

In Collaborazione con



Unione
Giornalisti
Italiani
Scientifici



A I P O
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGI
OSPEDALIERI

MALATTIE RARE, LE PAROLE GIUSTE PER INFORMARE

Milano

14 Marzo 2018

Centro Congressi FAST
Piazzale R. Morandi, 2

Corso di Formazione
per Giornalisti

In Collaborazione con



Unione
Giornalisti
Italiani
Scientifici

MALATTIE RARE, LE PAROLE GIUSTE PER INFORMARE

Corso di Formazione
per Giornalisti



A I P O
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGI
OSPEDALIERI

Milano

14 Marzo 2018

Centro Congressi FAST
Piazzale R. Morandi, 2

Gestione clinica dei malati di Fibrosi Polmonare Idiopatica

Martina Bonifazi

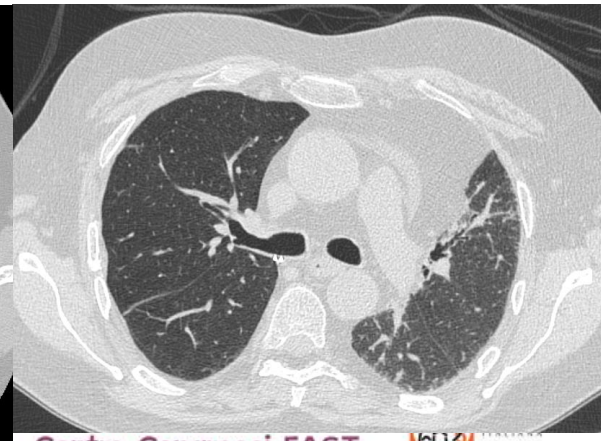
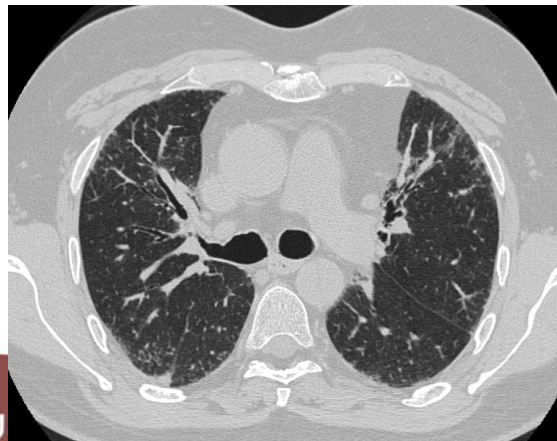
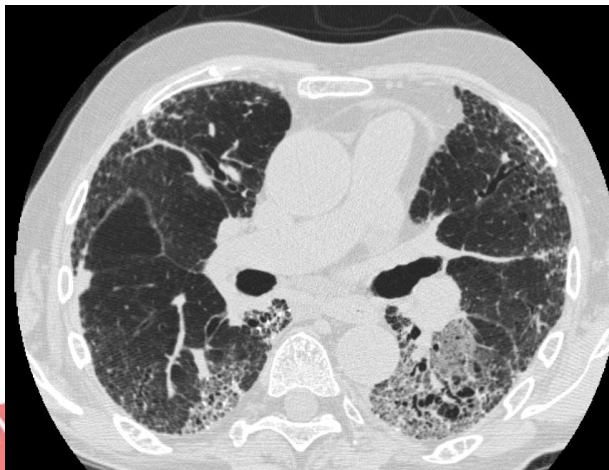
Università Politecnica delle Marche

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" -Ancona

Il contesto clinico

Le pneumopatie infiltrative diffuse fibrosanti sono un gruppo eterogeneo di patologie polmonari che, indipendentemente da trigger scatenante esitano in:

- Fibrosi (sostituzione di tessuto polmonare sano con tessuto cicatriziale)
- Distorsione della normale architettura polmonare
- Perdita di volume



Diagnosis - why does it matter?

Confident diagnosis

→ Accurate prognostic information

→ Individualised therapy/management

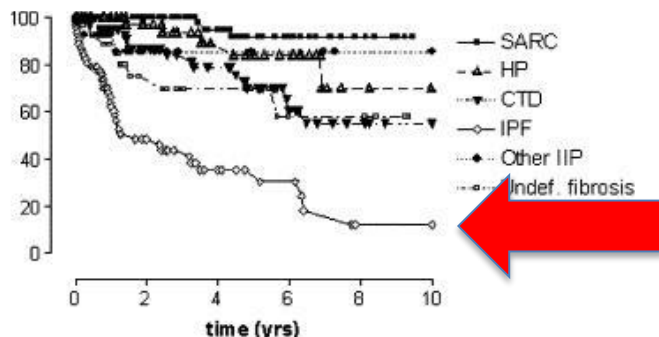
→ Enrollement in clinical trials

→ Transplant listing

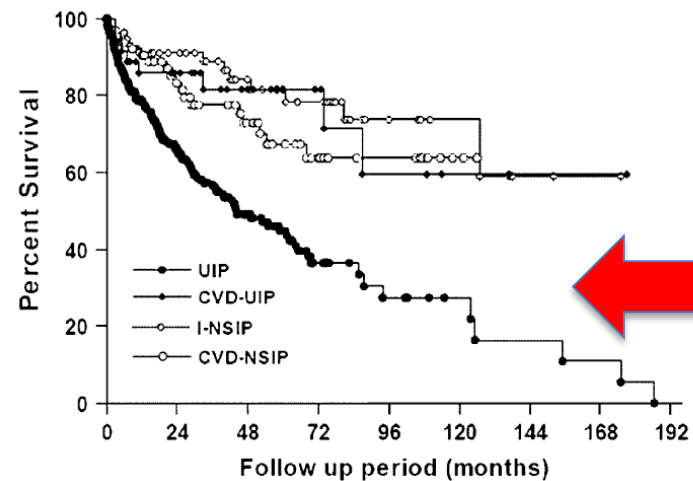
Diagnosis - why does it matter?

Diagnosis

Accurate prognostic information



	2 yrs	5 yrs
SARC	100.0	91.6
HP	97.1	84.1
CTD	86.3	69.7
IPF	48.4	35.4
Other IIP	85.5	85.5
Undef.fibrosis	74.9	69.5



Diagnosis - why does it matter?

Confident diagnosis

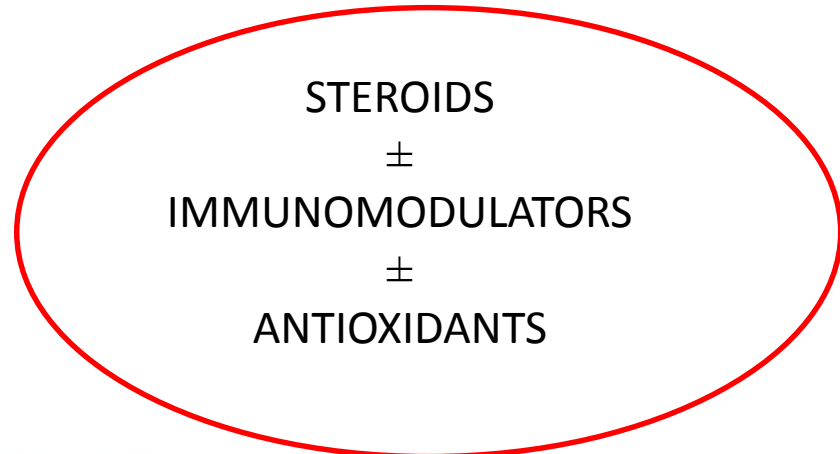
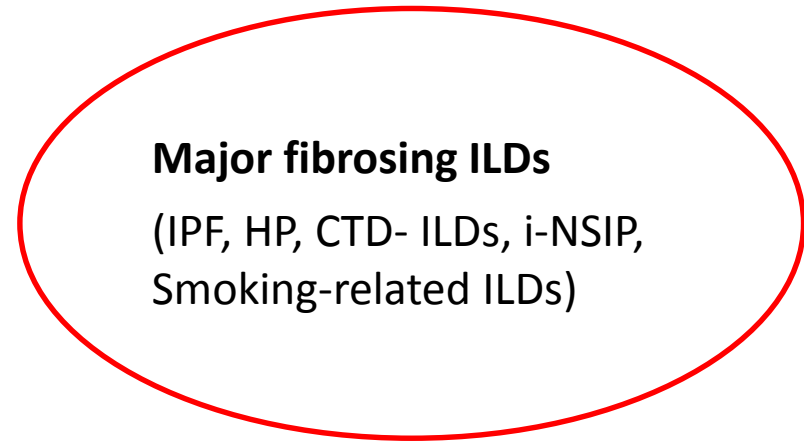
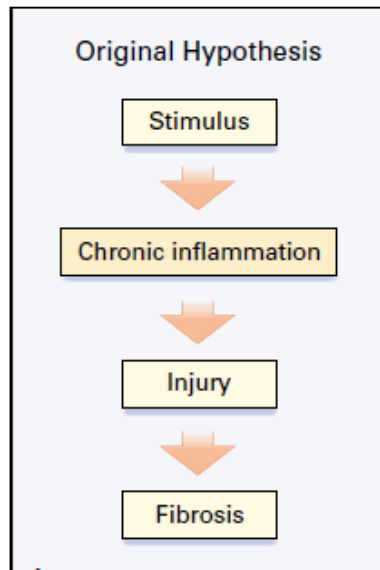
→ Accurate prognostic information

→ Individualised therapy/management

→ Enrollement in clinical trials

→ Transplant listing

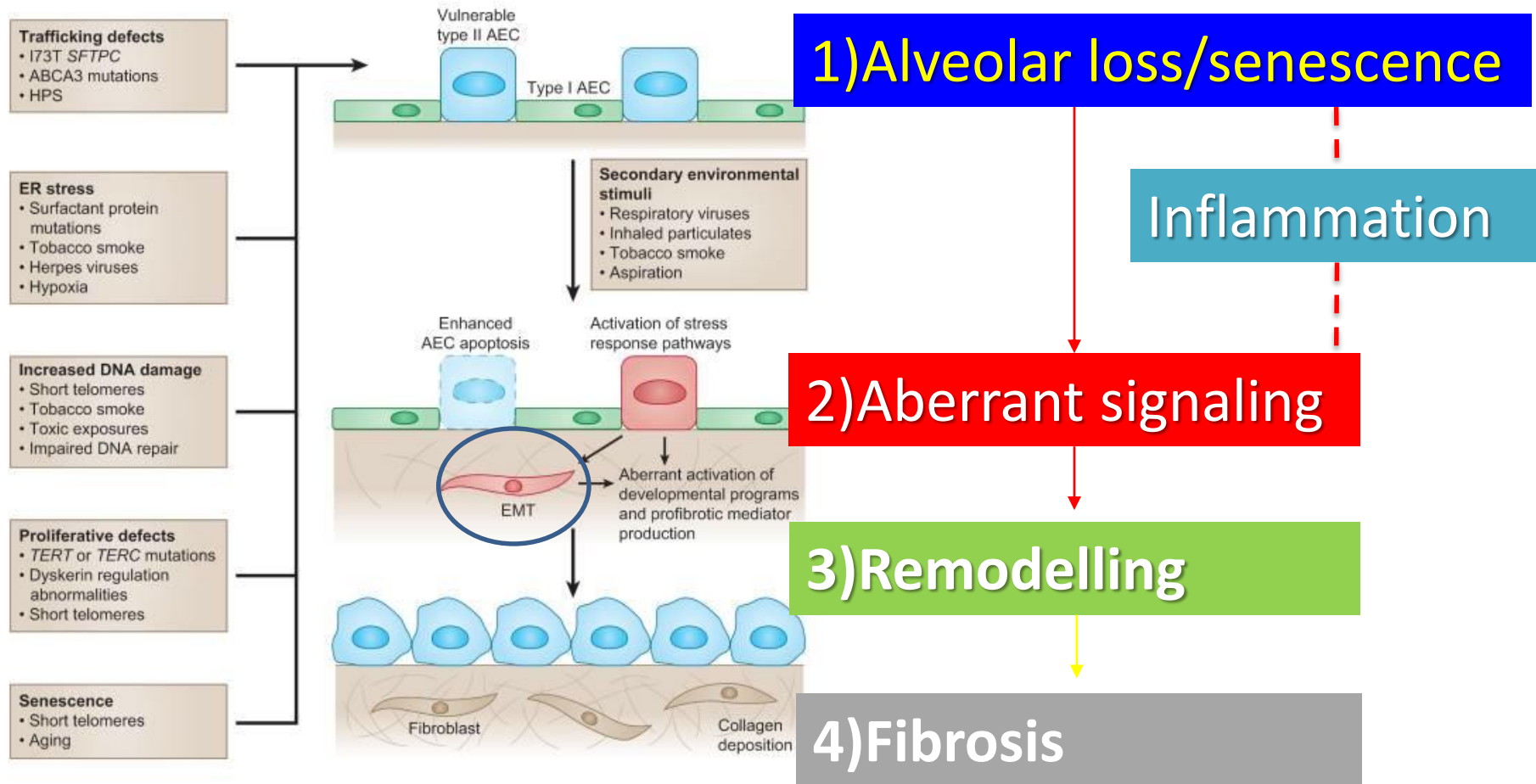
Fibrosing ILDs: The (recent) history



one size fits all!

*based on low-quality evidence (No placebo-controlled randomized trials)

IPF \neq Other «inflammatory» ILDs



Diagnosis - why does it matter?

Diagnosis

→ Proper treatment/management

← 2014

STERIODS
IMMUNOMODULATORS
ANTIOXIDANTS



2014 →

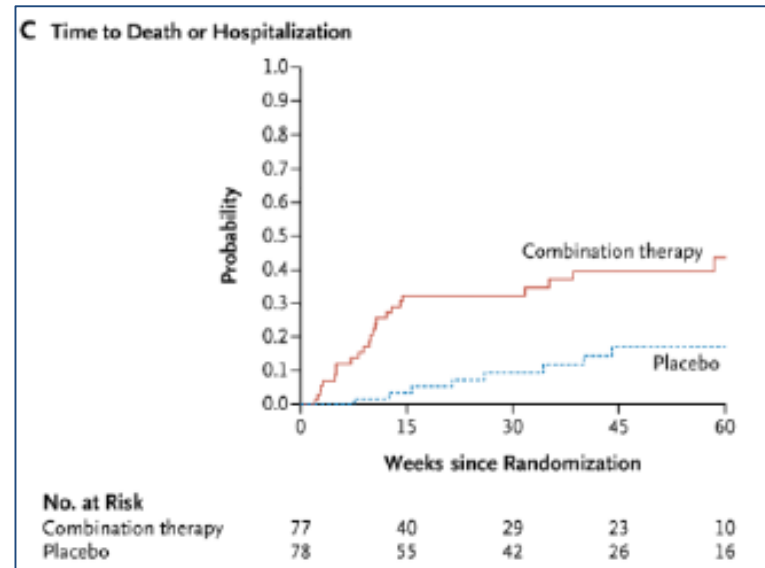
STERIODS
IMMUNOMODULATORS
ANTIOXIDANTS

IPF: ANTI FIBROTIC AGENTS

Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis

The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network*

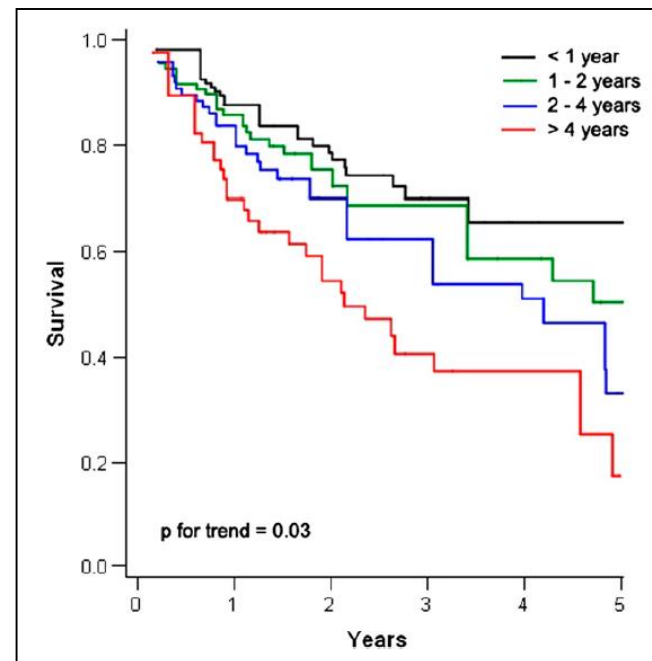
Trattare un paziente affetto da IPF con steroidi ed immunosoppressori (per un errore di inquadramento diagnostico) può aumentarne la mortalità



N Engl J Med 2012

Diagnosi precoce – perchè importante?

Un ritardo nella diagnosi
(**stimato intorno ai 2 anni**) può
avere pesanti implicazioni
prognostiche, soprattutto alla
luce della disponibilità dei
farmaci anti-fibrotici,
prescrivibili solo nella forma
lieve-moderata di malattia



Ritardo nella diagnosi- perché?

PRE-DIAGNOSI

Fattori dipendenti dal paziente (PATIENT-DEPENDENT)

Riluttanza ad ammettere ed accettare modificazioni dello stato di salute, soprattutto se fumatori.

Tendenza ad adottare uno stile di vita che limiti la percezione del sintomo

Fattori dipendenti dalla patologia (DISEASE-DEPENDENT)

Evoluzione subdola e lentamente progressiva, spesso imputata ad invecchiamento o abitudine tabagica

Fattori dipendenti dai sanitari (PHYSICIAN-DEPENDENT)

Scarsa consapevolezza della patologia tra medici di medicina generale, internisti, pneumologi meno esperti

Spesso inizialmente interpretata come broncopneumopatia cronica ostruttiva o come infezioni polmonari recidivanti (IPF)

DIAGNOSI

Criticita' legate al percorso diagnostico in sè

Pneumopatie Infiltrative Diffuse

Known cause

- CTD's
- Drug induced
- Occupational causes
- ...

Idiopathic interstitial pneumonias (IIP)*

Granulomatous ILD

- Sarcoidosis
- HP
- Berryliosis

Others

- PAP
- Eosinophilic Pneumonia
- LAM
- Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis
- ...

55%

IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis

Non-IPF

NSIP

LIP

RB-ILD

AIP

DIP

COP

ATS/ERS Reclassification of IIP 2013

MAJOR IIP

IPF
I-NSIP } Chronic Fibrosing
RB-ILD }
DIP } Smoking-related
COP } Acute or Subacute
AIP }

RARE IIP

LIP
PLEUROPARENCHYMAL FIBROELASTOSIS (PPFEE)
RARE HISTOLOGIC PATTERNS
ACUTE FIBRINOUS AND ORGANIZING PNEUMONIA
BRONCHIOLOCENTRIC PATTERNS OF INTERSTITIAL PNEUMONIA

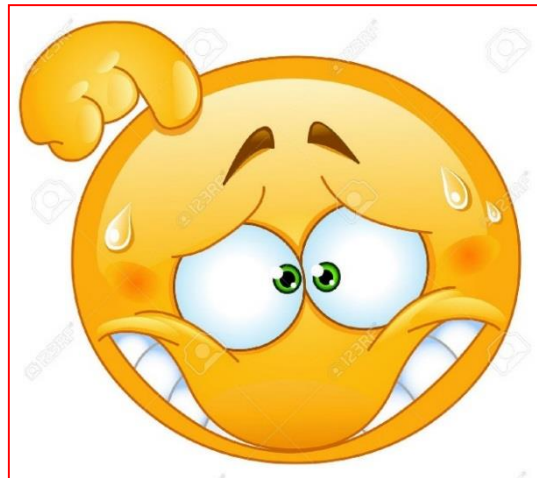
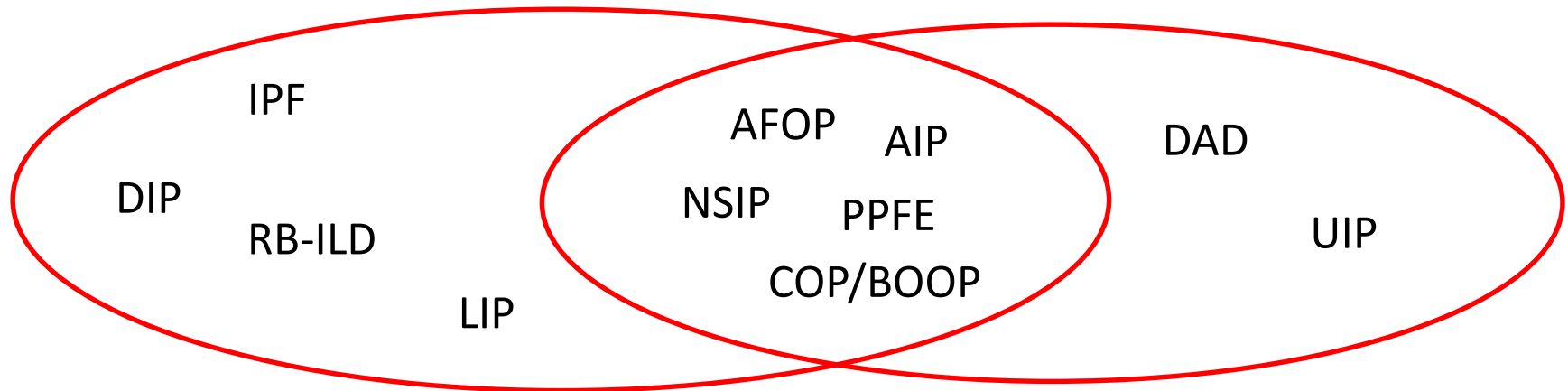
UNCLASSIFIABLE

OLE GIUSTE PER INFORMARE

Milano, 14 Marzo 2018
Centro Congressi FAST

ENTITA' NOSOLOGICA

PATTERNS RADIOLOGICI/ISTOLOGICI



PATOLOGIA **≠** **PATTERN**

MALATTIE RARE, LE PAROLE GIUSTE PER INFORMARE

Milano, 14 Marzo 2018
Centro Congressi FAST



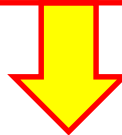
Dati anamnestico/clinico/funzionale/laboratoristici

+

**Pattern radiologico
alla TC torace**

+

**Pattern istologico alla
biopsia (se indicata)**



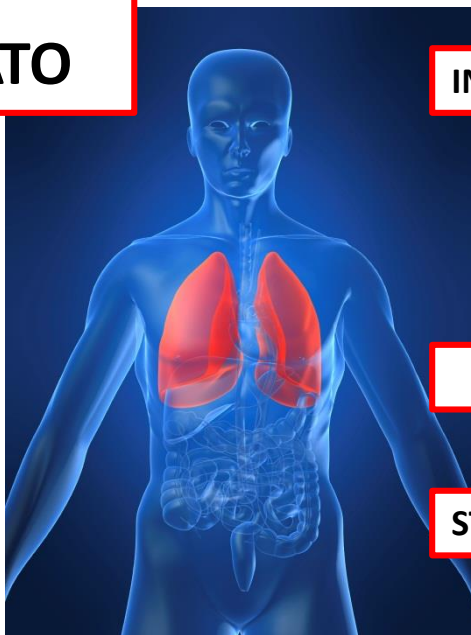
**IDENTIFICAZIONE DELL'ENTITA' NOSOLOGICA CON IL
PIU' ELEVATO GRADO DI CONFIDENZA POSSIBILE**

FATTORI DI RISCHIO

FUMO DI SIGARETTA

Soprattutto se >20 p/Y

FORTEMENTE ASSOCIATO



INFEZIONI RICORRENTI

REFLUSSO GASTROESOFAGEO

STORIA FAMILIARE

QUANDO SOSPETTARE UNA FIBROSI POLMONARE?

Sintomi respiratori

- DISPNEA (AFFANNO) DA SFORZO E A RIPOSO
- TOSSE SECCA, STIZZOSA, PERSISTENTE ESACERBATA DALLO SFORZO

Meno frequenti

- EMOTTISI (escreato composto per la maggior parte da sangue)
- DOLORE TORACICO

Sintomi sistemici: stanchezza, dimagrimento

Ippocratismo digitale



Incanutimento precoce (forme familiari)



QUANDO SOSPETTARE UNA FIBROSI POLMONARE?

Esame obiettivo

- Può essere nei limiti di norma (soprattutto nelle forme limitate/iniziali)
- Rumori polmonari aggiunti all'auscultazione tipo "velcro"



Auscultation of Velcro Crackles is Associated With Usual Interstitial Pneumonia

TABLE 3. Diagnosis After Multidisciplinary Discussion

ILD Diagnosis, n (%)	Velcro Crackles		P Value
	No (n = 49)	Yes (n = 83)	
CTD-ILD	2 (4)	13 (16)	0.05
Undifferentiated CTD-ILD	8 (16)	16 (19)	0.82
IPF	0 (0)	17 (20)	<0.001
NSIP	1 (2)	8 (10)	0.15
Sarcoidosis	4 (8)	11 (13)	0.72

- I rumori a velcro sono significativamente

L'identificazione di rumori a VELCRO all'auscultazione del torace è attualmente lo strumento più efficace che abbiamo per la diagnosi precoce

Asbestosis	0	1
LIP	0	1
ANCA-associated vasculitis	0	2
PLCH	3	0

TABLE 4. Multivariate Analysis of the Association of Velcro Crackles With Clinical and Radiological Variables

Variables	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	P Value	Adj. OR	95% CI	P Value
UIP and possible UIP	3.09	1.17–8.18	0.023	6.04	1.65–22.03	0.006
Previous respiratory symptoms	5.06	1.49–17.18	0.09	1.79	1.79–53.79	0.008

QUANDO SOSPETTARE UN'IPF?

- ETA' > 50
- AFFANNO DA SFORZO/A RIPOSO
- TOSSE SECCA, STIZZOSA ESACERBATA DALLO SFORZO
- ABITUDINE TABAGICA ATTUALE O PREGRESSA (O ALTRI FATTORI DI RISCHIO NOTI)
- ASSENZA DI ELEMENTI CLINICI SUGGERITIVI PER DIAGNOSI ALTERNATIVE
- CREPITII “VELCRO-LIKE”

ESAMI DI PRIMO LIVELLO

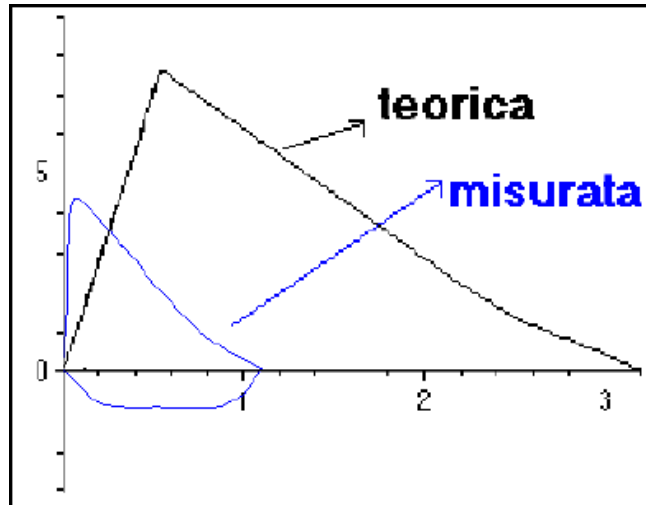
RADIOGRAFIA DEL TORACE



La negatività dell'esame non esclude la possibilità di una sottostante IPF in fase iniziale

ESAMI DI PRIMO LIVELLO

PROVE DI FUNZIONALITA' RESPIRATORIA



Deficit ventilatorio restrittivo
Riduzione della DLCO

DLCO: PIU' SENSIBILE DELL'FVC

La negatività dell'esame non esclude la possibilità di un'IPF in fase iniziale



MALATTIE RARE, LE PAROLE GIUSTE PER INFORMARE

Milano, 14 Marzo 2018
Centro Congressi FAST



IPF: alterazioni fisiopatologiche

Meccanica respiratoria



- Perdita di volume polmonare
- Modificazioni delle proprietà elastiche del polmone
- Incremento della tensione superficiale alveolare



Deficit ventilatorio restrittivo

scambi gassosi



Ridotta capacità di diffusione dei gas a livello alveolare per ispessimento della parete



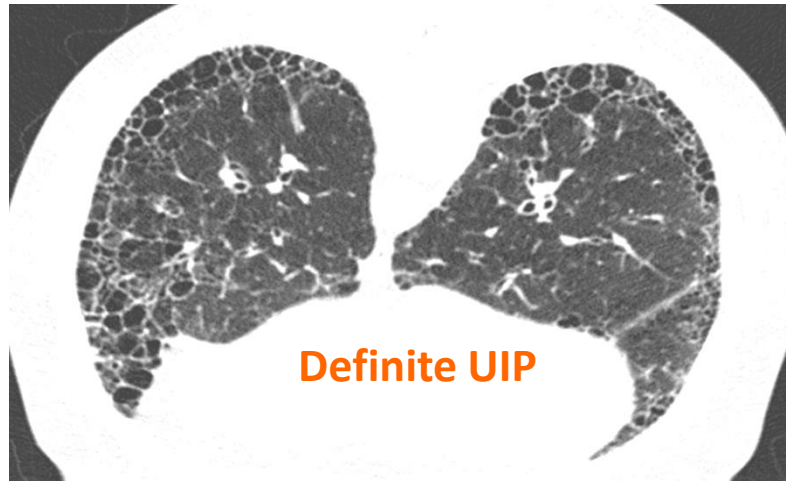
Riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO)
Riduzione dei valori di ossigenazione del sangue, prima da sforzo, poi a riposo

INDAGINI DI LABORATORIO:

esclusione delle forme di fibrosi in diagnosi differenziale

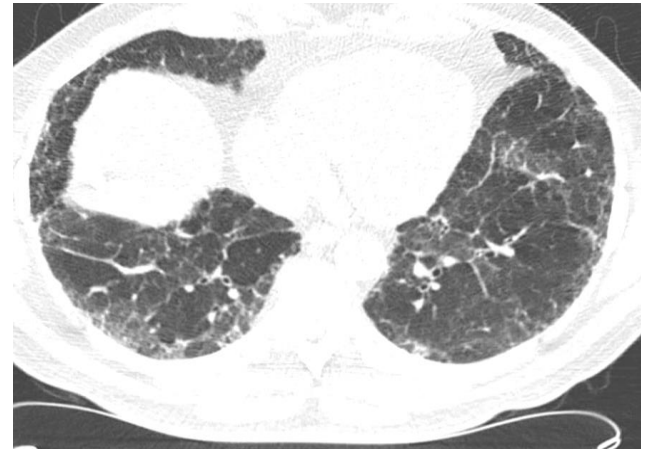
- Emocromo, funzionalità epato-renale, VES, PCR, CPK
- Sierologia autoimmunitaria: FR, ANA, anti ENA, anti-DNA, anti-CCP, ANCA
- Precipitine sieriche

The CT spectrum of UIP/IPF



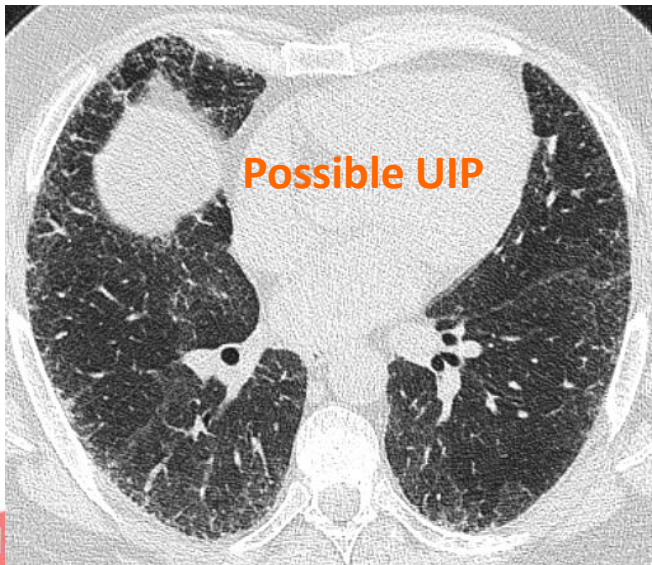
Definite UIP

55%



**Inconsistent
with UIP**

5-10%

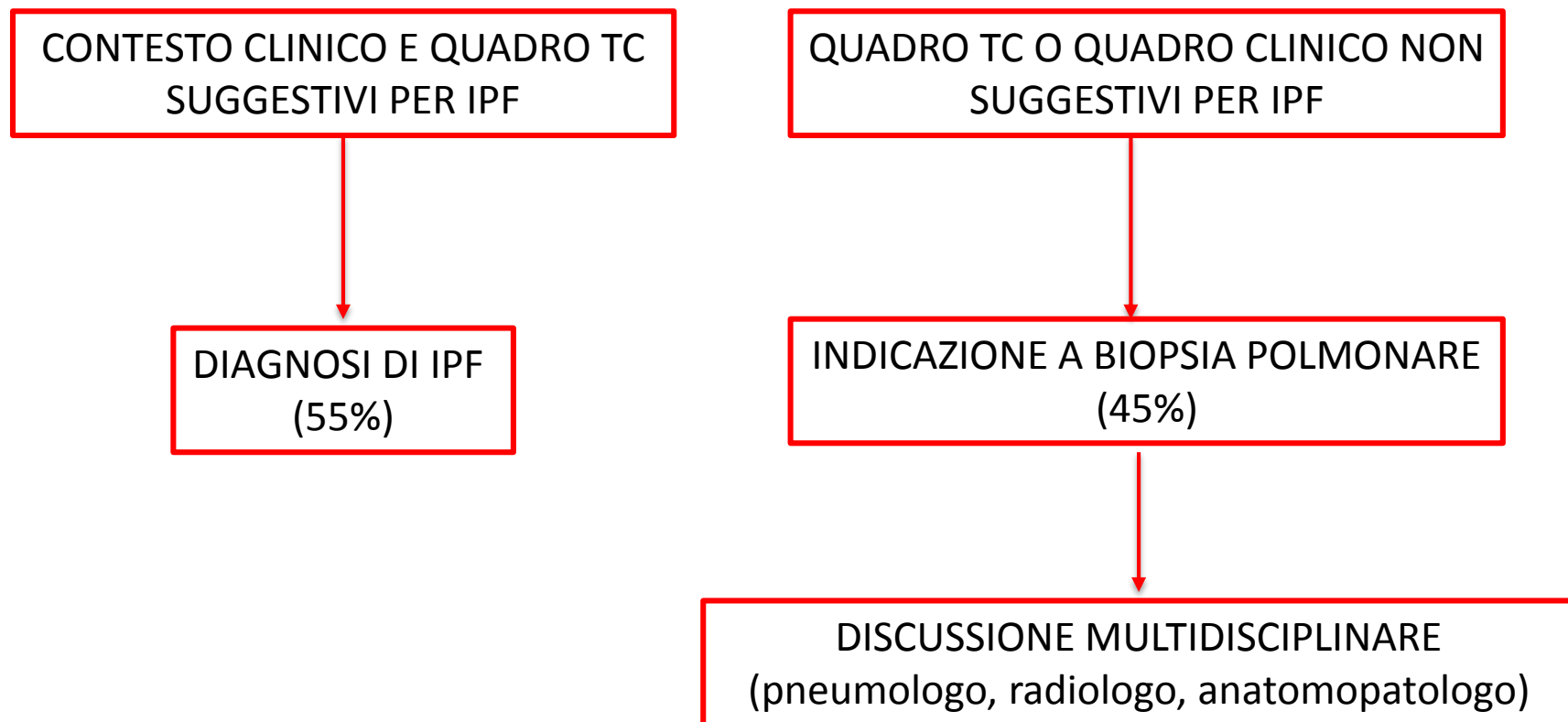


Possible UIP

40%



RUOLO CENTRALE DELLA TC TORACE AD ALTA RISOLUZIONE PER L'INDICAZIONE O MENO ALLA BIOPSIA POLMONARE



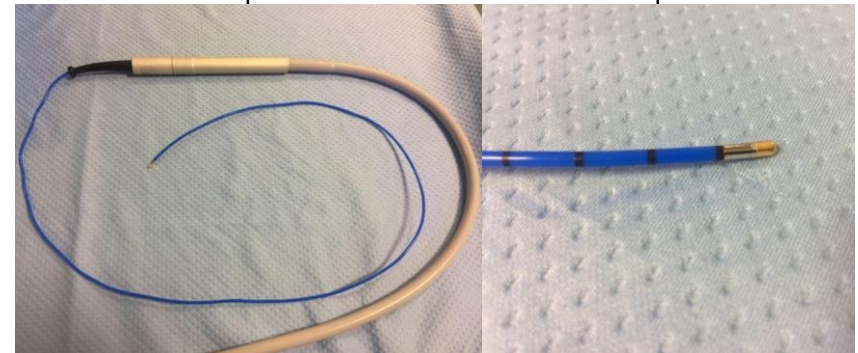
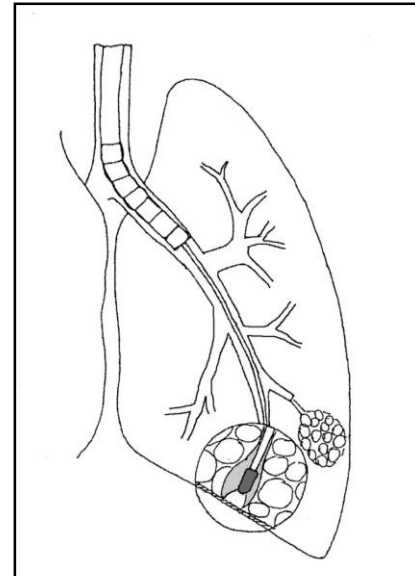
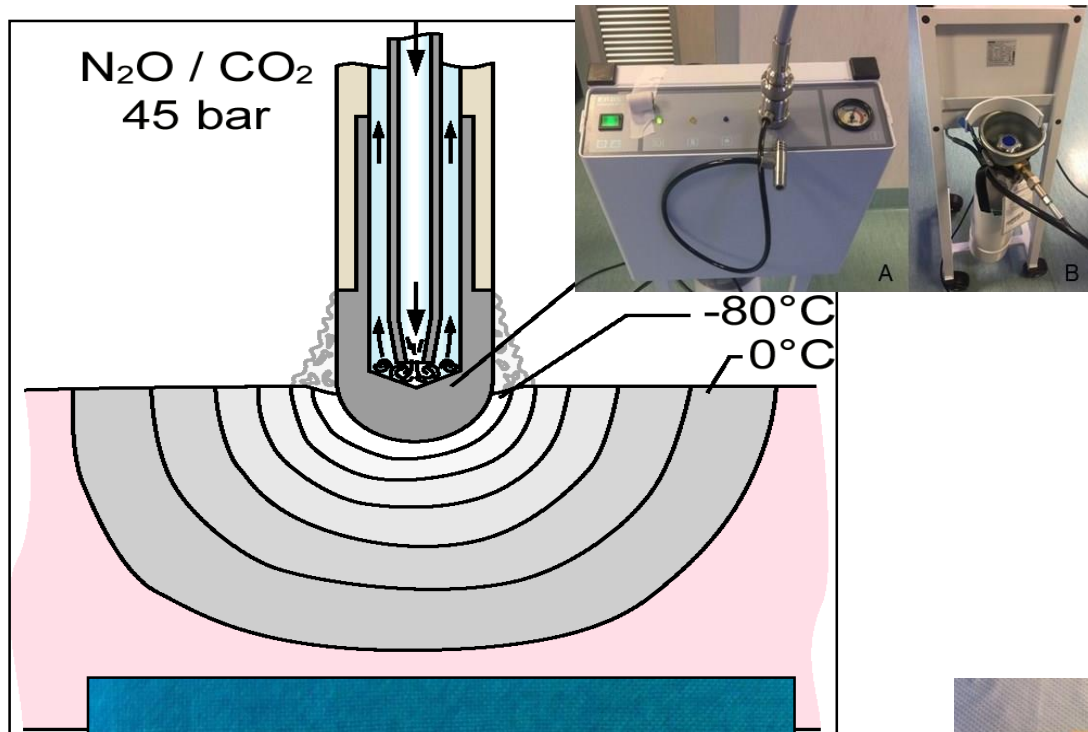
ALGORITMO DIAGNOSTICO PROPOSTO DALLE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI ATS/ERS DEL 2011

- Quando le informazioni cliniche e radiologiche non consentono di formulare una diagnosi di certezza, risultano indicate esame istologico e discussione **multidisciplinare** (MDD) tra le diverse figure specialistiche coinvolte (pneumologo, radiologo ed anatomopatologo, reumatologo in alcuni casi)
- La **biopsia polmonare chirurgica** (*Surgical Lung Biopsy*, SLB) è considerata l'esame di scelta per il prelievo di tessuto polmonare, in quanto consente di identificare lo specifico quadro morfologico nel 95% dei casi
- Il **profilo rischio/beneficio della SLB è però discutibile**, in quanto gravata da apprezzabili costi e rischi, con un tasso di mortalità del 3-6% entro 90 giorni, e da significative complicanze postoperatorie (infezioni, perdite aeree prolungate, insufficienza respiratoria dolore persistente a 12 mesi nel sito di biopsia)
- Inoltre, a causa di età avanzata, comorbidità, severità di malattia ed insufficienza respiratoria, una discreta proporzione di soggetti non risulta effettivamente eleggibile a tale procedura.

CRIOBIOPSIA POLMONARE TRANSBRONCHIALE

- La **criobiopsia polmonare transbronchiale** (TBLC) è una procedura effettuata in selezionati centri di pneumologia interventistica, recentemente proposta come metodica diagnostica alternativa, meno invasiva, per acquisire materiale istologico nel work-up diagnostico dell'IPF .
- L'utilizzo della criotecnologia in pneumologia interventistica risale al 1977, ma era limitato alla gestione delle disostruzioni bronchiali, mentre, solo più recentemente, il suo impiego è stato esteso anche all'acquisizione di tessuto parenchimale polmonare.
- Si basa sul **principio fisico di Joule-Thomson**, secondo il quale un gas compresso, rilasciato con un flusso ad elevata velocità, si espande rapidamente e determina un brusco abbassamento della temperatura.

Criobiopsia transbronchiale



Ruolo della TBLC

- Buona resa diagnostica, pari all'81- 84% in meta-analisi di studi in letteratura (>1000 pazienti)
- Ottimo profilo di sicurezza, caratterizzato da una mortalità inferiore all'1% (vs 3-6% della SLB)
- Complicanze più frequenti includono pneumotorace e sanguinamento lieve-moderato durante la procedura

Ruolo della TBLC

L'insorgenza di complicanze si riduce con l'accrescimento di esperienza dell'operatore e con l'utilizzo preventivo di dispositivi mirati ad un controllo del sanguinamento

Si raccomanda che la procedura sia eseguita in centri di pneumologia interventistica con elevata esperienza ed adeguatamente attrezzati per la gestione di potenziali complicanze

Open questions

- Confronto diretto con il gold standard (anche se la SLB non è a sua volta mai stata validata verso un gold standard)
- Il ruolo diagnostico in specifici sottogruppi (forme iniziali, IPF e cancro del polmone ecc)
- Curva di apprendimento degli anatomopatologi
- Profilo di sicurezza e resa diagnostica in centri meno esperti

From a research perspective: what about tissue biomarker analysis ?

LESSONS FROM ONCOLOGY:
revolutionized by cancer tissue
molecular analysis for targeted
therapy



Lack of tissue sampling



Lack of studies on tissue biomarkers

Potential role of cryobiopsy as a less invasive tool to
obtain tissue for biomarker studies

TBLC

Si configura come metodica diagnostica meno invasiva con un buon profilo rischio/beneficio

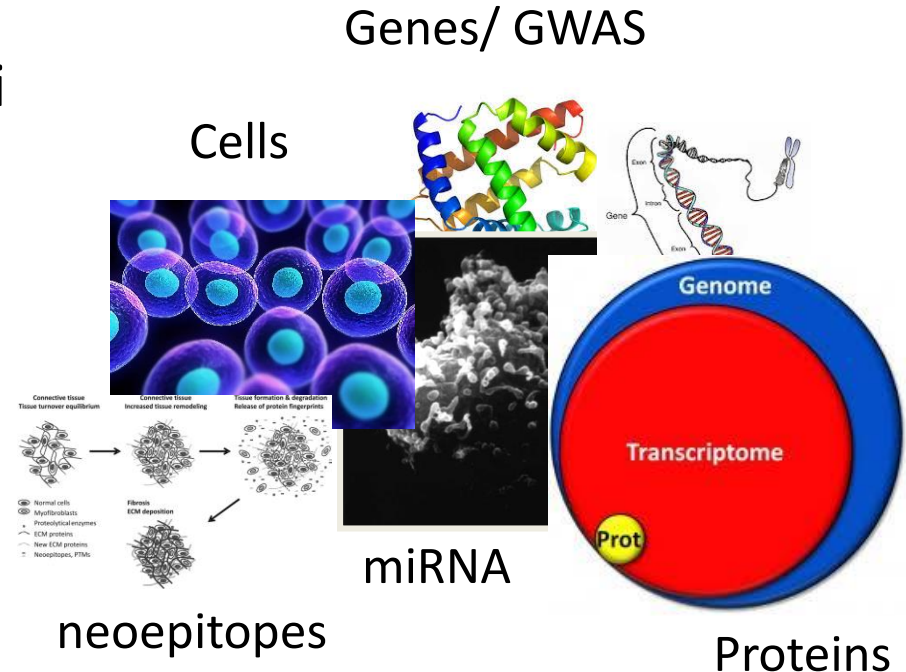
L'introduzione di questa metodica ha anche consentito di implementare le nostre conoscenze sulla patologia grazie ad una maggior disponibilità di tessuto polmonare

TBLC e SLB sono da intendersi come metodiche complementari di un algoritmo diagnostico che preveda la TBLC come primo step, riservando l'approccio chirurgico nella minoranza di casi in cui questa risulti inadeguata o non diagnostica

Attualmente si raccomanda la sua esecuzione solo in centri di pneumologia interventistica con esperienza ed equipment adeguato

Verso l'endotipizzazione e la medicina di precisione: il ruolo di indagini genetiche e biomarcatori molecolari

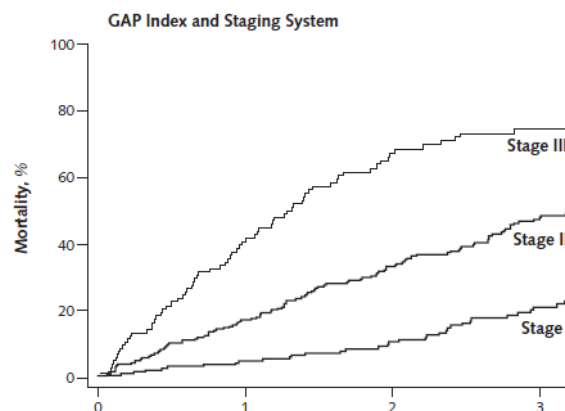
- Indagini genetiche attualmente indicate solo nelle forme familiari
- Diversi biomarcatori molecolari, da soli o in combinazione, con valenza diagnostica e/o prognostica e/o teragnostica, sono in fase di studio e validazione, ma al momento, nessuno di questi risulta fruibile nella pratica clinica



Il ruolo prognostico di biomarcatori clinici

Predictor		Points	
G	Gender		
	Female	0	
	Male	1	
A	Age, y		
	≤60	0	
	61–65	1	
	>65	2	
P	Physiology		
	FVC, % <i>predicted</i>		
	>75	0	
	50–75	1	
	<50	2	
	DLCO, % <i>predicted</i>		
	>55	0	
	36–55	1	
	≤35	2	
Cannot perform	3		
Total Possible Points		8	
Stage	I	II	III
Points	0–3	4–5	6–8
Mortality			
1-y	5.6	16.2	39.2
2-y	10.9	29.9	62.1
3-y	16.3	42.1	76.8

GAP



Indice multidimensionale prognostico VALIDATO e fruibile nella pratica clinica

Gestione del paziente con IPF

1. Farmaci di fondo (DISEASE-MODIFYING)
2. Terapia di supporto
 - Ossigenoterapia
 - Riabilitazione polmonare
 - Terapia sintomatica
 - Gestione delle comorbidità
 - Vaccinazione anti-influenzale e anti-pneumoccica
3. Gestione dell'esacerbazione acuta
4. Inserimento in lista trapianto
5. Supporto psicologico

Farmaci anti fibrotici

**Prescrizione sottoposta a monitoraggio mediante
registro AIFA**

(= all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il
farmaco si è dimostrato efficace e nell'ambito delle
indicazioni d'uso)

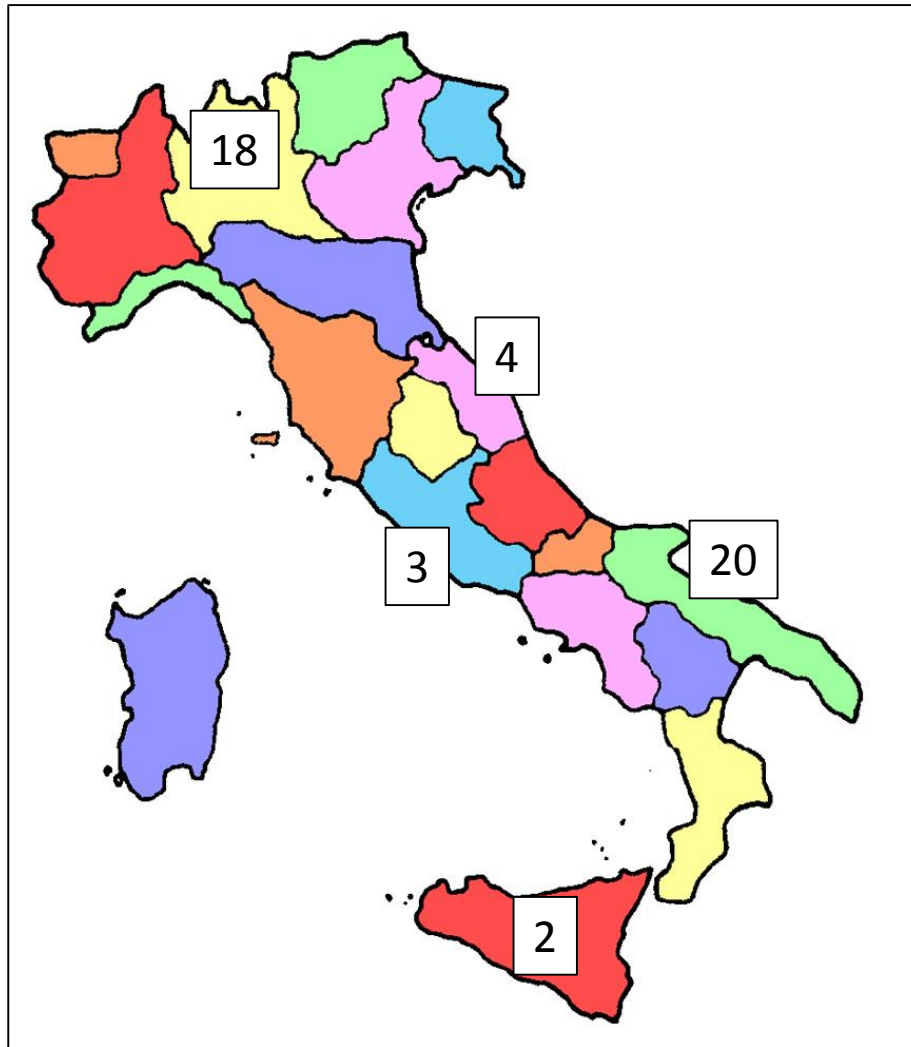


IPF LIEVE-MODERATA



Diagnosticata da clinici autorizzati dai direttori sanitari di
strutture abilitate dagli approvatori regionali

Strutture sanitarie abilitate in ITALIA (2014-2017)



- NON ESPLICITATI I CRITERI DI SCELTA DELLE SINGOLE REGIONI
- ELEVATA ETEROGENEITÀ A LIVELLO INTERREGIONALE

Strutture sanitarie abilitate in ITALIA (2017 →)



Per i centri esclusi esiste la possibilità di reinserimento in seguito alla presentazione di domanda allegata a documentazione relativa al centro (non specificati i requisiti richiesti)

Ossigenoterapia

Per gestire gli effetti della ridotta concentrazione di ossigeno nel sangue, risulta indicata la prescrizione l'assunzione di ossigeno supplementare allo scopo di migliorare i sintomi dell'IPF e la qualità di vita globale

Nello stadio iniziale, l'ossigenoterapia può essere necessaria solo durante l'attività fisica e il riposo notturno ma, via via che la malattia avanza, la necessità di ossigeno può diventare permanente

il supplemento di ossigeno viene erogato tramite:

- bombole di ossigeno (gas compresso)
- concentratore
- ossigeno liquido

Frequente riluttanza da parte del paziente all'utilizzo soprattutto all'esterno per questioni logistiche (difficile da trasportare, necessità di frequenti ricariche per limitata autonomia ecc) sia perché vissuto come stigma evidente di malattia

Elevata eterogeneità interregionale soprattutto in merito alla regolamentazione dei concentratori

Riabilitazione polmonare

La riabilitazione polmonare, effettuata da personale dedicato in centri specializzati, prevede diverse attività volte a migliorare la qualità di vita di questi pazienti:

- attività fisica,
- consulenza nutrizionale
- strategie di respirazione

La riabilitazione polmonare può essere particolarmente efficace: nell'alleviare i sintomi, ridurre la tendenza a sviluppare problematiche psicosociali come ansia o depressione e la durata delle degenze ospedaliere

Indicata in ogni fase della malattia

Differenze interregionali nella disponibilità di accesso alle cure

Terapia sintomatica

Mirata prevalentemente al controllo della tosse e della difficoltà respiratoria

Generalmente basata su somministrazione di basse dosi di corticosteroidi

Pochi dati in merito ad altri farmaci (talidomide, gabapentin)

Derivati della morfina nei casi più compromessi

Gestione delle comorbidità

- Refusso gastro-esofageo
- Malattie cardiovascolari
- Cancro del polmone
- Depressione
- Disturbi respiratori del sonno
- Sottopeso
- Diabete

COMORBIDOMA

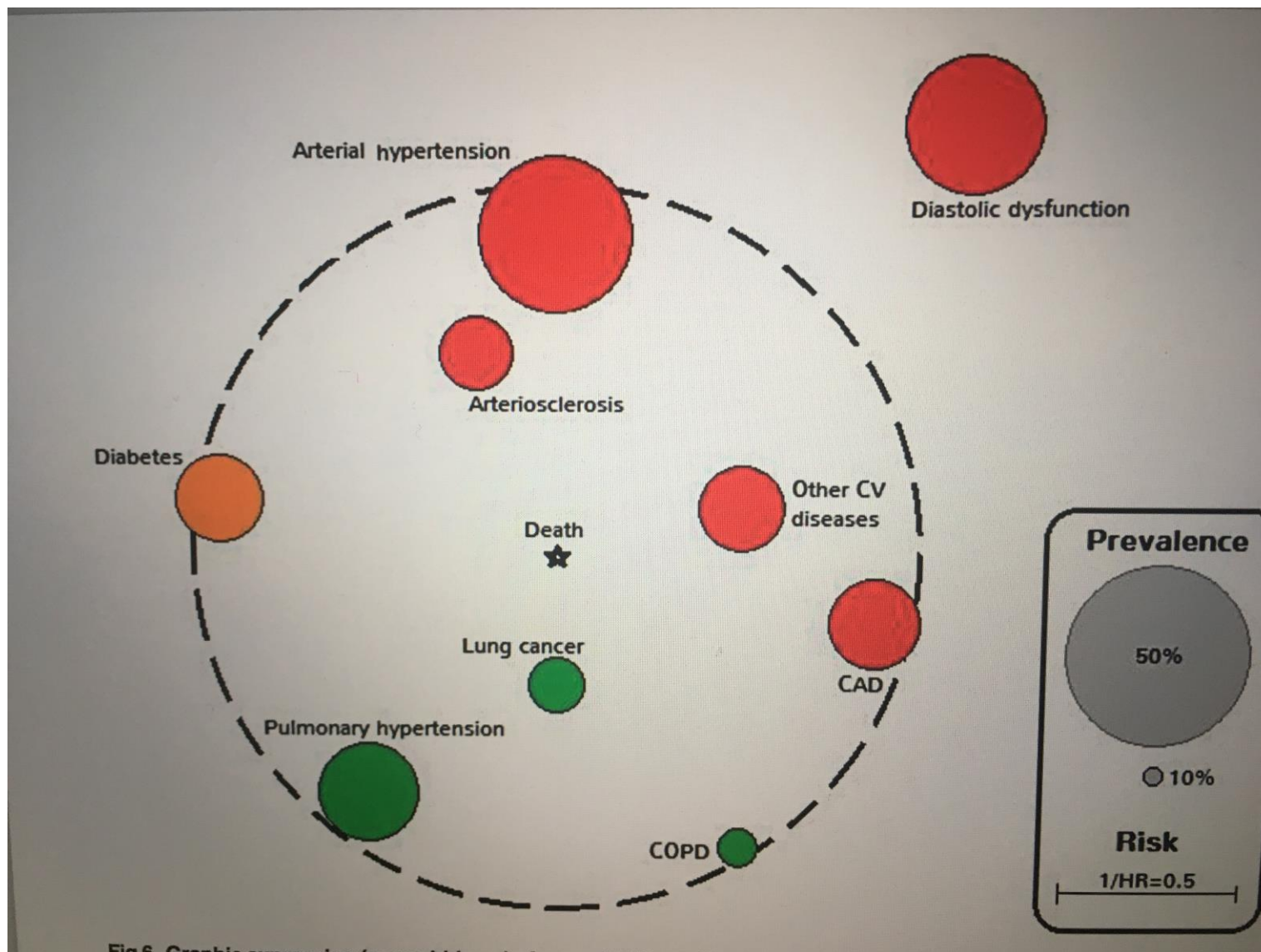


Fig 6. Graphic expression (comorbidity) of comorbidity

IPF & LC

Epidemiologia

- IPF si configura come un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di neoplasie polmonari (hazard ratio 1.085; $p=0.024$).
- Prevalenza variabile tra il 3 e il 48%, ulteriormente incrementata nei pazienti con concomitante enfisema polmonare.
- Incidenza cumulativa direttamente proporzionale al tempo di esposizione alla malattia.

IPF & LC

- Crescenti evidenze relative *pathways* molecolari comuni coinvolti nella patogenesi
- Prognosi significativamente sfavorevole, gravata da complicanze legate agli interventi diagnostico/terapeutici (i.e. esacerbazione acuta, infezioni, tossicità cardiovascolare).^{2,3}

1. Vancheri C. Eur Respir Rev. 2013
2. Tomassetti S. et al. Chest 2015
3. Guyard A. et al, Respir Res 2017

IPF & LC



Open questions :

Epidemiologia



Incidenza/prevalenza

Ruolo di potenziali fattori di rischio (fumo, età, enfisema, tempo di esposizione alla malattia)

Patogenesi

Ruolo di meccanismi patogenetici condivisi
IPF come lesione pre-neoplastica

Percorso diagnostico

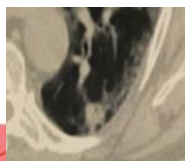


Ruolo dello screening e relativo timing (TC, PET)

Rischio/beneficio procedure diagnostiche

Ruolo della terapia antifibrotica peri-procedurale

Fenotipo/istotipo



Popolazione IPF-LC \neq non IPF-LC ?

(distribuzione periferica > centrale, lobi inf > sup,
ca squamocellare > adenoca, marker bronchiolari
etc)

IPF & LC: strategia terapeutica

**Profilo rischio/beneficio
interventi terapeutici per LC**
(resezione, chemioterapia, radioterapia)

**Profilo rischio/beneficio
terapia antifibrotica e di
eventuali interazioni**



Prognosi attesa

- stadio IPF
- stadio neoplasia
- istotipo neoplasia
- età
- comorbidità

Qualità di vita

IPF & LC

- I dati in merito ad epidemiologia, caratterizzazione clinica e tissutale, e profilo rischio/beneficio degli interventi diagnostico/terapeutici sono limitati a singole casistiche retrospettive.
- In assenza di evidenze e raccomandazioni condivise con gli specialisti coinvolti, la scelta dell'approccio è affidata al giudizio del singolo clinico, «*case by case*», sulla base di una valutazione prognostica complessiva e dell'inclinazione di pazienti e familiari.

Registro IPF&LC

Urgente necessità di favorire la ricerca in questo settore ed implementare le conoscenze al fine di fronteggiare le principali criticità gestionali, standardizzare l'accesso alle cure, ed ottimizzare prognosi e qualità di vita



Registro italiano promosso dall'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) finalizzato allo studio di prevalenza, caratterizzazione e gestione clinica dei pazienti affetti da IPF e neoplasia polmonare

TRAPIANTO POLMONARE

Opzione indicata solo in selezionati pazienti (evidenza di rapida progressione, significativa desaturazione sotto sforzo, parametri funzionali al di sotto di certi valori)

Intervento gravato da considerevole morbidità e mortalità (50 % a 5 anni)

Scarsa disponibilità di donatori d'organo adatti

Da effettuarsi in centri di riferimento con adeguata esperienza

Monitoraggio clinico-strumentale

Un attento monitoraggio funzionale nel tempo ha lo scopo valutare l'evoluzione della malattia, verificare la risposta alla terapia, ed eventualmente modificare gli interventi consensualmente (shift terapeutico, inserimento in lista trapianto ecc)

- Visita clinica con valutazione funzionale ogni 3-6 mesi, a seconda dello stadio della malattia
- Esecuzione annuale di TC torace HR

TAKE HOME MESSAGES

- Cruciale importanza della diagnosi precoce e conseguente invio del paziente in riconosciuti centri prescrittori, date le importanti implicazioni prognostiche
- Necessità di sensibilizzare tutti i potenziali attori coinvolti (MMG, internisti ecc)
- Ruolo crescente di innovative metodiche diagnostiche

TAKE HOME MESSAGES: GESTIONE

- Disponibili farmaci in grado rallentare la progressione con un accettabile profilo di sicurezza
- La gestione del paziente con IPF deve mirare a garantire anche un'accettabile qualità di vita, mediante interventi sia farmacologici che non farmacologici
- Urgente necessità di implementare il percorso diagnostico-terapeutico a livello regionale che includa anche il supporto assistenziale e psicologico per le fasi avanzate

TAKE HOME MESSAGES

- Data la relativa rarità della patologia e la complessità di inquadramento diagnostico ed approccio terapeutico, la gestione di questa patologia dovrebbe essere appannaggio di centri di riferimento con esperienza ed adeguate risorse (anche per la possibilità di inserimento in studi sperimentali)
- Necessità di sensibilizzare opinione pubblica ed Istituzioni per aumentare il grado di consapevolezza della crescente prevalenza ed il relativo impatto socio-sanitario di tale patologia

Grazie per l'attenzione