e bronchiectasie da trazione. Non sempre infatti l'honeycombing è costituito da areole di iperdiafania assoluta (cisti), cioè veri e propri "buchi neri" disposti su più strati concentrici e separati da pareti spesse. L'honeycombing può essere sottostimato quando costituito da microcisti di limitata estensione, può essere confuso con bronchiectasie da trazione in prossimità della pleura, mentre, talvolta, può essere difficile se non impossibile distinguerlo dall'enfisema cui può essere associata una componente fibrotica interstiziale (opacità ground glass alla HRCT) o fumo-correlata o propria della UIP (69). Peraltro, l'enfisema è presente in circa un terzo dei pazienti con IPF, essendo questi spesso fumatori. La combinazione dell'enfisema nelle zone polmonari superiori con la fibrosi nelle regioni basali è ritenuta da alcuni autori indicativa per una entità clinica distinta, anche se vi è ancora molto dibattito sull'argomento (70).

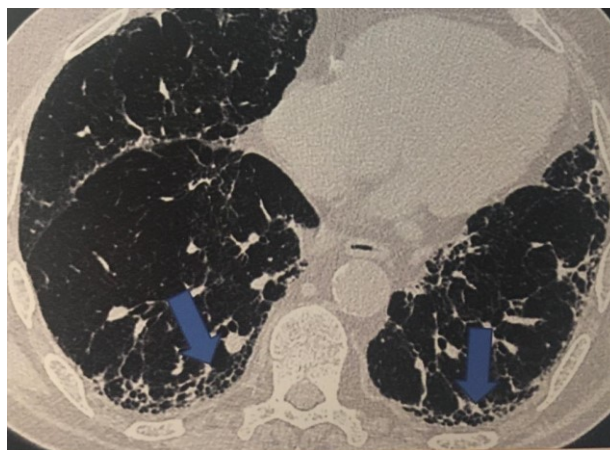


Figura 3. Pattern UIP classico all'HRCT. Presenza di honeycombing (freccia) predominanti alle basi polmonari (71).

**Pattern reticolare:** il pattern reticolare è caratterizzato da un network di linee sottili. Nella TC dei pazienti con IPF, le reticolazioni sono spesso distribuite in maniera irregolare, con linee sottili alternate a linee spesse. Al contrario nel pattern NSIP, le reticolazioni mostrano una distribuzione più regolare.

**Bronchiectasie da trazione:** le bronchiectasie e le bronchioloectasie da trazione rappresentano un hallmark di fibrosi polmonare all'imaging toracico. Sono definite come dilatazioni bronchiali e bronchiolari irregolari, sostenute dalla retrazione fibrotica del parenchima polmonare circostante (68). Nei pazienti con IPF, le bronchiectasie si riscontrano soprattutto alla periferia del polmone e le vie aeree affette hanno tipicamente un aspetto irregolare varicoso. Questa caratteristica, su uno sfondo di fibrosi, aiuta a distinguere le bronchiectasie da trazione dalle bronchiectasie a sé stanti, non correlate alla fibrosi. Le bronchiectasie da trazione si riscontrano anche nei pazienti con NSIP, ma le vie aeree affette, in questo caso, sono in posizione centrale.

È fondamentale distinguere l'honeycombing dalle bronchiectasie da trazione, dato che il riscontro del primo pattern aumenta la probabilità di UIP. Le bronchiectasie da trazione periferiche e conglomerate, o le bronchioloectasie, possono essere simili all'honeycombing soprattutto quando localizzate alle basi polmonari.

Alcune cisti di honeycombing possono contenere markers bronchiolari, rappresentando perciò bronchioloectasie da trazione in stadio avanzato (72). In conclusione, l'identificazione delle bronchiectasie da trazione sembra essere associata a variazioni inter osservatore inferiori rispetto all'honeycombing, con livelli di concordanza da moderati a buoni (73).

**Opacità a vetro smerigliato:** la sua presenza isolata non è una caratteristica comune al pattern UIP, sebbene molti pazienti con patologie polmonari fibrosanti possano presentarlo, frammisto a pattern reticolare, a bronchiectasie da trazione, o a entrambi. Il ground glass deve essere considerato come parte del processo fibrotico. La diagnosi di UIP è poco probabile quando le opacità a vetro smerigliato rappresentano il solo riscontro alla HRCT di una pneumopatia fibrosante.

**Altri reperti:** in circa il 70% dei pazienti con UIP si può riscontrare un lieve ingrossamento linfonodale mediastinico alla TC. Occasionalmente si possono osservare, come risultato della metaplasia ossea, delle fini calcificazioni lineari o piccoli foci nodulari. La prevalenza di queste calcificazioni è significativamente più elevata nei pazienti con UIP che in quelli con altre patologie fibrosanti (74).

Le linee guida ATS/ERS/JRS/ALT del 2011 sulla fibrosi polmonare idiopatica hanno definito tre categorie diagnostiche basate sul quadro radiologico ottenuto dalla HRCT del torace.

<b>Pattern UIP Definite</b> (devono essere presenti tutti i seguenti punti)	<b>Pattern UIP Possible</b> (devono essere presenti tutti i seguenti punti)	<b>Pattern Inconsistent With UIP</b> (devono essere presenti ciascuno dei seguenti punti)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pattern sub pleurico, prevalentemente basale</li> <li>• Opacità reticolari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pattern sub pleurico, prevalentemente basale</li> <li>• Opacità reticolari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pattern prevalente ai lobi medi o superiori</li> <li>• Prevalenza</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Honeycombing con o senza bronchiectasie da trazione</li> <li>• Assenza di caratteristiche che riducono la probabilità di pattern UIP (vedere terza colonna)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assenza di caratteristiche che riducono la probabilità di pattern UIP (vedere terza colonna)</li> </ul>	<p>peribroncovascolare</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estese opacità a vetro smerigliato (piu' estese di quelle reticolari)</li> <li>• Micronodularita' diffuse (bilaterali, apicali)</li> <li>• Cisti isolate (multiple, bilaterali, lontane dalle aree di honeycombing)</li> <li>• Diffusa attenuazione a mosaico/air trapping (bilaterale, in tre o piu' lobi)</li> <li>• consolidazione di segmenti /lobi broncopolmonari</li> </ul>
---	--	--

Tabella 6. Criteri del pattern UIP radiologico alla HRCT come esposto dalle linee guida ATS/ERS/JRS/ALT della IPF (25).

Quando l'honeycombing non è presente, ma l'HRCT dimostra la presenza di reticolazioni fibrotiche sub pleuriche e bronchiectasie da trazione, il pattern morfologico appare meno specifico, ma può ugualmente sottendere una UIP che andrebbe confermata o esclusa all'esame istologico. La probabilità che questo pattern senza honeycombing denominato "UIP possibile" sia effettivamente una UIP alla istologia è correlata al contesto clinico. In certi casi, la UIP istologica appare del tutto atipica all'HRCT dimostrando reperti che sono invece assenti nel pattern "classico" o "possibile". Questi quadri radiologici atipici sono piu' simili ad altre patologie fibrotiche e, secondo le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT, vengono denominati "inconsistent with UIP" (25). Nel pattern Inconsistent with UIP possiamo quindi riscontrare: micro noduli, cisti, fenomeni di air trapping, estese opacità a vetro smerigliato, consolidazioni, attenuazioni a mosaico.

I **micro noduli**, sono visibili alla TC come piccole opacità focali, isolate, di massimo 7 mm, anche se possono riunirsi in lesioni di dimensioni maggiori. La loro distribuzione può essere peribroncovascolare, centrolobulare o random. Sono tipicamente presenti nelle malattie granulomatose o nelle forme di polmonite correlate al fumo.

Le **cisti polmonari** sono delle aree circoscritte, rotonde e contornate da una parete epiteliale o fibrosa. In genere contenenti aria, in esse possiamo talvolta trovare materiale liquido o solido. La parete può essere di spessore variabile, solitamente sotto i 2 mm.

L' **air trapping** è un segno originante dall'intrappolamento di aria nel polmone, distalmente ad una occlusione. Consiste nella presenza di aree poligonali di attenuazione ridotta, che si distribuiscono rispettando la divisione tra lobuli e sono adiacenti ad aree che mostrano il normale aumento di attenuazione polmonare nelle scansioni in espirazione.

Le **opacità a vetro smerigliato** consistono in incrementi di opacità sfocati, con margini bronchiali e

vascolari conservati. Nel contesto di un processo fibrosante, si ritiene che esse rappresentino soprattutto una fine fibrosi. Nelle malattie granulomatose sono ritenute espressione di granulomi microscopici sovrapposti al pattern sottostante.

Le **consolidazioni** si manifestano come grandi opacità nodulari e in genere misurano più di 1 cm. Riflettono una componente di polmonite da organizzazione.

Le attenuazioni a mosaico appaiono come un misto di regioni a diverso grado di attenuazione.

Il White Paper della Fleischner Society del 2017 propone una nuova classificazione delle categorie di pattern UIP alla HRCT del torace.

<i>Definite</i> UIP-IPF	<i>Probable</i> UIP-IPF	<i>Indeterminate for</i> UIP-IPF	<i>Features most consistent with an alternative diagnosis</i>
<b>Commento generale</b>			
Campioni che mostrano tutti e quattro i criteri e non mostrano caratteristiche che potrebbero suggerire una diagnosi alternativa (quarta colonna).	Campioni che mostrano o solo fibrosi e honeycombing, o solo un processo fibrotico severo, che non soddisfa tutti e quattro i criteri del pattern “definito”, ma non mostrano caratteristiche che potrebbero suggerire una diagnosi alternativa.	Campioni che mostrano evidenza di un processo fibrotico più a favore di un pattern non-UIP o UIP in un setting diverso dall’IPF	Campioni in cui si evidenzia un pattern UIP con caratteristiche ancillari fortemente suggestive di una diagnosi alternativa o un pattern non-UIP.
<b>Criteri Specifici</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrosi densa che causa rimodellamento architetturale, con frequente honeycombing</li> <li>• Coinvolgimento del parenchima a “macchia di leopardo”</li> <li>• Distribuzione sub pleurica, parasettale o entrambe</li> <li>• Foci fibroblastici ai</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sola fibrosi e honeycombing o fibrosi densa che causa rimodellamento architetturale con frequente honeycombing,</li> <li>• Coinvolgimento polmonare a “macchia di leopardo</li> <li>• Foci fibroblastici ai margini delle cicatrici dense possono o meno essere presenti.</li> </ul>	Caratteristiche istologiche meno stringenti di quelle della quarta colonna (es. occasionali foci, danno o cicatrici centrolobulari, rari granulomi o cellule giganti, grado lieve di iperplasia linfoide o flogosi diffusa, fibrosi omogenea diffusa suggestiva di pattern NSIP). Queste caratteristiche, con le diagnosi differenziali che suggeriscono, diventano parte della discussione multidisciplinare.	Pattern UIP con caratteristiche ancillari fortemente suggestive di una diagnosi alternativa: prominente danno alveolare diffuso o polmonite da organizzazione (eccetto che in esacerbazione acuta di IPF), granulomi (considerare polmonite da ipersensibilità, sarcoidosi, infezioni), marcato infiltrato infiammatorio interstiziale lontano

margin di cicatrici dense			dalle aree di pattern UIP (considerare polmonite da ipersensibilità).
---------------------------------	--	--	--

Tabella 7. Categorie diagnostiche del pattern UIP all’HRTC secondo il White paper della Fleischner Society (61).

Nel contesto clinico adeguato, il pattern “typical UIP” alla HRCT è sufficiente per porre diagnosi di IPF senza avere bisogno di eseguire una biopsia chirurgica o altre indagini invasive. Infatti, se il pattern UIP alla TC è tipico, ha una specificità del 94-100% nel diagnosticare IPF (75). Secondo le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT del 2011, la diagnosi di UIP può essere ottenuta solo con l’impiego della biopsia chirurgica nei casi di pattern “possible UIP” all’imaging. Invece, alcuni studi hanno dimostrato come l’assenza di honeycombing non debba escludere pattern UIP, quando le altre caratteristiche dello stesso pattern siano presenti: in questo caso, secondo la nuova classificazione, parliamo di pattern radiologico “probable UIP”, il quale all’istologia risulta essere pattern UIP nel 82-94% dei casi (76). Ricordiamo come nella valutazione di tutti i pazienti, e nello special modo nella valutazione di questi pazienti, la probabilità clinica di IPF aumenta negli uomini, oltre i 60 anni, fumatori o ex fumatori, in assenza di dati anamnestici suggestivi di altre patologie o di altre potenziali cause di fibrosi.

Un pattern UIP può essere riscontrato alla valutazione morfologica, anche in pazienti che non mostrano alla TC un pattern “typical” o “probable” UIP. Le immagini ottenute alla TC, in questi casi, non dovrebbero essere catalogate come “inconsistent with UIP” (classificazione secondo le linee guida del 2011), ma come “indeterminate for UIP”.

#### *1.1.8.3.2 Malattie che mimano il pattern UIP classico: diagnostica differenziale*

Diverse malattie mimano il pattern UIP classico. Una di queste è la NSIP, seconda per prevalenza tra gli istotipi di fibrosi polmonare. La diagnosi differenziale tra il quadro tipico della UIP e quello nella NSIP, è abbastanza semplice, essendo questa ultima il più delle volte caratterizzata prevalentemente da opacità ground-glass a distribuzione variabile (77). Tuttavia, alla NSIP, è associato uno spettro di quadri HRTC che verosimilmente rispecchiano quello istopatologico, caratterizzato da un variabile rapporto di flogosi e fibrosi che appunto può portare in una minoranza dei casi la NSIP ad assumere una forma marcatamente fibrosante molto simile, o addirittura indistinguibile dal pattern UIP (78). La maggiore estensione dell’honeycombing nella UIP è in genere il reperto HRCT che permette di distinguere con maggiore accuratezza diagnostica questa malattia dalla NSIP fibrotica.

Come il quadro istopatologico, anche quello radiologico tipico della UIP può essere associato a malattie ad eziologia nota. Sebbene esistano in alcuni casi dei reperti che possono definire la diagnosi differenziale tra un quadro di UIP idiopatico (ovvero IPF) ed uno associato alle suddette malattie, la diagnosi definitiva di IPF deve essere sempre corroborata dai dati clinici che escludano possibili eziologie.

### *1.1.8.3.3 Valore prognostico dell'HRCT*

Il decorso clinico variabile della IPF, caratterizzato dall'alternarsi di lunghi periodi di stabilità a fasi di graduale declino ed accelerazioni della malattia, sottolinea la necessità di identificare dei fattori che definiscano meglio la prognosi dei pazienti al momento della diagnosi (79). A questo proposito è possibile ottenere importanti informazioni attraverso la valutazione del pattern e dell'estensione della malattia alla HRCT. Flaherty e collaboratori dimostrarono che i casi di IPF istologicamente confermati con una HRCT tipica per UIP avevano una sopravvivenza media significativamente inferiore rispetto a quelli con un quadro HRCT indeterminato o suggestivo di NSIP (80). In un altro studio, sono state osservate simili differenze in termini di sopravvivenza tra gruppi di pazienti classificati secondo le linee guida del 2011 (81). Tuttavia, questo dato non ha trovato conferma in altri studi.

Sembra invece più chiaro come l'estensione dei reperti chiave del pattern fibrosante (come l'estensione globale della malattia e delle bronchiectasie da trazione) valutati mediante punteggio visivo rappresenti una informazione importante dal punto di vista prognostico (82).

Alcuni studi hanno dimostrato che la severità della fibrosi, espressione dell'estensione delle reticolazioni e dell'honeycombing, valutata mediante score visivo al momento della diagnosi, insieme alla riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio, risulterebbero essere più importanti della tipicità del pattern UIP nel predire l'outcome dei pazienti con IPF (83)

84). Valutare l'estensione della fibrosi polmonare sembra avere una sua utilità nella pratica clinica, oltre che negli studi scientifici. Infatti l'estensione della malattia alla HRCT insieme ad altri indici funzionali spirometrici costituiscono un indice composito di malattia predittivo di sopravvivenza nel breve termine. Tra tutti i segni di fibrosi polmonare, la severità delle bronchiectasie da trazione è il parametro maggiormente predittivo della mortalità nei pazienti con IPF ed altri tipi di fibrosi polmonare (82). Infatti, uno studio ha dimostrato che la presenza e la severità delle bronchiectasie da trazione correlavano con i foci fibroblastici, importante indice istologico di attività di malattia (85). Il limite principale della valutazione di estensione di malattia e dei segni chiave di fibrosi polmonare è rappresentato dalla variabilità inter osservatore. Questo problema potrebbe essere ovviato utilizzando sistemi computer assistiti di quantificazione dell'estensione globale e di pattern di malattia. Alcuni di questi si basano solo sull'analisi di densità del polmone e sono ampiamente disponibili e di facile utilizzo. Altri impiegano sistemi più sofisticati di misurazione e sembrano fornire indici prognostici ancora più robusti dello score visivo eseguito da radiologi esperti. Tuttavia, ad oggi, la loro disponibilità è ancora limitata.

L'identificazione dell'enfisema all'HRCT nei pazienti con IPF sembra fornire un altro importante indice prognostico, soprattutto in considerazione del fatto che i pazienti con IPF ed enfisema tendono a sviluppare maggiormente l'ipertensione polmonare, fattore indipendente fortemente predittivo della mortalità nella IPF (86).

Dagli studi di correlazione TC funzionali, è stato ricavato un indice composito funzionale (combinazione di indici funzionali che comprende oltre alla DLco anche il volume respiratorio forzato in 1 secondo e la capacità vitale forzata) in grado di prevedere in maniera più accurata l'estensione della malattia alla TC,

tenendo conto anche del coesistente enfisema. Per questo motivo non è indicato ripetere l'esame TC nel follow up dei pazienti con IPF in condizioni cliniche stabili, in quanto il trend degli indici funzionali respiratori nel tempo riflette in modo sufficientemente accurato lo status della malattia alla HRCT. Tuttavia, l'esame HRCT viene ripetuto spesso nei pazienti con IPF, principalmente quando non è stato possibile ottenere una diagnosi definitiva inizialmente, nel sospetto clinico di gravi complicanze, in fase pre trapianto.

#### *1.1.8.3.4 Valutazione delle complicanze con la HRCT*

Il sospetto della riacutizzazione o accelerazione della malattia causato dal sovrapporsi di un quadro di danno alveolare diffuso e/o polmonite organizzativa, è motivo di rivalutazione del paziente con HRCT nei pazienti con IPF già diagnosticata. Nelle riacutizzazioni si osserva la comparsa di opacità ground e/o di consolidazioni che si sovrappongono al background di honeycombing e di opacità reticolari e/o che coinvolgono le aree precedentemente risparmiate (87).

Quando il ground-glass si sviluppa in sede prevalentemente periferica la prognosi è migliore rispetto a quando è diffuso e multifocale (88). Tuttavia, la diagnosi della riacutizzazione di malattia si basa prevalentemente su criteri clinici e l'HRCT può solo confermare la presenza di reperti compatibili. Infatti, quadri HRCT praticamente sovrapponibili a quelli delle riacutizzazioni vere e proprie causate dall'insorgenza di un danno alveolare diffuso, si osservano anche nei casi di sovrainfezioni opportunistiche e di scompenso cardiaco che determinano un peggioramento acuto del quadro clinico, rendendo praticamente impossibile la diagnosi differenziale solo sulla scorta dei dati radiologici (67).

Un nodulo all'interno o in vicinanza di una area fibrotica deve essere sempre considerato con attenzione, dato l'aumentato rischio di insorgenza di neoplasie su cicatrice (48).

La presenza di linfonodi mediastinici ingranditi non deve essere considerata come un segno indicativo o probante di neoplasia polmonare, poiché questi si osservano normalmente su base reattiva fino al 70% dei pazienti affetti da IPF (89). La diagnosi definitiva di neoplasia si ottiene valutando il comportamento della nodularità nel tempo o mediante esame cito/istologico. Le neoplasie polmonari si manifestano frequentemente come masse irregolari, anche di cospicue dimensioni. In questi casi la diagnosi differenziale comprende: tubercolosi, infarti post embolici o semplici agglomerati fibrotici.

L'ipertensione arteriosa polmonare è presente fino al 46% dei pazienti con IPF ed è un marker di prognosi negativa (90). È necessario escludere la presenza dell'ipertensione polmonare nella IPF, poiché essa ha delle importanti implicazioni terapeutiche. Sebbene esista una correlazione tra il diametro del tronco principale dell'arteria polmonare misurato alla TC ed il grado di pressione dell'arteria polmonare valutata mediante cateterismo del cuore destro, questa non viene mantenuta nei pazienti con fibrosi polmonare. L'aumento del rapporto tra il diametro dell'arteria polmonare e quello dell'aorta ascendente sembra essere un indice TC più accurato per la valutazione della presenza dell'ipertensione polmonare nella IPF (91).

#### *1.1.8.4 Competenze anatomopatologiche*

##### *1.1.8.4.1 Introduzione e metodiche per l'ottenimento del campione istologico*

Il ruolo dell'anatomopatologo nella diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica è radicalmente cambiato negli ultimi anni con l'avvento della tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) ed il miglioramento dei test di funzionalità respiratoria. L'esame istologico da biopsia polmonare va oggi inserito in un contesto dinamico e multidisciplinare che integra la clinica con la radiologia e i reperti morfologici. Di fatto, la biopsia non è più il singolo gold standard per una diagnosi di IPF (92).

Oggi, la diagnosi viene fatta senza biopsia polmonare in circa la metà dei pazienti quando i dati clinici e le prove di funzionalità respiratoria si accompagnano ad un pattern UIP tipico alla HRCT (93). La biopsia viene pertanto richiesta in quella metà dei casi in cui i reperti HRCT risultano atipici e nella diagnosi differenziale tra NSIP e pattern UIP dove l'istologia rimane il criterio discriminante.

Le attuali linee guida non spiegano chiaramente come proseguire nel work up diagnostico dei pazienti che non hanno un pattern UIP definito alla TC e che non possono, o non vogliono, sottoporsi alla biopsia chirurgica. In questa situazione specifica, l'esame broncoscopico con biopsia transbronchiale e/o con lavaggio bronco-alveolare, è stato utilizzato per ottenere dati che aumentassero la probabilità di fare diagnosi di IPF o di fare una diagnosi alternativa (94).

Le metodiche a disposizione per ottenere un campione istologico sono quindi: biopsia chirurgica, biopsia transbronchiale classica, criobiopsia transbronchiale.

Attualmente, in Italia, la percentuale di pazienti con IPF sottoposti a biopsia chirurgica è circa il 20-25%. Le aree di campionamento devono essere valutate prima dell'intervento in occasione della discussione multidisciplinare. È opportuno campionare almeno due lobi polmonari, evitando la punta della lingua, del lobo medio e le aree di honeycombing conclamato per la scarsa ricaduta diagnostica.

Le biopsie chirurgiche dovrebbero essere profonde e larghe almeno 3 cm. La mortalità è stimata tra il 2% e il 6% (95). I fattori di rischio per mortalità includono: sesso maschile, età avanzata (specialmente > 65 anni), comorbidità, approccio open piuttosto che toracoscopico, capacità di diffusione polmonare inferiore al 50% del predetto (96). Pneumotorace, polmonite, esacerbazione acuta di malattia, infezioni e air leaks protratto rappresentano le complicanze più comuni a seguito di biopsia chirurgica (97).

I campioni biopsici ottenuti da biopsia transbronchiale sono generalmente considerati troppo piccoli per poter apprezzare l'eterogeneità della fibrosi in IPF e/o i foci fibroblastici. La metodica ha una bassa sensibilità (30%).

Più recentemente, la criobiopsia transbronchiale sta emergendo come una valida alternativa alla biopsia chirurgica. La criobiopsia è in grado di ottenere ampi frammenti di tessuto (mediamente > 1 cm) privo degli artefatti da schiacciamento presenti sulla biopsia transbronchiale. I campioni ottenuti sono nettamente più grandi di quelli prodotti con biopsia transbronchiale tradizionale, tuttavia sono anche molto più piccoli rispetto a quelli della biopsia chirurgica (3 cm).

Infine anche in presenza di biopsie ben eseguite, è sempre possibile che l'accordo inter personale non sia perfetto, ma risulta essere significativamente migliore tra patologi esperti rispetto ai non esperti. Questi

ultimi tendono a porre diagnosi di IPF piu' frequentemente rispetto agli esperti.

#### *1.1.8.4.2 Pattern UIP istologico*

La fibrosi polmonare idiopatica è caratterizzata istologicamente da un pattern UIP, anche se questo può essere riscontrato in altri contesti quali l'interessamento polmonare in corso di connettivopatie, la polmonite da ipersensibilità, le pneumoconiosi e a seguito dell'utilizzo di alcuni farmaci.

I criteri che caratterizzano il pattern UIP sono fondamentalmente 3:

- la presenza di fibrosi "patchy" o "a macchia di leopardo", eterogenea in senso spaziale con aree di polmone rimaneggiato che si alternano bruscamente ad aree di parenchima polmonare relativamente normale e risparmiato;
- la presenza di distorsione architetturale con aspetti a favo d'ape o honeycombing;
- la presenza di fibrosi eterogenea in senso temporale con alternanza di fibrosi inveterata eosinofila ricca di denso materiale collagenico accanto ad aree di fibrosi "giovane" ed attiva con i peculiari foci fibroblastici costituiti da elementi fibro/miofibroblastici in tessuto fibromixoide lasso ematossilinofilo disposti in senso parallelo rispetto all'alveolo.

Quando le biopsie sono di buona qualità, il pattern UIP è facilmente riconoscibile osservando il tessuto polmonare a piccolo ingrandimento (obiettivo X2) perché si tratta di un quadro interstiziale eterogeneo con aree di fibrosi cicatriziale bruscamente giustapposte a parenchima relativamente regolare. Le aree fibrotiche si sviluppano a livello periferico sub pleurico ed a livello settale.

L'architettura polmonare risulterà distorta con formazione di aree di honeycombing, caratterizzato da spazi aerei ingranditi rivestiti da epitelio bronchiolare e solitamente ripieni di materiale mucoide contenente elementi infiammatori con granulociti neutrofili e macrofagi. L' honeycombing rappresenta la fase irreversibile del rimodellamento polmonare: è uno dei reperti chiave nella IPF, sia morfologico che radiologico, sebbene la sua presenza non sia necessaria per la diagnosi. Sia l'honeycombing radiologico che quello patologico sono definiti come spazi aerei anomali, però, mentre la definizione istologica si applica ad un range di dilatazione che va dal microscopico fino alle cisti che misurano oltre il centimetro, quella radiologica si applica a spazi aerei anomali che misurano tipicamente dai 3 ai 5 mm.

Nel pattern UIP si osservano frequentemente focolai, anche prominenti, di metaplasia muscolare liscia, ossea e adiposa che si possono estendere dalle aree periferiche verso il centrolobulo.

I foci fibroblastici rappresentano il punto in cui il parenchima polmonare è stato piu' recentemente oggetto di danno. Essi tendono col tempo a trasformarsi in fibrosi densa cicatriziale, contraendo il parenchima polmonare e creando bronchiectasie da trazione e honeycombing. Il polmone è generalmente colpito in punti diversi ecco perché, la presenza di foci fibroblastici accanto a fibrosi inveterata, rappresenta un punto necessario da riscontrare nel reperto istologico.

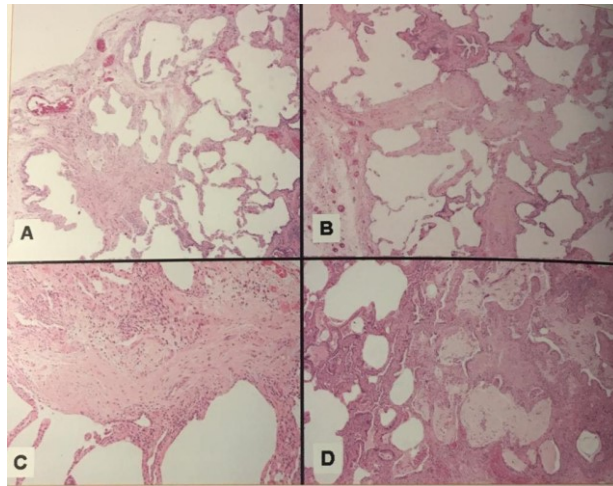


Figura 5. A piccolo ingrandimento si osserva la classica eterogenita' spaziale con aree di polmone con fibrosi e aree risparmiate.

A-B: distorsione architetturale con fibrosi che dalle zone periferiche sub pleuriche si porta ad interessare i setti.

C: i foci fibroblastici testimoniano la fibrosi attiva come proliferazione di miofibroblasti fusi in stroma fibro-mixoide.

D: aree di honeycombing (98).

Il White Paper della Fleischner Society del 2017 presenta una versione aggiornata e revisionata della classificazione delle categorie del pattern UIP istologico (tabella 8). In questa classificazione le diverse categorie sono piu' specificamente correlate con un pattern UIP che insorge in pazienti con IPF. In questo modo si è cercato di tenere in considerazione il riscontro sempre piu' frequente di un pattern UIP in patologie diverse rispetto l'IPF.

<i>Definite</i> UIP-IPF	<i>Probable</i> UIP-IPF	<i>Indeterminate for</i> UIP-IPF	<i>Features most consistent with an alternative diagnosis</i>
<b>Commento generale</b>			
Campioni che mostrano tutti e quattro i criteri e non mostrano caratteristiche che potrebbero suggerire una diagnosi alternativa	Campioni che mostrano o solo fibrosi e honeycombing, o solo un processo fibrotico severo, che non soddisfa tutti e quattro i criteri del pattern "definito", ma non mostrano caratteristiche che potrebbero suggerire una diagnosi alternativa.	Campioni che mostrano evidenza di un processo fibrotico più a favore di un pattern non-UIP o UIP in un setting diverso dall'IPF	Campioni in cui si evidenzia un pattern UIP con caratteristiche ancillari fortemente suggestive di una diagnosi alternativa o un pattern non-UIP.
<b>Criteri Specifici</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fibrosi densa che causa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sola fibrosi e honeycombing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Caratteristiche istologiche meno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pattern UIP con</li> </ul>

rimodellament o architetturale, con frequente honeycombing <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coinvolgiment o del parenchima a “macchia di leopardo”</li> <li>• Distribuzione sub pleurica, parasettale o entrambe</li> <li>• Foci fibroblastici ai margini di cicatrici dense</li> </ul>	o fibrosi densa che causa rimodellament o architetturale con frequente honeycombing, <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coinvolgiment o polmonare a “macchia di leopardo</li> <li>• Foci fibroblastici ai margini delle cicatrici dense possono o meno essere presenti.</li> </ul>	stringenti di quelle della quarta colonna (es. occasionali foci, danno o cicatrici centrolobulari, rari granulomi o cellule giganti, grado lieve di iperplasia linfoide o flogosi diffusa, fibrosi omogenea diffusa suggestiva di pattern NSIP). Queste caratteristiche, con le diagnosi differenziali che suggeriscono, diventano parte della discussione multidisciplinare	caratteristiche ancillari fortemente suggestive di una diagnosi alternativa: prominente danno alveolare diffuso o polmonite da organizzazion e (eccetto che in esacerbazione acuta di IPF), granulomi (considerare polmonite da ipersensibilità, sarcoidosi, infezioni), marcato infiltrato infiammatorio interstiziale lontano dalle aree di pattern UIP (considerare polmonite da ipersensibilità)
--	---	--	---

Tabella 8. Criteri istologici di pattern UIP in IPF secondo il White Paper della Fleischner Society (61).

#### 1.1.8.4.3 Diagnosi differenziale tra UIP in IPF e pattern UIP secondario

Il pattern UIP, che caratterizza l'IPF, è presente anche in altre condizioni sostenute da cause note. A volte l'istologia del pattern UIP in queste differenti situazioni è del tutto sovrapponibile e la diagnosi differenziale è suggerita dai dati clinici e radiologici, ma esistono aspetti istologici ancillari che possono suggerire una forma secondaria di UIP rispetto all'IPF (Tabella 9)

Infiltrato infiammatorio linfoplasmacellulare, bronchiolite cellulare con o senza follicoli linfoidi	Connettivopatie, polmonite da ipersensibilità cronica
Danno bronchiolocentrico con fibrosi peri bronchiolare e fibrosi lassa “a ponte” tra	Polmonite a ipersensibilità cronica, pneumoconiosi

centrolobulo e aree sotto pleuriche	
Pleurite cronica	Connettivopatie
Granulomi o cellule giganti interstiziali	Infezione da micobatteri atipici sovrapposte a distorsione fibrotica, Polmonite a ipersensibilità cronica, sarcoidosi
Depositi di pigmento ferroso	Asbestosi (la ricerca di corpi ferruginosi e dell'asbesto con colorazioni per il ferro su varie sezioni e' necessaria), emorragia cronica (possibile fibrosi associata a malattie vasculitiche ANCA +)
Macrofagi schiumosi con eosinofili	Tossicità da farmaci

Tabella 9. Aspetti istologici ancillari che suggeriscono una forma secondaria di UIP rispetto all'IPF (99).

Il pattern UIP in IPF è piuttosto ipocellulato e la presenza di un marcato infiltrato infiammatorio linfoplasmacellulare interstiziale, bronchiolocentrico e pleurico deve suggerire la possibilità di una concomitante connettivopatia. La presenza, inoltre, di follicoli linfoidi con/ senza centro germinativo è un segno pressoché certo di artrite reumatoide. L'infiltrato infiammatorio con follicoli linfoidi che si può osservare in sede di honeycombing può essere anche prominente ed andrebbe adeguatamente studiato. L'infiltrato infiammatorio che si trova nelle aree al di fuori delle zone di honeycombing assume, invece, un significato diagnostico per far sospettare una connettivopatia o una malattia autoimmune. La polmonite da ipersensibilità secondaria ad una esposizione cronica ad antigeni organici o inorganici spesso misconosciuti e' caratterizzata istologicamente da un pattern UIP difficile da differenziare da una forma di IPF: in questi casi un maggiore infiltrato infiammatorio cronico, la presenza di granulomi interstiziali mal formati o di isolate cellule giganti plurinucleate, la bronchiolocentricità del processo infiammatorio con relativo risparmio delle zone sub pleuriche, la presenza di fibrosi lassa "a ponte" tra pleura e centrolobulo, possono suggerire al clinico di indagare la possibilità' di una polmonite da ipersensibilità cronica. La diagnosi finale non può essere solamente istologica, ma deve prevedere l'integrazione con dati clinici, anamnestici, laboratoristici e radiologici.

#### *1.1.8.4.4 Diagnosi differenziale tra IPF e NSIP fibrosante*

Rispetto all'eterogenità della fibrosi che si riscontra nel pattern UIP, il pattern NSIP si caratterizza per una uniforme espansione dell'interstizio da parte di fibrosi densa (NSIP fibrosante) e/o infiltrato infiammatorio cronico (NSIP cellulata). Il pattern NSIP fibrosante presenta uniformità della fibrosi in senso spaziale e temporale con setti alveolari omogeneamente espansi da tessuto fibroso denso e maturo. I foci fibroblastici sono generalmente del tutto assenti o veramente rari così come le aree di honeycombing. In caso di biopsie multiple in corso di pneumopatia infiltrativa diffusa a pattern UIP atipico alla HRCT, è possibile osservare aree di pattern UIP accanto ad altre biopsie con pattern NSIP fibrosante. In questi casi, il pattern UIP guida la prognosi e la malattia dovrebbe essere definita a pattern UIP.

Il pattern NSIP cellulato è solitamente ben differenziabile dal pattern UIP per l'uniformità dell'interessamento interstiziale, l'assenza di rimodellamento architetturale e presenza di un significativo e

diffuso infiltrato infiammatorio cronico con o senza follicoli linfoidi. In questi casi il patologo dovrebbe suggerire al clinico la possibilità di una polmonite da ipersensibilità, una connettivopatia, una reazione allergica a farmaci, una malattia autoimmune o una infezione. In particolare, l'associazione del pattern NSIP cellulato ad un danno bronchiolocentrico favorisce la diagnosi di polmonite da ipersensibilità, mentre la presenza di un infiltrato infiammatorio peri vascolare favorisce la possibilità di una malattia autoimmune.

#### *1.1.8.4.5 Diagnosi differenziale tra IPF e fibrosi da fumo*

La maggior parte dei pazienti affetti da IPF è fumatore attivo o ex fumatore. È pertanto frequente osservare aspetti istologici riferibili a fibrosi fumo correlata (bronchiolite respiratoria, aree di polmonite desquamativa, enfisema e fibrosi cicatriziale esito di istiocitosi a cellule di Langerhans) nel contesto di un pattern UIP.

La diagnosi differenziale può essere complessa soprattutto nelle forme iniziali di IPF. Inoltre, in circa il 20% dei pazienti fumatori sottoposti a chirurgia polmonare per carcinoma, è possibile riscontrare un processo interstiziale con pattern UIP e evidenti foci fibroblastici. La forma fibrosante cronicizzata di istiocitosi a cellule di Langerhans può creare problemi di diagnosi differenziale con il pattern UIP potendo esitare in quadri di marcata distorsione architetturale in assenza di evidenziabili istiociti di Langerhans. Tuttavia, mentre il pattern UIP in IPF è localizzato prevalentemente nei lobi inferiori e nelle porzioni periferiche, l'istiocitosi coinvolge prevalentemente i lobi superiori con formazione di cisti parenchimali.

#### *1.1.8.4.6 Ruolo del lavaggio broncoalveolare*

Nella diagnostica dell'IPF, il lavaggio broncoalveolare o BAL ha un ruolo di esclusione di diagnosi alternative che possono radiologicamente mimare l'IPF, come la polmonite da ipersensibilità cronica. La presenza di linfocitosi >30% nel BAL esclude con forza una diagnosi di IPF e favorisce quella di una polmonite da ipersensibilità o di una connettivopatia (100). La presenza di corpi di asbesto deve far prendere in considerazione una asbestosi. Il BAL di un paziente con IPF mostra prevalenza di macrofagi e granulociti neutrofili, aspetti piuttosto aspecifici.

### **1.1.9 Biomarcatori**

I meccanismi noti coinvolti nella patogenesi di IPF riguardano la disfunzione endoteliale, l'invecchiamento cellulare, l'immunità innata e l'immunità acquisita, nonché l'anomalo rimodellamento del polmone. In un quadro del genere, l'identificazione di biomarcatori in grado di diagnosticare la malattia e/o predirne la prognosi risulterebbe di particolare importanza. Lo scopo del presente capitolo è quello di descrivere le evidenze scientifiche presenti in letteratura relative alle caratteristiche genetiche e molecolari che potrebbero idealmente identificare diversi sottogruppi di pazienti con il fine di approntare terapia mirate.

**Krebs von den Lungen-6 (KL 6):** è una glicoproteina espressa sulla superficie extracellulare degli pneumociti di II ordine e delle cellule epiteliali bronchiolari in fase rigenerativa. Quando tali cellule

subiscono un danno, KL 6 viene rilasciata nel sangue, dove funge da fattore chemiotattico per i fibroblasti polmonari, stimolandone la migrazione, la sopravvivenza e la proliferazione nel parenchima polmonare (101). I livelli ematici di KL-6 sono misurabili e risultano significativamente più elevati nei pazienti con IPF rispetto ai volontari sani. Tuttavia, le concentrazioni sieriche di questo marcatore sono elevate anche in pazienti affetti da altre pneumopatie infiltrative diffuse come la NSIP o in caso di interessamento del polmone in corso di sclerodermia. Un dato molto interessante è la possibilità di utilizzare KL-6 come biomarcatore prognostico: nei pazienti con più elevate concentrazioni sieriche di questa glicoproteina si osserva una prognosi peggiore; questo dato non è stato però adeguatamente confermato da studi clinici prospettici e randomizzati. Sono quindi necessari ulteriori studi per stabilire il ruolo reale di tale marcatore.

**Proteine del Surfattante:** il surfattante polmonare è una soluzione di fosfolipidi e proteine strutturali, sintetizzata e secreta dagli pneumociti di tipo II che riveste la parete interna degli alveoli. Riduce la tensione superficiale all'interfaccia aria-liquido evitando, quindi, il collasso alveolare durante l'espiazione. Nei pazienti con pneumopatia infiltrativa diffusa sono state studiate due delle proteine che compongono questa sostanza: le proteine del surfattante A (SP-A) e D (SP-D). Mutazioni dei geni codificanti per SP-A1 e SP-A2 sono associabili a forme familiari di IPF, inoltre nei pazienti affetti da IPF, le concentrazioni sieriche di tali proteine sono significativamente aumentate rispetto ai controlli sani (41) (102). Nonostante queste evidenze, queste proteine sono da considerare marcatori scarsamente specifici, in quanto i loro livelli sierici risultano elevati anche in pazienti affetti da pneumopatie infiltrative diffuse diverse dalla IPF.

**Mucina 5B:** la mucina 5B contribuisce alla lubrificazione e alle caratteristiche viscoelastiche della mucosa del polmone. Un particolare polimorfismo nella regione del promotore del gene MUC5b, localizzato sul braccio corto del cromosoma 11, è riscontrato nel 31-42% dei pazienti affetti da IPF, sporadica o familiare (27). Tale polimorfismo avrebbe un significato prognostico associandosi a ridotta mortalità quando si confronta con la forma wild type (103).

**Metalloproteasi della matrice (MMP):** le funzioni principali di questa famiglia di proteasi sono la regolazione del turnover della matrice cellulare, del metabolismo di alcune chemochine, della migrazione cellulare e della attivazione di diversi mediatori. Mentre nell'individuo sano le troviamo espresse a basso titolo, sono aumentate nella IPF (28). Ne è un esempio MMP-1, responsabile della degradazione delle fibrille collagene, che risulta aumentata sia nel tessuto che nel BAL dei pazienti con IPF rispetto ai controlli sani, ai pazienti affetti da sarcoidosi o da BPCO (104). Anche i livelli di MMP-7 risultano elevati nel siero dei pazienti affetti da IPF rispetto alle altre PID. In un trial clinico che ha arruolato 438 pazienti, MMP-7 risultava un predittore indipendente di sopravvivenza in un modello comprendente parametri clinici e il genotipo di MUC5b (103).

**Fibulina:** la fibulina è una glicoproteina sia costitutiva della matrice extracellulare che circolante nel sangue. Svolge un ruolo chiave nella morfogenesi embrionale ed è essenziale per la formazione dei setti alveolari. Nel polmone è secreta dai fibroblasti e sembra svolgere un ruolo importante nella fisiopatologia dell'asma cronica, in particolare nella fibrosi delle vie aeree. L'espressione deregolata della fibulina potrebbe essere quindi coinvolta anche nelle patologie fibrosanti dell'interstizio. Jaffar e collaboratori

hanno dimostrato la presenza di elevati livelli di questa glicoproteina nel siero, nel tessuto polmonare e nelle colture primarie di fibroblasti di pazienti con IPF (105).

**CC chemokine ligand 18 (CCL18):** prodotta dai macrofagi alveolari, CCL18, ha la funzione di stimolare la produzione di collagene e la differenziazione in fibroblasti. È stato dimostrato che livelli aumentati di CCL18 correlavano con il declino della funzionalità ventilatoria e che concentrazioni superiori ai 150 ng/ml erano associati a mortalità (106).

**Toll-interacting protein (TOLLIP):** TOLLIP rappresenta un gene codificante per una proteina in grado di interagire con svariate molecole presenti nella via metabolica dei Toll-like receptor. Infatti tale proteina modula la via metabolica della interleuchina 1 e, più in generale, altre vie metaboliche che regolano l'infiammazione. Alcuni studi hanno dimostrato come varianti di questo gene si associano alla suscettibilità per IPF; inoltre una di queste varianti (rs5743890) si associa a mortalità per IPF. Questo gene fungerebbe da biomarcatore utilizzabile per scopi diagnostici ma anche terapeutici poiché è stato dimostrato che la N-Acetilcisteina può essere efficace in pazienti con IPF che presentano il genotipo rs3550920 (TOLLIP)TT (107).

**Chemochina CXCL13:** questa proteina ha un ruolo fondamentale nel reclutare i linfociti B nei follicoli linfoidi e nelle sedi di infiammazione. Recenti studi hanno dimostrato la presenza di livelli sierici elevati di CXCL13 nei pazienti affetti da IPF, in particolare nei soggetti in cui all'IPF si associa l'ipertensione polmonare e nei pazienti riacutizzati. Inoltre, ulteriori studi hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione tra la presenza in circolo di concentrazioni elevate di CXCL13 e ridotta sopravvivenza dei pazienti affetti da IPF (108).

In conclusione negli ultimi due decenni sono stati identificati diversi biomarcatori nella IPF. Tuttavia, considerando la complessità della patogenesi della malattia, è improbabile che un singolo biomarcatore fornisca di per sé informazioni cliniche rilevanti: la maggior parte di essi ha valore sperimentale ed è poco utilizzato nella pratica clinica. Piuttosto l'utilizzo al contempo di diversi biomarcatori, in grado di rappresentare i diversi aspetti della complessa patogenesi della malattia, potrebbe fornire al clinico le informazioni necessarie per garantire la miglior cura per il singolo paziente. Al momento però la maggior parte degli studi tesi a valutare i biomarcatori molecolari della IPF presentano problemi metodologici come il coinvolgimento di piccoli gruppi di pazienti, spesso si tratta di studi retrospettivi e/o mancanti della necessaria validazione. Allo stato attuale è difficile predire quale dei biomarcatori finora studiati e citati potrà avere il maggiore impatto in termini clinici. Solo MUC5b e MMP-7 sono stati validati in coorti comprendenti un elevato numero di pazienti.

In futuro sarà necessario studiare biomarcatori diagnostici, prognostici e stadiativi utilizzando grandi coorti di pazienti affetti da IPF. Potrà essere di grande interesse l'identificazione di specifici fenotipi di malattia definiti sulla base di una sorta di "firma molecolare".

### 1.1.10 Metodiche di Stadiazione e Fattori prognostici

La stadiazione dell'IPF è di grande importanza perché le decisioni in merito al trattamento farmacologico, non farmacologico e all'inserimento in lista trapianto dipendono proprio da una attenta valutazione della gravità della malattia e dalla possibilità di predirne la prognosi. Le linee guida ATS/ERS del 2011 hanno individuato numerosi singoli fattori prognostici: vengono presentati in tabella 10 (1).

<b>Baseline</b>	<b>Longitudinali</b>
Gravità della dispnea	Aggravamento della dispnea
DLco $\leq$ 40% del teorico	Riduzione della FVC $\leq$ 10%, valore assoluto *
Desaturazione $\leq$ 88% al 6MWT	Riduzione della DLco 15%, valore assoluto *
Estensione della fibrosi alla HRCT	Maggiore estensione della fibrosi alla HRCT *
Ipertensione polmonare	
Carcinoma polmonare	

Tabella 10. Fattori prognostici associati ad un maggiore rischio di mortalità per IPF e definizione di progressione di malattia.

\*La presenza di uno o più di questi tre criteri longitudinali definisce la progressione di malattia (POD) quando rilevati in due misurazioni ad almeno 4 settimane di distanza.

Dalla combinazione dei singoli fattori prognostici sono derivati indici multidimensionali e sistemi stadiativi, il cui vantaggio è quello di essere più accurati nel predire la prognosi della IPF. Il *Personal Clinical and Molecular Mortality Index* (PCMI) è un indice multidimensionale che combina l'utilizzo di parametri clinici e biomarkers (livelli sierici di MMP-7). I pazienti con PCMI < 330 hanno una sopravvivenza media di 5,13 anni, quelli con PCMI > 330 di 1,56 anni (109). L'utilizzo di questo score nella pratica clinica non è consigliabile poiché questo studio ha alcuni limiti: i risultati sono stati solo parzialmente confermati nella coorte di validazione e non è chiaro quanto l'uso di MMP-7 aggiunga, in termini predittivi, al solo utilizzo delle variabili cliniche. La mortalità a tre anni viene predetta attraverso un sistema di stadiazione molto semplice proposto da Ley et al. Questo sistema si basa su quattro variabili: 1) sesso, 2) età, 3) FVC% del teorico, 4) DLco % del teorico. Nella tabella 11 A sono riportati il sistema di calcolo del punteggio e di stadiazione della malattia secondo tre stadi di gravità. Il GAP index, quindi, può essere usato sia nella stadiazione, sia come valore prognostico, sia nel monitoraggio (110).

In un approccio più generale i fattori prognostici possono essere classificati in diverse categorie:

- Demografici
- Clinici
- Fisiologici
- Radiologici e patologici
- Istologici

**Fattori demografici:** l'età avanzata conferisce una prognosi negativa ma alcuni autori hanno suggerito che la stessa si possa avere in pazienti di età inferiore ai 50 anni (111) (112).

I dati sul ruolo del genere sulla mortalità in IPF sono variabili ma in generale sembra che il sesso femminile conferisca un vantaggio in termini di sopravvivenza (113).

Il valore prognostico dei fattori geografici ed etnici non è ancora molto chiaro; esistono dati limitati e spesso contrastanti al riguardo.

L'effetto del fumo sulla sopravvivenza è controverso: vecchi studi riportavano un vantaggio di sopravvivenza in attuali fumatori, rispetto agli ex fumatori o ai non fumatori. Dopo un aggiustamento per le altre variabili, però, l'effetto diventava nullo, suggerendo il bias del "fumatore sano", tipico degli studi sulle malattie respiratorie, in cui è più probabile che gli individui più sensibili all'effetto irritante del tabacco smettano di fumare, lasciando gli individui attualmente fumatori nel gruppo dei "più sani" dal punto di vista respiratorio.

**Fattori clinici:** la presenza di dispnea a riposo e i cambiamenti della stessa predicono la mortalità. Gli elementi che all'esame obiettivo sono associati con una prognosi peggiore sono il clubbing digitale e il BMI. Quest'ultimo ha mostrato una associazione inversa con la sopravvivenza: un BMI ridotto è un marker di malnutrizione nei pazienti affetti da IPF e/o di elevato dispendio energetico a riposo e sotto sforzo (114).

**Fattori fisiologici:** un numero consistente di variabili fisiologiche sono state valutate come indicatori di severità e predittori di sopravvivenza in IPF. Quelle più utili per predire la prognosi sono FVC, TLC e DLco (87). In particolare il declino di FVC e DLco a 6 e 12 mesi predice la sopravvivenza. In generale per parlare di declino significativo dobbiamo avere una riduzione rispetto al valore basale del 10% di FVC e del 15% di DLco. Tuttavia anche riduzioni marginali di FVC a 6 mesi (5-10%) sono associate con una alta mortalità (115).

**Fattori radiologici e patologici:** l'estensione della fibrosi alla HRCT è un fattore prognostico per mortalità e può essere valutata tramite sistemi automatici (110). Nei pazienti con una diagnosi istologica, il tipo di coinvolgimento radiologico (UIP vs pattern atipico) non influenza la prognosi, mentre la presenza delle bronchiectasie da trazione è un significativo predittore di outcome (66).

**Fattori istologici:** i predittori istologici, valutati su campione bioptico, stanno perdendo importanza nella pratica clinica poiché, se la diagnosi è possibile sulla base dei dati radiologici e clinici, non è necessario ottenere un dato anatomopatologico. Tuttavia, un aumento del numero dei foci fibroblastici è stato associato con un aumento della mortalità (116).

### 1.1.11 Storia naturale

La fibrosi polmonare idiopatica evolve generalmente con un progressivo declino della funzione polmonare che condiziona la prognosi ed ha una sopravvivenza mediana di 2,5-5 anni (valutata rispetto all'esordio clinico, dato fornito da studio retrospettivo)(117). L'IPF presenta un andamento clinico eterogeneo e spesso imprevedibile; si ritiene infatti che la malattia abbia una progressione graduale nella maggior parte dei pazienti e che in alcuni rimanga stabile per anni, mentre in altri vada incontro ad un rapido declino. Si riconoscono quindi progressori lenti, pazienti che hanno una relativa stabilità nel tempo e progressori rapidi.

Nella figura 6 è possibile osservare una schematica presentazione dei potenziali decorsi clinici di malattia. Vi è una fase pre clinica in cui sono osservabili solo reperti radiografici, seguita da un periodo sintomatico, comprendente a propria volta una fase pre diagnostica e una post diagnostica. La rapidità del declino e la progressione verso l'exitus possono essere: rapide (A), lente (C), di relativa stabilità (D), miste (B), con periodi di stabilità alternati a altri di compromissione acuta (\*).

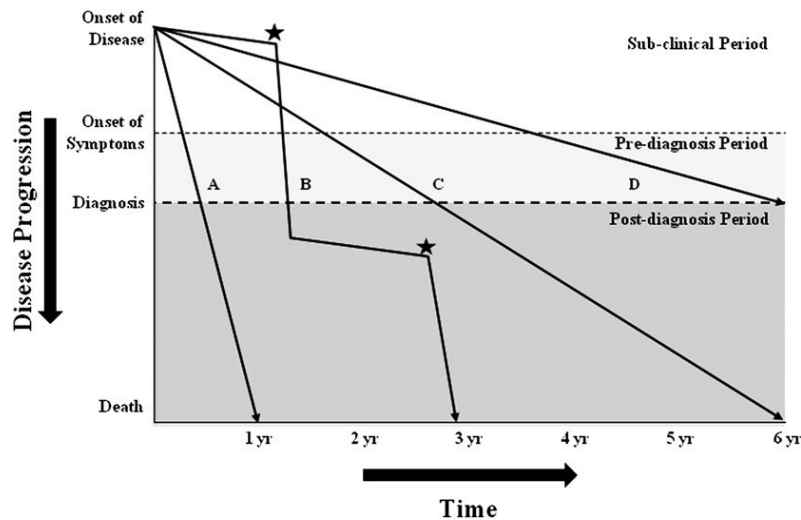


Figura 6. Storia naturale della IPF (118).

Indipendentemente dall'andamento clinico nel 5-10% dei soggetti affetti si verificano esacerbazioni acute di malattia, eventi potenzialmente fatali che possono manifestarsi anche in condizioni di stabilità. È quindi ipotizzabile che esistano sottogruppi di pazienti con fenotipi diversi della stessa malattia. Questa eterogenità è con ogni probabilità attribuibile a meccanismi molecolari, differenze genetiche, fattori ambientali o caratteristiche proprie del paziente.

La storia naturale della IPF è anche influenzata dalle comorbidità, clinicamente manifeste o subcliniche. Hanno un impatto prognostico negativo: l'ipertensione polmonare e il carcinoma polmonare.

### 1.1.12 Follow up

Un attento monitoraggio funzionale nel tempo ha lo scopo di identificare tempestivamente i pazienti che progrediscono più rapidamente. Tra i fattori fisiologici valutati longitudinalmente (seconda colonna della Tabella 10) un declino della capacità vitale forzata (FVC) del 10% del teorico, in valore assoluto, a 6 o 12 mesi, è stato dimostrato essere un valido fattore prognostico negativo. Secondo Du Bois può essere considerata significativa anche solo la perdita del 5% di FVC (119). Richeldi e collaboratori hanno dimostrato che l'uso del declino relativo del 10% di FVC permette rispetto al declino assoluto un'identificazione della progressione di malattia in quasi il doppio dei pazienti (30% vs 18%,  $p < 0,0001$ ) (120). Utilizzando il declino relativo del 10% di FVC, la sopravvivenza libera da trapianto è di 4,7 e 2,6 anni, rispettivamente per i pazienti stabili a 12 mesi e in progressione a 12 mesi. Non vi sono studi che documentino la validità dell'uso di questi criteri funzionali in un follow up inferiore a 6 mesi.

Visto l'andamento funzionale altalenante che talora si osserva nella FVC, per definire una progressione di

malattia, è raccomandabile confermare la deflessione funzionale in almeno due test eseguiti a distanza i 4 settimane oppure documentare una chiara progressione radiologica alla HRCT.

Le attuali linee guida internazionali non stabiliscono con rigidità la cadenza dei controlli, limitandosi a suggerire indicativamente un controllo ogni 3-6 mesi.

Il GAP index è un indice multidimensionale che permette di predire la mortalità ad uno-due e tre anni. Si basa sulla valutazione di: età, genere, FVC e DLco del predetto. I punti vengono assegnati per ciascuna variabile e poi sommati, si ottiene un valore totale che va da 0 a 8. I pazienti vengono assegnati alla categoria DLco non eseguibile solo quando i sintomi respiratori impediscono l'esecuzione di una DLco accurata. In base al punteggio viene assegnato uno stadio di gravità: I lieve, II moderata, III grave. A ciascuno stadio corrisponde una diversa prognosi a 1-2 e 3 anni (110).

	Fattore predittivo	Punteggio	
• G "gender"- genere	Femmina	0	
	Maschio	1	
• A "age"- età in anni	≤ 60	0	
	61-65	1	
	>65 anni	2	
• P "physiology" – indici funzionali	<b>FVC</b>	> 75	0
		50-75	1
		< 50	2
	<b>DLco</b>	> 55	0
		36-55	1
		≤ 35	2
	Non eseguibile		3

Stadio	I	II	III
<b>Punti totali</b>	0-3	4-5	6-8
<b>Mortalità %</b>			
• 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 11 A. GAP index (110).

Tenendo conto della stadiazione GAP, si ottengono indicazioni differenziate sulla tempistica nel follow up. Sono riportate nella Tabella 11 B.

Stadio	Gravità	Indicazioni sul follow up
• I	Lieve	Monitoraggio non intensivo, es controlli ogni 6 mesi
• II	Moderata	1) Monitoraggio non intensivo, es controlli ogni 3-6 mesi 2) Valutare l'opzione trapianto polmonare specie nei casi con documentata progressione di malattia

<ul style="list-style-type: none"> <li>• III</li> </ul>	grave	1) Monitoraggio intensivo per pazienti in lista trapianto, es controlli ogni 3 mesi o meno 2) Affido ai servizi di assistenza domiciliare per i pazienti non inseribili in percorso trapianto e controlli pneumologici ogni 3 mesi o secondo necessità clinica
---	-------	---

Tabella 11 B. Indicazioni sulla tempistica del follow up.

Nella pratica clinica i pazienti vengono monitorati valutando la SpO<sub>2</sub>, la spirometria con DLco ed in particolari occasioni il test del cammino e l'emogasanalisi arteriosa. Nelle attuali linee guida non vi sono raccomandazioni specifiche in merito al monitoraggio delle possibili complicanze della malattia, come l'ipertensione polmonare, l'embolia polmonare, il carcinoma polmonare o le patologie cardiovascolari. L'esecuzione della HRCT è indicata quando ci sono modificazioni clinico funzionali, ma non è raccomandabile, se non in casi particolari, piu' di una volta all'anno. Alla diagnosi e in caso di peggioramento si consiglia l'esecuzione di un ecocardiogramma per stimare la pressione polmonare sistolica (PAPs).

### 1.1.13 Gestione dell'esacerbazione acuta

#### 1.1.13.1 Caratteristiche cliniche e criteri diagnostici

Il tipico decorso di IPF è caratterizzato, nella maggior parte dei casi, da un declino graduale e progressivo della funzionalità polmonare. Tuttavia, le morti in pazienti con diagnosi di IPF sono frequentemente associate ad episodi di peggioramento respiratorio acuto. Tali eventi includono cio' che viene correntemente definito come "esacerbazione acuta" di IPF (acute exacerbation of IPF- AE-IPF). Le riacutizzazioni di malattia sono rapidi deterioramenti della funzione respiratoria ad eziologia ignota. Tra i fattori di rischio si riconoscono RGE, infezioni respiratorie, interventi chirurgici, in particolare biopsia polmonare chirurgica e lobectomia (121). Le riacutizzazioni di IPF sono piu' comuni nei pazienti con malattia in stadio avanzato, anche se raramente possono rappresentare la manifestazione di esordio di IPF (122). La presentazione clinica è completamente aspecifica e i pazienti si presentano solitamente con sintomi che non sono distinguibili da quelli di pazienti con altre cause di peggioramento respiratorio acuto (123).

La diagnosi di AE-IPF si basa su una combinazione di dati clinici, radiologici e di laboratorio, definita per la prima volta in un documento ufficiale pubblicato nel 2007 da IPF Clinical Trials Network (IPFnet) e sponsorizzato dal National Institute of Health statunitense, che ha proposto, sulla base delle evidenze scientifiche a disposizione, i criteri seguenti diagnostici indicati in Tabella 12 (124).

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Precedente diagnosi di IPF</li> </ul>
--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioramento clinico rappresentato dal peggioramento inspiegabile della dispnea entro i 30 giorni precedenti</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidenza alla HRCT del torace di nuove opacità bilaterali tipo ground glass</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Natura idiopatica del fenomeno, determinata dalla esclusione di cause alternative incluse insufficienza cardiaca, embolia polmonare e anche infezione polmonare</li> </ul>

Tabella 12. Criteri diagnostici per AE-IPF secondo IPF Clinical Trials Network (124).

Sulla base dei dati disponibili, la riacutizzazione di IPF veniva classificata come “confermata” nel caso in cui tutti i dati dei test fossero disponibili, o “sospetta” se alcuni dei risultati non erano disponibili. Per esempio, l’esclusione di una infezione sottostante mediante broncoscopia è spesso una via non perseguibile clinicamente, considerando l’ipossiemia significativa tipica di AE-IPF. Di conseguenza, l’incapacità frequente di escludere con confidenza un’infezione a livello polmonare in questi casi risulta in un grande aumento di AE-IPF sospette che non possono essere confermate. Nonostante non fossero stati validati pienamente, i criteri proposti nel 2007 sono stati applicati agli studi clinici randomizzati condotti successivamente. I dati provenienti dagli studi INPULSIS su nintedanib suggeriscono che questi criteri sono spesso difficili da soddisfare in una percentuale elevata di pazienti, persino nel contesto di un studio clinico controllato condotto in centri specializzati IPF (125). In tali studi infatti, il 7,6% dei pazienti trattati con placebo ha sperimentato, in un anno di osservazione, almeno una esacerbazione acuta di IPF così come riportato dagli investigatori; tuttavia, una attenta revisione centrale dei casi effettuata da un comitato indipendente ha classificato come AE-IPF confermate o sospette solo circa la metà di questi eventi, mentre solo il 10% soddisfaceva tutti i criteri necessari per una AE-IPF confermata. Questo significa che in un grande numero di casi il comitato è stato incapace di identificare i criteri minimi necessari a definire un evento come AE-IPF. Questo aspetto è ancora più importante se si considera che la presenza di AE-IPF “spurie” può mascherare un segnale di efficacia di un trattamento specifico.

Oltre alla chiara difficoltà di applicare i criteri proposti nella pratica clinica quotidiana e alle implicazioni suggerite dagli studi clinici, la definizione di AE-IPF proposta nel 2007 presenta un limite anche concettuale. Secondo tale definizione, AE-IPF identifica un evento idiopatico caratterizzato dallo sviluppo di un danno polmonare acuto. Tuttavia, dati recenti suggeriscono che AE-IPF abbia caratteristiche cliniche ed una prognosi paragonabili a cause non idiopatiche di peggioramento respiratorio acuto in IPF, come quelle dovute ad infezioni polmonari e aspirazione gastrica. Questi dati hanno recentemente portato i ricercatori attivi in questo campo specifico a supportare il concetto che la distinzione di un peggioramento respiratorio acuto idiopatico da uno non idiopatico in IPF sia non solo complicata, ma anche non supportata dall’evidenza disponibile, e che l’attenzione dovrebbe forse spostarsi sugli aspetti patobiologici di AE-IPF (87). Questo processo ha portato un gruppo di lavoro formato da esperti a livello internazionale a fornire un update sulla riacutizzazione di IPF attraverso la revisione sistematica della letteratura pubblicata a partire dal documento IPFnet del 2007, comprensivo di una revisione della definizione e dei criteri diagnostici di esacerbazione acuta. In questo aggiornamento, AE-IPF viene definita in modo più ampio come un deterioramento respiratorio acuto e clinicamente significativo caratterizzato dall’evidenza di alterazioni alveolari diffuse di nuova comparsa (Tabella 13) (87).

Il termine idiopatico è stato rimosso, in quanto considerato inutilmente restrittivo. L'esclusione dell'insufficienza cardiaca o di un sovraccarico di fluidi è giustificata in quanto l'edema polmonare cardiogenico in questi pazienti è considerato avere aspetti patogenetici distinti e una prognosi più favorevole rispetto ad altre cause di peggioramento acuto con coinvolgimento radiologico bilaterale. Un altro cambiamento dei criteri diagnostici riguarda l'intervallo temporale per lo sviluppo di un peggioramento della dispnea, che dal limite di 30 giorni, considerato arbitrario, viene richiesto essere "tipicamente della durata di meno di un mese", espressione più flessibile che permette l'inclusione di quei casi che, nonostante cadano al di fuori della finestra temporale dei 30 giorni, sono ritenuti dai clinici esacerbazioni acute. Dal punto di vista pratico, questa nuova definizione di AE-IPF semplifica l'approccio diagnostico senza ricorrere al bisogno di procedure invasive, come la broncoscopia, procedure che sarebbero comunque difficili da eseguire.

1) Diagnosi precedente o concorrente di IPF *
2) Peggioramento acuto o sviluppo di dispnea tipicamente della durata di meno di un mese
3)HRCT che documenta nuove opacità bilaterali tipo ground glass e/o consolidative sovrapposte ad un pattern di background consistente con UIP **
4)Deterioramento non pienamente spiegabile da insufficienza cardiaca o sovraccarico di fluidi
<p>Gli eventi che sono considerati clinicamente corrispondenti alla definizione di esacerbazione acuta di IPF ma falliscono nel soddisfare tutti e 4 i criteri diagnostici per la mancanza di dati radiologici, dovrebbero essere considerati come esacerbazioni acute sospette.</p> <p>*Se la diagnosi di IPF non è stata stabilita precedentemente, questo criterio può essere soddisfatto dalla presenza di alterazioni radiologiche e/o istopatologiche consistenti con il pattern di UIP.</p> <p>** Se non è disponibile una tomografia computerizzata precedente, l'aggettivo nuove può non essere considerato.</p>

Tabella 13. Criteri diagnostici per esacerbazione acuta di IPF (87).

Nell'algoritmo diagnostico proposto in Figura 7, i clinici che si trovano a gestire un paziente IPF con un deterioramento respiratorio acuto dovrebbero cercare attentamente cause extra parenchimali (come embolia polmonare, pneumotorace, versamento pleurico) e tentare di determinare se ci sono caratteristiche radiologiche (ovvero nuove opacità bilaterali tipo ground glass o consolidative) o istopatologiche (ovvero l'evidenza di danno polmonare acuto sovrapposto ad un quadro di fibrosi consolidata con pattern UIP) per supportare la diagnosi di esacerbazione acuta. Centrale in questa valutazione è il ruolo della TC ad alta risoluzione del torace, che dovrebbe essere ottenuta per tutti i pazienti in cui può essere eseguita in sicurezza. Sono riportati in letteratura studi che descrivono gli aspetti anatomopatologici dell'esacerbazione acuta. Più comunemente sono descritti il danno alveolare diffuso sovrapposto al pattern UIP e diversi pattern di polmonite organizzativa (OP). Da sottolineare come la diagnosi istopatologica non è richiesta e, in considerazione dei rischi, non è raccomandabile nella maggior parte dei casi.

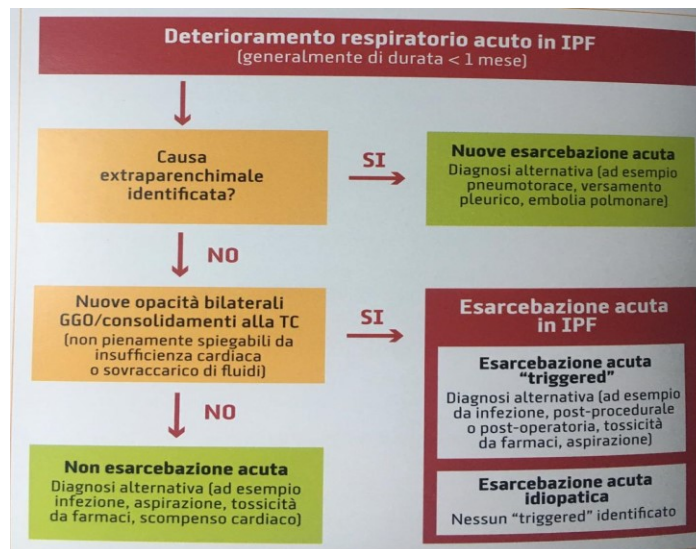


Figura 7. Algoritmo diagnostico-concettuale proposto per la caratterizzazione del deterioramento respiratorio acuto in IPF (87).

Nella definizione revisionata e secondo i criteri diagnostici sopra presentati, l'esclusione di infezioni o altri potenziali fattori scatenanti non è più richiesta per la diagnosi di esacerbazione acuta; l'unico aspetto qualificativo è che i clinici confermino che, i reperti radiologici di nuove opacità bilaterali tipo ground glass o consolidative non siano spiegate pienamente dalla presenza di insufficienza cardiaca o dal sovraccarico di fluidi. Questo non dovrebbe tuttavia sminuire la rilevanza clinica di identificare, quando presente, un'infezione scatenante, dal momento che il suo trattamento potrebbe essere importante nella gestione complessiva del paziente.

### 1.1.13.2 Epidemiologia

AE-IPF rappresenta la più frequente causa di morte in pazienti con IPF, contando per circa metà di tutte le cause di morte (si veda Figura 8) (126). La mortalità a breve termine è approssimativamente del 50% e solitamente raggiunge oltre il 90% per i pazienti ospedalizzati in unità di cura intensiva (127). L'incidenza delle riacutizzazioni di IPF è stata riportata in modo piuttosto variabile da studio a studio, con una incidenza annuale che è stata stimata fino al 20%. Le differenze nei tassi di riacutizzazione riportate negli studi degli ultimi dieci anni rispecchiano verosimilmente le differenze di severità di malattia nelle popolazioni sotto studio, in quanto AE-IPF si verifica in modo predominante nella malattia avanzata dal punto di vista funzionale (123). Una recente meta-analisi di sei studi clinici in pazienti con IPF ha rivelato una media ponderata di 41 esacerbazioni per 1000 pazienti-anno (128). Uno dei maggiori limiti delle stime di incidenza basate sugli studi clinici può essere rappresentato dagli eventi persi dovuti a dati clinici mancanti o non disponibili. Per esempio, nello studio clinico STEP-IPF, un'analisi post hoc degli eventi avversi respiratori ha dimostrato una incidenza di solo 40 riacutizzazioni di IPF per 1000 pazienti-anno quando i criteri diagnostici venivano applicati in modo rigoroso (123). Tuttavia, l'incidenza saliva a 200 AE-IPF per 1000 pazienti-anno quando venivano inclusi pazienti con esacerbazioni acute sia confermate che sospette, ovvero includendo anche quegli eventi per cui la diagnosi di riacutizzazione era plausibile ma non potevano essere confermati a causa della mancanza di sufficienti informazioni cliniche.

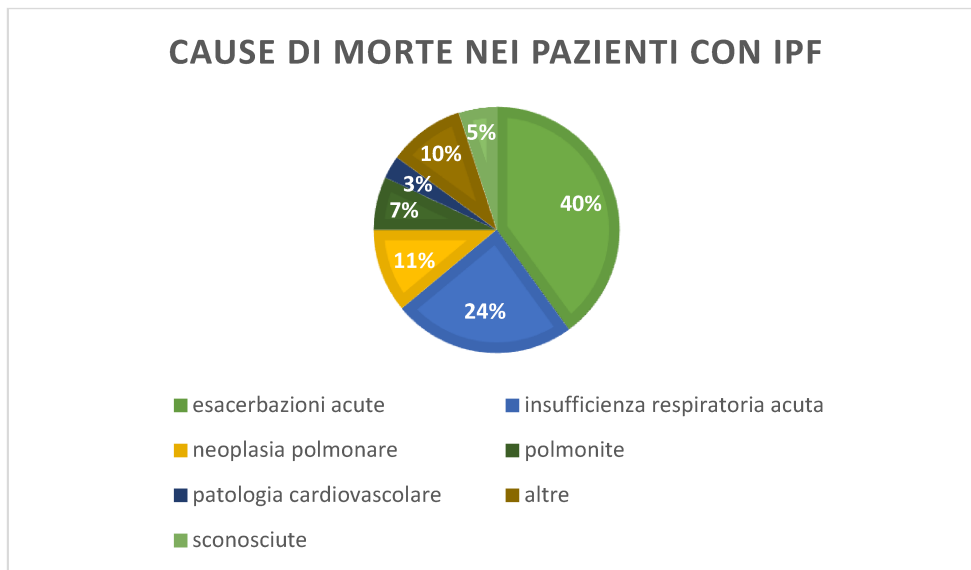


Figura 8. Cause di morte nei pazienti con IPF (126).

### 1.1.13.3 Eziologia

L'eziologia delle riacutizzazioni di IPF rimane incerta. La domanda centrale posta dal comitato IPFnet nel 2007 era se l'esacerbazione acuta di IPF rappresentasse una accelerazione intrinseca della condizione fibrotica sottostante o una risposta ad eventi esterni occulti (ad esempio infezioni) che conducono al danno polmonare acuto (ALI-acute lung injury) e al danno alveolare diffuso a livello istopatologico (DAD-diffuse alveolar damage). Per rispondere a questa domanda è utile considerare l'esacerbazione acuta di IPF nel contesto di quanto conosciuto riguardo l'eziologia del danno polmonare acuto. Entrambi condividono molte caratteristiche cliniche, come la richiesta di livelli elevati di ossigeno, anomalie radiologiche bilaterali (opacità tipo ground glass e/o consolidamenti), e la presenza di DAD a livello istopatologico (129). Casi diagnosticati come ALI, si sono trovati a rappresentare una esacerbazione acuta di IPF nel momento in cui il tessuto polmonare è stato esaminato istologicamente vista la presenza di un pattern fibrotico sottostante consistente con UIP. Le cause di ALI sono varie e comprendono: infezioni e sepsi, aspirazione di materiale gastrico, farmaci, trasfusioni massive, emorragie e interventi chirurgici. Molte di queste condizioni possono portare ad eventi che sono indistinguibili clinicamente da una esacerbazione acuta di IPF. L'evidenza di infezioni respiratorie virali in AE-IPF è stata confermata mediante metodiche PCR. La valutazione di campioni tissutali post mortem da pazienti deceduti a seguito di AE-IPF ha evidenziato la presenza di infezioni respiratorie occulte in alcune anche se non in tutte le corti esaminate negli studi. Supporto epidemiologico per una eziologia infettiva viene anche da studi che dimostrano che l'esacerbazione acuta di IPF sia significativamente più frequente nei mesi invernali e primaverili e in pazienti che assumono terapie immunosoppressive (130). Evidenza indiretta che lega la microaspirazione gastrica all'esacerbazione acuta di IPF viene da una analisi post hoc dei bracci placebo di tre studi clinici, che mostrano che AE-IPF occorreva solo nei soggetti non in terapia anti acido. Questo è presumibilmente dovuto al fatto che la terapia anti acido riduce il potenziale per l'instaurarsi di un danno polmonare da micro-aspirazione.

L'esacerbazione acuta è stata anche riportata in pazienti con IPF a seguito di biopsia chirurgica polmonare e broncoscopia. Il polmone IPF è altamente vulnerabile allo stress provocato dalla chirurgia toracica, dovuto o alla procedura chirurgica in sé o al barotrauma, al volutrauma o all'iperossia indotti dalla ventilazione meccanica (131).

La gravità della patologia è il fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di AE-IPF, in quanto questa è più frequente nei pazienti con malattia avanzata dal punto di vista fisiopatologico e funzionale. Diversi parametri fisiologici sono stati associati con un rischio aumentato di esacerbazione acuta di malattia: ridotta FVC, declino della DLco, ridotta distanza al test del cammino dei 6 minuti, presenza di ipertensione polmonare, scarsa ossigenazione, incremento della dispnea.

#### *1.1.13.4 Prognosi e trattamento*

Le implicazioni prognostiche di una esacerbazione acuta di IPF sono profonde. I dati a disposizione mostrano che fino al 46% delle morti in IPF siano precedute da esacerbazione acuta, mentre la sopravvivenza media dei pazienti che hanno sperimentato una AE-IPF è approssimativamente di 3-4 mesi (123). Sono stati identificati diversi fattori prognostici inclusi ridotte FVC e DLco alla baseline, alterazione CT più estese al momento della esacerbazione acuta, un peggioramento della ossigenazione e le percentuali dei neutrofili e linfociti nel BAL (132). La gestione clinica di AE-IPF è una delle sfide maggiori in ambito pneumologico dal momento che tuttora non ci sono terapie di provata efficacia. Molti pazienti con esacerbazione acuta ricevono ancora corticosteroidi per via sistemica, nonostante la non esistenza di una chiara evidenza scientifica che supporti questo approccio. Le linee guida sulla gestione di IPF forniscono una debole raccomandazione a favore dell'utilizzo degli steroidi sistemici, specificando che tale raccomandazione si basa esclusivamente su rapporti aneddotici di beneficio e sulla alta mortalità delle esacerbazioni. Non c'è dubbio che la gestione di AE-IPF debba includere terapia di supporto focalizzata alla palliazione sintomatologica e alla correzione della ipossiemia con alti flussi di ossigeno. Tuttavia c'è dibattito in merito alla durata della terapia di supporto e in merito all'uso della ventilazione meccanica. Le linee guida forniscono una debole raccomandazione contro l'utilizzo di ventilazione invasiva per trattare l'insufficienza respiratoria in IPF e specificano che l'uso della ventilazione meccanica in questo contesto sia una "decisione carica di valore che è meglio venga presa in anticipo da paziente, clinico e famiglia del paziente "sulla base di una comprensione molto chiara degli obiettivi di cura del singolo". Ci sono stati molti articoli pubblicati nel corso dell'ultimo decennio che descrivono diverse terapie potenziali per l'esacerbazione acuta di IPF. Molti di questi studi sono piccoli e non controllati. L'unico studio clinico randomizzato ha confrontato il trattamento antibiotico guidato dalla pro calcitonina con il trattamento antibiotico standard determinato clinicamente (133).

Nel gruppo PCT guidato gli antibiotici venivano somministrati se i livelli di PCT erano maggiori di 0,25 ng/ml e la terapia veniva interrotta quando PTC diventava inferiore a 0,25 ng/ml. Il gruppo PCT ha presentato una durata di trattamento antibiotico ridotta, ma la durata della ventilazione e la mortalità si sono rivelate simili nei due gruppi. Sono stati pubblicati diversi studi, anche di corte, ma non esiste una strategia

di trattamento efficace e condivisa per AE-IPF. Pare quindi opportuno attuare strategie di prevenzione. Parte della strategia di prevenzione è basata sul bersagliamento degli specifici trigger che possono portare al danno polmonare acuto. In questo contesto, il rischio di infezione può essere ridotto attraverso la vaccinazione anti-influenzale e anti-pneumococcica. La terapia anti acido è studiata come terapia preventiva in un grande studio clinico di corte che ha suggerito beneficio. Anche misure di controllo dell'inquinamento ambientale possono avere un ruolo nel ridurre il rischio di esacerbazione acuta in quelle regioni con una scarsa qualità dell'aria.

Tuttavia, se si ritiene AE-IPF una componente del processo patologico in IPF, considerando inoltre che AE-IPF è più frequente nei pazienti con malattia nello stadio avanzato, bersagliare i meccanismi patogenetici di IPF attraverso terapia anti fibrotiche si rivela essere cruciale. I risultati degli studi clinici su nintedanib e pirfenidone suggerirebbero che queste terapie, già approvate per il trattamento di IPF, possano aiutare a prevenire lo sviluppo di AE-IPF.

### **1.1.14 Trattamento della Fibrosi Polmonare Idiopatica**

La gestione della IPF è molto complessa e prevede l'uso di terapie farmacologiche e non farmacologiche. La prescrizione e l'utilizzo delle stesse nella pratica clinica deve rispondere a: raccomandazioni da documenti di indirizzo, linee guida di Società Scientifiche validate, Autorità Sanitarie o Autorità regolatorie. Lo scenario della terapia farmacologica in IPF ha subito notevoli cambiamenti nel corso dell'ultimo decennio anche in virtù dei progressi ottenuti nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici di malattia.

#### *1.1.14.1 Terapia farmacologica*

I due farmaci cardine nel trattamento della IPF sono il pirfenidone e il nintedanib. Trial clinici controllati e randomizzati e le susseguenti analisi post hoc hanno dimostrato che i due farmaci antifibrotici riducono il declino della funzionalità polmonare, riducono la mortalità e aumentano la sopravvivenza priva di malattia. Pirfenidone è indicato negli adulti per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica da lieve a moderata. Da luglio 2013, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato la prescrivibilità e la distribuzione dello stesso, alla dose di 2403 mg/die, a carico del Servizio Sanitario Nazionale. La condizione di IPF lieve-moderata viene definita da diversi parametri di funzionalità respiratoria: FVC  $\geq$  50 del predetto e diffusione polmonare del CO (DLco)  $\geq$  35% del predetto. In Italia, il farmaco può essere prescritto solo dai Centri identificati nelle delibere regionali. Il meccanismo d'azione del pirfenidone (Esbriet®) non è stato ancora completamente chiarito. Tuttavia dati esistenti indicano che il farmaco eserciti sia una azione anti fibrotica che antiinfiammatoria (134). La IPF è una patologia polmonare provocata dalla sintesi e dal rilascio di citochine pro infiammatorie comprendenti TNF alfa e IL 1 beta e pirfenidone ha dimostrato di ridurre l'accumulo di cellule infiammatorie in risposta a vari stimoli. Inoltre, pirfenidone attenua la proliferazione dei fibroblasti, la produzione di proteine e citochine associate a fibrosi, l'aumento della biosintesi e dell'accumulo di matrice extracellulare in risposta a fattori di crescita delle citochine.

Dopo l'inizio del trattamento, la dose deve essere aumentata gradualmente fino a raggiungere quella raccomandata di nove capsule al giorno nel corso di un periodo di 14 giorni nel modo seguente:

- dal giorno 1 al giorno 7: una capsula, tre volte al giorno (801 mg/giorno)
- dal giorno 8 al giorno 14: due capsule, tre volte al giorno (1602 mg/giorno)
- dal giorno 15 in avanti: tre capsule, tre volte al giorno (2403 mg/giorno)

La dose totale giornaliera di mantenimento è di 2403 mg. Non è richiesto un aggiustamento posologico per i pazienti di età > 65 anni.

Tra le principali proprietà farmacocinetiche si ricordano:

- Si lega alle proteine del plasma umano, specialmente alla sieralbumina (distribuzione)
- Circa il 70-80% del farmaco viene metabolizzato attraverso CYP1A2 con contributi minori di altri CYP.
- Approssimativamente l'80% di una dose somministrata per via orale viene eliminata nell'urina entro 24 ore

Anche nintedanib (Ofev®) è un farmaco approvato per il trattamento della IPF lieve-moderata dall'EMA, dall'FDA e dall'AIFA. Si tratta di una piccola molecola che inibisce l'attività dei recettori tirosin-chinasici per il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR), il fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR) 1-3 e il VEGFR 1-3. Nintedanib si lega in modo competitivo al sito di legame per l'adenosina trifosfato (ATP) di questi recettori e blocca la segnalazione intracellulare, inibisce le chinasi Flt3, Lck, Lyn e Src e l'attivazione delle cascate di segnali FGFR e PDGFR che sono coinvolte in modo cruciale nella proliferazione, migrazione e differenziazione dei fibroblasti/miofibroblasti polmonari, ossia le cellule caratteristiche della patologia dell'IPF (135). Nei modelli patologici pre clinici della IPF, questo farmaco esercita una potente attività anti fibrotica e anti infiammatoria.

La dose raccomandata è di 150 mg due volte al giorno somministrate a circa 12 ore di distanza. La dose da 100 mg due volte al giorno è raccomandata solo nei pazienti che non tollerano la dose piena o nella gestione delle reazioni avverse. La modalità di somministrazione è orale: il farmaco, in capsule molli, deve essere assunto con il cibo, senza essere masticato o frantumato.

Non è necessario aggiustare la dose a priori in funzione dell'età anche se nei pazienti con età > 75 anni è più probabile una riduzione di dose nel prevenire gli effetti collaterali.

Tra le principali proprietà farmacocinetiche del nintedanib ricordiamo:

- Raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime circa 2-4 ore dopo la somministrazione per via orale (assorbimento)
- Segue una cinetica di distribuzione almeno bifasica, si lega all'albumina per il 97,8% (distribuzione)
- La reazione metabolica prevalente è la scissione idrolitica tramite le esterasi. Solo una quantità ridotta della biotrasformazione è a carico del CYP
- È eliminato prevalentemente per escrezione biliare/fecale (>90%). L'esposizione è aumentata nei

pazienti con compromissione epatica. La sicurezza e l'efficacia di nintedanib non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica classificata come Child Pugh B e C. I pazienti con compromissione epatica lieve necessitano di una dose ridotta (100 mg due volte al giorno).

I dati di efficacia e sicurezza dei due farmaci antifibrotici saranno esposti in maniera esaustiva nella seconda parte di questo capitolo.

Non c'è ad oggi evidenza dell'efficacia di altre terapie come la duplice terapia prednisone-azatioprina; è stata, inoltre, documentata una aumentata mortalità e morbilità associate alla triplice terapia (prednisone-azatioprina-N-acetilcisteina). La terapia di combinazione prednisone-azatioprina era definita nelle linee guida ATS per la diagnosi ed il trattamento della IPF del 2003 come capace di dare "modesti miglioramenti ed aumenta sopravvivenza in alcuni pazienti". Il trattamento era adottato nella pratica clinica e veniva da alcuni clinici considerato come standard. In questo contesto venne condotto lo studio randomizzato IFIGENIA per la sperimentazione dell'efficacia della N-acetilcisteina (NAC) aggiunta alla terapia standard con prednisone e azatioprina. La NAC alla dose di 1,8 mg/die per os o il placebo venivano somministrati in aggiunta alla terapia standard in 80 pazienti. L'aggiunta della NAC alla terapia immunosoppressiva riduceva del 9-11% la mortalità, del 9% il declino della FVC e del 24% quello della DLco (136). A seguito di questo trial la triplice terapia divenne la combinazione più largamente usata nei pazienti con IPF. Nel 2009 venne intrapreso dal gruppo IPF-net un trial clinico (PANTHER) avente lo scopo di verificare l'efficacia della NAC nel trattamento dei pazienti con IPF. Lo studio, controllato con placebo e condotto su 77 pazienti, era suddiviso in tre bracci: azatioprina+prednisone+NAC; NAC in monoterapia e placebo. Il trial fu interrotto a sei mesi per l'aumentata mortalità (8 nel braccio trattato, 1 nel braccio placebo;  $p=0,01$ ) (137).

L'uso dei corticosteroidi nel trattamento dei pazienti con IPF non è sostenuto da alcuna evidenza clinica. L'efficacia dei corticosteroidi ad alte dosi è stata riportata in modo aneddótico, in monoterapia o in associazione con ciclosporina, nelle fasi accelerate di malattia, in caso di rapida progressione o, per brevi periodi e a basse dosi, come sintomatico della tosse. La mancanza di studi clinici randomizzati e controllati con placebo, non permette di valutare l'eventuale efficacia degli steroidi nei pazienti con IPF. Pertanto, questi farmaci non possono essere raccomandati.

Non è consigliato prescrivere NAC in monoterapia in soggetti con diagnosi di IPF poiché non c'è, ad oggi, prova dell'efficacia della stessa. Lo studio PANTHER condotto con i due soli bracci NAC e placebo è stato proseguito anche dopo l'interruzione del braccio di trattamento con azatioprina. L'obiettivo dello studio era confrontare nei due gruppi il declino della FVC a 60 settimane di trattamento e i risultati tra gruppo trattato con NAC e placebo sono del tutto sovrapponibili (-0,18 litri e -0,19 litri, rispettivamente;  $p=0,77$ ). Non sono state osservate differenze significative né in termini di mortalità (4,9% vs 2,5%, rispettivamente nel gruppo trattato e nel placebo;  $p=0,30$ ) né di esacerbazioni acute (2,3% in ogni gruppo;  $p>0,99$ ) (137). L'utilizzo di warfarin sodico o altri farmaci anti vitamina K non è raccomandato nei pazienti con IPF. Uno studio clinico randomizzato non in doppio cieco, disegnato per valutare l'efficacia della terapia anticoagulante nei pazienti con IPF, associata a terapia con corticosteroidi è stato condotto da Kubo et al.

In confronto al braccio di controllo trattato con solo prednisolone, il braccio “in warfarin” veniva trattato con prednisolone associato a terapia anticoagulante domiciliare. Lo studio dimostrava una mortalità significativamente minore (18% vs 71%) in corso di accelerazione di malattia nei pazienti del braccio anticoagulante, in assenza di riduzione delle ospedalizzazioni e di effetto sulla funzione polmonare (138). Uno studio di rivalutazione dell’efficacia della terapia anticoagulante è stato promosso da IPF net e disegnato come studio placebo-controllato in doppio cieco. Questo studio ha smentito l’efficacia del warfarin sodico orale, documentando un peggioramento in termini di progressione di malattia (valutata come declino della funzione polmonare e tasso di ospedalizzazioni non programmate) ed un significativo incremento della mortalità nei pazienti trattati con warfarin sodico (14 vs 3 nel braccio placebo); per questo eccesso di mortalità lo studio è stato precocemente interrotto (139).

#### *1.1.14.2 Terapia di supporto e non farmacologia dell’IPF*

##### *1.1.14.2.1 Terapia dell’ipertensione polmonare e del reflusso gastroesofageo*

Non è raccomandato trattare i pazienti con IPF utilizzando bosentan, ambrisentan e macicentan. Questi farmaci sono risultati inefficaci rispettivamente negli studi BUILD-3 (140), MUSIC (141) e ARTEMIS-IPF (142). L’Ambrisentan è controindicato nei pazienti con IPF, inclusi quelli che hanno una grave ipertensione polmonare. Si raccomanda di ricercare cause trattabili di ipertensione polmonare nei pazienti con IPF, come ad esempio tromboembolismo cronico e insufficienza cardiaca.

Si raccomanda di considerare tutti i pazienti con IPF potenzialmente affetti da reflusso gastroesofageo, in quanto questo ultimo è frequentemente presente nei soggetti affetti da IPF anche se asintomatico nella metà dei pazienti. Sono stati riportati effetti benefici sulla sopravvivenza grazie all’uso della terapia con inibitori di pompa protonica o antagonisti dei recettori H2.

##### *1.1.14.2.2 Riabilitazione*

Un crescente numero di evidenze supportano l’utilizzo della riabilitazione respiratoria in pazienti affetti da IPF e questo ha portato alla raccomandazione di questa tecnica da parte delle diverse linee guida. La riabilitazione respiratoria consiste in un approccio globale e multidisciplinare che non si limita a favorire l’attività fisica ma che si rivolge al paziente nella sua totalità, affronta diversi aspetti e include trattamenti specifici e studiati per il singolo paziente che ne promuovano l’aderenza a lungo termine al progetto riabilitativo, programmi educazionali e motivazionali e di cessazione dell’abitudine tabagica

L’approccio terapeutico non può limitarsi alla somministrazione dei farmaci antifibrotici o al trapianto polmonare, ma deve necessariamente prendere in considerazione una serie di misure e di azioni di supporto nel tentativo di migliorare la qualità di vita’ dei pazienti e di facilitare lo svolgimento delle normali attività quotidiane.

Negli studi condotti fino ad oggi la tipologia e la durata dell’esercizio fisico, la durata dei cicli riabilitativi e l’intensità del training non sono stati chiaramente definiti e uniformati. La maggior parte dei protocolli di

esercizio fisico per pazienti con IPF utilizzano una combinazione di esercizi di endurance e resistenza simile a quella raccomandata per pazienti con BPCO (143). Gli esercizi di endurance sono generalmente eseguiti utilizzando un cicloergometro od un programma di camminata ad una intensità di circa il 50-80 % della capacità di esercizio massimale per 10-30 minuti per sessione. Gli esercizi di rafforzamento (strenght training) dovrebbero coinvolgere i maggiori gruppi muscolari con 3 sets di 8-12 ripetizioni al piu' alto carico tollerato. Altre modalità di esercizio complementari che possono essere utilizzate nei pazienti con IPF sono il training di endurance ad intervalli, la stimolazione elettrica muscolare, il training dei muscoli inspiratori. Nonostante la scarsa omogeneità nell'applicazione dei protocolli riabilitativi, gli studi condotti hanno confermato che la riabilitazione nei pazienti con IPF può essere condotta in sicurezza e che, a prescindere dal tipo di programma riabilitativo, vi è sempre una utilità nella sua applicazione.

La maggior parte degli studi ha mostrato un miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico, in particolare un aumento transitorio della distanza percorsa al test del cammino (6MWT). Tale effetto non è influenzato dalla tipologia del programma riabilitativo applicato. Huppman et al hanno studiato un gruppo di 202 pazienti ospedalizzati con IPF (FVC media 53% del predetto), arruolati in un programma di riabilitazione polmonare della durata di 4 settimane. Il miglioramento nella 6MWT era di  $46 \pm 3$  metri (range 130-236 metri). Il miglioramento medio era maggiore nei pazienti che percorrevano una distanza minore al basale. I risultati di questo studio suggeriscono che in pazienti con IPF avanzata, fornire un programma di riabilitazione respiratoria in condizioni di ospedalizzazione sotto una stretta supervisione, sembra essere una strategia che offre maggiori vantaggi al paziente rispetto ad un programma riabilitativo ambulatoriale. La dispnea è stata valutata attraverso il *Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ)*, il *Mahler's Transition Dyspnea Index (TDI)* e una scala visuo- analogica in grado di definire il livello di difficoltà respiratoria (144).

A prescindere dallo strumento utilizzato, tutti gli studi hanno dimostrato un miglioramento significativo della dispnea o almeno un trend a favore della riabilitazione nel ridurre la dispnea nei pazienti che hanno partecipato ad essa.

Uno dei principali limiti della riabilitazione nella IPF è la breve durata nel tempo dei suoi effetti benefici: se nella BPCO gli effetti positivi permangono per circa 12 mesi, altrettanto non si può dire per l'IPF.

Holland e collaboratori hanno studiato gli effetti a lungo termine della riabilitazione in 34 pazienti con IPF. Sei mesi dopo la conclusione del programma riabilitativo non si osservavano differenze tra il gruppo di pazienti che aveva partecipato alla riabilitazione ed il gruppo controllo in nessuna delle variabili di outcome (in altri termini il beneficio ottenuto con la riabilitazione si era completamente perso). Questo può essere dovuto, almeno in parte, al fatto che l'IPF è una patologia cronica e progressiva (145). Esiste comunque qualche evidenza che una maggiore durata del ciclo riabilitativo possa aumentare il mantenimento nel tempo degli effetti: cicli di riabilitazione di 12 o 24 settimane assicurano un effetto piu' duraturo nel tempo. Alla luce di queste osservazioni un punto chiave nei programmi di riabilitazione deve essere quello di istruire e motivare i pazienti a proseguire a domicilio gli esercizi proposti.

### 1.1.14.2.3 Trapianto

**IPF come indicazione al trapianto:** tenendo in considerazione la prognosi infausta dell'IPF, il trapianto di polmone rappresenta una opzione di trattamento appropriato per un gruppo selezionato di pazienti.

Il primo trapianto polmonare singolo su un paziente con IPF è stato eseguito nel 1983 da J. Cooper e il Lung Transplant Group di Toronto. Nel corso degli ultimi 30 anni, il numero di trapianti eseguiti in tutto il mondo è andato via via ad aumentare fino a raggiungere circa i 3.000 l'anno. Le principali indicazioni per il trapianto polmonare includono la malattia polmonare ostruttiva cronica, la fibrosi cistica e l'IPF. La percentuale di trapianti per IPF è costantemente aumentata, andando ad eguagliare quella per enfisema polmonare.

Il trapianto di polmone ha dimostrato di conferire un guadagno nell'aspettativa di vita nella IPF in uno studio recente, condotto da un singolo centro trapianti, che ha comparato la sopravvivenza di 28 pazienti trapiantati con quella di un gruppo di controllo di 18 pazienti in lista di attesa. La sopravvivenza mediana in lista di attesa era di 136 giorni, mentre dopo il trapianto era del 79% e del 39% a 1 e 5 anni, rispettivamente. Pertanto il trapianto riduceva il rischio di morte del 75% (146).

**Scelta del candidato:** nel 2006 l'International Society for Heart and Lung Transplantation ha pubblicato le linee guida appropriate per la selezione dei candidati a trapianto di polmone (147).

La pre valutazione del candidato dovrebbe includere l'attuale qualità di vita, l'aspettativa della stessa senza trapianto, una estesa valutazione delle comorbidità, la compliance del paziente e la presenza di un supporto sociale adeguato.

In Italia l'attesa media è di 2 anni e la mortalità in lista di attesa è circa il 10%, per questo è fondamentale che il candidato idoneo abbia una ragionevole possibilità di sopravvivenza a medio termine.

Il trapianto polmonare è indicato in ogni paziente affetto da IPF con aspettativa di vita mediana inferiore ai 2 anni in assenza di controindicazioni assolute o relative, indicate nella tabella 19.

Controindicazioni assolute	Commenti
<ul style="list-style-type: none"><li>• Neoplasie entro gli ultimi 2 anni (ad esclusione di neoplasie cutanee squamocellulari o basaliomi)</li><li>• Disfunzione intrattabile di altri organi o sistemi</li><li>• Infezioni croniche extrapolmonari non curabili</li><li>• Significativa deformità del torace</li><li>• Documentata non aderenza o inabilità a seguire il programma terapeutico</li><li>• Malattie psichiatriche o psicologiche associate con l'incapacità a cooperare o ad aderire alla terapia medica</li></ul>	La malattia coronarica cronica non operabile o associata con disfunzione ventricolare sinistra è controindicazione assoluta.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assenza di supporto sociale costante e affidabile</li> <li>• Dipendenza da sostanze sia continua che negli ultimi 6 mesi</li> </ul>	
Controindicazioni relative	Commenti
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eta' &gt; 65 anni</li> <li>• Stato funzionale severamente debilitato</li> <li>• Colonizzazione da microrganismi altamente resistenti o virulenti</li> <li>• Obesità (BMI &gt;30)</li> <li>• Ventilazione meccanica</li> </ul>	<p>Il rischio globale di morte dopo il trapianto incrementa del 37% nei pazienti con eta' &gt; 60 anni al momento del trapianto.</p> <p>Nei pazienti di eta' &gt; 70 anni la sopravvivenza ad un anno dal trapianto e' limitata al 58%.</p>

Tabella 19. Controindicazioni assolute e relative al trapianto polmonare (147).

**Timing:** l'aspetto piu' delicato dell'inserimento nella lista trapianto di un paziente con patologia respiratoria terminale, è rappresentato dalla scelta del timing ottimale, che si fonda su un accurato studio prognostico del singolo paziente. Il paziente con IPF ha una sopravvivenza mediana dalla diagnosi compresa tra 2.5 e 3.5 anni, ma il decorso clinico nel singolo paziente appare imprevedibile. Pertanto, le linee guida internazionali suggeriscono un riferimento precoce del paziente al centro trapianti e un inserimento in lista in presenza di diagnosi istologica o radiologica di IPF e di una delle seguenti condizioni:

- DLco < 39% del predetto
- Decremento della FVC >10% negli ultimi 6 mesi di follow up
- SatO2 nadir < 88% al test del cammino dei 6 minuti
- Presenza di honeycombing alla HRCT

**Procedura:** la scelta della procedura è di competenza del centro trapianti. Ci sono due possibili modalità per i pazienti affetti da IPF ovvero il trapianto polmonare singolo o doppio (bilaterale). Si suggerisce un possibile vantaggio per il trapianto polmonare bilaterale in pazienti IPF selezionati, peraltro il ricorso alla procedura doppia è in crescente aumento. La gravità della malattia, l'età del ricevente, la presenza di comorbidità, lo stato nutrizionale, la presenza di ipertensione polmonare e l'esperienza del singolo centro trapianti, sono tutti aspetti che rientrano nella decisione. Inoltre la presenza di tosse insistente e di produzione di espettorato, dovrebbero indirizzare verso un trapianto bi-polmonare. Il tempo di attesa in lista di trapianto è maggiore per il trapianto bi-polmonare e anche questo aspetto dovrebbe essere considerato soprattutto per pazienti con malattia rapidamente progressiva. Il trapianto polmonare bilaterale sembra conferire a breve termine (entro l'anno) uno svantaggio di sopravvivenza, prevalentemente legato a un incremento di incidenza di disfunzione primaria del graft, mentre nel lungo termine conferisce un beneficio per una minore mortalità causata da rigetto cronico (148).

**Bridge al trapianto:** i pazienti in lista di attesa, che falliscono la risposta ad ogni terapia medica e progrediscono verso una insufficienza respiratoria grave o verso uno scompenso cardiaco destro, possono

necessitare di un supporto extracorporeo (ECMO, Extra corporeal Membrane Oxygenation veno- venoso o veno-arterioso) o di ventilazione invasiva. La ventilazione meccanica è stata associata ad un significativo aumento di rischio di mortalità post trapianto (149). Al contrario, i dati concernenti la sopravvivenza a breve e lungo termine dei pazienti sottoposti a bridge con ECMO sono piu' incoraggianti, anche se preliminari.

**Risultati del trapianto:** la sopravvivenza dopo trapianto è ostacolata dallo sviluppo di disfunzione primaria del polmone trapiantato come conseguenza di danno da ischemia del graft. L'immunosoppressione cronica mette i pazienti a rischio per lo sviluppo di comorbidità, come ipertensione arteriosa, diabete metasteroideo, malattia renale cronica, neoplasie, infezioni.

La stima mediana di sopravvivenza per tutti i trapiantati è di 5.3 anni con sopravvivenza del 30% a 10 anni. la sopravvivenza per i pazienti con IPF trapiantati è in linea con questi dati.

#### *1.1.14.2.4 Ossigenoterapia*

In modo sorprendente, non vi sono studi che forniscano dati sull'uso dell'ossigenoterapia a lungo termine (OTLT) in pazienti con IPF. Un unico studio retrospettivo ha confrontato la sopravvivenza in una coorte di pazienti con IPF in cui il 27% utilizzava ossigeno, non evidenziando all'analisi multivariata un beneficio dall'utilizzo dell'O<sub>2</sub> terapia in termini di sopravvivenza (150). Si tratta però di uno studio retrospettivo, con tutti i limiti che può avere uno studio di questo tipo. Vi sono limitate evidenze che l'utilizzo di ossigeno migliori la capacità di esercizio in soggetti con ipossiemia a riposo. Le ultime linee guida sull'IPF riportano una raccomandazione forte, per quanto basata su scarse evidenze scientifiche, sull'utilizzo dell'O<sub>2</sub> terapia nei pazienti con ipossiemia clinicamente rilevante a riposo. L'ossigenoterapia dovrebbe essere considerata quando la PaO<sub>2</sub> a riposo, in almeno due differenti misurazioni, è  $\leq 55$  mmHg o la saturazione dell'ossigeno è  $\leq 88\%$ . Non è ancora ben chiaro se l'OTLT migliori la sopravvivenza nei soggetti che sviluppano ipossiemia solo durante lo sforzo. Poiché la dispnea da sforzo rappresenta il principale sintomo del paziente con IPF è prudente prescrivere ossigenoterapia deambulatoria nei pazienti con grave dispnea da sforzo dopo titolazione con test del cammino (151).

#### *1.1.14.2.5 Cure palliative*

Per cure palliative si intende "un approccio che migliori la qualità di vita del paziente e dei famigliari di fronte ai problemi che riguardano la fase terminale di malattie gravi, attraverso la prevenzione e il sollievo del dolore e di altri problemi fisici, psico-sociali e spirituali, preservando la dignità della persona (152). Le cure palliative vengono menzionate solo brevemente nelle linee guida sull'IPF e il loro potenziale ruolo nel trattamento dei pazienti non è ancora ben descritto. Sicuramente il ruolo delle cure palliative è ben noto e riconosciuto nei pazienti affetti da neoplasie. Nelle patologie respiratorie croniche e progressive, come l'IPF, il problema delle cure palliative non è ancora stato compiutamente affrontato. Questo succede nonostante la prognosi dell'IPF sia spesso paragonata a quella di molte patologie neoplastiche: la sopravvivenza media dal momento della diagnosi è di 3-5 anni, anche peggiore della sopravvivenza di

molte neoplasie. Ad oggi manca una letteratura accettabile sulle cure palliative nei pazienti affetti da IPF. Nella pratica clinica esistono differenze tra i diversi paesi in funzione delle diverse influenze culturali e dei diversi sistemi di assistenza sanitaria. Molte sono le ragioni che determinano un ritardo nella partecipazione a programmi di cure palliative tra cui il disagio del medico, dei caregivers e dei familiari nell'affrontare argomenti che riguardano il fine vita e la convinzione che questo possa ridurre la speranza in un recupero da parte del paziente. I pazienti con IPF oltre alla dispnea, alla tosse e all'astenia sperimentano anche sintomi di stress psicologico come ansia e depressione. La presenza di sintomi depressivi in questi pazienti peggiora la qualità di vita. Inoltre la depressione è un fattore di rischio per una scarsa aderenza al trattamento nelle patologie croniche. De Vries et al, in uno studio che coinvolgeva 34 pazienti, hanno osservato che il 24% di questi era affetto da depressione e che la presenza di dispnea correlava con la presenza di sintomi depressivi. È stata inoltre osservata una forte associazione tra depressione e dispnea, dolore, qualità del sonno e FVC (153).

In un piccolo studio condotto da Holland e collaboratori, 18 pazienti affetti da PID (9 con IPF) hanno partecipato ad una intervista riguardante la loro vita con una patologia interstiziale. La maggior parte dei soggetti intervistati era consapevole del fatto che la loro patologia era progressiva e potenzialmente mortale. Quasi tutti avevano cercato informazioni su Internet e la maggior parte dei partecipanti era interessato a ricevere informazioni sulla pianificazione del fine vita. Non è stata osservata alcuna associazione con lo stadio della malattia. Gli autori concludono che i cicli di riabilitazione possono rappresentare una opportunità unica per informare i pazienti e discutere della prognosi della malattia e degli scenari di fine vita (145).

Sono state osservate una riduzione dell'ansia e della depressione in seguito alla partecipazione a cicli di riabilitazione anche in assenza di un approccio psicoterapeutico specifico.

In conclusione, vi sono pochi dati sulle cure palliative nell'IPF e questo riflette l'assenza di consuetudine nella pratica clinica comune a considerare le cure palliative come parte integrante dello standard di cura dei pazienti con questa patologia.

I dati disponibili mostrano che i pazienti cercano risposte in modo autonomo e indipendente ed in modo specifico ricercano informazioni sulla progressione della malattia e sul fine vita. È importante che i medici che si occupano di IPF imparino ad affrontare questi argomenti già al momento della diagnosi di malattia. Nell'ambito delle cure di supporto il paziente diviene consapevole del fatto che il medico che lo ha in cura è ugualmente interessato ed impegnato a migliorare i suoi sintomi, a discutere della sua funzione respiratoria e ad affrontare il suo disagio psicologico. In questo ambito si potrà discutere l'utilizzo di farmaci, come la morfina, nel caso in cui la dispnea diventi grave e/o intollerabile.

#### *1.1.14.3 Scenari futuri di terapia*

Pirfenidone e nintedanib sono stati i primi agenti che hanno dimostrato di rallentare il progressivo declino funzionale nei pazienti con IPF. Terapie basate sugli anticorpi monoclonali con un preciso target molecolare e altri farmaci sono state e sono in via di investigazione negli ultimi anni, con lo scopo di ottenere un

trattamento alternativo o complementare nel trattamento della IPF.

**Pamrevlumab:** il fattore di crescita per il tessuto connettivo (CTGF o CCN2) è normalmente espresso a bassi livelli negli individui sani. Quando espresso in eccesso porta ad upregolazione del TGF beta, deposito di matrice extracellulare (ECM) e inibizione della degradazione della stessa, a causa di una riduzione dell'azione delle metalloproteasi. Elevati livelli di CTGF sono stati riscontrati nel BAL dei pazienti affetti da IPF. Lo studio PRAISE ha dimostrato come l'antagonista di CTGF, pamrevlumab, ha avuto un effetto significativo nella riduzione del declino funzionale polmonare in 160 pazienti. Si attendono i risultati dei trial di fase III (154).

**PBI-4050:** PBI-4050 è un analogo di un acido grasso a media catena che mostra affinità verso i recettori delle proteine G e inibisce diversi pathways coinvolti nella fibrosi polmonare. Inibisce la transizione epitelial-mesenchimale, la produzione di specie reattive dell'ossigeno, il reclutamento, la migrazione, proliferazione e differenziazione di fibroblasti/fibroci. Un trial di fase II con 40 pazienti affetti da IPF trattati con PBI-4050 da solo o in combinazione con un anti fibrotico classico non ha mostrato nessun problema di sicurezza. Tuttavia, mentre c'era una stabilità o un rallentamento del declino dell'FVC dopo 12 settimane di trattamento con solo PBI-4050 o in combinazione con nintedanib, si è osservato un declino statisticamente significativo della FVC in caso di uso combinato di PBI-4050 con Pirfenidone, probabilmente per una interazione farmacocinetica (155). Sono attualmente programmati studi addizionali su PBI-4050 da solo o con nintedanib.

**PRM-151 (analogo della pentraxina 2):** la pentraxina 2 (PTX 2) anche conosciuta come siero amiloide P, è una proteina circolante che lega i monociti e inibisce la differenziazione di questi in fibrociti, la produzione di TGF beta da parte dei macrofagi, promuovendo la guarigione epiteliale e la risoluzione della fibrosi.

Bassi livelli di PTX 2 sono stati osservati nei pazienti con IPF e un analogo ricombinante umano della PTX2 (PRM 151) nei pazienti con IPF ha mostrato una riduzione statisticamente significativa del declino della funzione polmonare e una stabilità del 6MWT nelle 24 settimane di trattamento comparate con il gruppo placebo. Si attendono i risultati dei trial di fase III (156).

Diversi sono i trials ongoing. Attualmente si sta esplorando il possibile uso degli antagonisti dei Leucotrieni, degli inibitori delle protein Kinasi, degli anticorpi anti integrina e degli inibitori del pathway PI3K/AKT.

## **1.2 Profili di efficacia e sicurezza dei farmaci antifibrotici: analisi della letteratura**

Il trattamento attuale della Fibrosi Polmonare Idiopatica si avvale di una categoria di farmaci che ha rivoluzionato la storia, la gestione e la sopravvivenza di questa patologia: gli antifibrotici. I farmaci disponibili, facenti parte di questa categoria, sono il pirfenidone e il nintedanib. Sebbene questi abbiano meccanismi d'azione diversi, espliciti meglio nel primo capitolo di questo lavoro, condividono una potente attività anti fibrotica e anti infiammatoria. Prima della commercializzazione degli stessi, il trattamento della IPF si avvaleva soprattutto degli steroidi e degli immunosoppressori, la cui efficacia

clinica non è mai stata confermata.

Lo scopo di questo capitolo è di analizzare in maniera esaustiva e chiara i dati presenti nella letteratura scientifica in merito ai profili di efficacia e sicurezza di pirfenidone e nintedanib.

## 1.2.1 Pirfenidone

### 1.2.1.1 Efficacia

L'efficacia clinica del pirfenidone è stata studiata in quattro studi di fase 3 controllati con placebo, in doppio cieco, randomizzati, multicentro condotti su pazienti affetti da IPF. Tre degli studi (PIPF-004, PIPF 006, PIPF-016) erano multinazionali, uno (SP3) è stato condotto in Giappone.

Gli studi PIPF-004 (o CAPACITY 004) e PIPF 006 (o CAPACITY 006) confrontavano il trattamento pirfenidone 2403 mg/die vs placebo, tre volte al giorno per 72 settimane. Entrambi hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa del declino della capacità vitale forzata (FVC) a 72 settimane nei pazienti trattati con pirfenidone rispetto a quelli inclusi nel gruppo placebo. Nello studio CAPACITY-004, alla settimana 72, si osservava un declino del valore basale della FVC percentuale predetta pari a  $\geq$  al 10% (una soglia che indica il rischio di mortalità in IPF) nel 20% dei pazienti che ricevevano pirfenidone a confronto con il 34% nei pazienti che ricevevano placebo (Tabella 15) (134).

<b>Tabella 15 Valutazione categorica della variazione della FVC percentuale predetta dal valore basale alla settimana 72 nello studio CAPACITY-004 (134)</b>		
	<b>Pirfenidone 2403 mg/die (N=174)</b>	<b>Placebo (N=174)</b>
Declino $\geq$ 10% o morte o trapianto polmonare	35 (20%)	60 (34%)
Declino inferiore al 10%	97 (56%)	90 (52%)
Nessun declino (variazione FVC > 0%)	42 (24%)	24 (14%)

Nello studio CAPACITY 006, alla settimana 72, si osservava un declino del valore basale della FVC pari a  $\geq$  10% nel 23% dei pazienti che ricevevano pirfenidone e del 27% nei pazienti che ricevevano placebo (Tabella 16). Quindi il trattamento con pirfenidone non riduceva, in questo studio, il declino della FVC percentuale predetta dal valore basale alla settimana 72 a confronto con placebo. Tuttavia il trattamento con pirfenidone riduceva il declino della FVC percentuale predetta dal valore basale alle settimane 24 ( $p < 0.001$ ), 36 ( $p=0.011$ ) e 48 ( $p=0.005$ ).

<b>Tabella 16 Valutazione categorica della variazione della FVC percentuale predetta dal valore basale alla settimana 72 nello studio CAPACITY-006 (134)</b>		
	<b>Pirfenidone 2403 mg/die (N=171)</b>	<b>Placebo (N=173)</b>
Declino $\geq$ 10% o morte o trapianto polmonare	39 (23%)	46 (27%)

Declino inferiore al 10%	88 (52%)	89 (51%)
Nessun declino (variazione FVC > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

Lo studio PIPF-016 (ASCEND) ha confrontato il trattamento con pirfenidone 2403 mg/die rispetto al placebo. I risultati positivi ottenuti hanno confermato quelli degli antecedenti studi di fase III. Lo studio è stato condotto su 555 pazienti trattati per 52 settimane con pirfenidone/placebo, randomizzati 1/1. Alla settimana 52 è stato osservato un declino del valore basale della FVC percentuale predetta  $\geq 10\%$  o morte nel 17% dei pazienti trattati con pirfenidone, rispetto al 32% dei pazienti che ricevevano placebo (Tabella 17) (157).

<b>Tabella 17 Valutazione categorica della variazione della FVC percentuale predetta dal valore basale alla settimana 52 nello studio ASCEND (157)</b>		
	<b>Pirfenidone 2403 mg/die (N=278)</b>	<b>Placebo (N=277)</b>
Declino $\geq 10\%$ o morte o trapianto polmonare	46 (17%)	88 (32%)
Declino inferiore al 10%	169 (61%)	162 (58%)
Nessun declino (variazione FVC > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

In una analisi cumulativa prespecificata dei tre studi di fase III (CAPACITY-004, CAPACITY-006 e ASCEND) al mese 12, la mortalità per tutte le cause era significativamente inferiore nel gruppo che assumeva 2403 mg/die di pirfenidone (il 3,5%, 22 pazienti su 632) rispetto al gruppo placebo (il 6,7%, 42 pazienti su 624), con il risultato di una riduzione del 48% del rischio di mortalità per tutte le cause entro i primi 12 mesi (HR 0,52 [95% IC, 0.31-0,87]),  $p=0,0107$ , test log-rank).

Lo studio SP3 condotto su pazienti giapponesi confrontava una dose di 1800 mg/giorni di pirfenidone con placebo (N=110 e N=109 rispettivamente). Il trattamento con pirfenidone riduceva significativamente il declino medio della capacità vitale alla settimana 52 (endpoint primario) a confronto con placebo ( $-0,09 \pm 0,02$  l contro il  $-0,16 \pm 0,02$  l, rispettivamente,  $p=0,042$ ) (158).

### *1.2.1.2 Sicurezza e tollerabilità*

Le reazioni avverse riferite più frequentemente durante l'esperienza degli studi clinici con pirfenidone a una dose di 2403 mg/giorno sono nausea, eruzione cutanea, diarrea, affaticamento, dispepsia, anoressia, cefalea, reazione di fotosensibilità.

La tabella 18 riassume le frequenze delle reazioni avverse al medicinale elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC). Le categorie di frequenza sono così definite: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni sono presentate in ordine decrescente di gravità.

<b>Tabella 18 Reazioni avverse in base alla SOC (134) (157)</b>	
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Comune	Infezione del tratto respiratorio superiore, infezione del tratto urinario
<b>Patologie del sangue e del sistema linfatico</b>	
Raro	Agranulocitosi
<b>Patologie del sistema immunitario</b>	
Non comune	Angioedema
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto comune	Anoressia
Comune	Diminuzione di peso, diminuzione di appetito
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune	Insonnia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Cefalea
Comune	Capogiri, sonnolenza, disgeusia, letargia
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Vampate
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	Dispnea, tosse, tosse produttiva
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	Dispepsia, nausea, diarrea
Comune	Malattia da reflusso gastroesofageo, vomito, distensione addominale, disagio addominale, dolore addominale, dolore all'addome superiore, fastidio allo stomaco, gastrite, stipsi, flatulenza
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune	Aumento delle ALT, aumento delle AST, aumento delle gamma glutamil transferasi
Raro	Aumento dei livelli sierici di bilirubina totale in concomitanza con innalzamento di AST e ALT
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto comune	Reazione di fotosensibilità, eruzione cutanea
Comune	Prurito, eritema, pelle secca,, eruzione eritematosa, eruzione maculare, eruzione pruritica
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	Mialgia, artralgia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune	Affaticamento
Comune	Astenia, dolore al petto non cardiaco
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>	
Comune	Eritema solare

### *1.2.1.3 Prevenzione e management dei piu' comuni effetti collaterali pirfenidone-correlati*

Come già specificato, gli eventi avversi (AEs) gastrointestinali e cutanei sono i piu' comuni in corso di trattamento con pirfenidone. La nausea, il vomito e la diarrea, tipicamente si presentano all'inizio del trattamento e si riducono nei primi sei mesi, mentre le manifestazioni cutanee, come rash e fotosensibilità,

mostrano una maggiore variabilità in termini di tempistiche di presentazione.

Le strategie di prevenzione e di gestione degli AEs sono molteplici e vengono riassunte nella Tabella 19 (159).

La dose giornaliera raccomandata di pirfenidone è di tre capsule da 801 mg tre volte al giorno, assunte con il cibo, per un totale di 2403 mg/die. Il periodo di titolazione è di 14 giorni. Nello studio LOTUSS un periodo di titolazione di 4 settimane contro le 2 settimane classiche era associato con una migliore tollerabilità del farmaco (160). La titolazione lunga (slower titration schedule) potrebbe essere una valida alternativa nel ridurre il rischio di insorgenza di eventi avversi.

Gli AEs gastrointestinali possono essere prevenuti da una corretta educazione alimentare dei pazienti: questi dovrebbero prendere il farmaco dopo un pasto abbondante in modo tale da ridurre la velocità di assorbimento del pirfenidone e mitigare l'insorgenza di nausea, vomito o diarrea. Nella gestione di tali disturbi il farmaco potrebbe essere ridotto di dose, interrotto temporaneamente o definitivamente. Una strategia condivisa a seguito della interruzione temporanea del pirfenidone è quella della ripresa dello stesso a pieno dosaggio per lenta titolazione.

Molto frequenti sono anche le reazioni di fotosensibilità: è necessario che i pazienti riducano al minimo l'esposizione alla luce solare diretta (comprese lampade a raggi ultravioletti), usino quotidianamente una protezione adeguata SPF50 e indossino indumenti che proteggano dal sole. Possono rendersi necessari trattamenti topici con steroidi o sulfadiazina argentea, aggiustamenti di dose o interruzione temporanea del trattamento.

Casi di angioedema quali gonfiore del volto, delle labbra e/o della lingua che possono essere associati a difficoltà respiratorie o a respiro sibilante, sono stati riportati in concomitanza all'utilizzo di Esbriet nel corso della sorveglianza post marketing. Pertanto i pazienti che sviluppano segni o sintomi di angioedema devono immediatamente sospendere il trattamento.

Nei pazienti trattati con pirfenidone sono stati riferiti aumenti di ALT e AST > 3 x limite superiore alla norma (ULN). Raramente questi sono stati associati con un concomitante innalzamento dei livelli sierici della bilirubina totale. Gli esami della funzionalità epatica devono essere condotti prima dell'inizio del trattamento e poi ad intervalli mensili per i primi 6 mesi, in seguito ogni 3 mesi. Nel caso di un aumento significativo delle aminotransferasi epatiche (da > 3 a ≤ 5 x ULN), il medicinale deve essere ridotto o sospeso. Eventuali fattori confondenti devono essere analizzati attentamente. Una volta che gli esami della funzionalità epatica rientrano all'interno dei limiti normali, Esbriet può essere nuovamente incrementato fin a raggiungere la dose massima giornaliera, se tollerata. Il farmaco deve essere usato con cautela in pazienti in classe A o B Child-Pugh in quanto l'esposizione allo stesso risulta essere aumentata.

AEs pirfenidone-related	Prevenzione	Management
Generale	Programma di titolazione lenta	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riduzione della dose</li><li>• Interruzione del trattamento</li></ul>
Gastrointestinale	Assumere pirfenidone con un	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riduzione della dose o</li></ul>

	pasto abbondante, alla fine del pasto o durante lo stesso.	<p>interruzione con lenta titolazione per tornare alla dose piena</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Riduzione della dose mattutina se la nausea è presente ogni giorno</li> <li>• Inibitori di pompa.</li> </ul>
Cute	Protezione continua SP50. Non usare altri farmaci che possano determinare fototossicità'.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In caso di fototossicità' severa: trattamento con steroidi o sulfadiazina argintica</li> <li>• In caso di rash: riduzione della dose seguita da interruzione del trattamento se il rash persiste e lenta titolazione per tornare alla dose piena</li> <li>• In caso di reazione allergica: interruzione del trattamento</li> </ul>
Fegato	Valutare AST, ALT e bilirubina prima dell'inizio del trattamento, monitorarli a intervalli mensili per i primi 6 mesi e poi ogni 3 mesi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se AST e ALT aumentano (<math>&gt; 3</math> a <math>\leq 5</math> ULN limite superiore alla norma) senza sintomi o iperbilirubinemia: riduzione della dose o interruzione del trattamento fino a quando i valori non tornano normali</li> <li>• Se l'aumento di AST e ALT (<math>&gt; 3</math> x a <math>5 \leq</math> ULN) è accompagnato da iperbilirubinemia: interrompere il trattamento permanentemente</li> <li>• Se l'aumento di AST e ALT <math>&gt; 5</math>x ULN: interrompere il trattamento permanentemente</li> </ul>
Importanti considerazioni circa	Il pirfenidone è controindicato in pazienti che fanno uso	

l'interazione con altri farmaci	concomitante di Fluvoxamina, forte inibitore del CYP1A2 (che metabolizza circa il 70-80% del farmaco anti fibrotico). Esbriet deve essere usato con cautela in pazienti trattati con altri inibitori moderati di CYP1A2 come amiodarone o propafenone.
---------------------------------	--

Tabella 19. Riassunto della prevenzione e management degli eventi avversi pirfenidone-correlati (159)

## 1.2.2 Nintedanib

### 1.2.2.1 Efficacia

I dati di sicurezza, gli effetti indesiderati, i dati sull'efficacia clinica forniti di seguito sono basati su due studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo su 1.061 pazienti, che confrontavano il trattamento con nintedanib 150 mg due volte al giorno vs placebo per 52 settimane (INPULSIS 1 e INPULSIS 2). L'obiettivo primario di questi due studi era il tasso annuale di declino della capacità vitale forzata (125)

Il vantaggio in termini di declino annuale della FVC nei pazienti trattati rispetto al placebo è stato di 125,3 ml (95% CI 77,7 vs 172,8;  $p < 0,001$ ) e 93,7 ml (95% CI, 44, 8 vs 142,7;  $p < 0,002$ ) rispettivamente nello studio INPULSIS 1 e nello studio INPULSIS 2 (Tabella 20).

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Dati aggregati	
	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	204	309	219	329	423	638
Confronto verso placebo						
Differenza		125,3		93,7		109,9
IC 95%		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
Valore p		<0,0001		<0,0002		<0,0001

Tabella 20. Tasso annuale di declino della FVC (ml) negli studi INPULSIS 1, INPULSIS 2 e relativi ai dati aggregati (125).

In entrambi gli studi, la proporzione di CVF responder, definita come i pazienti con un declino assoluto della % di CVF prevista in misura non superiore al 5% (una soglia indicativa dell'aumento di mortalità nella IPF), era significativamente superiore nel gruppo nintedanib rispetto al gruppo placebo. In entrambi gli studi, il rischio di progressione era ridotto in modo statisticamente significativo per i pazienti trattati con nintedanib rispetto al placebo. Nell'analisi dei dati aggregati, l'HR era di 0.60, indicando una riduzione del 40% del rischio di progressione nei pazienti trattati con il farmaco rispetto a quelli con placebo. È stato

inoltre osservato un rischio della prima riacutizzazione acuta di IPF minore nei pazienti che ricevevano nintedanib rispetto al placebo.

L'efficacia del nintedanib, così come del pirfenidone, è stata provata nei pazienti con IPF da lieve a moderata da studi controllati, randomizzati, prospettici e multicentrici come anche da studi real-life. Tuttavia, molti meno dati sono disponibili sull'efficacia di queste nuove opzioni terapeutiche nei pazienti in stadi avanzati di malattia. È stato condotto uno studio multicentrico nazionale su 41 pazienti con IPF severa (i parametri di funzionalità che definiscono la patologia severa sono: capacità vitale forzata  $\leq 50\%$  e/o diffusione del monossido di carbonio (DLco)  $\leq 35\%$  del predetto) arruolati all'inizio del trattamento con nintedanib. Al sesto mese di follow up, si è valutato un declino della DLco (sia assoluta che % del predetto) significativo.

Nessun significativo beneficio è stato osservato negli altri parametri funzionali analizzati (161). Questi dati sono importanti perché sottolineano che uno dei due farmaci antifibrotici attualmente disponibili per il trattamento della IPF, potrebbe essere efficace anche negli stadi più avanzati di malattia. Il meccanismo di azione che porta alla variazione della DLco assoluta e % deve essere ancora ben esplorato, ma il trend da un positivo e importante segnale.

#### 1.2.2.2 Sicurezza e tollerabilità

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza associate all'uso di nintedanib includono diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, diminuzione dell'appetito, diminuzione del peso, aumento degli enzimi epatici.

La tabella 21 riassume le frequenze delle reazioni avverse al medicinale (ADR). Le categorie di frequenza sono così definite: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota ovvero la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili (125).

<b>Frequenza Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione del peso, appetito ridotto	Disidratazione	
Patologie cardiache			Infarto miocardico	
Patologie		Sanguinamento	Ipertensione	

vascolari				
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea, dolore addominale	Vomito	Pancreatite	
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici		Danno epatico indotto da farmaci, iperbilirubinemia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Prurito	
Patologie renali e urinarie				Insufficienza renale

Tabella 21. Riassunto delle ADR per ordine di frequenza (125).

Negli studi INPULSIS la diarrea era la reazione avversa gastrointestinale più frequente, riportata nel 62,4% dei pazienti trattati con nintedanib rispetto al 18,4% dei pazienti trattati con placebo. Nella maggior parte dei casi è stata intensità da lieve a moderata e si è verificata entro i primi 3 mesi di trattamento. La diarrea ha determinato la riduzione della dose nel 10,7% dei pazienti e l'interruzione del trattamento nel 4,4% degli stessi. Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati gravi casi di diarrea che hanno portato a disidratazione e disturbi elettrolitici. È necessario che il trattamento con una adeguata idratazione e con la somministrazione di medicinali antidiarroici (come loperamide) sia iniziato alla comparsa dei primi segni. Nei casi più gravi o refrattari al tale trattamento, è opportuno ridurre la dose o sospendere temporaneamente il farmaco.

Nausea e vomito sono state reazioni avverse gastrointestinali segnalate con frequenza. Nella maggior parte dei pazienti l'evento è stato di intensità da lieve a moderata tale da rendere necessaria o una terapia antiemetica o una riduzione della dose. La nausea ha portato all'interruzione del trattamento solo nel 2% dei pazienti mentre il vomito nello 0,8%.

L'aumento degli enzimi epatici è stato riportato nel 13,6% dei pazienti trattati. Nella maggior parte dei casi gli aumenti erano reversibili a seguito di riduzione o interruzione della dose e non erano associati a patologie epatiche clinicamente manifeste. Sono però stati osservati dei casi di danno epatico grave con esito fatale. Nella maggior parte dei casi, gli eventi epatici si sono verificati nei primi tre mesi di trattamento. Pertanto i livelli di transaminasi, bilirubina e enzimi epatici devono essere misurati prima del trattamento e durante il primo mese dello stesso. I pazienti devono poi essere monitorati a intervalli regolari nei successivi mesi di terapia.

Non sono stati segnalati casi di compromissione o insufficienza renale anche perché meno dell'1% di una dose di nintedanib è escreto attraverso i reni.

L'inibizione del recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR) può essere associata ad aumento del rischio di sanguinamento. La percentuale dei pazienti che hanno manifestato eventi avversi del genere, negli studi INPULSIS, era leggermente maggiore nel braccio di trattamento con Ofev (10,3%)

rispetto al braccio placebo (7,8%). L'evento emorragico piu' frequente è stato epistassi non grave. I pazienti con un rischio noto di sanguinamento, tra cui i pazienti con predisposizione ereditaria al sanguinamento o quelli in trattamento con una dose intera di anticoagulante, non sono stati inclusi negli studi.

Eventi tromboembolici arteriosi non sono stati segnalati frequentemente: nel 2,5% dei pazienti nel gruppo in trattamento con nintedanib e nello 0,7% dei pazienti nel braccio del placebo.

La somministrazione del farmaco può aumentare la pressione arteriosa sistemica che di conseguenza deve essere attentamente e periodicamente misurata.

Infine a causa del meccanismo d'azione di nintedanib, i pazienti possono presentare un maggior rischio di perforazione gastrointestinale. Deve essere pertanto posta particolare attenzione al trattamento dei pazienti con pregressi interventi di chirurgia addominale, con precedenti anamnestici di ulcera peptica o malattia diverticolare, o in trattamento con FANS o steroidi.

***Interazioni e associazioni con altri medicinali:*** il trattamento di nintedanib in concomitanza con pirfenidone è stato valutato nello studio INJOURNEY di fase IV, studio in aperto su nintedanib 150 mg due volte al giorno con aggiunta di pirfenidone (titolato a 801 mg tre volte al giorno) rispetto al solo nintedanib 150 mg due volte al giorno su 105 pazienti randomizzati per 12 settimane (162). Sulla base dei risultati non vi è alcuna evidenza di una interazione farmacocinetica rilevante farmaco-farmaco ma si sono rilevati soltanto eventi avversi piu' frequenti. Gli eventi piu' frequenti sono stati quelli gastrointestinali: diarrea, nausea e vomito sono stati segnalati in 20 pazienti contro 16, in 22 contro 6 e in 15 contro 6 pazienti, trattati rispettivamente con pirfenidone in aggiunta al nintedanib rispetto al solo nintedanib.

Nintedanib è un substrato della P-gp (glicoproteina P). La co somministrazione con ketoconazolo, un potente inibitore della P-gp, ha aumentato l'esposizione all'anti fibrotico di 1,61 volte per quanto riguarda l'AUC. I potenti induttori della P-gp come rifampicina, fenitoina e erba San Giovanni possono diminuire l'esposizione a nintedanib.

## **CAPITOLO 2.**

### **SCOPO DELLO STUDIO**

La Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) è definita come una forma specifica di polmonite interstiziale fibrosante ad eziologia sconosciuta, con andamento cronico e progressivo. Poiché non vi è una cura, risulta fondamentale attuare tutte le strategie disponibili farmacologiche e non, al fine di rallentare la progressione di malattia, migliorare la qualità di vita dei pazienti e aumentare la loro sopravvivenza.

La storia naturale della IPF ha subito una radicale modifica grazie al pirfenidone e al nintedanib.

La possibilità di identificare questi due principi attivi si è avuta grazie ad una comprensione più ampia dei meccanismi fisiopatologici alla base della patologia. Pirfenidone e nintedanib hanno target d'azione differenti ma condividono una potente attività anti fibrotica e anti infiammatoria.

Pirfenidone e nintedanib riducono in maniera significativa il declino funzionale polmonare e hanno un profilo di sicurezza accettabile.

I trials clinici di fase III, ASCEND, CAPACITY 004 e CAPACITY 006 hanno dimostrato per la prima volta che il pirfenidone riduce la progressione di IPF e apporta benefici a lungo termine (157) (134). Analoghi dati provengono dagli studi INPULSIS e TOMORROW per quanto concerne il nintedanib (125) (163).

Con il nostro studio abbiamo voluto valutare l'efficacia e la sicurezza real life dei farmaci antifibrotici in una popolazione di 100 pazienti affetti da IPF e riferiti alla nostra "SOD di Pneumologia".

## **CAPITOLO 3.**

### **MATERIALI E METODI**

#### **3.1 Disegno dello studio**

Lo studio è osservazionale retrospettivo e monocentrico.

#### **3.2 Selezione dei pazienti**

Sono stati selezionati i pazienti che dal gennaio 2015 all'aprile 2019, afferendo presso l'ambulatorio Pneumopatie Infiltrative Diffuse della nostra SOD di Pneumologia, ricevevano diagnosi di Fibrosi Polmonare Idiopatica e susseguente trattamento con un farmaco anti fibrotico (pirfenidone o nintedanib).

##### ***Criteria di inclusione***

1. Paziente con diagnosi certa di Fibrosi Polmonare Idiopatica (ottenuta mediante metodiche radiologiche e/o istologiche);
2. Paziente in trattamento con pirfenidone o nintedanib;
3. Paziente di cui fosse possibile ottenere un follow up funzionale (baseline, 6 mesi, 12 mesi).

##### ***Criteria di esclusione***

1. Paziente senza diagnosi di certezza di Fibrosi Polmonare Idiopatica;
2. Paziente non in trattamento con pirfenidone o nintedanib;
3. Paziente di cui non fosse disponibile un follow up funzionale (baseline, 6 mesi, 12 mesi).

#### **3.3 Procedure**

È stata effettuata una revisione delle cartelle cliniche relative agli accessi dei pazienti nel periodo dal gennaio 2015 all'aprile 2019, presso l'ambulatorio delle Pneumopatie Infiltrative Diffuse della nostra SOD di Pneumologia; si è creato quindi un database nel quale sono stati inseriti i seguenti parametri:

- ***Informazioni anagrafiche:***
  - Codice alfanumerico
  - Sesso
  - Eta' alla diagnosi di IPF
  - Status vitale (0: deceduto, 1: in vita, X: dato non disponibile)
  - Data del decesso
  - Causa del decesso (0: non nota, 1: riacutizzazione di malattia, 2: progressione di malattia, 3: carcinoma polmonare, 4: embolia polmonare, 5: patologia cardiovascolare)

- **Dati anamnestici:**
  - Status tabagico (0: mai fumatore, 1: attuale fumatore, 2: ex-fumatore)
  - Esposizione significative (0: no, 1: sì)
  - Tipologia di esposizione (0: non nota, 1: professionale, 2: ambientale-domestica)
  - Antigene (0: nessun antigene, 1: antigeni organici, 2: asbesto, 3: silicio, 4: metalli, 5: polveri di legno, 6: antigeni inorganici, 7: pellame)
  - Sintomi di esordio della patologia
  - Familiarità (0: no, 1: sì)
  - Sierologia (0: negativa, 1: positiva)
- **Esame obiettivo toracico:** (0: negativo, 1: crepiti velcro like, 2: ronchi)
- **Prove funzionali respiratorie (PFR):**
  - FVC % al tempo 0,6,12 mesi
  - DLCO (ml/min\* mmHg) al tempo 0,6,12 mesi

Queste prove sono state effettuate nell'ambulatorio di Fisiopatologia Respiratoria della nostra SOD e hanno previsto la spirometria per la misurazione dei volumi polmonari dinamici e il test della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio. La prima prova funzionale a ridosso della diagnosi di Fibrosi Polmonare Idiopatica è stata presa in considerazione come nostro tempo zero (baseline).
- **Informazioni relative al trattamento:**
  - Anti fibrotico iniziale (1: pirfenidone, 2: nintedanib)
  - Terapia prima di quella anti fibrotica (0: nessuna, 1: steroide)
  - Data di inizio della terapia anti fibrotica
  - Steroide in associazione alla terapia anti fibrotica (0: no, 1: sì)
- **Informazioni relative agli effetti collaterali del trattamento anti fibrotico:**
  - Effetti collaterali gastrointestinali
    - ✓ Diarrea/feci poco formate (0: no, 1: sì)
    - ✓ Tossicità epatica (0: no, 1: sì)
    - ✓ Inappetenza (0: no, 1: sì)
    - ✓ Nausea (0: no, 1: sì)
    - ✓ Calo ponderale (0: no, 1: sì)
  - Tossicità cutanea
    - ✓ Rash (0: no, 1: sì)
    - ✓ Fototossicità (0: no, 1: sì)
  - Fenomeni emorragici (0: no, 1: sì)
  - Altro (presumibilmente non correlato e da specificare)
- **Informazioni relative alla gestione degli effetti collaterali del trattamento anti fibrotico:**
  - Modifica dosaggio (0:no, 1: temporanea, 2: definitiva)

- Causa modifica dosaggio (0:no, 1: intolleranza gastrointestinale, 2: tossicità cutanea, 3: fenomeni emorragici, 4: altro)
- Sospensione temporanea (0:no, 1: intolleranza gastrointestinale, 2: tossicità cutanea, 3: fenomeni emorragici, 4: altro)
- Sospensione definitiva (0: no, 1: sì)
- Loperamide (0: no, 1: sì)
- Fermenti lattici (0: no, 1: sì)
- Dieta (0: no, 1: sì)
- Perido natural forte (0: no, 1: sì)
- Steroide topico (0: no, 1: sì)
- Anti acidi (0: no, 1: sì)
- Shift
  - ✓ Tipo shift (0: nessuno shift, 1: da pirfenidone a nintedanib, 2: da nintedanib a pirfenidone, 3: da steroide a anti fibrotico, 4: da anti fibrotico a steroide)
  - ✓ Data shift
  - ✓ Eta' allo shift
  - ✓ Mesi pre shift

Queste stesse informazioni relative agli effetti collaterali del trattamento e alla loro gestione sono state riportate anche per quei pazienti che hanno fatto shift da un farmaco anti fibrotico all'altro.

Una volta costituito il database sono stati eliminati dal campione iniziale (168 soggetti), i pazienti che non rispettavano i criteri di eleggibilità, in particolare:

- 24 soggetti che, pur avendo ricevuto diagnosi di IPF, non hanno fatto mai uso dei farmaci antifibrotici
  - 8 soggetti superavano i limiti di eta' per la prescrivibilita'
  - 5 soggetti rifiutavano la terapia
  - 4 soggetti non avevano i criteri funzionali opportuni per la prescrivibilita'
  - 3 soggetti erano in terapia anti coagulante orale e ad alto rischio emorragico
  - 2 soggetti presentavano una forma di IPF a scarsa evolutivita' per cui sono stati sottoposti al solo follow up clinico-funzionale
  - 1 soggetto presentava grave epatopatia HBV correlata (criterio di esclusione alla prescrizione del farmaco)
  - 1 soggetto presentava una forma di IPF a rapida progressività
- 43 soggetti riferiti ad altri centri e/o di cui non è disponibile il follow up funzionale
- 1 soggetto con iniziale diagnosi di IPF presso altro centro, poi rivalutata come polmonite da ipersensibilità

## CAPITOLO 4.

### RISULTATI

#### 4.1 Caratteristiche del campione

La popolazione campionaria totale (n=100) è stata suddivisa in due sottogruppi, sulla base della scelta iniziale del farmaco anti fibrotico (pirfenidone o nintedanib).

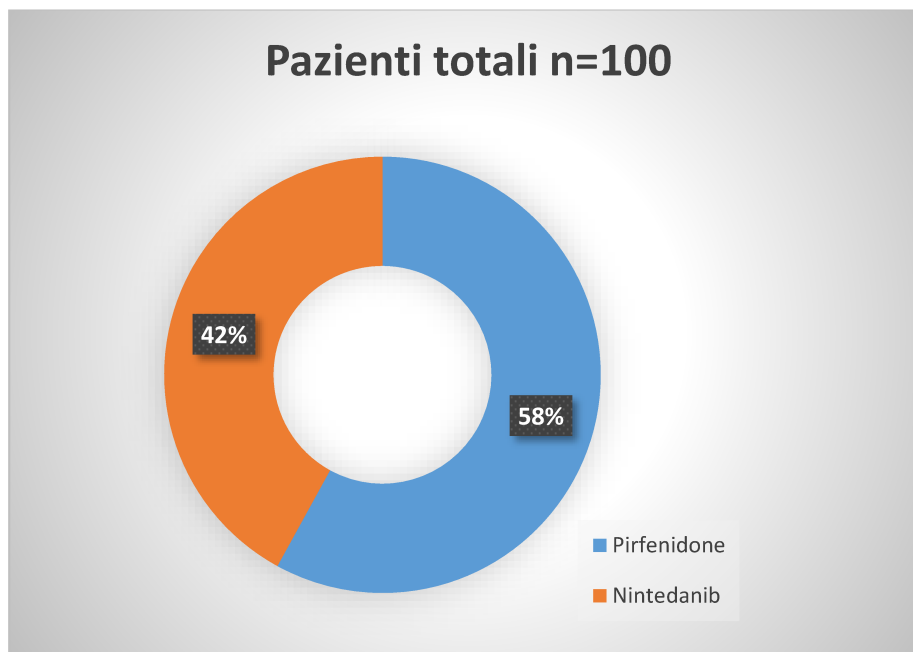


Figura 9. Suddivisione della popolazione campionaria totale.

Le caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione campionaria totale sono riportate nella tabella 22, mentre le caratteristiche cliniche e demografiche del sottogruppo in trattamento con pirfenidone e di quello in trattamento con nintedanib sono riportate rispettivamente nella tabella 23 e nella tabella 24.

Sul totale, i maschi sono in numero di 75 (75 %) e le femmine in numero di 25 (35 %). Il sottogruppo in trattamento con pirfenidone è composto da 58 su 100 pazienti (58%) di cui 40 maschi (68.97%) e 18 femmine (31.03%). Il sottogruppo in trattamento con nintedanib è composto da 42 su 100 pazienti (42%) di cui 35 maschi (83.33%) e 7 femmine (16.67%).

L'età media alla diagnosi è risultata di  $70.35 \pm 7.18$  anni (range 46-84 anni) nel campione totale, di  $70.26 \pm 6.85$  anni (range 46-81anni) nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone e di  $70.48 \pm 7.70$  anni (range 47-84 anni) nel sottogruppo in trattamento con nintedanib.

In questo caso la popolazione campionaria totale è stata di 99 pazienti poiché di un soggetto in trattamento con pirfenidone non era noto il dato clinico.

Una storia di abitudine tabagica, pregressa o in atto, si ha in 58 pazienti su 100 (58%) nel campione totale, in 35 pazienti su 58 (60.34%) nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone e in 23 pazienti su 42 (54.76%) nel sottogruppo in trattamento con nintedanib.

Una storia di esposizione domestica, occupazionale e/o ambientale certa si riscontra in 20 su 100 pazienti (20%), in 17 su 58 pazienti (29.31 %) nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone e in 3 su 42 pazienti (7.14%) nel sottogruppo in trattamento con nintedanib.

Una esposizione domestica, occupazione e/o ambientale dubbia si riscontra in 11 su 100 pazienti (11%), in 9 su 58 pazienti (15.51%) nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone e in 2 su 42 pazienti (4.77%) nel sottogruppo in trattamento con nintedanib. Gli inalanti (o le sorgenti antigeniche) maggiormente riportate sono i volatili, l'asbesto, le colle e le muffe.

I sintomi all'esordio nella popolazione campionaria totale sono stati: solo dispnea (80 su 100, 80%), solo tosse stizzosa (3 su 100, 3%), dispnea e tosse stizzosa (15 su 100, 15%), dispnea e tosse con espettorazione (1 su 100, 1%), dispnea e astenia (1 su 100, 1%).

I sintomi all'esordio nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone sono stati: solo dispnea (45 su 58, 77.59%), solo tosse stizzosa (3 su 58, 5.18%), dispnea e tosse stizzosa (9 su 58, 15.51%), dispnea e tosse con espettorazione (1 su 58, 1.72%), dispnea e astenia (0 su 58, 0 %).

I sintomi all'esordio nel sottogruppo in trattamento con nintedanib sono stati: solo dispnea (35 su 42, 83.33%), solo tosse stizzosa (0 su 42, 0%), dispnea e tosse stizzosa (6 su 42, 14.29%), dispnea e tosse con espettorazione (0 su 42, 0%), dispnea e astenia (1 su 42, 2.38%).

Una familiarità certa per IPF è presente in 4 su 100 pazienti (4%), in 4 pazienti su 58 (6.89%) nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone e in 0 pazienti su 42 (0%) nel sottogruppo in trattamento con nintedanib.

Una familiarità dubbia per IPF è presente in 6 su 100 pazienti (6%), in 5 su 58 pazienti (8.62%) nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone e in 1 su 42 pazienti (2.38%) in trattamento con nintedanib.

L'esame obiettivo toracico, nella popolazione campionaria totale, è risultato negativo in 58 pazienti su 100 (58%). In 41 pazienti su 100 (40%) sono stati auscultati dei crepitii inspiratori "velcro like", in 1 paziente su 100 (1%) sono stati repertati ronchi.

L'esame obiettivo toracico, nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone, è risultato negativo in 28 pazienti su 58 (48.28%). In 30 pazienti su 58 (51.72%) sono stati auscultati dei crepitii inspiratori "velcro like".

L'esame obiettivo toracico, nel sottogruppo in trattamento con nintedanib, è risultato negativo in 30 pazienti su 42 (71.43%). In 11 pazienti su 42 (26.19%) sono stati auscultati dei crepitii inspiratori "velcro like", mentre in 1 paziente su 42 (2.38%) sono stati repertati ronchi.

La sierologia autoimmunitaria è risultata positiva in 3 casi sul totale (3%), di cui 2 casi nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone (3.44 %) e 1 caso nel sottogruppo in trattamento con nintedanib (2.39%), negativa o non eseguita negli altri casi.

<b>Caratteristica</b>	<b>Pazienti (n=100, 100%)</b>
Sesso	
-Maschile	75 (75%)
-Femminile	25 (25%)
Età media alla diagnosi (range)	70.35 ± 7.18 (46-84 )
Fumatore/ex fumatore	58 (58%)
Esposizione ambientale, domestica e occupazionale certa	20 (20%)
Esposizione ambientale, domestica e occupazionale dubbia	11 (11%)
Sintomi all'esordio	
-Solo dispnea	80 (80%)
-Solo tosse stizzosa	3 (3%)
-Dispnea e tosse stizzosa	15 (15%)
-Dispnea e tosse con espettorazione	1 (1%)
-Dispnea e astenia	1 (1%)
Familiarità per IPF	
-assente	90 (90%)
-certa	4 (4%)
-dubbia	6 (6%)
Esame obiettivo toracico	
-Negativo	58 (58%)
-Crepitii	41 (41%)
-Ronchi	1 (1%)
Sierologia autoimmunitaria	
-Positiva	3 (3%)
-Negativa o non fatta	97 (97%)

Tabella 22. Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione campionaria totale.

<b>Caratteristica</b>	<b>Pazienti (n=58, 58%)</b>
Sesso	
-Maschile	40 (68.97%)
-Femminile	18 (31.03%)
Età media alla diagnosi (range)	70.26 ± 6.85 (46-81)
Fumatore/ex fumatore	35 (60.34%)
Esposizione ambientale, domestica e occupazionale certa	17 (29.31%)
Esposizione ambientale, domestica e occupazionale dubbia	9 (15.51%)

Sintomi all'esordio	
-Solo dispnea	45 (77.59%)
-Solo tosse stizzosa	3 (5.18%)
-Dispnea e tosse stizzosa	9 (15.51%)
-Dispnea e tosse con espettorazione	1 (1.72%)
-Dispnea e astenia	0 (0%)
Familiarità per IPF	
-Assente	49 (84.48%)
-Certa	4 (6.90%)
-Dubbia	5 (8.62%)
Esame obiettivo toracico	
-Negativo	28 (48.28%)
-Crepitii	30 (51.72%)
-Ronchi	0 (0%)
Sierologia autoimmunitaria	
-Positiva	2 (3.45%)
-Negativa o non fatta	56 (96.55%)

Tabella 23. Caratteristiche cliniche e demografiche del sottogruppo di pazienti in trattamento con pirfenidone.

<b>Caratteristica</b>	<b>Pazienti (n=42, 42%)</b>
Sesso	
-Maschile	35 (83.33%)
-Femminile	7 (16.67%)
Età media alla diagnosi (range)	70.48 ± 7.70 (47-84)
Fumatore/ex fumatore	23 (54.76%)
Esposizione ambientale, domestica e occupazionale certa	3 (7.14%)
Esposizione ambientale, domestica e occupazionale dubbia	2 (4.77%)
Sintomi all'esordio	
-Solo dispnea	35 (83.33%)
-Solo tosse stizzosa	0 (0%)
-Dispnea e tosse stizzosa	6 (14.29%)
-Dispnea e tosse con espettorazione	0 (0%)
-Dispnea e astenia	1 (2.38%)
Familiarità per IPF	
-Assente	41 (97.62%)
-Certa	0 (0%)
-Dubbia	1 (2.38%)
Esame obiettivo toracico	
-Negativo	30 (71.43%)
-Crepitii	11 (26.19%)
-Ronchi	1 (2.38%)

Sierologia autoimmunitaria	
-Positiva	1 (2.39%)
-Negativa o non fatta	41 (97.61%)

Tabella 24. Caratteristiche cliniche e demografiche del sottogruppo di pazienti in trattamento con nintedanib.

#### 4.2 Valutazione outcome

Con il nostro studio vogliamo valutare sia l'efficacia che la tollerabilità dei due farmaci antifibrotici. È stato possibile valutare l'efficacia grazie all'esecuzione delle prove di funzionalità respiratoria, i cui risultati sono riportati qui di seguito.

Il valore medio della FVC (%) al baseline è risultato di  $82.34 \pm 18.724$  (range: 33-123) nella popolazione campionaria totale, di  $82.6 \pm 18.240$  (range: 33-123) nella popolazione in terapia con pirfenidone,  $82 \pm 19.578$  (range: 43-122) nella popolazione in trattamento con nintedanib. Il T-test pirfenidone vs nintedanib non risulta significativo ( $p=0.786$ ).

La popolazione campionaria totale è pari a 99 in quanto di un soggetto in trattamento con pirfenidone non era noto il valore della FVC (%).

	N	Valore Medio	Ds	Min	Max
<b>P</b>	57	82,6	18,240	33	123
<b>N</b>	42	82	19,578	43	122
<b>Totale</b>	99	82,34	18,724	33	123

Tabella 25. FVC % al baseline.

Il valore medio della DLCO al baseline è risultato di  $49.37 \pm 16.370$  (range: 14-97) nella popolazione campionaria totale, di  $50.396 \pm 16.149$  (range: 19-97) nella popolazione in terapia con pirfenidone,  $47.95 \pm 16.762$  (range: 14-92) nella popolazione in trattamento con nintedanib. Il T-test pirfenidone vs nintedanib non risulta significativo ( $p=0.463$ ).

	N	Valore Medio	Ds	Min	Max
<b>P</b>	58	50,396	16,149	19	97
<b>N</b>	42	47,95	16,762	14	92
<b>Totale</b>	100	49,37	16,370	14	97

Tabella 26. DLCO (%) al baseline.

Il valore medio della FVC (%) a 6 mesi è risultato di  $82.46 \pm 21.732$  (range: 33-144) nella popolazione campionaria totale, di  $83.2 \pm 19.848$  (range: 33-144) nella popolazione in terapia con pirfenidone,  $81.5 \pm 24.308$  (range: 41-130) nella popolazione in trattamento con nintedanib. Il T-test pirfenidone vs nintedanib non risulta significativo ( $p=0.695$ ).

	N	Valore Medio	Ds	Min	Max
<b>P</b>	58	83,2	19,848	33	144
<b>N</b>	42	81,5	24,308	41	130
<b>Totale</b>	100	82,46	21,732	33	144

Tabella 27. FVC % a 6 mesi

Il valore medio della DLCO (%) a 6 mesi è risultato di  $48.08 \pm 16.996$  (range: 12-98) nella popolazione campionaria totale, di  $49.31 \pm 15.664$  (range: 15-81) nella popolazione in terapia con pirfenidone,  $46.341 \pm 18.781$  (range: 12-98) nella popolazione in trattamento con nintedanib. Il T-test pirfenidone vs nintedanib non risulta significativo ( $p=0.395$ ).

La popolazione campionaria totale è pari a 99 in quanto di un soggetto in trattamento con nintedanib non era noto il valore della DLCO.

	N	Valore Medio	Ds	Min	Max
<b>P</b>	58	49,31	15,664	15	81
<b>N</b>	41	46,341	18,781	12	98
<b>Totale</b>	99	48,08	16,996	12	98

Tabella 28. DLCO (%) a 6 mesi

Il valore medio della FVC (%) a 12 mesi è risultato di  $82.68 \pm 21.896$  (range: 33-153) nella popolazione campionaria totale, di  $82.5 \pm 21.315$  (range: 33-153) nella popolazione in terapia con pirfenidone,  $83 \pm 23.159$  (range: 37-126) nella popolazione in trattamento con nintedanib.

Il T-test pirfenidone vs nintedanib non risulta significativo ( $p=0.907$ ).

La popolazione campionaria totale è pari a 91 in quanto non era noto il valore della FVC (%) di un soggetto in trattamento con pirfenidone e di otto soggetti in trattamento con nintedanib.

	N	Valore Medio	Ds	Min	Max
<b>P</b>	57	82,5	21,315	33	153
<b>N</b>	34	83,0	23,159	37	126
<b>Totale</b>	91	82,68	21,896	33	153

Tabella 29.FVC (%) a 12 mesi

Il valore medio della DLCO (%) a 12 mesi è risultato di  $46.90 \pm 17.7089$  (range: 12-96) nella popolazione campionaria totale, di  $48.2 \pm 17.213$  (range: 16-88) nella popolazione in terapia con pirfenidone,  $44.74 \pm 18.537$  (range: 12-95) nella popolazione in trattamento con nintedanib. Il T-test pirfenidone vs nintedanib non risulta significativo ( $p=0.362$ ).

La popolazione campionaria totale è pari a 92 in quanto non era noto il valore della DLCO (%) di un soggetto in trattamento con pirfenidone e di sette soggetti in trattamento con nintedanib.

	N	Valore Medio	Ds	Min	Max
<b>P</b>	57	48,2	17,213	16	88
<b>N</b>	35	44,74	18,537	12	95
<b>Totale</b>	92	46,90	17,7089	12	95

Tabella 30.DLCO (%) a 12 mesi

Il declino relativo della FVC (%) dato dalla differenza tra il valore funzionale a 6 mesi e quello al baseline è risultato di  $-0.176 \pm 12.496$  (range: da -32.8 a + 35.8) nella popolazione campionaria totale, di  $0.71 \pm 7.937$  (range: da -26.87 a + 18.84) nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone e di  $-1.38 \pm 7.937$  (range: da -32.8 a + 35.8) nel sottogruppo in trattamento con nintedanib. Il T-test pirfenidone vs nintedanib non risulta significativo ( $p=0.311$ ).

La popolazione campionaria totale è pari a 99 in quanto di un soggetto in trattamento con pirfenidone non era noto il valore della FVC (%) a 6 mesi.

	<b>N</b>	<b>Valore Medio</b>	<b>Ds</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>P</b>	57	0,71	7,937	-26,87	18,84
<b>N</b>	42	-1,38	12,496	-32,8	35,8
<b>Totale</b>	99	-0,176	10,120	-32,8	35,8

Tabella 31. Declino relativo (%) della FVC% a 6 mesi (rispetto al baseline)

Il declino relativo della DLCO (%) dato dalla differenza tra il valore funzionale a 6 mesi e quello al baseline è risultato di  $-2.878 \pm 14.790$  (range: da -58.3 a +32.4) nella popolazione campionaria totale, di  $-1.21 \pm 14.999$  (range: da -58.33 a +32.43) nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone e di  $-5.23 \pm 14.341$  (range da: -50 a + 25) nel sottogruppo in trattamento con nintedanib. Il T-test pirfenidone vs nintedanib non risulta significativo ( $p=0.184$ ).

La popolazione campionaria totale è pari a 99 in quanto di un soggetto in trattamento con nintedanib non era noto il valore della DLCO (%) a 6 mesi.

	<b>N</b>	<b>Valore Medio</b>	<b>Ds</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>P</b>	58	-1,21	14,999	-58,33	32,43
<b>N</b>	41	-5,23	14,341	-50	25
<b>Totale</b>	99	-2,878	14,790	-58,3	32,4

Tabella 32. Declino relativo (%) della DLCO % a 6 mesi (rispetto al baseline)

Il declino relativo della FVC (%) dato dalla differenza tra il valore funzionale a 12 mesi e quello al baseline è risultato di  $-0.751 \pm 11.473$  (range: da -45.2 a + 32.63) nella popolazione campionaria totale, di  $-0.525 \pm 11.027$  (range: da -45.2 a + 24.39) nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone e di  $-1.125 \pm 12.335$  (range: da -42.2 a + 32.63) nel sottogruppo in trattamento con nintedanib. Il T-test pirfenidone vs nintedanib non risulta significativo ( $p=0.811$ ). La popolazione campionaria totale è pari a 90 in quanto

non era noto il valore della FVC (%) a 12 mesi di 2 soggetti in trattamento con pirfenidone e di 8 soggetti in trattamento con nintedanib.

	<b>N</b>	<b>Valore Medio</b>	<b>Ds</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>P</b>	56	-0,525	11,027	-45,2	24,39
<b>N</b>	34	-1,125	12,335	-42,2	32,63
<b>Totale</b>	90	-0,751	11,473	-45,2	32,63

Tabella 33. Declino relativo (%) della FVC% a 12 mesi (rispetto al baseline)

Il declino relativo della DLCO (%) dato dalla differenza tra il valore funzionale a 12 mesi e quello al baseline è risultato di  $-4.527 \pm 31.641$  (range: da -58.7 a +239.1) nella popolazione campionaria totale, di  $-1.716 \pm 37.80$  (range: da -58.7a +239.1) nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone e di  $-9.106 \pm 17.066$  (range da: -50.8 a + 30.2) nel sottogruppo in trattamento con nintedanib. Il T-test pirfenidone vs nintedanib non risulta significativo ( $p=0.279$ ).

La popolazione campionaria totale è pari a 92 in quanto non era noto il valore della DLCO (%) a 12 mesi di 1 soggetto in trattamento con pirfenidone e di 7 soggetti in trattamento con nintedanib.

	<b>N</b>	<b>Valore Medio</b>	<b>Ds</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>P</b>	57	-1,716	37,80	-58,7	239,1
<b>N</b>	35	-9,106	17,066	-50,8	30,2
<b>Totale</b>	92	-4,527	31,641	-58,7	239,1

Tabella 34. Declino relativo (%) della DLCO (%) a 12 mesi (rispetto al baseline)

Per quanto riguarda la sopravvivenza, si sono verificati 14 decessi certi su 100 pazienti. 8 pazienti appartenevano al sottogruppo in trattamento con pirfenidone (13.79% di 58 pazienti), i restanti 6 pazienti appartenevano al sottogruppo in trattamento con nintedanib (14.29% di 42 pazienti). Il primo sottogruppo è quello piu' numeroso, pertanto non c'è significatività statistica che permetta di escludere una casualità del dato.

La valutazione della sicurezza e della tollerabilità dei due farmaci antifibrotici è stata possibile grazie alla revisione degli effetti collaterali degli stessi nei singoli pazienti, divisi per sottogruppi di trattamento.

Nella popolazione campionaria totale (n=100), 21 pazienti (21%) hanno presentato diarrea o feci poco formate. Nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone la diarrea si è avuta in 4 pazienti su 58 (6,9%). Nel sottogruppo in trattamento con nintedanib questo effetto collaterale si è riscontrato in 17 pazienti su 42 (40.5%). Il test chi-quadro P vs N < 0.001 mostra una differenza significativa tra i due gruppi.

Nella popolazione campionaria totale (n=100), 9 pazienti (9 %) hanno presentato inappetenza. Nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone l'inappetenza si è avuta in 7 pazienti su 58 (12%). Nel sottogruppo in trattamento con nintedanib questo effetto collaterale si è riscontrato in 2 pazienti su 42 (4.7%). Test chi-quadro P vs N non è significativo (p = 0.2).

Nella popolazione campionaria totale (n=100), 8 pazienti (8 %) hanno presentato calo ponderale. Nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone il calo ponderale si è avuto in 4 pazienti su 58 (6.9%). Nel sottogruppo in trattamento con nintedanib questo effetto collaterale si è riscontrato in 4 pazienti su 42 (9.5%). Test chi-quadro P vs N non è significativo (p = 0.6).

Nella popolazione campionaria totale (n=100), 5 pazienti (5 %) hanno presentato nausea. Nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone la nausea si è avuta in 2 pazienti su 58 (3.4%). Nel sottogruppo in trattamento con nintedanib questo effetto collaterale si è riscontrato in 32 pazienti su 42 (7.1 %). Test chi-quadro P vs N non è significativo (p = 0.4).

Nella popolazione campionaria totale (n=100), 7 pazienti (7 %) hanno presentato tossicità epatica. Nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone la tossicità epatica è stata descritta in 2 pazienti su 58 (3.4%). Nel sottogruppo in trattamento con nintedanib questo effetto collaterale si è riscontrato in 5 pazienti su 42 (11.9%). Test chi-quadro P vs N non è significativo (p = 0.1).

Per quanto concerne la comparsa di rash cutaneo, questo si è riscontrato in totale in 7 pazienti su 100 (7%), tutti appartenenti al sottogruppo in trattamento con pirfenidone (12% su totale di 58 pazienti).

La fototossicità si è riscontrata in 5 pazienti su 100 (5%), tutti appartenenti al sottogruppo in trattamento con pirfenidone (8,6% su totale di 58 pazienti). Test chi-quadro P vs N non significativo (p= 0.05)

Solo 1 paziente su 100 ha presentato fenomeni emorragici (1%), appartenente al sottogruppo in trattamento con nintedanib (2% su totale di 42 pazienti).

<b>Effetti collaterali</b>	<b>Popolazione campionaria totale (n=100)</b>	<b>Sottogruppo in trattamento con pirfenidone (n=58)</b>	<b>Sottogruppo in trattamento con nintedanib (n=42)</b>
<b>Diarrea/feci poco formate</b>	21 (21 %)	4 (6.9%)	17 (40.5%)
<b>Inappetenza</b>	9 (9%)	7 (12%)	2 (4.7%)
<b>Calo ponderale</b>	8 (8 %)	4 (6.9%)	4 (9.5%)
<b>Nausea</b>	5 (5 %)	2 (3.4%)	3 (7.1%)
<b>Tossicità epatica</b>	7 (7 %)	2 (3.4%)	5 (11.9%)
<b>Rash</b>	7 (7 %)	7 (12%)	0 (0 %)
<b>Fototossicità</b>	5 (5 %)	5 (8.6%)	0 (0 %)
<b>Fenomeni emorragici</b>	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (2%)

Tabella 35. Effetti collaterali (numero assoluto e percentuale) nella popolazione campionaria totale e nei sottogruppi in trattamento con pirfenidone e nintedanib.

L'analisi della gestione degli effetti collaterali ha portato ai risultati sottostanti.

La modifica del dosaggio del farmaco si è avuta in 16 pazienti su 100 (16%), di cui 6 pazienti su 58 (10.34%) nel sottogruppo dei soggetti in trattamento con pirfenidone e 10 pazienti su 42 (23.80%) nel sottogruppo dei soggetti in trattamento con nintedanib.

Dei 6 pazienti nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone, 2 (3.45% sul totale di 58) hanno modificato il dosaggio del farmaco temporaneamente e 4 (6.90 % sul totale di 58), invece, hanno modificato il dosaggio in modo definitivo.

Dei 10 pazienti nel sottogruppo in trattamento con nintedanib, 3 (7.14 % sul totale di 42) hanno modificato il dosaggio del farmaco temporaneamente e 7 (16.67 % sul totale di 42), invece, hanno modificato il dosaggio in modo definitivo.

	<b>Popolazione campionaria totale n=100</b>	<b>Coorte in trattamento con pirfenidone n=58</b>	<b>Coorte in trattamento con nintedanib n=42</b>
<b>Modifica dosaggio anti fibrotico</b>	16 (16%)	6 (10.34%)	10 (23.80 %)
<b>Modifica dosaggio anti fibrotico temporanea</b>	5 (5 %)	2 (3.45 %)	3 (7.14 %)
<b>Modifica dosaggio anti fibrotico definitiva</b>	11(11 %)	4 (6.90%)	7 (16.67%)

Tabella 36. Modifica dosaggio definitiva e temporanea suddivisa per popolazione di pazienti.

Nella coorte dei soggetti in trattamento con pirfenidone ai quali è stato modificato il dosaggio dell'anti fibrotico, 3 dei 6 pazienti totali (50%) hanno ottenuto una modifica a causa della tossicità cutanea mentre i restati 3 pazienti sui 6 totali (50%) hanno ottenuto una modifica del dosaggio a causa della intolleranza gastro-intestinale.

Nella coorte dei soggetti in trattamento con nintedanib ai quali è stato modificato il dosaggio dell'antifibrotico, 9 dei 10 pazienti totali (80%) hanno ottenuto una modifica a causa della intolleranza gastrointestinale, nessun paziente ha ottenuto una modifica del dosaggio a causa della tossicità cutanea e 1 dei 10 pazienti totali (10%) l'ha ottenuta per altre cause.

<b>Cause modifica dosaggio anti fibrotico</b>	<b>Popolazione campionaria totale che ha ottenuto modifica del dosaggio n=16</b>	<b>Coorte in trattamento con pirfenidone che ha ottenuto modifica del dosaggio n=6</b>	<b>Coorte in trattamento con nintedanib che ha ottenuto modifica del dosaggio n=10</b>
<b>Tossicità cutanea</b>	4 (25%)	3 (50%)	0(0%)
<b>Tossicità gastrointestinale</b>	11 (68.75%)	3 (50%)	9 (90%)
<b>Altre cause</b>	1 (6.25%)	0 (0%)	1 (10%)

Tabella 37. Cause modifica dosaggio anti fibrotico nelle rispettive popolazioni di pazienti.

La sospensione temporanea del trattamento farmacologico è stata riportata in 16 pazienti su 100 (16%), di cui 11 pazienti su 58 (18.97%) nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone e in 5 pazienti su 42 (11.90%) nel sottogruppo in trattamento con nintedanib.

Degli 11 pazienti della coorte P, 8 hanno sospeso in modo temporaneo il trattamento a causa della tossicità cutanea, 1 per intolleranza gastrointestinale e 2 per altre cause.

Dei 5 pazienti della coorte N, 3 hanno sospeso in modo temporaneo il trattamento a causa della tossicità gastrointestinale, 1 per emorragia e 1 per altre cause.

	<b>Popolazione campionaria totale n=100</b>	<b>Coorte in trattamento con pirfenidone n=58</b>	<b>Coorte in trattamento con nintedanib n=42</b>
<b>Sospensione temporanea anti fibrotico</b>	16 (16%)	11 (18.97%)	5 (11.90%)
<b>Cause della sospensione temporanea</b>	Tossicità cutanea:8 (8%) Tossicità GI:4 (4%) Emorragia:1 (1%) Altro: 3 (3%)	Tossicità cutanea: 8 (13.80%) Tossicità GI: 1 (1.72%) Emorragia: 0 (0%) Altro:2 (3.45%)	Tossicità cutanea:0 (0%) Tossicità GI:3 (7.14%) Emorragia:1 (2.38%) Altro:1(2.38%)

Tabella 38. Sospensione temporanea anti fibrotico suddivisa per popolazioni di pazienti e relative cause.

La sospensione definitiva del trattamento farmacologico è stata riportata in 15 pazienti su 100 (15%), di cui 9 pazienti su 58 (15.5%) nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone e 6 pazienti su 42 (14.3%) nel sottogruppo in trattamento con nintedanib.

Il Test chi-quadro P vs N non è significativo ( $p=0.86$ ).

	<b>Popolazione campionaria totale n=100</b>	<b>Coorte in trattamento con pirfenidone n=58</b>	<b>Coorte in trattamento con nintedanib n=42</b>
<b>Sospensione definitiva anti fibrotico</b>	15 (15%)	9 (15.5%)	6 (14.3%)

Tabella 39. Sospensione definitiva anti fibrotico suddivisa per popolazioni di pazienti.

La gestione terapeutica degli effetti collaterali causati dai farmaci antifibrotici si è avvalsa anche di altre metodiche/presidi:

- 1) loperamide
- 2) fermenti lattici
- 3) modifiche dietetiche
- 4) integratori
- 5) steroidi topici
- 6) farmaci antiacidi (inibitore di pompa)

1)10 pazienti sul totale di 100 (10%) hanno usato la loperamide (principio attivo antidiarroico) per la gestione degli effetti collaterali gastrointestinali, di questi 2 facevano parte della coorte dei 58 soggetti in trattamento con pirfenidone (3.45%) e 8 nella coorte dei 42 soggetti in trattamento con nintedanib (19.05%).

2)I fermenti lattici sono stati consigliati a 10 pazienti sul totale di 100 (10%), di questi 1 soggetto faceva parte della coorte dei 58 pazienti in trattamento con pirfenidone (1.72 %) mentre i restanti 9 soggetti facevano parte della coorte dei 42 pazienti in trattamento con nintedanib (21.43 %).

3)Le modifiche dietetiche sono state consigliate a 4 soggetti sul totale di 100 (4%), tutti e 4 appartenenti alla coorte dei 42 pazienti in trattamento con nintedanib (9.52%).

4)Si è consigliato l'uso di integratori alimentari a 6 pazienti sul totale di 100 (6%), di questi 4 soggetti facevano parte della coorte dei 58 pazienti in trattamento con pirfenidone (6.90%) mentre i restanti 2 soggetti facevano parte della coorte dei 42 pazienti in trattamento con nintedanib (4.76%).

5) Lo steroide topico, usato nella gestione degli effetti collaterali cutanei, si è reso necessario in 4 pazienti sul totale di 100 (4%), tutti e 4 appartenenti alla coorte dei 58 soggetti in trattamento con pirfenidone (6.90%).

6) Gli anti acidi, tipicamente farmaci inibitori di pompa, sono stati prescritti a 2 pazienti sul totale di 100 (2%), entrambi appartenenti alla coorte dei 58 soggetti in trattamento con pirfenidone (3.45%).

	<b>Popolazione campionaria totale n=100</b>	<b>Coorte in trattamento con pirfenidone n=58</b>	<b>Coorte in trattamento con nintedanib n=42</b>
<b>Loperamide</b>	10 (10%)	2 (3.45%)	8 (19.05%)
<b>Fermenti lattici</b>	10 (10%)	1 (1.72%)	9 (21.43%)
<b>Modifiche dietetiche</b>	4 (4%)	0 (0%)	4 (9.52%)
<b>Integratore alimentare</b>	6 (6%)	4 (6.90%)	2 (4.76%)
<b>Steroide topico</b>	4 (4%)	4 (6.90%)	0 (0%)
<b>Anti acidi</b>	2 (2%)	2 (3.45%)	0 (0%)

Tabella 40. Altre metodiche usate per la gestione degli effetti collaterali suddivise per popolazione di pazienti.

In caso di effetti collaterali difficilmente gestibili con la sola modifica del dosaggio, la sospensione temporanea o definitiva del farmaco, o tramite le altre metodiche sopra riportate, si è proceduto allo shift terapeutico.

81 pazienti sul totale di 100 (81%), non hanno subito nessuno shift terapeutico. Lo shift si è reso quindi necessario per 19 pazienti sul totale della popolazione campionaria pari a 100 (19%).

12 pazienti su 100 (12%) sono passati dal trattamento con pirfenidone al trattamento con nintedanib.

4 pazienti su 100 (4%) sono passati dal trattamento con nintedanib al trattamento con pirfenidone.

3 pazienti su 100 (3%) hanno sospeso la terapia anti fibrotica per intraprendere quella steroidea.

La media dei mesi pre-shift è stata pari a 8.84.

<b>Tipologia di shift</b>	<b>N Pazienti (sul totale della popolazione campionaria n=100)</b>
<b>Nessuno shift</b>	81 (81%)
<b>Da pirfenidone a nintedanib</b>	12 (12%)
<b>Da nintedanib a pirfenidone</b>	4 (4%)
<b>Da anti fibrotico a steroide</b>	3 (3%)

Tabella 41. Tipologia di shift e numero di pazienti

In alcuni casi, nonostante lo shift terapeutico, si è continuato a descrivere ulteriori effetti collaterali. Nello specifico:

- Diarrea/feci poco formate: n=2 soggetti sul totale dei 19 pazienti che hanno subito shift terapeutico (10.53%).
- Inappetenza: n=0 soggetti sul totale dei 19 pazienti che hanno subito shift terapeutico.
- Nausea: n=0 soggetti sul totale dei 19 pazienti che hanno subito shift terapeutico.
- Calo ponderale: n=1 soggetto sul totale dei 19 pazienti che hanno subito shift terapeutico (5.26%).
- Tossicità epatica: n=0 soggetti sul totale dei 19 pazienti che hanno subito shift terapeutico.
- Rash: n=1 soggetto sul totale dei 19 pazienti che hanno subito shift terapeutico (5.26%).
- Fototossicità: n=0 soggetti sul totale dei 19 pazienti che hanno subito shift terapeutico.
- Fenomeni emorragici: n=0 soggetti sul totale dei 19 pazienti che hanno subito shift terapeutico.

<b>Effetti collaterali</b>	<b>Popolazione totale n=19</b> (soggetti che hanno subito shift terapeutico)
<b>Diarrea/feci poco formate</b>	2 (10.53%)
<b>Inappetenza</b>	0 (0%)
<b>Nausea</b>	0 (0%)
<b>Calo ponderale</b>	1 (5.26%)
<b>Tossicità epatica</b>	0 (0%)
<b>Rash</b>	1 (5.26%)
<b>Fototossicità</b>	0 (0%)
<b>Fenomeni emorragici</b>	0 (0%)

Tabella 42. Effetti collaterali post-shift sul totale di 19 pazienti.

Le strategie terapeutiche messe quindi in atto in questi casi sono state:

- In 1 paziente sul totale di 19 (5.26%) è stato modificato in modo definitivo il dosaggio del farmaco anti fibrotico;
- In 1 paziente sul totale di 19 (5.26%) si è sospeso il trattamento anti fibrotico temporaneamente a causa della tossicità cutanea;
- In 1 paziente sul totale di 19 (5.26%) si è sospeso il trattamento anti fibrotico in maniera definitiva a causa della tossicità gastrointestinale;
- In 1 paziente sul totale di 19 (5.26%) si è prescritto il trattamento anti diarroico (loperamide);
- In 1 paziente sul totale di 19 (5.26%) si è consigliato l'uso dei fermenti lattici;
- In 1 paziente su 19 (5.26%) si è apportata una modifica alla dieta usuale;

- In 1 paziente su 19 (5.26%) si sono prescritti steroidi topici per la gestione della tossicità cutanea;
- In nessuno dei 19 (5.26%) pazienti si è ricorso all'uso di integratori o di farmaci anti acidi.

<b>Gestione effetti collaterali post shift</b>	<b>Popolazione totale n=19 (soggetti che hanno subito shift terapeutico)</b>
<b>Modifica dosaggio definitiva</b>	1 (5.26%)
<b>Sospensione temporanea farmaco</b>	1 (5.26%)
<b>Sospensione definitiva farmaco</b>	1 (5.26%)
<b>Loperamide</b>	1 (5.26%)
<b>Fermenti lattici</b>	1 (5.26%)
<b>Modifiche dietetiche</b>	1 (5.26%)
<b>Steroide topico</b>	1 (5.26%)
<b>Integratore alimentare</b>	0 (0%)
<b>Farmaci anti acido</b>	0 (0%)

Tabella 43. Gestione degli effetti collaterali post shift.

## CAPITOLO 5.

### DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

#### 5.1 Sintesi dei risultati

In questo nostro studio, abbiamo voluto valutare l'efficacia e la sicurezza del pirfenidone e del nintedanib nella real life, prendendo in considerazione diversi parametri. Il nostro campione è composto da 100 pazienti affetti da IPF e riferiti all'ambulatorio delle Pneumopatie Infiltrative Diffuse della nostra SOD di Pneumologia, suddivisi in due sottogruppi di trattamento: 58 pazienti erano trattati con pirfenidone mentre 42 pazienti erano trattati con nintedanib.

Non c'è differenza statisticamente significativa tra i nostri due sottogruppi di trattamento per quello che concerne la FVC % e la DLCO % al baseline, a 6 e 12 mesi.

L'analisi del profilo di efficacia condotta nel nostro studio non ha mostrato una differenza statisticamente significativa nel declino relativo della FVC % predetta e della DLCO % predetta a 6 e 12 mesi rispetto al baseline nei due sottogruppi di trattamento (pirfenidone e nintedanib). E' fondamentale sottolineare che il nostro studio non è randomizzato con placebo ma ogni paziente è stato trattato diversamente e con una gestione personalizzata, basata sui criteri funzionali, l'anamnesi e le caratteristiche demografiche, la data di diagnosi di IPF e la disponibilità del farmaco. Inoltre il valore della FVC (%) e della DLCO (%) a 6 e 12 mesi non era noto per tutti i soggetti partecipanti allo studio.

Gli studi CAPACITY 004 e CAPACITY 006, confrontando il gruppo in trattamento con pirfenidone e quello che assumeva placebo, hanno dimostrato che, il trattamento con pirfenidone, riduceva in modo significativo il declino della FVC percentuale predetta rispetto al valore basale alla settimana 24 e 48 (134). Nello studio CAPACITY 006 la differenza tra pirfenidone e placebo inizialmente statisticamente significativa perdeva di significatività nel corso del tempo.

Analoghi dati sul rallentamento della progressione di malattia grazie all'uso del nintedanib si hanno dagli studi INPULSIS (125).

Nel nostro studio abbiamo indagato anche il profilo di sicurezza dei due farmaci antifibrotici: entrambi hanno prodotto effetti collaterali così come ci aspettavamo dalla letteratura.

Pirfenidone ha un profilo di tollerabilità a lungo termine ben caratterizzato anche agli studi CAPACITY 004/006 e ASCEND (134) (157).

Nel nostro studio gli eventi avversi maggiormente descritti sono quelli gastrointestinali e tra questi l'inappetenza occupa il primo posto in termini di frequenza. Meno comuni sono stati diarrea, calo ponderale e nausea. La gestione della diarrea ha richiesto l'uso della loperamide, dei fermenti lattici e di integratori alimentari.

La tossicità epatica, in termini di rialzo degli enzimi AST/ALT e della bilirubina è stata descritta, seppur in un numero limitato di casi.

Non sono stati riportati casi di fenomeni emorragici.

Sono stati osservati, però, fenomeni di tossicità cutanea nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone. In particolar modo si sono presentati quadri di fototossicità e rash cutaneo, che sono stati gestiti tramite adeguati consigli di esposizione alla luce solare e steroidi per via topica. In alcuni casi, però, questa gestione si è rivelata inadeguata e infatti dei pazienti che hanno modificato il dosaggio del farmaco antifibrotico, il 50% lo ha fatto a causa della tossicità gastrointestinale mentre il restante a causa di quella cutanea. Quest'ultima, però, rappresenta la causa principale di sospensione temporanea del trattamento.

I nostri dati sono quindi compatibili con quelli degli studi CAPACITY 004/006 e ASCEND (134) (157).

Nel nostro studio nintedanib ha dimostrato avere un profilo di tollerabilità accettabile per la maggior parte dei pazienti. Gli eventi avversi maggiormente descritti sono quelli gastrointestinali e tra questi la diarrea occupa il primo posto in termini di frequenza. Meno comuni, ma comunque da riportare, sono inappetenza, calo ponderale e nausea. La gestione della diarrea ha richiesto l'uso della loperamide, dei fermenti lattici, di integratori alimentari e di modifiche alla dieta abituale.

La tossicità gastrointestinale, inoltre, ha rappresentato la causa più comune di modifica del dosaggio del farmaco (temporanea e definitiva), di sospensione sia temporanea che definitiva.

Nei pazienti trattati con nintedanib sono stati osservati casi di tossicità epatica, tipicamente rialzo degli enzimi epatici e della bilirubina, reversibili a seguito di riduzione o interruzione del trattamento.

Non è stato riportato nessun caso di tossicità cutanea (fototossicità o comparsa di rash).

L'inibizione del recettore del VEGF incrementa il rischio di sanguinamento che però si è riscontrato in un solo paziente dei 42 in trattamento con nintedanib.

I nostri dati fino a qui presentati sono compatibili con quelli degli studi INPULSIS e TOMORROW (125) (163).

Dalla analisi comparata degli effetti collaterali nei due sottogruppi di trattamento emerge che:

-nel sottogruppo in trattamento con nintedanib sono più frequenti, rispetto al sottogruppo in trattamento con pirfenidone, gli effetti collaterali gastrointestinali

-nel sottogruppo in trattamento con nintedanib, nell'ambito degli effetti collaterali gastrointestinali, il più frequente è la diarrea, mentre, nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone, è maggiormente frequente l'inappetenza.

-la tossicità epatica è stata più frequente nel sottogruppo in trattamento con nintedanib rispetto al sottogruppo in trattamento con pirfenidone

-nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone si sono verificati eventi avversi cutanei (rash e fototossicità), non presentatisi nel sottogruppo in trattamento con nintedanib.

-nel sottogruppo in trattamento con nintedanib si è riscontrato un unico caso di evento emorragico, non riscontrabile nel sottogruppo in trattamento con pirfenidone.

Un'importante differenza tra il nostro studio e gli altri sopracitati è stata la valutazione degli shift terapeutici da un farmaco antifibrotico all'altro e dal trattamento antifibrotico a quello steroideo.

Questa valutazione ha mostrato che, un maggior numero di pazienti in trattamento con pirfenidone è passato al trattamento con nintedanib, rispetto allo shift opposto (ovvero nintedanib-pirfenidone).

## **5.2 Limiti**

Come già espresso, il nostro studio è monocentrico ed è stato condotto su una casistica limitata di pazienti non randomizzati e non controllati. Inoltre non per tutti i soggetti era disponibile un follow up completo. Siamo inoltre consapevoli che, alcuni degli effetti collaterali, potrebbero non essersi presentati in virtù del periodo limitato di osservazione preso in considerazione.

## BIBLIOGRAFIA

1. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Crit Care Med* 2011; 183:788-824.
2. Raghu G, Brown KK. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 409-419
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM *et al.* An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.
4. Harari S, Madotto F, Caminati A, Conti S, Cesana GC: Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy. *PLoS One* 2016; 11: e0147072.
5. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, *et al.* Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810-816.
6. Salvatore M, Ishikawa G, Padilla M. Is It Idiopathic Pulmonary Fibrosis or Not? *JABFM* 2018; 31: 151-162.
7. Caminati A, Harari S. IPF: new insight in pathogenesis and treatment. *Allergy* 2010; 65:537-53.
8. Moore BB, Kolodsick JE, Thannickal VJ, *et al.* CCR2-mediated recruitment of fibrocytes to the alveolar space after fibrotic injury. *Am J Pathol* 2005; 166:675-84.
9. Liu Y-M, Nepali K, Liou J-P. Idiopathic pulmonary fibrosis: current status, recent progress, and emerging targets. *J Med Chem* 2017; 60:527–53.
10. Betensley A, Sharif R, Karamichos D. A systematic review of the role of dysfunctional wound healing in the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Med* 2016; 6:2.
11. Coward WR, Saini G, Jenkins G. The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thor Adv Respir Dis* 2010; 4:367–88.
12. Sgalla *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respiratory Research* 2018:19-32.
13. Carloni A, Poletti V, Fermo L, *et al.* Heterogeneous distribution of mechanical stress in human lung: a mathematical approach to evaluate abnormal remodeling in IPF. *J Theor Biol* 2013; 332:136-40.
14. Stella GM, Inghilleri S, Pignochino Y, *et al.* Activation of oncogenic pathways in idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Oncol* 2014; 650-5.
15. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thor Soc* ;2006 (3):293-8.
16. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, *et al.* Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1146-52.
17. Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:190-4.
18. Selman M, Pardo A, Kaminski N. Idiopathic pulmonary fibrosis: aberrant recapitulation of

- developmental programs? *PLoS Med* 2008; 5:e62.
19. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thor Soc* 2006; 3:293-8.
  20. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27:136-42.
  21. Han MLK, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Noth I, Lama VN, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet. Respir Med.* 2014;2: 548–56.
  22. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ *et al.* Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2633–2640.
  23. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61:980-5.
  24. Han MK, Murray S, Fell CD, et al. Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008; 31:1183-8.
  25. Raghu G, Collard HR, Egan JJ. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824
  26. Mathai SK, Newton CA, Schwartz DA, Garcia CK. Pulmonary fibrosis in the era of stratified medicine. *Thorax* 2016; 71: 1154-1160
  27. Zhang Y, Noth I, Garcia JG, Kaminsky N. A variant in the promoter of MUC5B and idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J MED* 2011; 364: 1576-7.
  28. Selman M, Pardo A, Barrera L et al. Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit care Med.* 2006; 173: 188-98.
  29. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nature Genetics* 2013; 45: 613-620.
  30. Vyshedskiy A, Alhashem RM, Paciej R. Mechanism of inspiratory and expiratory crackles. *Chest* 2009; 135:156-64.
  31. Schulze K. Management of idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013;30S:33-6.
  32. Documento AIPO-SIMeR sulla Fibrosi Polmonare Idiopatica. Documento congiunto dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) e della Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMeR) 2015; 6: sl.
  33. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:5317.
  34. Ley B, Bradford WZ, Weycker D, et al. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015. [Epub ahead of print]

35. Selman M, Carrillo G, Estrada A *et al.* Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS ONE* 2007; 2: e482.
36. Cottin V, Nunes H, Brillet P, *et al.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26:586-93.
37. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136:10-5.
38. Adir Y, Harari S. Pulmonary hypertension associated with chronic obstructive lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:414-20.
39. Ravaglia C, Tomassetti S, Gurioli C, *et al.* Features and outcome of familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31:28-36.
40. Schwartz DA. Idiopathic pulmonary fibrosis is a complex genetic disorder. *Trans Am Clin Clim Assoc.* 2016; 127:34–45.
41. Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, *et al.* A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001; 344:573-9.
42. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, *et al.* Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009; 84:52-9.
43. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, *et al.* Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1317-26.
44. Sharif R, Zouk A, Kulkarni T, *et al.* The impact of comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis outcomes. *Chest.* 2016;150(4S):471
45. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J.* 2015; 46(4):1113-1130.
46. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, *et al.* Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1390-4.
47. Hubbard R, Venn A, Lewis S, *et al.* Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:5-8.
48. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C *et al.* The impact of lung cancer on survival of Idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015; 134 (1): 157-64.
49. Karampitsakos T, Tzilas V, Tringidou R, Steiropoulos P, Aidinis V, Papiris SA, *et al.* Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017; 45: 1-10
50. Calio A, Lever V, Rossi A, Gilioli E, Brunelli M, Dubini A, *et al.* Increased frequency of bronchiolar histotypes in lung carcinomas associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Histopathology* 2017; 71: 725-735.
51. Mediavilla-Varela M, Boateng K, Noyes D, Antonia SJ. The anti-fibrotic agent pirfenidone synergizes with cisplatin in killing tumor cells and cancer-associated fibroblasts. *BMC Cancer* 2016; 16:176.

52. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5):395–409.
53. Mermigkis C, Chapman J, Golish J, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2007; 185:173-8.
54. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 136(3):772–8.
55. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath* 2015; 19(1):385–91.
56. Daniels CE, Yi ES, Ryu JH. Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008;32:170-4.
57. Sode BF, Dahl M, Nielsen SF, et al. Venous thromboembolism and risk of idiopathic interstitial pneumonia: a nationwide study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:1085-92.
58. Navaratnam V, Fogarty AV, McKeever T, et al. Presence of a prothrombotic state in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *Thorax* 2014; 69:207-15.
59. Chaudhuri N, Spencer L, Greaves M, Bishop P, Chaturvedi A, Leonard C. A review of the multidisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases: a retrospective analysis in a single UK specialist centre. *J Clin Med* 2016; 5: 66.
60. Jo HE, Glaspole IN, Levin KC, et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology* 2016; 21: 1438–44.
61. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD *et al.* Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6:138-153.
62. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46: 976–987.
63. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A *et al.* Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25: 237-250.
64. Litmanovich DE, Tack DM, Shahrzad M, Bankier AA. Dose reduction in cardiothoracic CT: review of currently available methods. *Radiographics* 2014; 34 (6): 1469-89.
65. Yagihashi K, Huckleberry J, Colby TV, Tazelaar HD, Zach J, Sundaram B *et al.* Radiologic-pathologic discordance in biopsy proven usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2016; 47 (4): 1189-97.
66. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H *et al.* Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177 (4): 433-9.
67. CR, Walsh SL, Hansell DM. High-resolution CT of complications of idiopathic fibrotic lung disease.

- Br J Radiol* 2011; 84 (1003): 581-92.
68. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H *et al.* Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246: 697–722.
  69. Watadani T, Sakai F, Johkoh T *et al.* Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2013; 266: 936–944.
  70. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22 (128): 153-7.
  71. Hunninghake GW. Radiologic Findings Are strongly associated with a pathologic diagnosis of Usual Interstitial Pneumonia. *CHEST Journal* 2003; 124 (4): 1215.
  72. Piciucchi S, Tomassetti S, Ravaglia C *et al.* From “traction bronchiectasis” to honeycombing in idiopathic pulmonary fibrosis: a spectrum of bronchiolar remodeling also in radiology? *BMC Pulm Med* 2016; 16: 87.
  73. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj *et al.* Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax* 2014; 69: 216–222.
  74. Kim TS, Han J, Chung MP *et al.* Disseminated dendriform pulmonary ossification associated with usual interstitial pneumonia: incidence and thin-section CT-pathologic correlation. *Eur Radiol* 2005; 15: 1581–1585.
  75. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA *et al.* Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 193–196.
  76. Chung JH, Chawla A, Peljto AL *et al.* CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest* 2015; 147: 450–459.
  77. Sumikawa H, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, Fujimoto K *et al.* Usual Interstitial pneumonia and chronic idiopathic interstitial pneumonia: analysis of CT appearance in 92 patients. *Radiology* 2006; 24 (1): 258-266.
  78. Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical and pathologic considerations. *Radiographics* 2009; 29 (1): 73-87.
  79. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE, JR *et al.* The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142 (12 Pt 1): 936-7.
  80. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV *et al.* Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003; 58(2): 143-8.
  81. Sumikawa H, Johkoh T, Fujimoto K, Arakawa H, Colby TV, Fukuoka J *et al.* Pathologically proved non specific interstitial pneumonia: CT pattern analysis as compared with usual interstitial pneumonia CT pattern. *Radiology* 2014; 272 (2): 549-56.
  82. Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol* 2011; 21(8): 1586-93.
  83. Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic test, quantitative CT indexes and CT visual score as predictors of mortality.

- Radiology* 2008; 246(3): 935-40.
84. Skin KM, Lee KS, Chung MP, Han J, Bae YA, Kim TS et al. Prognostic determinants among clinical, thin section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: tertiary hospital study. *Radiology* 2008; 249(1):328-37.
  85. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, Devaraj A, Von Der Thusen J, Yousem SA et al. Relationship between fibroblastic foci profusion and high resolution CT morphology in fibrotic lung disease. *BMC Med.* 2015; 13: 241.
  86. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suarez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;136(1): 10-5.
  87. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ et al. Acute exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(3): 265-275.
  88. Silva CI, Muller NL, Fujimoto K, Kato S, Ichikado K, Taniguchi H et al. Acute exacerbation of chronic interstitial pneumonia: high-resolution computed tomography and pathologic findings. *J Thoracic Imaging* 2007; 22(3): 221-9
  89. Lee HJ, Im JG, Ahn JM, Yeon KM. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosist: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20(6): 978-82
  90. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129 (3): 746-52.
  91. Deveraj A, Wells AU, Meister MG, Corte TJ, Hansell DM. The effect of diffuse pulmonary fibrosis on the reliability of CT signs of pulmonary hypertension. *Radiology* 2008; 249 (3): 1042-9.
  92. Flaherty KR, King TE, Raghu G et al. Idiopathic interstitial pneumonia. What is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 904e10.
  93. Quigley M, Hansell DM, Nicholson AG. Interstitial lung disease the new synergy between radiology and pathology. *Histopathology* 2006; 49: 334-42.
  94. Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV et al. Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP pattern. *Respir Res* 2012; 13: 96.
  95. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17:175-9.
  96. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, Navaratnam V, Hubbard RB. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997-2008. *Eur Respir J* 2016; 48: 1453–61.
  97. Luo Q, Han Q, Chen X, Xie J, Wu L, Chen R. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *J Thorac Dis* 2013; 5: 283–88.
  98. Richeldi L. Fibrosi polmonare idiopatica. Milano, *Dynamicon Edizioni*, 2016. 30 pp.
  99. Cavazza A, et al. *Respir. Med.* 2010; 104: 511-522.

100. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, Costabel U. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:1043-7
101. Hirasawa Y, Kohno N, Yokoyama A, Inoue Y, Abe M, Hiwada K. KL-6, a human MUC1 mucin, is chemotactic for human fibroblast. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 501-7.
102. Ishii H, Mukae H, Kadota J et al. High serum concentration of surfactant protein A in usual interstitial pneumonia compared with non specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2003; 58: 57-7.
103. Peljito AL, Zhang Y, Fignerlin TE et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *JAMA* 2013:1-8.
104. Rosas Io, Richards TJ, Konishi K et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PloS Medicine* 2008; 5: e93.
105. Jaffar J, Unger S, corte TJ, Keller M, Wolters PJ, Richeldi L, Cerri S et al. Fibulin-1 predicts disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2014; 146(4): 1055-63
106. Prasse A, Probst C, Bargagli E et al. Serum CC-chemokine ligand 18 concentration predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 717-23.
107. Oldha, JM, Ma SF, Martinez FJ et al. TOLLIP, MUC5B and the response to N-Acetylcysteine among individual with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Car Med* 2015; 192(12): 1475-82.
108. Vuga LJ, Tedrow JR, Pandit KV et al. C-X-C Motiv Chemokine 13 (CXCR13) is a prognostic biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:966-74.
109. Richards TJ, Kaminski N, Baribaud F, et al. Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:67-76.
110. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012;156:684-91
111. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393–2399.
112. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171–1181.
113. Han MK, Murray S, Fell CD et al. Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008; 31: 1183–1188.
114. Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF et al. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 1448–1453.
115. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal* 2010; 35: 830-36
116. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Medicine* 2015 109, 661-670.
117. Mooney JJ, Elicker BM, Urbania TH et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013; 144: 586-592

118. Ley B, Collard HR and King TE Jr. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431–440.
119. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1382-9.
120. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2012;67:407-11.
121. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17:175-9.
122. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J*. 2006; 27(1): 145-50.
123. Collard HR, Yow E, Richeldi L, Anstrom KJ, Glazer C et al. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respir Res* 2013; 14:73.
124. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 176 (7): 636-43.
125. Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370 (22): 2071-82.
126. Natsuzaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190 (7): 773-9.
127. Al-Hameed FM, Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J*. 2004; 11(2): 117-22.
128. Atkins CP, Loke YK, Wilson AM. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. *Respir Med* 2014; 108 (2): 376-87.
129. De Hemptinne Q, Rimmelink M, Brimiouille S, Salmon I, Vincent JL. ARDS: a clinicopathological confrontation. *Chest* 2009; 125 (4):944-9.
130. Johansson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associate with air pollution exposure. *Eur Resp J* 2014; 43(4):1124-31.
131. Bando M, Ohno S, Hosono T, Yanase K, Sato Y, Sohara Y et al. Risk of acute exacerbation after video assisted Thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2009; 16(4): 229-35.
132. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37(2): 365-63.
133. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Med Sci* 2013; 10(7): 903-7.

134. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al.; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377:1760-9.
135. Deissler HR, Stutzer JN, Lang GK, Grisanti S, Lang GE, Ranjbar M; VEGF receptor 2 inhibitor nintedanib completely reverts VEGF-A- induced disturbances of barriers formed by retinal endothelial cells or long terms cultivated ARPE-19 cells. *Exp Eye Res.* 2020; 194.
136. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al.; IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353:2229-42.
137. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1968-77.
138. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128:1475-82.
139. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet). A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:88-95.
140. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:92-9.
141. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al.; MUSIC Study Group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013;42:1622-32.
142. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al.; ARTEMIS-IPF Investigators. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158:641-9.
143. Kenn K, Gloeckl R, Heinzlmann I, Kneidinger N. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (ERS monograph). *Sheffield, European Respiratory Society* 2016; pp. 230-242.
144. Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 444-453.
145. Holland AE, Fiore JF Jr, Goh N et al. Be honest and help me prepare for the future: what people with interstitial lung disease want from education in pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis* 2015; 12:93-101.
146. Thabut G, Mal H, Castier Y, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:469-75.
147. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al; International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:745-55.
148. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2009; 151:767-74.

149. Crotti S, Iotti GA, Lissoni A, et al. Organ allocation waiting time during extracorporeal bridge to lung transplant affects outcomes. *Chest* 2013;144:1018-25.
150. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 161: 1172-1178.
151. Nishiyama O, Miyajima H, Fukay Y et al. Effect of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. *Respir Med* 2013; 107: 1241-1246.
152. WHO definition of Palliative care. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>. Date last accessed: March 17,2020.
153. De Vries J, Kessels BL, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosist. *Chest* 2015: 147:423-429.
154. Gorina E, Richeldi L, Raghu G, et al. PRAISE, a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2 clinical trial of pamrevlumab (FG-3019) in IPF patients. *Eur Respir J* 2017; 50: OA3400
155. Khalil N, Manganas H, Ryerson CJ, et al. Phase 2 clinical trial of PBI-4050 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2019; 53: 1800663.
156. Van den Blink B, Dillingh MR, Ginns LC, et al. Recombinant human pentraxin-2 therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: safety, pharmacokinetics and exploratory efficacy. *Eur Respir J* 2016; 47: 889–897.
157. Neighbors M, Cabanski CR, Ramalingam TR et al. Prognostic and predictive biomarkers for patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone: post-hoc assessment of the CAPACITY and ASCEND trials. *Lancet Respir Med*. 2018 Aug; 6(8):615-626.
158. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J*. 2018; 35 : 821-9.
159. Lancaster L, De Andrade J, Joseph et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* .2017; 26: 170057.
160. Khanna D, Albera C, Fischer A, et al. An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial. *J Rheuma tol*. 2016; 43: 1672–1679.
161. Harari S, Carminat A, Poletti V, Confaloneri M, Gasparini S, Lacedonia D. A real life Multicenter National Study on Nintedanib in Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Eur Respiration J*. 2018;95(6):433-440.
162. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L et al. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic pulmonary fibrosis. Results of the INJOURNEY trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(3): 356-363.
163. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med*. 2016;113:74-79.

## **Ringraziamenti**

Ringrazio la mia relatrice, Professoressa Martina Bonifazi, per avermi dato la possibilità di realizzare questa tesi anche in un momento così difficile per tutti noi e soprattutto per il personale medico-sanitario: grazie per essere un esempio eccezionale di ricercatrice e di donna.

Ringrazio il Professor Stefano Gasparini poiché grazie alle sue lezioni piene di passione ho deciso di avvicinarmi alla Pneumologia.

Ringrazio Letizia per il suo valido lavoro, per tutti i consigli e la per la sua disponibilità senza orario.

Ringrazio Laura perché è stato il primo volto sorridente incontrato in questo nuovo percorso.

Grazie ai miei nonni, Margherita e Nino, perché senza di loro tutto questo non sarebbe stato possibile: grazie alla loro presenza, ai loro incoraggiamenti e al loro amore. Grazie per avermi dato la possibilità di poter crescere con la speranza di poter fare qualcosa di diverso.

Grazie a Simone, un punto fermo nella mia vita. Grazie alle sue capacità organizzative e al suo essere sempre qui e sempre con me.

Grazie alla mia bisnonna Irma perché adesso finalmente alla sua domanda pronunciata sempre dolcemente “quanti esami alla laurea”, posso finalmente rispondere: zero!

Ed infine grazie alla mia famiglia perché mi ha fatto capire che è sempre necessario reinventarsi per andare avanti.