

**Percorso diagnostico terapeutico assistenziale
PDTA- Regione Campania**

Fibrosi polmonare idiopatica (RHG010)

Sommario

1.	Fibrosi polmonare idiopatica (RHG010): dati epidemiologici e clinici	3
2.	Obiettivi del PDTA	5
3.	Analisi del contesto e analisi dei bisogni	7
4.	Prevenzione e percorso diagnostico: criteri per la presa in carico del paziente	8
5.	Percorso terapeutico	12
6.	Indicatori di processo secondo la fase del PDTA	19
7.	Esenzione	20
8.	Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA	21
9.	Gruppo di Lavoro per la stesura del PDTA	22
10.	Gruppo di validatori PDTA	23
11.	Bibliografia	24
Allegato 1 – Centri certificatori - Centri prescrittori satellite		27
Allegato 2 – Protocollo terapeutico		28

1. Fibrosi polmonare idiopatica (RHG010): dati epidemiologici e clinici

Definizione

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) è una malattia polmonare interstiziale cronica fibrosante a causa sconosciuta che fa parte del più ampio gruppo delle interstiziopatie polmonari (ILD, *Interstitial Lung Diseases*).

La IPF si manifesta inizialmente con tosse secca e dispnea ingravescente, con un rilievo ascoltorio toracico di crepitii tipo velcro, in fase tele-inspiratoria, bilaterali, prevalenti alle basi polmonari.

Dal punto di vista funzionale respiratorio, la Fibrosi Polmonare Idiopatica è caratterizzata da:

- compromissione ventilatoria (spirometrica) di tipo restrittivo, cioè riduzione della Capacità Vitale (CV) e Capacità Polmonare Totale (CPT) con indice di Tiffeneau normale o superiore alla norma;
- riduzione della capacità di diffusione (DLCO);
- ipossiemia inizialmente da sforzo e successivamente a riposo.

La priorità attribuita alla Fibrosi Polmonare Idiopatica da parte del gruppo di lavoro allargato “Malattie dell’Apparato Respiratorio” all’interno delle attività del coordinamento “Malattie Rare”, istituito in Regione Campania, è stata definita sulla base dei seguenti criteri:

- indicazione derivante dalla programmazione regionale;
- maggiore rilevanza epidemiologica rispetto alle altre patologie rare polmonari;
- gravità della condizione clinica e sua evoluzione;
- patologia attualmente caratterizzata da eccessiva variabilità di inquadramento diagnostico e trattamento;
- patologia correlata a invecchiamento e invalidità in quanto evolutiva verso la grave insufficienza respiratoria.

Epidemiologia

La fibrosi polmonare idiopatica è una malattia rara che colpisce circa 5 milioni di pazienti nel mondo. Si tratta di una patologia progressivamente invalidante che si manifesta con una maggiore frequenza negli uomini, nei fumatori o ex fumatori e generalmente nei pazienti di età compresa tra i 60 e i 75 anni; ha spesso un andamento rapidamente evolutivo, con una sopravvivenza mediana dalla diagnosi di circa 3 anni e una prognosi peggiore rispetto a molte patologie neoplastiche.

Sulla base dei dati disponibili in letteratura, che riportano una prevalenza della malattia di 2,1 casi ogni 10.000 abitanti, si stima che in Italia i casi attesi siano circa 12.000 e che l’incidenza sia in aumento.

In particolare, nella **Regione Campania** si stimano circa **1.200 pazienti con IPF** e di questi circa 600 sono attualmente in trattamento con farmaci antifibrotici.

La diagnosi di IPF è spesso tardiva in quanto i pazienti vengono trattati per un lungo periodo per altre affezioni croniche respiratorie e non respiratorie. Tale ritardo diagnostico limita notevolmente le possibilità

PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

di trattamento e ha un impatto negativo rilevante sulla qualità e le aspettative di vita del paziente. Risulta quindi fondamentale la creazione di un percorso diagnostico terapeutico in grado di garantire una diagnosi più precoce e di supportare il paziente in tutte le fasi di malattia.

2. Obiettivi

Il PDTA per la Fibrosi Polmonare Idiopatica della Regione Campania intende avviare un processo finalizzato a:

- **migliorare la prevenzione**, con una maggiore attenzione alla prevenzione secondaria, con particolare riferimento all'opportunità per i pazienti di accedere in tempo utile a nuove terapie, in grado di rallentare la progressione della malattia, grazie ad una diagnosi precoce e una maggiore consapevolezza nel setting della Medicina generale;
- **implementare team multidisciplinari** (pneumologo, radiologo, anatomopatologo) indispensabili per una diagnosi corretta della malattia;
- **garantire l'accesso alle terapie antifibrotiche**, in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento e appropriatezza prescrittiva definiti da AIFA;
- **migliorare la gestione delle riacutizzazioni** e del fine vita relativamente ai trattamenti e ai corretti *setting* di ospedalizzazione e gestione domiciliare.

Ad essi si associano gli obiettivi della stesura dei PDTA come da allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 regione Campania:

1. Eliminare/contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriatezza nell'offerta assistenziale;
2. Assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;
3. Ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
4. Migliorare gli esiti delle cure;
5. Eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

Per la stesura del PTDA sono stati utilizzati i seguenti documenti:

- Giunta Regionale della Regione Campania - Deliberazione N. 1362 del 21 ottobre 2005 - Area Generale di Coordinamento N. 20 - Assistenza Sanitaria - Approvazione individuazione, in via provvisoria, dei presidi di riferimento regionale per malattie rare ai sensi del D.M. 18 maggio 2001 n. 279;
- Piano Regionale di Programmazione della Rete Ospedaliera ai sensi del DM 70/2015 - Regione Campania -maggio 2016;
- Definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza - GU Serie Generale n.65 del 18-03-2017;
- “Definizione dei requisiti minimi strutturali, organizzativi e tecnologici per l'autorizzazione alla realizzazione e all'esercizio delle attività sanitarie in speciali unità di accoglienza permanente (S.U.A.P.) ad alta intensità assistenziale anche per persone in stato vegetativo e definizione dei requisiti ulteriori per l'accreditamento istituzionale – Indirizzi e modalità di accesso”;
- DCA n.32 del 25/03/2019 “Documento Tecnico d'indirizzo sulla metodologia di stesura dei PDTA in Regione Campania”;
- Documento congiunto AIPO-SIMeR sulla Fibrosi Polmonare Idiopatica – 2015;

PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

- Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper –2018;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management - Clinical guideline - Edizione 2013, aggiornata al 2018;
- American Thoracic Society Documents - Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis - An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline – 2018.

3. Analisi del contesto e analisi dei bisogni

In base ai dati di prevalenza attesa, in Regione Campania si stima la presenza di circa 1200 pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica. Dato il numero rilevante di pazienti e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifiche indagini per la diagnosi e per la certificazione da parte di personale e organismi competenti, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate nelle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale, che potranno mettersi in contatto con le strutture di riferimento mediante i contatti riportati nel sito dedicato del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania (<http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania>). Nei Presidi della Rete è prevista la presenza di personale dedicato al coordinamento dei passaggi diagnostico-terapeutici per l'inquadramento del paziente (disease manager). I nominativi dei disease manager sono consultabili nel sito sopra riportato. Inoltre, sarà cura del disease manager informare il medico di medicina generale nonché dello specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura;
2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni centro di riferimento conta su un team multidisciplinare (vedi paragrafo successivo) i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici (e.g. esami istologici, radiologici) e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente (e.g. presenza di comorbidità, complicanze, supporto psicologico);
3. Fornire al paziente un percorso strutturato per il follow-up. Nel Presidio della Rete, il disease manager si occuperà di informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare – se necessario – i professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

- 1) Risorse logistiche: ambulatori dedicati, indicazioni precise per accedere all'ambulatorio (sia riportate su cartaceo all'interno della struttura stessa che menzionate sul sito web);
- 2) Risorse tecnologiche: supporti e sistemi informatici per la prenotazione e la registrazione delle prenotazioni;
- 3) Risorse umane: personale medico dedicato per ogni Presidio della Rete.

4. Prevenzione e percorso diagnostico: criteri per la presa in carico del paziente

Fattori di rischio e prevenzione

Le strategie preventive attuabili consistono nell'identificazione dei fattori di rischio e dei segni e sintomi della patologia (Tabella 1).

FATTORI DI RISCHIO	SEGNI E SINTOMI
<ul style="list-style-type: none"> – Et� >50 anni – Sesso maschile – Fumo di tabacco – Familiarit� – Esposizione ambientale 	<ul style="list-style-type: none"> – Dispnea da sforzo persistente – Tosse secca cronica – Rantoli inspiratori “tipo velcro” bilaterali alle basi polmonari – Ippocratismo digitale – Sindrome disventilatoria restrittiva alla spirometria

Tabella 1. Fattori di rischio e segni e sintomi della Fibrosi Polmonare Idiopatica.

L'attivit  di prevenzione   prevalentemente in carico al MMG e al pneumologo territoriale. Viene svolta nei rispettivi ambulatori e si articola su attivit  di valutazione anamnestica, sull'analisi della sintomatologia soggettiva, sull'esame clinico e sulla valutazione della spirometria. In caso di confermato sospetto di malattia, il paziente viene indirizzato al Presidio della Rete.

Il CASE MANAGER   rappresentato dal MMG, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della regione Campania, “sar  informato degli esiti e condivider  con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico”. Il DISEASE MANAGER   rappresentato dallo pneumologo specialista del Presidio della Rete che si occupa della specifica patologia.

Percorso diagnostico

La diagnosi di Fibrosi Polmonare Idiopatica viene sospettata in pazienti con dispnea e limitazione funzionale da sforzo, tosse non produttiva e rumori a velcro all'esame obiettivo del torace.

In genere l'IPF sfugge inizialmente alla diagnosi a causa delle somiglianze con altre patologie polmonari (BPCO) o cardiache come, ad esempio, lo scompenso cardiaco.

La diagnosi comporta l'esclusione di tutte le altre cause note di malattia polmonare fibrotica e pu  includere una o pi  procedure.

L'iter diagnostico prevede:

1. Prima visita presso il MMG o il medico specialista non appartenente al PDR che, valutando anamnesticamente e clinicamente il paziente, rileva la presenza di segni e sintomi quali:
 - Dispnea da sforzo persistente;
 - Tosse secca cronica;
 - Rantoli inspiratori “tipo velcro” bilaterali alle basi polmonari;

- Ippocratismo digitale;

tali elementi possono essere integrati da una spirometria semplice con un sospetto deficit ventilatorio restrittivo. Alla luce di tali elementi il paziente viene inviato al PDR per il sospetto di patologia rara.

2. Previo contatto del MMG o dello specialista che ha posto il sospetto di malattia, il paziente accede al PDR con visita specialistica. Se confermato il sospetto di malattia rara, lo specialista di MR prescrive le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi e management del paziente come da PDTA con codice R99;
3. La diagnosi di IPF richiede un approccio multidisciplinare tra esperti di diverse specialità mediche:
 - Pneumologo (o disease manager in tutte le fasi del percorso), radiologo (HRCT), anatomopatologo.
 - Ulteriori esperti che possono intervenire in alcune fasi del percorso: reumatologo (fibrosi secondarie a malattie del connettivo), chirurgo toracico (qualora si rende necessaria la biopsia polmonare chirurgica), gastroenterologo (diagnosi e trattamento della MRGE), infermiere, fisioterapista respiratorio.
4. il disease manager provvederà a prescrivere e valutare esami di laboratorio o strumentali quali:

1) *test di funzionalità respiratoria*

- **spirometria globale** per evidenziare/confermare e quantizzare un deficit ventilatorio restrittivo;
- **diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO)**, esame precocemente compromesso nella IPF;
- **emogasanalisi** per valutare la presenza di ipossiemia;
- **test del cammino in sei minuti (6MWT)** per valutare la eventuale desaturazione durante sforzo;
- **studio ecocardiografico** per documentare la presenza di ipertensione polmonare;
- **monitoraggio notturno saturimetrico o polisonnogramma (in casi selezionati)** per valutare insufficienza respiratoria latente notturna o eventuale associazione sindrome delle apnee ostruttive nel sonno.

- 2) ***Tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT)***, esame determinante nella conferma diagnostica che mostra opacità reticolari diffuse, irregolari, subpleuriche, con setti interlobulari e strie intralobulari irregolarmente ispessiti. Ulteriori reperti sono rappresentati da piccole lesioni di tipo cistico (a nido d'aape) e da dilatazione delle vie aeree dovute a bronchiectasie da trazione. Una opacizzazione a vetro smerigliato che interessa >30% del polmone suggerisce una diagnosi alternativa.

- 3) **Esami ematochimici** che non sono rilevanti per la conferma di diagnosi di IPF, ma sono utili per escludere altre cause come una potenziale connettivite; è infatti, necessario escludere la presenza di autoanticorpi (ANA, ENA, anti-CCP e fattore reumatoide);

Ulteriori procedure diagnostiche:

a) Il lavaggio broncoalveolare (BAL) è talvolta utilizzabile per la diagnosi differenziale con l'alveolite allergica estrinseca, nella ricerca delle fibre d'amianto, nelle pneumopatie da farmaci, nonché per la valutazione della cellularità polmonare (prevalenza di neutrofili nell'IPF o di linfociti nelle forme di fibrosi secondarie).

b) La biopsia polmonare (criobiopsia) può essere eseguita in caso di "*probable IPF*" oppure quando si rileva una discordanza tra reperto radiologico e clinico-funzionale. Va ricordato che la biopsia polmonare deve essere valutata con attenzione poiché può determinare eventi di accelerazione di malattia.

La diagnosi differenziale comprende le polmoniti da ipersensibilità, la NSIP (polmonite interstiziale non specifica), la sarcoidosi e le malattie interstiziali polmonari secondarie a patologie del connettivo, all'impiego di farmaci e a cause occupazionali o ambientali. Tutte queste condizioni, insieme all'esclusione delle malattie cardiache e polmonari che presentano sintomi simili, devono essere escluse prima di formulare una diagnosi di IPF.

È inoltre di particolare importanza l'identificazione delle comorbidità.

Agendo sulle comorbidità è possibile determinare un miglioramento dello stato di salute e di vita del paziente con IPF. In particolare, risulta fondamentale valutare e monitorare:

- **reflusso gastro-esofageo (RGE)**: molti studi suggeriscono il trattamento anche per il RGE non sintomatico nei pazienti con IPF;
- **malattia cardiovascolare e tromboembolica**: valutazione annuale dello stato cardiovascolare dei pazienti e, in caso di peggioramento acuto, esclusione delle complicanze cardiache o tromboemboliche;
- **cancro del polmone**: periodici controlli (per esempio HRTC torace annuale) per la diagnosi precoce di questa complicanza;
- **depressione**: fondamentale il supporto psicologico da parte di uno specialista;
- **sindrome delle apnee notturne (OSAS)**: la correzione dei disturbi ostruttivi del sonno potrebbe avere un effetto benefico sulla sopravvivenza. Pertanto, sarebbe opportuno far eseguire a pazienti selezionati uno studio sistematico del sonno;
- **basso peso corporeo**: importante il ruolo del nutrizionista nell'impostazione di un piano nutrizionale adeguato e una dieta bilanciata che aiuti a mantenere un peso corporeo ideale ed uno stile di vita possibilmente attivo.

Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà a:

- a. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le Malattie Rare e rilasciare la certificazione per malattia rara (cod. RHG010);
 - b. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multi sistemico;
 - c. definire protocollo di terapia (ALLEGATO 2);
 - d. impostare il programma di follow-up.
5. Il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione da ticket. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

Criteri di entrata

Il paziente, dopo valutazione specialistica con sospetto di Fibrosi polmonare idiopatica, viene indirizzato al Presidio della Rete, dove verrà seguito dal team multidisciplinare della struttura.

I componenti del team comprendono i seguenti specialisti:

- Pneumologo; Radiologo; Anatomopatologo;
- Ulteriori esperti: Reumatologo; chirurgo toracico; gastroenterologo; nutrizionista; infermiere; fisioterapista respiratorio.

5. Percorso terapeutico

L'evoluzione nella conoscenza dei meccanismi patobiologici che sostengono la malattia ha comportato, nel corso degli anni, una variazione di orientamento che ha avuto dei riflessi importanti nella ridefinizione dell'approccio terapeutico. Infatti, la IPF per molti anni è stata considerata una malattia infiammatoria; tuttavia, il trattamento antinfiammatorio ed immunosoppressivo, un tempo previsto, è risultato non solo inefficace, ma anche dannoso.

Per la gestione della IPF vengono raccomandate sia terapie farmacologiche che non farmacologiche. Attualmente non esiste una cura specifica per la patologia; tuttavia, le evidenze cliniche disponibili hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia terapeutica di due molecole approvate dall'EMA, in grado di rallentare la progressione della patologia: il pirfenidone e il nintedanib (Allegato 2).

Entrambi i farmaci, raccomandati dalle più recenti Linee guida per la terapia della IPF, hanno dimostrato di rallentare il declino della FVC e di ridurre gli eventi respiratori acuti e la mortalità associata alla patologia. Entrambi possono, tuttavia, determinare alterazioni della funzionalità epatica e, pertanto, è previsto un periodico monitoraggio dei parametri bioumorali.

Nella fase di diagnosi e avvio della terapia, oltre allo specialista pneumologo, svolgono un ruolo cruciale altre figure professionali quali l'infermiere, il fisioterapista per l'esecuzione del piano riabilitativo ed il nutrizionista, i quali intervengono anche nella fase di *follow-up*.

Comorbidità e Terapie Integrative

Nella scelta della terapia e nel corso del *follow-up* del paziente è necessario monitorare l'insorgenza di comorbidità associate alla IPF ed alle terapie concomitanti che vanno gestite sia con terapia farmacologiche che non, ma anche con supporti educazionali e comportamentali.

Tra le **terapie di supporto e integrative** sono essenziali:

- **vaccinazione anti-influenzale** annuale e **anti-pneumococcica**;
- **ossigenoterapia**: raccomandata nei pazienti con IPF con ipossiemia;

Per quanto riguarda le modalità di somministrazione dell'ossigeno bisogna far riferimento ai requisiti per la prescrizione di ossigenoterapia a lungo termine domiciliare. Sono pertanto utilizzabili sia l'ossigeno liquido che concentratori di ossigeno stanziali o portatili. Una ulteriore possibilità, nelle forme più avanzate di insufficienza respiratoria, per garantire una adeguata ossigenazione in pazienti con grave ipossiemia è costituita dai sistemi di erogazione di ossigeno ad alti flussi riscaldati e umidificati (HFNC), configurati per erogare flussi fino a 60 L / minuto di aria con una frazione di ossigeno inspirato (FiO₂) che varia da 0.21 a 1.0.

- **trattamento del reflusso gastroesofageo (RGE)**: studi retrospettivi hanno descritto una stabilizzazione della funzione polmonare e della necessità di ossigeno terapia dopo l'adozione di specifica terapia del RGE. Effetti benefici della terapia con inibitori della pompa protonica o antagonisti dei recettori H₂ sulla sopravvivenza sono stati riportati in uno studio prospettico su un numero significativo di pazienti;

- **gestione della dispnea e della tosse tramite cure palliative:** Il controllo della tosse è importante in quanto tale disturbo può provocare una sensazione di isolamento e imbarazzo, ostacolando in tal modo le interazioni e la comunicazione con gli altri.

Esistono inoltre diverse terapie non farmacologiche che possono contribuire a migliorare la qualità della vita del paziente con IPF. Esse, in combinazione con gli altri trattamenti, possono ridurre il peso della malattia per il paziente, per la sua famiglia.

Le **terapie non farmacologiche** comprendono:

- **Riabilitazione Respiratoria:** prevede diverse attività volte ad alleviare i sintomi dell'IPF e a migliorare la qualità della vita, come ad esempio attività fisica (cicloergometro, treadmill e/o allenamento arti) e strategie di respirazione. La riabilitazione respiratoria può essere particolarmente efficace nell'alleviare i sintomi della patologia, nell'aumentare la possibilità di praticare attività fisica che, a sua volta, può ridurre la tendenza a sviluppare problematiche psicosociali come ansia o depressione e nel ridurre la durata delle degenze ospedaliere. La maggior parte degli studi ha mostrato un miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico, in particolare un transitorio aumento della distanza percorsa al 6MWT. Per quanto riguarda i dati sulla valutazione della qualità della vita, lo *score* dei principali questionari utilizzati (SF-36, SGRQ) ha mostrato un miglioramento nei pazienti con IPF sottoposti a programmi riabilitativi rispetto ai pazienti controllo. 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 a programmi di riabilitazione. Uno dei principali limiti della riabilitazione nell'IPF è la limitata durata nel tempo dei suoi effetti benefici: studi clinici hanno dimostrato che gli effetti della riabilitazione non durano per più di 6 mesi e ciò pone dei problemi organizzativi che possono essere superati suggerendo al paziente di effettuare e di continuare l'attività riabilitativa a livello domiciliare;
- **supporto psicologico:** rappresenta un'opzione da discutere con il medico; egli stesso potrebbe essere in grado di fornire questo aiuto fin dai primi momenti successivi alla comunicazione della diagnosi;
- **trapianto del polmone:** è possibile valutare e candidare il paziente al trapianto di polmone. Il percorso deve essere attivato dal CRT.

In Regione Campania, è stato istituito presso l'Azienda dei Colli presidio Monaldi, il centro di coordinamento in contatto con i principali Centri Trapianti nazionali, per il follow up dei pazienti trapiantandi e trapiantati di polmone (DGR 273/2017)- www.trapianticampania.it.

Per contatti www.trapiantopolmone@ospedalideicolli.it

Follow up

Le visite regolari di *follow-up* per i pazienti con IPF sono essenziali per valutare tempestivamente progressioni rapide della patologia, individuare e trattare prontamente le fasi di esacerbazione, riconoscere le comorbidità non adeguatamente controllate o eventi avversi associati al trattamento farmacologico, valutare

la presenza di criteri per l’inserimento in lista per il trapianto polmonare ed eventuale attivazione della rete SUAP.

Le Linee guida internazionali non stabiliscono in modo rigoroso la cadenza dei controlli, limitandosi a suggerire **indicativamente un controllo ogni 3-6 mesi**.

INDAGINI	TIMING
– Spirometria completa con DLCO	– 3/6 mesi
– EGA	– 3/6 mesi e se clinicamente indicato
– 6MWT	– 3/6 mesi o se clinicamente indicato
– Ecocardiogramma	– Annuale o se clinicamente indicato
– HRCT	– Annuale e in caso di riacutizzazioni
– Polisonnografia	– In casi selezionati
– Monitoraggio comorbidità	– 6/12 mesi o al bisogno

Tabella 2. Indagini previste e timing proposto nel follow-up della Fibrosi Polmonare Idiopatica.

Il follow-up è in carico allo specialista pneumologo dei centri satellite o dei PDR e prevede il monitoraggio dei sintomi, la valutazione delle comorbidità e la conferma della terapia. Viene realizzato con modalità di accesso ambulatoriale secondo il timing di riferimento sopra indicato.

Riacutizzazione della Fibrosi Polmonare Idiopatica

I pazienti affetti da IPF possono andare incontro a fasi di riacutizzazione che vengono definite come “*deterioramento della funzionalità respiratoria rapido e clinicamente significativo, da causa sconosciuta*”.

I tassi di incidenza riportati negli studi clinici degli ultimi 10 anni sono estremamente variabili; viene infatti riportata una frequenza di riacutizzazioni variabile tra il 4,8% e il 28% dei pazienti. Questa variabilità è dovuta a diverse cause:

- corretta definizione della riacutizzazione;
- diversa severità della patologia dei pazienti arruolati;
- mancanza/indisponibilità dei dati clinici;
- metodologie statistiche utilizzate.

L’eziologia della riacutizzazione dell’IPF è tuttora sconosciuta. Non è noto se l’esacerbazione acuta possa rappresentare un’accelerazione intrinseca dei processi patogenetici della fibrosi polmonare o la risposta a “*trigger occulti*” che determinano un danno alveolare diffuso (DAD/ARDS). Diversi autori hanno dimostrato la presenza di RNA virale nei pazienti in fase di riacutizzazione e ciò è maggiormente avvalorato dalla maggiore frequenza della stessa nei mesi invernali e nei pazienti in terapia con immunosoppressori. Altri autori hanno dimostrato che la presenza di reflusso gastro-esofageo non trattato con terapia anti-acida predisponga a micro aspirazioni continue, capaci di determinare un danno alveolare acuto. Altri possibili *trigger* sono rappresentati dalle procedure chirurgiche toraciche (es. biopsia polmonare).

In assenza dell’identificazione di un fattore scatenante, si parla di riacutizzazione idiopatica.

La gestione delle riacutizzazioni deve avvenire necessariamente in ospedale, almeno in tutti quei casi associati a severa insufficienza respiratoria. L'esordio è infatti acuto e il declino della funzionalità respiratoria è rapido e correlato a elevata mortalità.

Il setting adatto alla gestione del paziente è quello di reparti pneumologici specialistici in grado di gestire condizioni di insufficienza respiratoria (prevalentemente ipossiémica).

I centri della rete che hanno in carico il paziente debbono essere in grado di garantire, in caso di necessità, l'ospedalizzazione del paziente presso la propria struttura o di aver programmato un percorso protetto di accesso alle cure.

I **criteri diagnostici per la riacutizzazione** e, quindi, l'ospedalizzazione del paziente sono:

- incremento della dispnea da meno di un mese;
- comparsa alla HRCT di opacità a vetro smerigliato e consolidazioni parenchimali spesso bilaterali;
- assenza di evidenza di scompenso cardiaco acuto e/o a sovraccarico di fluidi.

Il **trattamento delle riacutizzazioni** della IPF rimane empirico in quanto non esistono dati provenienti da studi clinici randomizzati e controllati che attestino l'efficacia di uno specifico regime terapeutico.

Altre Terapie. La microaspirazione di secreto gastrico rappresenta una causa eziologica della fibrosi polmonare e conseguentemente anche della riacutizzazione della patologia. Difatti, la terapia con **antiacidi** (inibitori di pompa ed anti H₂) riduce la comparsa delle riacutizzazioni dei pazienti trattati farmacologicamente rispetto ai pazienti non in terapia.

Terapie Non Efficaci

Il più recente aggiornamento delle Linee guida ha chiarito alcuni aspetti terapeutici. Sulla base di un sistema costruito su una metodologia che classifica la qualità dell'evidenza e la forza delle raccomandazioni (GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), è stata confermata una **raccomandazione favorevole** al trapianto di polmone e proposta una **raccomandazione debole** contro l'utilizzo di N-Acetilcisteina in monoterapia e a favore della terapia anti-acido, anche se ulteriori e recenti dati sembrano dimostrare un incremento nel rischio di infezioni respiratorie. Molteplici ulteriori farmaci, testati in base ad una plausibilità biologica, non hanno dimostrato efficacia terapeutica, ricevendo una **forte raccomandazione a sfavore**; in particolare, è il caso di interferon γ , imatinib, warfarin, antagonisti recettoriali dell'endotelina (ambrisentan, bosentan, macitentan), terapia antireattiva (combinazione steroide, azatioprina, N-Acetilcisteina).

In particolare, non si sono dimostrate efficaci terapie quali:

- **prednisone-azatioprina e prednisone-azatioprina-N-acetilcisteina**: non c'è evidenza dell'efficacia della duplice terapia (prednisone-azatioprina) per il trattamento dei pazienti con IPF; inoltre, è stata documentata un'aumentata morbidità e mortalità associate alla triplice terapia (prednisone-azatioprina-N-acetilcisteina);

- **terapia anticoagulante:** uno studio di rivalutazione dell'efficacia della terapia anticoagulante con warfarin sodico, promosso da *IPFnet* e dal *National Institutes of Health* (USA), ha smentito l'efficacia della terapia anticoagulante 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;
- **monoterapia con NAC:** non c'è, ad oggi, prova dell'efficacia della NAC in monoterapia, per cui non è consigliato prescrivere un trattamento con NAC in soggetti con diagnosi di IPF;
- **terapia con colchicina, ciclosporina A, interferone gamma, etanercept, imatinib:** molti studi clinici prospettici randomizzati e controllati con placebo non hanno riscontrato l'efficacia di tali trattamenti.

Fine Vita Del Paziente Con Fibrosi Polmonare Idiopatica

La IPF è una malattia con decorso imprevedibile: alcuni pazienti rimangono relativamente stabili nel tempo mentre altri presentano un rapido declino della funzione polmonare e/o esacerbazioni acute. Pertanto, per i pazienti gravi, l'approccio alle cure palliative dovrebbe essere indicato già dalle prime fasi della malattia, così come raccomandato anche dalle attuali Linee guida per la patologia.

Le **cure palliative nella IPF**, fornite inizialmente come trattamento di fine vita (EoL), dovrebbero essere utilizzate e adattate ad ogni fase della malattia ed essere garantite in modo congruo con il progredire dell'insufficienza d'organo (singola o multipla).

Esse sono raccomandate per alleviare i sintomi comuni correlati alla patologia, quali tosse secca e/o cronica, dispnea, affaticamento, perdita inspiegabile di peso e agitazione psicomotoria che spesso accompagna le fasi terminali di questa malattia ed è necessario che siano fornite da un team multidisciplinare di specialisti quali **medici, infermieri e assistenti sociali**.

Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti iscritti a programmi di cure palliative vivono più a lungo e godono di una migliore qualità della vita, oltre ad avere un maggiore controllo sui sintomi e sulla malattia.

TEAM MULTIDISCIPLINARE

Le **Linee guida del General Medical Council** sul fine vita forniscono raccomandazioni sulla comunicazione e sul processo decisionale condiviso e costituiscono un'utile risorsa per tutti i professionisti sanitari.

Risulta fondamentale **riconoscere la condizione di fine vita** dei pazienti tramite la valutazione dei cambiamenti di segni/sintomi, in particolare multipli o progressivi, e identificare all'interno del *team* multidisciplinare:

- **il professionista più adeguato** a discutere in maniera accurata della prognosi con il paziente e i suoi familiari;
- **il professionista sanitario di riferimento**, responsabile della comunicazione e del processo decisionale condiviso sul fine vita.

Il curare e prendere in carico i pazienti è definito da un programma di “**cura simultanea**” che deve iniziare sin dalle prime fasi di malattia in quanto la progressione di malattia comporterà un'intensificazione della palliazione inversamente proporzionale alla riduzione dell'efficacia dei trattamenti farmacologici, supportivi e riabilitativi tradizionali. Questo approccio sembra essere la miglior risposta integrata al malato con patologia cronica evolutiva in qualsiasi setting di cura (domiciliare o in regime di ricovero).

SETTING DI CURE PALLIATIVE

Le cure palliative per ipazienti con IPF, in grado di supportare il paziente e i *caregivers* ad affrontare al meglio le fasi terminali della malattia, sono erogate dalle S.U.A.P (Speciale Unità di Accoglienza Permanente), definite dal DCA 70/2012 successivamente integrato dal DCA 79/17.

La S.U.A.P. è un'unità di cura residenziale ad alta intensità assistenziale di tipo sanitario, deputata alla presa in carico di persone con patologie non acute in fase di stabilizzazione clinica e/o a rischio di instabilità clinica, caratterizzate da alto livello di complessità, sintomi di difficile controllo, necessità di supporto alle funzioni vitali e/o gravissima disabilità e che necessitano di trattamenti residenziali intensivi di cura e mantenimento funzionale, ad elevato impegno sanitario, non erogabili al domicilio o in altri setting assistenziali di minore intensità.

Strumenti e Terapia

La valutazione della cura di fine vita è finalizzata a evitare interventi di non provata efficacia come la ventilazione meccanica invasiva, l'ossigenazione della membrana extracorporea e la rianimazione in pazienti terminali.

È importante discutere sia con i pazienti che con i loro familiari la possibilità di "non resuscitare" (DNR o AND -*Allow Natural Death*) o di "non intubare" (DNI) il paziente con IPF per evitare l'inutilità medica o interventi indesiderati al momento dell'accesso in ospedale nelle fasi terminali.

Per le pratiche di trattamento di fine vita nei pazienti con IPF, così come accade nei pazienti con altre patologie croniche progressive, vengono applicate contemporaneamente, durante gli ultimi giorni di vita, procedure intese a prolungare la vita (ad esempio test di laboratorio, NIV e prescrizione di antibiotici) e prescrizioni di oppioidi per il trattamento dei sintomi quali dispnea e tosse. Questo duplice approccio per un paziente con IPF terminale è probabilmente dovuto alla difficoltà di differenziare esacerbazione, infezione secondaria e paziente morente a causa di una decisione tardiva di cure di EoL.

Oppioidi

Gli oppioidi sono analgesici ad azione centrale che inibiscono la percezione centrale della dispnea, controllando anche l'ansia e la paura. Essi riducono il lavoro respiratorio da cui deriva la diminuzione della frequenza respiratoria, ma non influiscono sulla ventilazione alveolare. La morfina è il farmaco più studiato nel trattamento della dispnea da neoplasia, BPCO avanzata, malattie interstiziali polmonari, insufficienza cardiaca cronica, malattie neurologiche e renali; gli effetti collaterali come la stipsi, la possibile nausea e sedazione che prevalgono all'inizio del trattamento, devono essere conosciuti dai medici prescrittori e prevenuti con una posologia personalizzata.

Con le dosi di morfina utili per trattare la dispnea, il pericolo di una depressione respiratoria clinicamente significativa è poco comune anche negli anziani.

Si inizia il trattamento con dosi 5-10 mg di morfina sotto cute/intramuscolo e, una volta raggiunto un quadro stabile, si passa alle preparazioni a lunga durata d'azione per via orale.

Ventilazione meccanica non invasiva

La ventilazione meccanica non invasiva (NIV) è un provvedimento, il cui obiettivo fondamentale è di mettere a riposo i muscoli respiratori affaticati o comunque incapaci di rispondere alle richieste di lavoro respiratorio necessario all'organismo. La NIV, a scopo palliativo, ha lo scopo di alleviare la sofferenza dovuta a dispnea, migliorando il comfort e la qualità della vita residua del malato.

Ossigenoterapia

L'ossigenoterapia può essere utile nei portatori di malattie polmonari avanzate con ipossemia a riposo o da sforzo minimo. Per un approfondimento del tema si rimanda al Position Paper "Ossigenoterapia a lungo Termine" dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri nelle more della stesura del Protocollo aggiornato per l'ossigeno terapia domiciliare regionale.

6. Indicatori di processo secondo la fase del PDTA

Indicatori di Processo della diagnosi

PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

- N° di pazienti con diagnosi confermata di IPF/N° di pazienti con sospetto clinico, inviati al PDR
- N° di pazienti con diagnosi non confermata di IPF/ N° di pazienti con sospetto clinico, inviati al PDR

Indicatori di Processo di follow up

- N° rinnovi terapia o prescrizione/N° di pazienti con diagnosi di IPF

Indicatori di Processo terapia

- N° pazienti in stabilizzazione clinico-funzionale/N° pazienti trattati

Indicatori di Processo della riacutizzazione

- N° di pazienti ospedalizzati /N° di pazienti con diagnosi di IPF

7. Esenzione

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante. Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici.

PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara dallo specialista referente del PDR.

8. Analisi delle criticità e identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;
2. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi;
3. Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovradistrettuale);
4. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (pneumologo); formazione e aggiornamento del personale;
5. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG, specialista);
6. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

9. Gruppo di Lavoro per la stesura del PDTA

- A.O. dei Colli (Alessandro Sanduzzi Zamparelli, Giuseppe Fiorentino, Anna Stanziola, Cecilia Calabrese, Maria Luisa Bocchino, Anna Annunziata, Gaetano Rea)
- A.O. Cardarelli (Fausto De Michele, Carlo Santoriello, Domenico Aronne, Antonio Russo)
- A.O. San Pio – P.O. Rummo (Mario Del Donno, Assunta Micco)
- A.O. Moscati (Annamaria Romano)
- A.O. San Giovanni di Dio e Ruggi D’Aragona (Alessandro Vatrella)
- Polo Pneumologico ASL Salerno – P.O. M. Scarlato Scafati (Mario Polverino – Gaetano Cicchitto)
- Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare- Malattie dell’apparato respiratorio (Giuseppe Limongelli)

Direzione Tutela Della Salute: Avv. Antonio Postiglione; Dott.ssa Barbara Morgillo

Tavolo Tecnico Malattie Rare: Dott.ssa Maria Rosaria Romano, Dott. Ugo Trama, Dott. Gaetano Piccinocchi; Dott.ssa Maria De Giovanni; Dott. Carlo Vita; Prof. Massimo Triggiani; Dott. Salvatore Buono; Prof. Generoso Andria; Prof.ssa Francesca Simonelli; Dott. Gioacchino Scarano; Prof.ssa Laura Perrone; Prof. Andrea Ballabio; Prof. Raffaele Scarpa; Dott. Orfeo Mazzella.

Uod 04 Assistenza Ospedaliera: Dott.ssa Maria Rosaria Romano

Uod 06 Politica Del Farmaco e Dispositivi: Dott. Ugo Trama; Dott.ssa Maria Galdo

Centro Di Coordinamento Malattie Rare: Prof. Giuseppe Limongelli; Dott.ssa Chiara De Stasio

Farmacisti: Dott. Giulia De Marchi; Dott.ssa Antonella Piscitelli

10. Gruppo di validatori PDTA

Direttori Generali Aziende Ospedaliere: Dott. Vincenzo D'Amato, Commissario straordinario San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona-AOU Salerno; Avv. Anna Iervolino, Direttore Generale AOU Federico II di Napoli; Dott. Antonio Giordano, Direttore Generale AOU Luigi Vanvitelli; Dott. Renato Pizzuti, Direttore Generale San Giuseppe Moscati-Avellino; Dott. Giuseppe Longo, Direttore Generale AO Cardarelli di Napoli; Dott. Maurizio Di Mauro, Direttore Generale AORN dei Colli di Napoli; Dott. Gaetano Gubitosa, Direttore Generale AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta;

Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere: Dott.ssa Anna Borrelli, Sub-commissario San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona-AOU Salerno; Dott.ssa Emilia Anna Vozzella, Direttore Sanitario AOU Federico II di Napoli; Dott.ssa Maria Vittoria Montemurro, Direttore Sanitario AOU Luigi Vanvitelli; Dott. Rosario Lanzetta, Direttore Sanitario San Giuseppe Moscati-Avellino; Dott. Franco Paradiso, Direttore Sanitario AO Cardarelli di Napoli; Dott. Pasquale Di Girolamo Faraone, Direttore sanitario AORN dei Colli; Dott.ssa Angela Annecchiarico, Direttore Sanitario AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta.

Referenti Malattie Rare Aziende Ospedaliere: Dott.ssa Antonella Maisto, referente San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona-AOU Salerno; Prof.ssa Annamaria Staiano, referente AOU Federico II di Napoli; Dott. Sergio Esposito, referente AOU Luigi Vanvitelli; Dott.ssa Gaetana Cerbone, referente San Giuseppe Moscati-Avellino; Dott. Aldo Filosa, referente AO Cardarelli di Napoli; Prof. Giuseppe Limongelli, referente AORN dei Colli; Dott.ssa Anna Gargiulo, referente AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta.

Referenti Asl Malattie Rare: Dott.ssa Paola Lauria, referente ASL Avellino; Dott. Vincenzo Pontieri, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Grazia Formisano, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Imma Borrelli, referente ASL Salerno; Dott.ssa Mariella Ferrucci, referente ASL Benevento.

Tavolo Tecnico Regionale per le malattie rare - Malattie dell'apparato respiratorio

Prof. Giuseppe Limongelli, Dott.ssa Gaetana Cerbone, Dott. Mario Del Donno, Dott. Felice Di Perna, Dott. Giuseppe Fiorentino, Dott.ssa Anna Agnese Stanziola, Dott. Fausto De Michele, Dott.

Bruno Del Prato, Prof.ssa Francesca Santamaria, Dott. Fulvio Esposito, Prof. Luigi Elio Adinolfi, Prof. Alessandro Vatrella.

Associazioni: RespiRARE CAMPANIA; Associazione Mario Crivaro Onlus; Associazione Un Respiro di speranza; Associazione Malattie Interstiziali e Rare del Polmone; Federazione italiana IPF e Malattie Polmonari Rare

11. Bibliografia

1. "Orphanet - Il portale delle malattie rare e dei farmaci orfani." Available at: <https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=IT>.
2. Raghu, G., Collard, H. R., Egan, J. J., et al. "An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, V. 183, No. 6, 2011, pp. 788–824.
3. "National Heart Lung and Blood Institute. What Are the Signs and Symptoms of Idiopathic Pulmonary Fibrosis?" Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/ipf/signs>.
4. "American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS)," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, V. 161, No. 2 Pt 1, 2000, pp. 646–64.
5. Ley, B., Collard, H. R., and King, T. E. "Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, V. 183, No. 4, 2011, pp. 431–40.
6. "Cerveri I, Rossi A. Manuale di fisiopatologia respiratoria. Milano-Pisa: AIPO Ricerche Edizioni – Pacini Editore 2015." n.d.
7. Agustí, A. G., Roca, J., Gea, J., et al. "Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis," *The American Review of Respiratory Disease*, V. 143, No. 2, 1991, pp. 219–25.
8. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu, G., Anstrom, K. J., et al. "Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis," *The New England Journal of Medicine*, V. 366, No. 21, 2012, pp. 1968–77.
9. Noble, P. W., Albera, C., Bradford, W. Z., et al. "Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials," *Lancet (London, England)*, V. 377, No. 9779, 2011, pp. 1760–9.
10. King, T. E., Bradford, W. Z., Castro-Bernardini, S., et al. "A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis," *The New England Journal of Medicine*, V. 370, No. 22, 2014, pp. 2083–92.
11. Richeldi, L., du Bois, R. M., Raghu, G., et al. "Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis," *The New England Journal of Medicine*, V. 370, No. 22, 2014, pp. 2071–82.
12. Raghu, G., Rochwerg, B., Zhang, Y., et al. "An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, V. 192, No. 2, 2015, pp. e3-19.
13. Chaudhary, N. I., Roth, G. J., Hilberg, F., et al. "Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis," *The European Respiratory Journal*, V. 29, No. 5, 2007, pp. 976–85.

14. Raghu, G. "Pharmacotherapy for idiopathic pulmonary fibrosis: current landscape and future potential," *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, V. 26, No. 145, 2017.
15. Collard, H. R., Ryerson, C. J., Corte, T. J., et al. "Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, V. 194, No. 3, 2016, pp. 265–75.
16. Ryerson, C. J., Cottin, V., Brown, K. K., et al. "Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm," *The European Respiratory Journal*, V. 46, No. 2, 2015, pp. 512–20.
17. Ushiki, A., Yamazaki, Y., Hama, M., et al. "Viral infections in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia," *Respiratory Investigation*, V. 52, No. 1, 2014, pp. 65–70.
18. Collard, H. R., Yow, E., Richeldi, L., et al. "Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials," *Respiratory Research*, V. 14, 2013, p. 73.
19. Lee, J. S., Collard, H. R., Anstrom, K. J., et al. "Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials," *The Lancet. Respiratory Medicine*, V. 1, No. 5, 2013, pp. 369–76.
20. Ghatol, A., Ruhl, A. P., and Danoff, S. K. "Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: a case series and comprehensive review of the literature," *Lung*, V. 190, No. 4, 2012, pp. 373–80.
21. Kim, D. S., Park, J. H., Park, B. K., et al. "Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features," *The European Respiratory Journal*, V. 27, No. 1, 2006, pp. 143–50.
22. Song, J. W., Hong, S.-B., Lim, C.-M., et al. "Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome," *The European Respiratory Journal*, V. 37, No. 2, 2011, pp. 356–63.
23. Horita, N., Akahane, M., Okada, Y., et al. "Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis," *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, V. 50, No. 3, 2011, pp. 189–95.
24. Sakamoto, S., Homma, S., Miyamoto, A., et al. "Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis," *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, V. 49, No. 2, 2010, pp. 109–15.
25. Okamoto, T., Ichiyasu, H., Ichikado, K., et al. "[Clinical analysis of the acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis]," *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi = the Journal of the Japanese Respiratory Society*, V. 44, No. 5, 2006, pp. 359–67.
26. Ley, B., Swigris, J., Day, B.-M., et al. "Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, V. 196, No. 6, 2017, pp. 756–61.
27. Frat, J.-P., Thille, A. W., Mercat, A., et al. "High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure," *The New England Journal of Medicine*, V. 372, No. 23, 2015, pp. 2185–96.
28. Fernández-Pérez, E. R., Yilmaz, M., Jenad, H., et al. "Ventilator settings and outcome of respiratory failure in chronic interstitial lung disease," *Chest*, V. 133, No. 5, 2008, pp. 1113–9.
29. Shishido, M., Ichiki, H., Yano, M., et al. "[A case of idiopathic pulmonary fibrosis with histology of usual interstitial pneumonia that responded to pulse therapy followed by combined immunosuppression with prednisolone and azathioprine]," *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, V. 30, No. 12, 1992, pp. 2139–45.
30. Noth, I., Anstrom, K. J., Calvert, S. B., et al. "A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, V. 186, No. 1, 2012, pp. 88–95.
31. Tomassetti, S., Ruy, J. H., Gurioli, C., et al. "The effect of anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis in real life practice," *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG*, V. 30, No. 2, 2013, pp. 121–7.

- 32 Documento intersocietario dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) e della Società Italiana Cure Palliative (SICP)°, "Cure Palliative e trattamento della dispnea refrattaria nell'insufficienza respiratoria cronica"Edizioni AIPO 2015
33. Danoff, S. K., and Schonhoft, E. H. "Role of support measures and palliative care," *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, V. 19, No. 5, 2013, pp. 480–4.
34. Lee, J. S., McLaughlin, S., and Collard, H. R. "Comprehensive care of the patient with idiopathic pulmonary fibrosis," *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, V. 17, No. 5, 2011, pp. 348–54.
35. Prendergast, T. J., and Puntillo, K. A. "Withdrawal of life support: intensive caring at the end of life," *JAMA*, V. 288, No. 21, 2002, pp. 2732–40.
36. Rinnenburger, D., Alma, M. G., Bigioni, D., et al. "End-of-life decision making in respiratory failure. The therapeutic choices in chronic respiratory failure in a 7-item questionnaire," *Annali dell'Istituto Superiore Di Sanita*, V. 48, No. 3, 2012, pp. 328–33.
37. Lederer, D. J., and Martinez, F. J. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis," *The New England Journal of Medicine*, V. 378, No. 19, 2018, pp. 1811–23.
38. "Quality Standards for End of life care of adults. National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) 12/2011," n.d.
39. Overgaard, D., Kaldan, G., Marsaa, K., et al. "The lived experience with idiopathic pulmonary fibrosis: a qualitative study," *European Respiratory Journal*, V. 47, No. 5, 2016, pp. 1472–80.
40. Bajwah, S., Higginson, I. J., Ross, J. R., et al. "The palliative care needs for fibrotic interstitial lung disease: a qualitative study of patients, informal caregivers and health professionals," *Palliative Medicine*, V. 27, No. 9, 2013, pp. 869–76.
41. Gallagher, R. "The use of opioids for dyspnea in advanced disease," *Canadian Medical Association Journal*, V. 183, No. 10, 2011, pp. 1170–1170.
42. Clemens, K. E., Quednau, I., and Klaschik, E. "Is there a higher risk of respiratory depression in opioid-naïve palliative care patients during symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids?," *Journal of Palliative Medicine*, V. 11, No. 2, 2008, pp. 204–16.
- 43Currow DC, McDonald C, Oaten S, et al. Once-dailyopioids for chronicdyspnea: a dose increment andpharmacovigilance study. *J PainSymptomManage*2011;42:388–99.
- 44 Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. The Cochrane Collaboration. Opioids for the palliationof refractorybreathlessness in adults with advanceddisease and terminal illness (protocol). John Wiley&SonsLtd 2014.
45. Bajwah, S., Higginson, I. J., Ross, J. R., et al. "Specialist palliative care is more than drugs: a retrospective study of ILD patients," *Lung*, V. 190, No. 2, 2012, pp. 215–20.
46. Ryerson, C. J., Donesky, D., Pantilat, S. Z., et al. "Dyspnea in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review," *Journal of Pain and Symptom Management*, V. 43, No. 4, 2012, pp. 771–82.
47. Scelfo, C., Caminati, A., and Harari, S. "Recent advances in managing idiopathic pulmonary fibrosis," *F1000Research*, V. 6, 2017, p. 2052.
48. Lightowler, J. V., Wedzicha, J. A., Elliott, M. W., et al. "Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis," *BMJ (Clinical research ed.)*, V. 326, No. 7382, 2003, p. 185.
49. Nava, S., Ferrer, M., Esquinas, A., et al. "Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial," *The Lancet. Oncology*, V. 14, No. 3, 2013, pp. 219–27.

50. Scala, R., and Pisani, L. "Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: which recipe for success?," *European Respiratory Review*, V. 27, No. 149, 2018, p. 180029.
51. Gaudry, S., Vincent, F., Rabbat, A., et al. "Invasive mechanical ventilation in patients with fibrosing interstitial pneumonia," *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, V. 147, No. 1, 2014, pp. 47–53.
52. Rush, B., Wiskar, K., Berger, L., et al. "The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: A nationwide retrospective cohort analysis," *Respiratory Medicine*, V. 111, 2016, pp. 72–6.
53. Shah, N., Mehta, Z., and Mehta, Y. "High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Palliative Care #330," *Journal of Palliative Medicine*, V. 20, No. 6, 2017, pp. 679–80.
54. Peters, S. G., Holets, S. R., and Gay, P. C. "High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress," *Respiratory Care*, V. 58, No. 4, 2013, pp. 597–600.
55. Position Paper dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) " OSSIGENOTERAPIA A LUNGO TERMINE - Stato dell'arte dal 2004 ad oggi" Edizioni AIPO 2018.

Allegato 1 – Centri certificatori - Centri prescrittori satellite

La fotografia attuale dell'assistenza ai pazienti con Fibrosi Polmonare riconosce centri appartenenti alla rete malattie rare come PDR (in accordo con L. 279/2001 e DGR n ° 1362 del 2005), identificati come centri certificatori e, quasi sempre (tranne il caso dei centri certificatore satellite: Vanvitelli e Federico II), prescrittori individuati dall'autorità regionale. Nel centro prescrittore satellite, la prescrizione avviene solo dopo la registrazione nel registro malattie rare da parte del centro certificatore.

CENTRO	Appartenenza alla rete individuata con DGR n ° 1362 del 2005 (RETE MALATTIE RARE) e PRESCRIZIONE	C. Prescrittore satellite	C. Certificatore satellite
<i>AORN OSPEDALI DEI COLLI</i>	x		
<i>AORN A. CARDARELLI</i>	x		
<i>AOU S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA UNIV SALERNO</i>	x		
<i>AO S. PIO BN</i>	x		
<i>AO S. GIUSEPPE MOSCATI</i>	x		
<i>AO S. ANNA E S. SEBASTIANO</i>		x	
<i>ASL SA- PO. EBOLI</i>		x	
<i>ASL SA- PO SCAFATI</i>		x	

PDTA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

ASL SA- PO BATTIPAGLIA		x	
ASL NA3-PO POLLENA		x	
AOU FEDERICO II			x
VANVITELLI			x

Allegato 2 – Protocollo terapeutico

(aggiornato al 11/2020)

Trattamento con nintedanib e pirfenidone

Per la prescrizione di nintedanib (Ofev) e pirfenidone (Esbriet) e la loro successiva erogazione, è necessaria dapprima la registrazione del paziente nel Registro di monitoraggio web AIFA che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento. La registrazione deve essere effettuata da parte dei medici dei Centri Prescrittori individuati dalla Regione.

Successivamente, sempre nel portale web, il prescrittore dovrà compilare le “Scheda Richiesta Dispensazione Farmaco” (<https://www.aifa.gov.it/en/registri-e-piani-terapeutici1>).

Terapie di supporto e integrative

Terapia	Note
Morfina	Farmaco erogabile ai sensi della legge 648/96 per il trattamento della dispnea incontrollata che non risponde alla terapia della patologia di base nel paziente in fase avanzata di malattia. Il dosaggio iniziale è di 5-10 mg sottocute o intramuscolo una volta raggiunto un quadro stabile, si passa alle preparazioni a lunga durata d’azione per via orale.
Farmaci inseriti in Nota Aifa 48	Trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite(recidivante). Occorre ricordare che la combinazione omeprazolo-pirfenidone deve essere evitata a causa delle interferenze farmacocinetiche tra i due farmaci.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Agli operatori sanitari e ai cittadini è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa che dovrà essere inviata al Responsabile Locale di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza nel caso di operatori sanitari o di residenza nel caso di cittadini. (<http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>).