



PSDTA

FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA E MALATTIE INTERSTIZIALI DIFFUSE FIBROSANTI PROGRESSIVE

Dicembre 2025

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO	Pag. 2
2. REDAZIONE	Pag. 5
3. DESTINATARI E LISTA DISTRIBUZIONE	Pag. 5
4. GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO	Pag. 6
5. GLOSSARIO, TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI	Pag. 8
6. FINALITA'	Pag. 12
7. ANALISI DEL PROBLEMA DI SALUTE/PATOLOGIA OGGETTO DEL PSDTA	Pag. 13
8. LETTERATURA SCIENTIFICA E NORMATIVA	Pag. 14
9. CONTESTO ORGANIZZATIVO IN CUI SI SVILUPPA IL PSDTA	Pag. 14
10. CRITERI DI INGRESSO/ELEGGIBILITA'	Pag. 15
11. DESCRIZIONE DELLO SVILUPPO COMPLESSIVO DEL PSDTA	Pag. 16
12. RAPPRESENTAZIONE IN FORMA SINTETICA DEL PSDTA	Pag. 37
13. DIFFUSIONE ED IMPLEMENTAZIONE DEL PSDTA	Pag. 40
14. MONITORAGGIO, VERIFICA DELL'APPLICAZIONE ED INDICATORI	Pag. 41
15. PIANO DI MIGLIORAMENTO	Pag. 42
16. AGGIORNAMENTO	Pag. 43
17. ARCHIVIAZIONE	Pag. 43
18. VALUTAZIONE DI QUALITA' PSDTA	Pag. 43
19. RIFERIMENTI	Pag. 43
20. ALLEGATI	Pag. 52
– Valutazione della qualita' di un PSDTA	
– Analisi di impatto del PSDTA	
– Verifica applicazione del PSDTA/AUDIT	

1. INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO

Inquadramento epidemiologico

La patologia infiltrativa diffusa del polmone comprende sia manifestazioni specifiche del polmone che localizzazioni di patologie sistemiche con bersaglio multiorgano.

Il paradigma di queste malattie è senza dubbio rappresentato dalla Fibrosi Polmonare Idiopatica (Idiopathic Pulmonary Fibrosis). In un lavoro pubblicato nel 2011 veniva dimostrato come il ritardo anche solo di 12 mesi nella presa in carico di un paziente affetto da IPF da parte di un centro esperto fosse in grado di influenzare negativamente in modo significativo la sua sopravvivenza, come evidenziato nella figura seguente tratta dal lavoro originale:

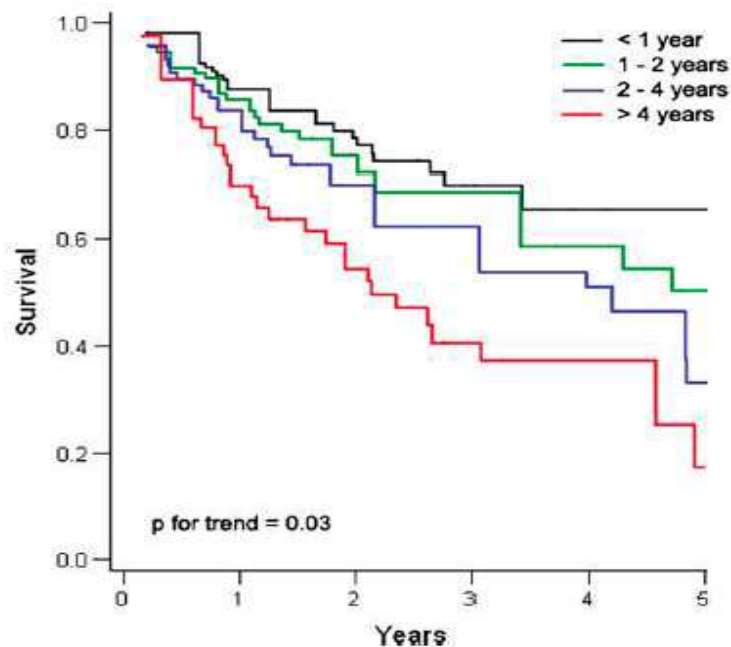


Figura 1: Sopravvivenza di pazienti con IPF in funzione del tempo trascorso dal momento della presa in carico (quartili di ritardo) da parte di un centro esperto nella gestione dell'IPF. Dati corretti per età ed entità della compromissione della funzione respiratoria. La figura è tratta da (cfr. bibliografia) Lamas DJ et al. Am J Respir Crit Care Med 184, 842–847, 2011.

Questa evidenza e l'altrettanto conosciuta caratteristica delle altre malattie non IPF che le accomuna alla IPF, nonché la condivisione della possibilità di trattamento per tutte le forme fibrosanti con farmaci antifibrotici, richiede una corretta e tempestiva gestione del paziente.

Il documento è focalizzato su quelle patologie che, indipendentemente dalla loro definizione specifica, rientrano nel vasto gruppo delle forme progressive fibrosanti. A livello epidemiologico sono le forme più frequenti che presentano un decorso ed una sopravvivenza tanto migliore quanto più precocemente esse sono prese in carico. Peraltro, proprio per queste forme, sono disponibili linee guida basate sull'evidenza che consentono la definizione dei vari step dalla diagnosi alla terapia, inclusa la gestione di un follow up opportuno. I dati contenuti in questo PSDTA possono fornire informazioni utili anche per la gestione altre patologie non incluse nel gruppo delle ILD in quanto gli aspetti principali della complessa gestione clinica non differiscono sostanzialmente da quelli relativi alle ILD.

Un altro aspetto entrato nella pratica clinica è costituito dall'indispensabile attivazione ed intervento in tutti gli aspetti inclusi nel PSDTA, di un gruppo multidisciplinare che necessariamente deve includere figure professionali per fornire aspetti fondati sulla conoscenza e sull'esperienza.

Nell'ambito della gestione olistica dei pazienti con ILD entra doverosamente in gioco anche la partecipazione nella pratica clinica quotidiana del centro di coordinamento per le malattie rare CMID (Servizio Coordinamento Malattie Rare del Piemonte e Val D'Aosta) essendo patologie caratterizzate da una incidenza-prevalenza numericamente in grado di includerle tra le patologie definite come rare.

L'attribuzione di un codice di malattia per le malattie rare dell'apparato respiratorio permette una rilevazione epidemiologica precisa e l'identificazione delle strutture dedicate.

Questa procedura consente di equiparare e rendere omogenei i criteri diagnostico terapeutici in tutta la rete evitando di generare disparità nell'assistenza, inclusa la disponibilità di farmaci che sono in classe H, nonché garantire a tutti gli aventi diritto l'esenzione per le malattie rare.

Il PSDTA elaborato ha tra i suoi obiettivi principali quello di fornire raccomandazioni che consentano a tutti i medici, inclusi i medici di medicina generale, di avere un comportamento omogeneo nella gestione di diagnosi e terapia di un paziente con ILD fibrosante, garantendo una parità di utilizzo delle risorse disponibili in tutta la regione.

I criteri di scelta delle interstiziopatie polmonari come oggetto di PSDTA sono:

- Malattie rare, in costante crescita il numero di diagnosi
- Elevata disabilità dovuta alla patologia
- Elevata spesa sanitaria impiegata nel trattamento
- Possibilità concreta di miglioramento dello stato di salute dei pazienti malati/a rischio di malattia ottenibile con l'ottimizzazione del percorso preventivo - diagnostico - terapeutico -assistenziale

Inquadramento normativo

Il Decreto Ministeriale 279 del 2001 (DM) ha identificato le caratteristiche necessarie per la realizzazione della Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare. È costituita da presidi accreditati, appositamente individuati dalle regioni: tra questi, sono stati individuati i Centri interregionali di riferimento per le malattie rare. I presidi della Rete sono individuati tra quelli in possesso di documentata esperienza in attività diagnostica o terapeutica specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, inclusi i servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico-molecolare.

Con la Delibera della Giunta Regionale del 2 marzo 2004, n.22-11870 si istituisce la Rete Regionale del Piemonte (nel 2008 la rete è stata ampliata alla Valle d'Aosta) per la prevenzione, sorveglianza, diagnosi e terapia delle Malattie Rare, composta da presidi sanitari regionali. La nostra Regione, diversamente da altre, ha voluto coinvolgere tutte le ASL e le ASO presenti nel territorio, dando così a tutti gli specialisti la possibilità di occuparsi delle Malattie Rare e permettendo un'assistenza diffusa ed omogenea in tutta la Regione Piemonte ai pazienti affetti da malattia rara.

La Regione Piemonte e la Regione Valle d'Aosta hanno successivamente recepito il Decreto istituendo dapprima due Reti separate e, a partire dal 2008 una Rete interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta (Deliberazione della Giunta Regionale 17 marzo 2008, n. 21-8414). DGR n. 21-380 del 18 novembre 2024 la Regione Piemonte aggiorna la rete delle malattie rare secondo le indicazioni di cui al "Piano nazionale malattie rare 2023-2026" ed al documento per il "Riordino della rete nazionale delle malattie rare" recepiti con DGR n. 13-8044 del 29 dicembre 2023. Le Reti di Riferimento Europee (ERN) sono reti di collaborazione che coinvolgono diversi centri assistenziali in tutta Europa; sono nate per favorire la discussione sulle condizioni rare e complesse che richiedono cure altamente specializzate. L'organizzazione delle reti di riferimento europee recepisce la direttiva 2011/24/UE sul diritto dei pazienti all'assistenza sanitaria transfrontaliera. Le Reti di riferimento europee, infatti, forniscono informazioni ai prestatori di assistenza in termini di linee guida, disseminazione di conoscenze di elevata qualità scientifica e, infine, con corsi di aggiornamento intensivi. L'ERN LUNG (Rete di Riferimento Europea per il Polmone) è composto da nove reti principali che rappresentano le diverse malattie rare polmonari. Queste malattie richiedono, per la loro presa in carico, un'équipe multidisciplinare di professionisti dedicati per consentire una diagnosi precoce ed accurata, facilitando così l'accesso alle cure appropriate. Il network si prefigge di migliorare le conoscenze nei paesi Europei, gli standard di cura, la qualità della vita e la prognosi dei pazienti affetti da questo tipo di malattie.

Il D.M. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie", nasce come integrazione tra i contenuti del Piano Sanitario Nazionale (PSN) del 1998-2000 e del Decreto Legislativo n. 124 del 1998 che ha revisionato la disciplina delle esenzioni al costo delle prestazioni sanitarie. I criteri adottati dal Ministero tengono conto della gravità clinica, del grado di invalidità e dell'onere economico del trattamento. Il decreto legislativo in questione avviava anche una Rete

Nazionale di Monitoraggio delle Malattie Rare, con presidi accreditati all'interno delle regioni italiane. Successivamente il Decreto Ministeriale del 28-5-1999 n.329 ha individuato le condizioni di malattia croniche ed invalidanti che danno diritto all'esenzione al costo per le prestazioni di assistenza sanitaria correlate. Infine, il 18 marzo 2017 sono stati pubblicati in Gazzetta Ufficiale i nuovi LEA (Livelli Essenziali di Assistenza). La pubblicazione del DPCM 12 gennaio 2017 è titolata: "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. (17A02015)". La Gazzetta Ufficiale è la n. 65, Suppl. Ordinario n. 15 del 18.03.2017. Con questo documento è stato aggiornato l'elenco delle Malattie Rare esentate dalla partecipazione al costo.

2. REDAZIONE

Il committente del PSDTA è rappresentato dalla Direzione Sanità e Azienda Zero.

Le Aziende Sanitarie contestualizzano i contenuti del presente documento e delle linee guida di riferimento a livello locale. I riferimenti per la redazione sono definiti secondo i punti di seguito elencati, ai fini di una corretta identificazione dei documenti e della formulazione dei necessari aggiornamenti.

Il GTR dell'Area Pneumologia ha creato un Gruppo di Lavoro dedicato alla malattia fibrosi polmonare idiopatica e alle malattie interstiziali diffuse nitrosanti progressive, coinvolgendo le principali realtà regionali in termini assistenziali.

Data di stesura del primo documento	Dicembre 2025
Numero della revisione	0
Data di revisione	

3. DESTINATARI E LISTA DISTRIBUZIONE

Affinché un PSDTA possa entrare pienamente nella pratica clinica quotidiana di tutti i soggetti coinvolti viene predisposta la seguente lista di distribuzione:

- Direttori e responsabili delle AO, ASL, AOU della Regione Piemonte
- Strutture di Cure Primarie delle ASL regionali e, per loro tramite, ai MMG
- Direzioni delle Professioni Infermieristiche delle ASL
- Servizi di Cure Palliative
- Servizio di Emergenza Territoriale
- IRCCS ad indirizzo respiratorio-riabilitativo
- Istituti di Ricovero e Cura privati accreditati
- Associazioni pazienti con Malattie rare con interessamento polmonare.

4. GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO

Il presente PSDTA è stato elaborato su mandato di Azienda Zero, della Regione Piemonte e della Rete Regionale di Pneumologia.

Di seguito, i componenti del Gruppo Tecnico Regionale.

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa	Sede	Firmato
PROTA Roberto	Coordinatore	SC Pneumologia e Unità di Terapia Semi Intensiva Respiratoria	Ospedale Umberto I AO Ordine Mauriziano di Torino	Firmato
ALBERA Carlo	Componenti	SC Pneumologia	Ospedale Molinette AOU Città della Salute e della Scienza di Torino	Firmato
APPENDINI Lorenzo		Fisiopatologia Respiratoria Ospedale Civile	Ospedale Civile di Saluzzo (Cuneo) ASL CN1	Firmato
BALBI Bruno		ASL Novara	Novara	Firmato
BALBO Piero		SC Pneumologia	AOU Maggiore della Carità Novara	Firmato
BOELLA Giovanni				Firmato
MALERBA Mario		SCDU Pneumologia	Ospedale Sant'Andrea ASL Vercelli	Firmato
MATTEI Alessio		SC Pneumologia	AO Santa Croce e Carle di Cuneo	Firmato
PERBONI Alberto		SC Pneumologia	AOU San Luigi Gonzaga Orbassano (To)	Firmato
PICCIONI Pavilio		SC Pneumologia	Ospedale Maria Vittoria ASL Città di Torino	Firmato
SALIO Mario		SC Pneumologia	AOU SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria	Firmato

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa	Sede	Firmato
INDELLICATI Davide	Componenti	SC Pneumologia	Ospedale “Pietro e Michele Ferrero” Verduno (CN) ASL CN2	Firmato
PASQUALI Mercedes		SC Pneumologia	Ospedale Santo Spirito Casale Monferrato ASL AL	Firmato
PATRUCCO Filippo		SCDO Malattie dell'apparato respiratorio	AOU Maggiore della Carità di Novara	Firmato

Nello specifico, il GTR si è avvalso – per la realizzazione del PSDTA in oggetto – del seguente Gruppo di Lavoro, coordinato dal Prof. Carlo Albera e dal Dott. Valter Gallo.

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa	Sede
ALBERA Carlo	Componenti	SCU Pneumologia	Ospedale Molinette AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
GALLO Valter		UOA Pneumologia	Ospedale Umberto I AO Ordine Mauriziano Torino
ALLIONE Attilio		SC Pneumologia	AO Santa Croce e Carle di Cuneo
CAPONETTO Chiara		UOA Pneumologia	Ospedale Molinette AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
D'URSO Alessandra		S.S. Endoscopia Toracica S.C. Pneumologia	Ospedale San Giovanni Bosco e Ospedale Amedeo di Savoia ASL Città di Torino
DIFINO Valentina		S.C. Pneumologia	Ospedale Umberto I AO Ordine Mauriziano Torino
GUIDA Giuseppe		Università di Torino SSD Asma Grave, Malattie Rare del Polmone e Fisiopatologia Respiratoria	AOU San Luigi Gonzaga Orbassano (To)
LEVRA Stefano		Università di Torino SSD Asma Grave, Malattie Rare del Polmone e Fisiopatologia Respiratoria	AOU San Luigi Gonzaga Orbassano (To)

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa	Sede
MANGIAPIA Mauro	Componenti	SCU Pneumologia	Ospedale Molinette AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
NICALI Roberta		Ambulatorio di Pneumologia	ASL Novara
PASQUALI Mercedes		SC Pneumologia	Ospedale Santo Spirito - Casale Monferrato ASL AL
PATRUCCO Filippo		SCDO Malattie dell'Apparato Respiratorio	AOU Maggiore della Carità di Novara
RAVERA Silvia		S.S. Pneumologia Interventistica S. C. Pneumologia	AOU SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria
RINALDO Rocco Francesco		SCU Pneumologia	Ospedale Molinette AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
SOLIDORO Paolo		SCU Pneumologia	Ospedale Molinette AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
VIGO Beatrice		SCDO Pneumologia	AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano
FEDERICA Riccio		SC Reti di patologia	Azienda Zero
PICCIONI Daniela		SC Farmaceutica	Azienda Zero
DOGLIOTTI Daniele		SC Reti di patologia	Azienda Zero
MUSCIO Elisa		SC Reti di patologia	Azienda Zero

5. GLOSSARIO, TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

ACRONIMO	DESCRIZIONE
6MWT	6 Minute Walking Test, Test del cammino dei 6 minuti
ACPA	Anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato
AE-ILD	Acute Exacerbation-ILD Esacerbazione acuta di ILD
AE-IPF	Acute Exacerbation-IPF, Esacerbazione Acuta di IPF
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ANA	Anticorpi antinucleo
anti Jo-1, anti PL7	Anticorpi anti-sintetasi
anti SSA, anti	Anticorpi della sindrome di Sjogren

ACRONIMO	DESCRIZIONE
SSB	
Anti-TNF α	Anticorpi anti-Tumor Necrosis Factor α
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome, Sindrome da Distress Respiratorio Acuto
ATS	American thoracic society
BAL	Broncho Alveolar Lavage, Lavaggio broncoalveolare
BMI	Body Mass Index, Indice di Massa Corporea
BNP	Peptide Natriuretico di tipo B
BPCO	Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva
C-anca, P-anca	Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili
CMID	Servizio Coordinamento Malattie Rare del Piemonte e Val D'Aosta
CO	Carbonio monossido
COP	Chryptogenetic organizing pneumonia, polmonite organizzata criptogenetica
Covid 19	Corona Virus Disease19, Malattia da Corona Virus 19
CPFE	Combined Pulmonary Fibrosis-Emphysema Syndrome, Sindrome combinata enfisema-fibrosi polmonare,
CTT	Centro per il Trattamento del Tabagismo
DAD	Diffuse alveolar damage, danno alveolare diffuso
DLCO	Diffusing capacity of Lung for CO, capacità di diffusione del CO
DM	Decreto ministeriale
DPCM	Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri
ECMO	Ossigenazione extracorporea a membrana
EGA	Emo gasanalisi arteriosa
EMA	European medicines agency
ERN	European Rerence Network, Reti di Riferimento Europee
ERN LUNG	European Rerence Network Lung, Rete di Riferimento Europea per il Polmone
ERS	European respiratory society
ESC	European Society of Cardiology
FGF	Fibroblast growth factor
FR	Fattore reumatoide
FVC	Forced vital capacity, capacità vitale forzata

ACRONIMO	DESCRIZIONE
GER	Reflusso gastroesofageo
HP	Hypersensitivity Pneumonitis, Polmonite da ipersensibilità
HRCT	TC ad alta risoluzione del torace
IIM	Idiopathic Inflammatory Miopathies, Miopatie infiammatorie idiopatiche
ILD	Interstitial lung diseases, malattie interstiziali diffuse
IP	Ipertensione polmonare
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis, fibrosi polmonare idiopatica
JRS	Japanese respiratory society
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza
LIP	Lymphocytic interstitial pneumonia, polmonite interstiziale linfocitaria
LTOT	Long Term Oxygen Therapy, Ossigeno-terapia a lungo termine
MMG	Medico di Medicina Generale
NIV	Ventilazione non invasiva
NSIP	Non specific interstitial pneumonia, polmonite interstiziale non specifica
NT-pro-BNP	Frammento N terminale del Peptide Natriuretico di tipo B
PAPm	Pressione Arteriosa Polmonare media
PAPs	Pressione sistolica polmonare
PDGF	Platelet derived growth factor
PFR	Prove di Funzionalità Respiratoria
PLS	Pediatri di Libera Scelta
PPF	Progressive Pulmonary Fibrosis, Interstiziopatia polmonare fibrosante progressiva
PPFE	Pleuro pulmonary fibro elastosis, fibroelastosi pleuro parenchimale
PSDTA	Percorso di Salute e Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PVR	Resistenze polmonari vascolari
QOL	Qualità di vita
RCTs	Randomised controlled trials, trials randomizzati controllati
RR	Riabilitazione respiratoria
SLB	Surgical Lung Biopsy, Biopsia polmonare chirurgica
TBB	Trans Bronchial Biopsy, Biopsia transbronchiale
TBCB/TBLCB	Trans bronchial cryobiopsy, criobiopsia trans-bronchiale

ACRONIMO	DESCRIZIONE
TGF-β	Transforming Growth Factor – β
UIP	Usual interstitial pneumonia
VATS	Video.Assisted Thoracoscopy, Toracosopia video-assistita
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WU	Unità wood

PSDTA: Percorso di Salute e Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PSDTA)

La definizione contenuta nel Piano Nazionale per il governo delle liste d'attesa 2019-2021 caratterizza i percorsi di salute e diagnostici terapeutici assistenziali come una serie di attività, alcune erogate in regime ambulatoriale altre in condizione di degenza ospedaliera, finalizzate alla gestione programmata ed appropriata di un problema assistenziale complesso, secondo priorità temporali e modalità d'accesso differenziati a seconda della gravità del singolo caso. Gli approcci di gestione integrata sono accomunati dal fatto di essere sistemi organizzati, integrati, proattivi, orientati alla popolazione, che pongono al centro dell'intero sistema un paziente informato/educato ad avere un ruolo attivo nella gestione della patologia da cui è affetto.

L'enfasi va dunque posta sulla continuità assistenziale e sul miglioramento dell'appropriatezza clinica ed organizzativa, attraverso una maggiore integrazione e coordinamento tra i livelli di assistenza e attraverso un coinvolgimento attivo del paziente nel percorso di cura. I Percorsi di Salute e Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PSDTA) nella loro formulazione più aggiornata permettono quindi di sottolineare una prospettiva più ampia e globale nella gestione dei pazienti, per migliorare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili e consentono il confronto e la misura delle attività e dei risultati, in particolare degli outcome, contribuendo al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza degli interventi.

Di seguito sono illustrati alcuni dei riferimenti più significativi:

- PNLG. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Maggio 2002
- Raccomandazioni per la costruzione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PSDTA) e Profili Integrati di Cura (PIC) nelle Aziende Sanitarie della Regione Piemonte, AReSS, 2007; In tale ambito, a fronte di una importante definizione e implementazione dei percorsi, a livello della Regione Piemonte, il Documento AReSS di riferimento è da aggiornare, ai fine della evoluzione verso i Percorsi di Salute e Diagnostici Terapeutici ed Assistenziali (PSDTA)
- Direzione Generale della Programmazione sanitaria, Ministero della Salute. Monitoraggio e valutazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali, 2017
- Approvazione del Manuale metodologico, Linee di indirizzo per lo sviluppo dei Percorsi di Salute e Diagnostico-Terapeutici Assistenziali, D.D. 21 dicembre 2023, n. 1955, Regione Piemonte

6. FINALITA'

Il PSDTA è uno strumento per definire con chiarezza lo scopo, le fasi e gli ambiti di intervento, i ruoli, le modalità di valutazione e di miglioramento per quanto concerne la gestione di uno specifico bisogno di salute e della relativa patologia in ambito di acuzie, cronicità e riacutizzazione della patologia.

Il PSDTA è mirato alla definizione e condivisione dei processi decisionali e dell'organizzazione dell'assistenza per un gruppo specifico di pazienti durante un periodo di tempo ben definito, nel contesto organizzativo di riferimento. Il PSDTA in generale viene sviluppato per raggiungere gli obiettivi di salute e gestionali e, nello specifico per:

- Descrivere il processo e le specifiche attività nella organizzazione di riferimento
- Informare e formare il personale, gli utenti e le persone assistite
- Ridurre la variabilità nei comportamenti professionali
- Incrementare l'appropriatezza clinica ed organizzativa
- Valutare e migliorare la gestione complessiva e la qualità del processo del paziente
- Documentare le attività effettuate e i risultati raggiunti

Lo scopo del PSDTA chiarisce quindi le motivazioni che ne giustificano lo sviluppo nella organizzazione di riferimento e gli obiettivi che si intende raggiungere nella prospettiva della persona assistita al centro del sistema.

Finalità generali

La realizzazione del documento permetterà di definire in modo chiaro e condiviso un percorso di cura in grado di:

1. Garantire equità di accesso ai trattamenti sul territorio nazionale
2. Migliorare la tempestività della diagnosi
3. Effettuare una valutazione multidimensionale del bisogno di salute
4. Integrare gli interventi
5. Garantire l'appropriatezza delle prestazioni
6. Migliorare la qualità complessiva dell'assistenza
7. Garantire la presa in carico multiprofessionale del paziente senza frammentazione del percorso
8. Gestire correttamente la patologia prevenendo o riducendo le complicanze e migliorandone l'outcome
9. Garantire una maggiore sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale

Finalità specifiche

- Migliorare la conoscenza di questo complesso gruppo di patologie diffuse dell'interstizio polmonare assai diverse tra loro ma accomunate da un andamento cronico, con possibili fasi di acuta progressione che porta con differente tendenza evolutiva alla fibrosi

- irreversibile con peggioramento della qualità di vita e riduzione della sopravvivenza
- Collaborazione interdisciplinare: la gestione della fibrosi polmonare richiede un approccio multidisciplinare. La collaborazione tra specialisti, come pneumologi, fisioterapisti e nutrizionisti, è fondamentale per un trattamento completo
- Facilitare la diagnosi precoce con identificazione dei pazienti in stadio iniziale di malattia
- Accesso ai Trattamenti: assicurare che i pazienti abbiano accesso ai trattamenti raccomandati dal PSDTA. Ciò può includere la disponibilità di farmaci, terapie, riabilitazione, supporto psicologico
- Ottimizzare il trattamento degli stadi avanzati e non altrimenti gestibili al fine di limitare la sintomatologia, e la disabilità connessa permettendo il mantenimento della miglior qualità di vita possibile
- Sensibilizzazione e Informazione: campagne di sensibilizzazione possono aiutare a informare i pazienti e il pubblico sulla fibrosi polmonare, sui sintomi e sull'importanza di una diagnosi precoce. Informare i pazienti sulle risorse disponibili e sui percorsi di cura è cruciale

7. ANALISI DEL PROBLEMA DI SALUTE/PATOLOGIA OGGETTO DEL PSDTA

La gestione delle interstiziopatie polmonari dell'apparato respiratorio è complessa e multidisciplinare. Tra queste patologie la sola Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) in Italia conta circa 15.000 pazienti, dei quali solo 5000 hanno una diagnosi accertata. I centri dedicati alla cura di questa malattia nel nostro Paese sono poco più di un centinaio e circa un terzo di questi segue il 70% dei pazienti, con un carico di lavoro sempre più oneroso e di difficile gestione. L'approccio alla gestione dei pazienti affetti da patologia fibrosante polmonare, da parte delle Regioni più organizzate, è quello a rete regionale con sistemi Hub e Spoke. L'attuale contingenza legata a elevata domanda di prestazioni, in un contesto che richiede razionalizzazione e appropriatezza, rende necessario del modello organizzativo che consenta una condivisione di gestione più partecipata e condivisa su tutto il territorio nazionale.

L'IPF è uno dei tipi più comuni di ILD (30%) con una incidenza di 7.5-9.3/100.000 abitanti, una prevalenza in Europa tra 1,25-23,4/100.000 abitanti ed in Italia tra 25,6-31,6/100.000 abitanti. Circa un terzo di tutte le ILD non IPF evolve in fibrosi con decorso a carattere progressivo simile a quello dell'IPF. Le fibrosi polmonari con fenotipo fibrosante progressivo in letteratura hanno dati di prevalenza molto limitati a causa dei criteri diagnostici non sempre uniformemente condivisi: la diagnosi differenziale è infatti assai difficile in considerazione della condivisione delle caratteristiche cliniche, radiologiche e istopatologiche con cui si manifestano. Per assicurare un adeguato percorso di presa in carico del paziente affetto da ILD, è opportuno che il paziente sia gestito in ambulatorio dedicato alle malattie rare che si occupano di interstiziopatie polmonari.

8. LETTERATURA SCIENTIFICA E NORMATIVA

La ricerca delle fonti di letteratura/EBM/EBN, relative al problema individuato oggetto del PSDTA, ha lo scopo di definire le migliori pratiche professionali e gestionali.

Il PSDTA corrente è stato redatto dopo valutazione delle principali e più recenti linee guida nazionali ed internazionali.

Viene riportata la letteratura di riferimento utilizzata per la stesura del PSDTA:

- Raghu G et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022 May 1

9. CONTESTO ORGANIZZATIVO IN CUI SI SVILUPPA IL PSDTA

Il Piemonte, al pari del resto di Italia, sta gradualmente cambiando il proprio profilo sociodemografico verso un futuro caratterizzato da una maggior prevalenza di popolazione anziana rispetto alla popolazione attiva, un cambiamento epidemiologico che risulta impattante nei diversi scenari di cura.

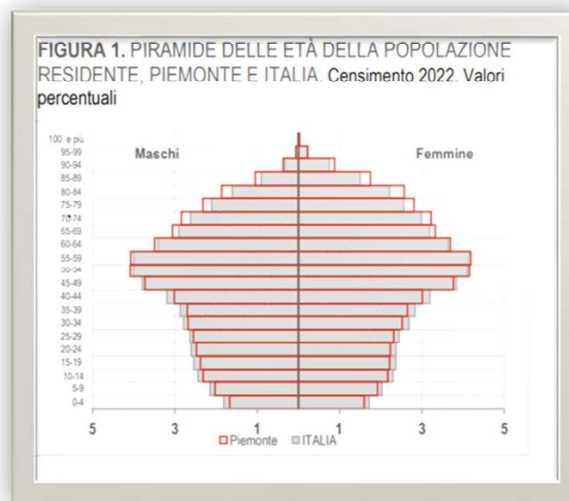


Figura 2: Piramide di età della popolazione della Regione Piemonte 2022

Il modello della rete sanitaria e sociosanitaria prevede l'organizzazione in aree funzionali omogenee, come di seguito illustrato:

Regione Piemonte – Assessorato alla Sanità
Settore “Programmazione dei servizi sanitari e socio-sanitari”
Azienda Zero
SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia

- Area Omogenea Torino: ASL Città di Torino, ASL TO4, ASL TO5, AOU Città della Salute di Torino
- Area Omogenea Torino Ovest: ASL TO3, AOU S. Luigi di Orbassano, AO Ordine Mauriziano di Torino
- Area Omogenea Piemonte Sud Ovest: ASL CN 1, ASL CN 2, AO S. Croce e Carle di Cuneo
- Area Omogenea Piemonte Nord Est: ASL NO, ASL VCO, ASL VC, ASL BI, AOU Maggiore della Carità di Novara
- Area Omogenea Piemonte Sud Est: ASL AL, ASL AT, AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo di Alessandria

Nello specifico l'attuale rete sanitaria di erogazione è così configurata:

- 12 Aziende Sanitarie Locali (ASL)
- Azienda Zero, costituita con D.P.G.R. n. 9 del 18.02.2022, ai sensi e per gli effetti della citata legge regionale 26 ottobre 2021, n. 26
- 3 Aziende Ospedaliere e 3 Aziende Ospedaliere Universitarie
- Distretti
- Dipartimenti di Prevenzione e Servizi di Igiene e Sanità Pubblica
- Ospedali a gestione diretta ed ex Sperimentazioni Gestionali
- IRCCS non pubblici
- Case di Cura private

10. CRITERI DI INGRESSO/ELEGGIBILITA'

Criteri di inclusione

- Tutti i pazienti affetti da interstiziopatie polmonari fibrosanti progressive (criteri diagnostici sotto specificati)
- Tutti i pazienti che possono presentare casi di interstiziopatia polmonare fibrosante progressiva su base familiare

In caso di sospetto di Malattia Rara, il paziente potrà effettuare la visita specialistica in regime di esenzione dal pagamento delle spese sanitarie se il MMG /PLS avrà indicato sull'impegnativa per la visita il codice di esenzione R99.

Il codice di esenzione RHG010 è associato alla diagnosi di malattie interstiziali polmonari primitive:

- Bronchiolite respiratoria-pneumopatia interstiziale
- Fibroelastosi pleuroparenchimale idiopatica
- Fibrosi polmonare idiopatica
- Polmonite criptogenica organizzata
- Polmonite interstiziale acuta
- Polmonite interstiziale desquamativa

- Polmonite interstiziale linfoide idiopatica
- Polmonite interstiziale non specifica idiopatica
- Sarcoidosi

11. DESCRIZIONE DELLO SVILUPPO COMPLESSIVO DEL PSDTA

11.1 IL PERCORSO DI PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON FIBROSI IDIOPATICA E LE FIGURE COINVOLTE

In un'ottica di approccio integrato all'assistenza di pazienti affetti da asma e asma grave, socialmente fragili e tendenti alla disabilità, svolgono un ruolo di primo piano i MMG il cui compito è quello di collaborare all'indispensabile attività di monitoraggio clinico e terapeutico degli assistiti affetti da una patologia cronica e invalidante.

L'ingresso del paziente potrà avvenire tramite MMG o Specialista, tramite accesso per sintomi, identificazione mediante valutazione di esami di primo livello (spirometria semplice, RX torace, ematochimici) o identificazione di soggetto mediante valutazione di esami di secondo livello (spirometria globale, DLCO, HRCT torace).

Definito l'ingresso del paziente nel PSDTA, sotto la regia del MMG, attraverso le visite specialistiche e le indagini strumentali opportune e dettagliate, verrà stadiata la malattia del paziente e verrà programmato il possibile successivo percorso attraverso un Piano di cura personalizzato, che potrà prevedere:

- la sorveglianza attiva (non si ravvisa la necessità di terapie, ma di controllo ravvicinato da parte del MMG e/o dello specialista di riferimento);
- l'accesso all'ambulatorio dedicato alle malattie rare potrà avvenire tramite ambulatorio di pneumologia o valutazione clinica e per counseling genetico in sospetto caso familiare;
- un'attività clinica con follow up prestabilito da parte del MMG e/o dello specialista di riferimento. Il MMG garantisce la continuità nel periodo intercorrente tra i controlli specialisti programmati;
- un'attività di riabilitazione;
- un'attività assistenziale a fronte dello stadio clinico della malattia.

La rete territoriale dei servizi a sostegno delle persone con patologie croniche dovrà tra l'altro prevedere:

- Servizi di assistenza domiciliare e/o di cure palliative a domicilio
- Case di Comunità
- Ospedali di Comunità
- Servizi specialistici

Assistenza primaria

Il MMG osserva segni e sintomi che possono indurre il sospetto di fibrosi polmonare idiopatica o malattie interstiziali diffuse fibrosanti e di conseguenza affida allo specialista il paziente affinché venga sostanzialmente la diagnosi e adottate le terapie fondamentali in grado di modificare l'evoluzione della malattia.

Ruolo dello specialista e valutazione

Il compito fondamentale è quello di valutare il sospetto diagnostico, di inquadrare la malattia e consigliare la terapia più appropriata.

Assistenza infermieristica

La presenza di personale infermieristico esperto e formato in ambito specialistico è fattore determinante per outcome di rilievo per il paziente, specie nelle attività di monitoraggio, educazione e follow up del paziente.

Cure domiciliari

L'assistenza domiciliare, intesa come espressione della continuità ospedale territorio, non solo in fase di post acuzie e ricovero, è parte integrante del percorso di presa in carico.

Supporto sociale e associazioni di pazienti

Vengono attivati interventi di consulenza, orientamento e accompagnamento alle prestazioni del sistema di welfare garantendo la continuità assistenziale delle persone fragili che necessitano congiuntamente interventi sanitari e azioni di protezione sociale, coinvolgendo anche le associazioni di pazienti.

Nell'ambito del processo complessivo del paziente a rischio o affetto da fibrosi polmonare idiopatica o malattie interstiziali diffuse fibrosanti progressive, si sono identificati i seguenti ambiti:

- La prevenzione delle malattie interstiziali del polmone parte del controllo dei fattori di rischio, sono numerosi e variabili in base alla specifica interstiziopatia. Come anche in altri ambiti, la prevenzione riconosce l'educazione del paziente come uno dei suoi pilastri principali. Educazione che può essere portata avanti agendo su differenti fronti, ma uno dei cardini è rappresentato dal colloquio tra il paziente e il proprio MMG
- La diagnosi delle malattie interstiziali debba essere ottenuta tramite discussione multidisciplinare, in cui sia possibile valutare da differenti punti di vista l'insieme di dati clinici, biochimici, radiologici ed istologici disponibili
- La gestione terapeutica del paziente con malattia interstiziale, sia farmacologica che non farmacologica, dovrebbe prevedere l'invio ad un centro di malattie rare essere appannaggio dei centri di esperienza, in grado di far fronte alla complessità di queste patologie affrontandole da differenti punti di vista. Questo risulta particolarmente evidente nelle fasi

più avanzate della malattia, sia quando il paziente risulti candidabile al trapianto polmonare
sia quando vada intrapreso un percorso di palliazione e gestione del fine-vita

	PREVENZIONE ED EDUCAZIONE	DIAGNOSI	TERAPIA	FOLLOW-UP	TRAPIANTO	RIACUTIZZAZIONE E OSPEDALIZZAZIONE
OBIETTIVO	Eliminare i fattori di rischio	Case-finding Conferma diagnostica di ILD	Controllo dei sintomi, rallentamento del declino, riduzione delle riacutizzazioni, miglioramento qualità di vita	Monitoraggio clinico/terapeutico, gestione della cronicità, prevenzione secondaria e terziaria	Trattamento delle forme end-stage	Ricorso appropriato a ricovero ospedaliero e ai diversi setting di cura
INPUT	Colloquio con la figura dedicata	Visita ambulatoriale, prove di funzionalità respiratoria, HRCT torace, biopsia	Stadiazione, stratificazione del rischio, candidabilità a terapia	Visita ambulatoriale, test funzionali, HRCT torace	Ambulatorio pneumologico d'esperienza	Visita ambulatoriale/ domiciliare/PS
ATTORI	MMG, Infermiere territoriale, pneumologo altre figure dedicate alla lotta al fumo, medico del lavoro	MMG, pneumologo, radiologo, reumatologo, patologo, infermiere / tecnico	MMG, pneumologo, reumatologo, farmacista, Rete Malattie Rare	MMG, pneumologo, radiologo, reumatologo Infermiere / tecnico	Pneumologo, cardiologo, cardiocirurgo, infermiere, fisioterapista	MMG, pneumologo, reumatologo, medico PS o altra struttura ospedaliera, medico 112 e/o altri servizi di urgenza
SETTING	Ambulatorio MMG, pneumologico e di medicina del lavoro, ambulatorio dedicato, Centro per il Trattamento del Tabagismo (CTT)	Ambulatorio MMG e pneumologico d'esperienza	Ambulatorio pneumologico e reumatologico d'esperienza	Ambulatorio MMG, pneumologico e reumatologico d'esperienza	Centro trapianti	PS, ospedale
OUTPUT	Emersione dei fattori di rischio e loro risoluzione	Emersione e diagnosi della patologia	Prescrizione terapia personalizzata, rilascio piano terapeutico se indicato	Controllo evolutivo e intercettazione del peggioramento	Miglioramento sopravvivenza	Gestione della riacutizzazione sino a risoluzione. Cure palliative e gestione fine-vita

Tabella 1: Interventi di presa in carico del paziente schematizzati

11.2 DIAGNOSI DI IPF

L'approccio diagnostico di un paziente con sospetta fibrosi polmonare richiede una serie di valutazioni e procedure che comprendono:

- Anamnesi, esame obiettivo e analisi di laboratorio, volte a distinguere tra cause note e forme idiopatiche
- Valutazione del grado di coinvolgimento funzionale respiratorio mediante spirometria, capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO), Emogasanalisi arteriosa (EGA) e Test del Cammino di 6 Minuti (6 MWT)
- Conferma della presenza di una ILD mediante HRCT, che è anche in grado di caratterizzare la patologia in base al tipo e alla distribuzione delle alterazioni parenchimali
- Per la diagnosi di IPF e il corretto inquadramento delle altre forme di ILD dovrebbe essere coinvolte altre figure professionali: pneumologo, radiologo, patologo, reumatologo, chirurgo toracico (quando necessario), infermiere. Linee guida ATS/ ERS /JRS del 2018 e del 2022

Nello specifico:

Valutazione iniziale ed esame fisico

Occorre un'attenta anamnesi familiare, lavorativa e farmacologica per identificare potenziali cause di ILD. In particolare:

- Farmaci: amiodarone, terapie biologiche
- Esposizione lavorativa a silicio, fumi, polveri, vapori
- Segni e sintomi suggestivi di patologia reumatica (artralgie, xerostomia, xeroftalmia, debolezza muscolare, parestesie, fenomeno di raynaud, teleangectasie)
- Segni e sintomi di patologia interstiziale fibrosante: crepiti "a velcro" bibasali, dita "a bacchetta di tamburo", dispnea da sforzo ingravescente, andamento subacuto/cronico

Esami di laboratorio

Esami sierologici utili a identificare le forme di ILD associate a connettivite: anticorpi antinucleo (ANA), anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato (ACPA), fattore reumatoide (FR). In casi selezionati, possono essere utili gli anticorpi anti-sintetasi (anti Jo-1, anti PL7), anticorpi della sindrome di Sjogren (anti SSA e anti SSB) e anti-citoplasma dei neutrofili (C-anca, P-anca).

Prove di funzionalità respiratoria

Comprendono spirometria, volumi polmonari, DLCO e pulsissometria a riposo e sotto sforzo. Questi test sono importanti per valutare il tipo di deficit (restrittivo, ostruttivo o misto) e la sua gravità. Nei pazienti con IPF e ILD fibrosanti, le PFR tipicamente evidenziano un deficit di tipo restrittivo, con precoce riduzione della DLCO e desaturazione inizialmente solo sotto sforzo.

Imaging toracico

- Radiografia del torace

Evidenza di alterazioni reticolari, a distribuzione periferica e bibasale, ma è spesso aspecifica e negativa nelle fasi precoci della malattia.

- TAC Torace ad alta risoluzione (HRCT)

È l'esame fondamentale nella diagnosi e nella gestione delle interstiziopatie polmonari. Secondo le linee guida internazionali, è possibile formulare la diagnosi di IPF senza biopsia, in presenza di un pattern tipico UIP associato a un quadro clinico di dispnea da sforzo a insorgenza subacuta o cronica, in assenza di altre cause identificabili.

A tal fine è importante distinguere tra diversi pattern radiologici:

- ✓ Pattern UIP

È il pattern distintivo, ma non esclusivo della IPF, potendosi ritrovare anche nella polmonite da ipersensibilità (HP) fibrosante, nelle connettiviti, in particolare artrite reumatoide e sclerosi sistemica o nelle forme correlate ad esposizione ad asbesto. Si caratterizza per la presenza di Honey-combing lung (polmone ad alveare o a favo d'api), ovvero spazi cistici di 3-10 mm, localizzati per lo più a livello subpleurico, con predominanza basale e gradiente di distribuzione cranio-caudale. In genere si associa a bronchiectasie e bronchiolectasie da trazione periferiche, reticolazioni, talora con piccoli noduli ossificati all'interno delle aree di fibrosi. L'Honey combing va distinto dalle aree di enfisema parasettale e talvolta si associa a fibroelastosi pleuro parenchimale nei lobi superiori come nei casi di PPFE in cui all'accumulo di fibroblasti e collagene si associa l'incremento di fibre elastiche e franco enfisema ai lobi superiori come nel caso delle forme caratterizzate da un più rapido declino della funzione respiratoria (CPFE). Il valore predittivo positivo di una diagnosi radiologica di UIP alla HRCT è del 90-100%. Non necessaria la conferma istologica per la diagnosi di IPF.

- ✓ Pattern UIP probable

Si caratterizza per la presenza di reticolazioni e subpleuriche a predominanza basale, associate a bronchiectasie e bronchiolectasie da trazione periferiche, ma l'honey-combing è assente. Questo pattern si associa con alta probabilità (70-89%) alla diagnosi di IPF e non richiede una conferma istologica in un contesto clinico di alto sospetto (soggetto maschio, di oltre 60 anni di età, con esposizione lavorativa ad inquinanti ambientali o a fumo di sigaretta).

- ✓ Pattern UIP indeterminato

Caratteristiche HRCT e/o distribuzione di fibrosi che non suggerisce alcuna eziologia specifica. Reticolazioni subpleuriche a distribuzione diffusa. Basso livello di confidenza (51-69%).

✓ Pattern suggestivo di diagnosi alternativa

Reperti di cisti aeree, noduli, attenuazione a mosaico, predominanza di vetro smerigliato, consolidamenti. Distribuzione ai lobi superiori o perilinfatica Livello di confidenza per IPF molto basso (< 50%) Nei pattern radiologici di UIP probable in contesto clinico atipico e nei casi di pattern UIP indeterminato o suggestivo di diagnosi alternativa, occorre procedere nella maggior parte dei casi ad ulteriori accertamenti di tipo invasivo che consentano la campionatura di tessuto polmonare.

Procedure endoscopiche

L'approccio diagnostico alle fibrosi polmonari è un processo graduale e le procedure invasive sono considerate solo quando lo scenario clinico, i test di laboratorio e la HRCT sono inconcludenti. L'uso diffuso della HRCT ha ridotto la necessità di ricorrere a tecniche diagnostiche invasive, sebbene il campionamento sia in alcuni casi necessario per una diagnosi accurata. Solo una parte dei pazienti con IPF soddisfa i criteri clinico-radiologici per la diagnosi definitiva; invece necessitano di definizione istologica coloro che hanno un imaging compatibile ma non definitiva oppure che presentano un contesto clinico che indirizza verso altre ILD. Indagini invasive vengono eseguite anche quando vi è un forte sospetto clinico di ILD nonostante una HRCT normale. La maggior parte delle pneumopatie interstiziali interessa il polmone in modo eterogeneo e irregolare per cui nella diagnostica istopatologica sono necessari campioni biotici di dimensioni adeguate: a tale scopo piccole biopsie in genere non forniscono elementi sufficienti. L'algoritmo decisionale dell'IPF prevede l'esecuzione del BAL, della TBCB (trans bronchial cryobiopsy) da preferirsi alla SLB (surgical lung biopsy) in centri specializzati con buona esperienza.

- Il lavaggio broncoalveolare (BAL)

Molti lavori scientifici riguardano l'uso del lavaggio broncoalveolare (BAL) per valutare pazienti con sospetto di ILD, soprattutto prima che l'HRCT diventasse uno strumento diagnostico di routine che ha cambiato l'iter di queste malattie. Il BAL è una tecnica di campionamento che raccoglie e recupera componenti cellulari e acellulari dei bronchioli distali e degli alveoli. La sua analisi è raramente diagnostica da sola, ma può supportare una diagnosi e/o restringere quella differenziale quando considerata nel contesto clinico. Di seguito, vediamo come si presenta una normale conta cellulare in un BAL.

Cellularità normale di BAL	
Macrofagi alveolari	>85%
Linfociti (CDS/CD=0.9-2.5)	10-15%
Neutrofili	<3%
Eosinofili	<1%
Cellule epiteliali squamose/cellule ciliate	<5%

Tabella 2: Modificato da Am Rev Respir Dis 1990;141: S169–S202.

Il BAL è facilmente eseguibile, ben tollerato e può essere praticato, con l'ausilio della ventilazione meccanica (invasiva e non), anche in pazienti con quadri clinici acuti (ad es. pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto). Raramente è causa di esacerbazioni acute o progressione di ILD. L'instabilità cardiopolmonare o la diatesi emorragica grave rappresentano una controindicazione relativa. Per garantire l'efficacia e la sicurezza deve essere eseguito secondo un protocollo standard. La tecnica di esecuzione è estremamente importante per ottenere campioni BAL appropriati e per l'elaborazione e l'analisi del liquido recuperato. L' HRCT è necessaria per identificare aree bersaglio del polmone che possono fornire campioni diagnostici utili durante il campionamento BAL (aree di opacità a vetro smerigliato, aree reticolo-nodulari ecc.). Le aree target e le caratteristiche delle anomalie parenchimali possono modificarsi nel tempo, per cui l'esecuzione di HRCT e BAL devono essere ravvicinati (HRCT non più di sei settimane prima). Il lavaggio viene praticato durante una broncoscopia flessibile standard: il broncoscopio deve essere incuneato all'interno del segmento broncopolmonare individuato con HRCT. Attraverso lo strumento viene instillata soluzione salina normale a temperatura ambiente con un volume totale compreso tra 100 e 300 ml che può essere diviso in tre e cinque aliquote. Dopo l'instillazione di ciascuna aliquota, il liquido viene recuperato utilizzando una pressione di aspirazione negativa inferiore a 100 mm Hg che deve essere regolata per evitare il collasso visibile delle vie aeree. Il volume totale minimo recuperato deve essere maggiore o uguale al 5% di quello instillato (il campionamento ottimale recupera > 30%). Se si recupera meno del 5% di ciascuna aliquota instillata la procedura deve essere interrotta per evitare sovraccarico idrico e quindi un aumento del rischio emodinamico per il paziente. Un volume minimo recuperato di 5 ml è necessario per l'analisi cellulare BAL; tutto il fluido recuperato deve essere raggruppato in un unico campione. Occasionalmente, l'esame macroscopico del liquido può fornire indicazioni diagnostiche (in caso di emorragia endoalveolare il liquido recuperato sarà "a lavatura di carne", mentre uno di colore lattiginoso o marrone chiaro-beige con materiale flocculante che si deposita per gravità sul fondo del contenitore è altamente suggestivo di proteinosi alveolare polmonare). Sul campione estratto si possono eseguire indagini citologiche (citometrica per la conta cellulare e citopatologica per ricerca neoplastica) e microbiologiche (ricerca germi comuni, virus, miceti, aspergillo). La conta cellulare consiste nel conteggio di macrofagi, linfociti, eosinofili, al fine di identificare un eventuale pattern cellulare infiammatorio (non devono essere presenti cellule epiteliali che indicherebbero una contaminazione del BAL da secrezioni bronchiali). Alcuni pattern sono correlati a certi tipi di ILD: eosinofilia nella polmonite eosinofila e nella tossicità da farmaci, linfocitosi nella sarcoidosi, nella polmonite da ipersensibilità e nella NSIP (Polmonite Interstiziale Non Specifica) -cellulare, neutrofilia nelle pneumoconiosi, nella UIP avanzata e nella NSIP-fibrosante ed un quadro macrofagico nelle ILD fumo- correlate. Si possono osservare pattern cellulari misti: in questi casi bisogna considerare il tipo di cellula dominante. Una conta cellulare anormale suggerisce una patologia tipo ILD come descritto nella tabella seguente.

Patologie associate ad un anormale conta cellulare nel BAL		
Linfociti > 15%	Eosinofili > 1%	Neutrofili >3%
Sarcoidosi (CD4/CD8:>4)	Polmonite eosinofila	Fibrosi polmonare idiopatica
NSIP	Tossicità da farmaci	Danno polmonare acuto-ARDS

Patologie associate ad un anormale conta cellulare nel BAL		
Linfociti > 15%	Eosinofili > 1%	Neutrofili >3%
Polmonite da ipersensibilità (HP)	Trapianto midollo osseo	Danno polmonare acuto-DAD
Tossicità da farmaci	Asma	Asbestosi
Collagenopatie	Sindrome di Churg-Strauss	Collagenopatie
Polmonite da radiazioni	Aspergillosi allergica broncopolmonare	Polmonite suppurativa
Polmonite organizzativa criptogenetica (COP)	Infezione da pneumocistis elminti, miceti, batteri	Polmonite da aspirazione
Malattie linfoproliferative	Malattia di Hodgkin	Bronchite
Se linfociti>25%: suggestivo per granulomatosi (sarcoidosi, HP), NSIP, UP, COP		
Se eosinofili i>25%: diagnosi di polmonite eosinofila acuta o cronica		
Se neutrofili>50%: suggestivo per danno polmonare acuto (ARDS)		
Se aumento dei macrofagi: ILD fumo correlate		

Tabella 3: Acronimi: ARDS Sindrome da Distress Respiratorio Acuto, DAD Danno Alveolare Diffuso, LIP Polmonite Interstiziale Linfocitaria, HP Polmonite da ipersensibilità, COP Polmonite Organizzata Criptogenetica. Modificato da Am Rev Respir Dis 1990;141: S169–S202.

Non ci sono studi clinici controllati che hanno valutato se il BAL eseguito di routine nei pazienti con ILD migliora i risultati ma è stato recentemente dimostrato che l'aggiunta di tale procedura al quadro clinico-radiologico di pazienti con sospetto può modificare la diagnosi solo nell'8% dei casi. Tuttavia, l'esperienza clinica suggerisce che i risultati (analisi cellulare, ricerche microbiologiche) possano aiutare nella diagnosi differenziale; per questo la decisione di ricorrere a questo esame dovrebbe essere determinata caso per caso considerando che comunque l'affidabilità diagnostica dipende dalla competenza del centro. Le recenti linee guida ATS/ERS raccomandano di non praticare il lavaggio bronco alveolare nei pazienti con pattern HRCT di UIP certa, mentre nel caso di UIP probabile o indeterminato o nel caso di possibile diagnosi alternativa di ILD viene consigliata l'esecuzione per la conta cellulare (l'accordo degli esperti è maggiore quando la diagnosi differenziale riguarda polmonite eosinofila, sarcoidosi, COP, polmoniti da infezioni).

- Biopsia trans bronchiale (TBB)

Non ci sono evidenze scientifiche per dimostrare che la biopsia transbronchiale può essere utilizzata con sicurezza per diagnosticare l'IPF. Le TBB sono utili nelle malattie broncocentriche o perilinfatiche in cui HRCT documenta la presenza di opacità a vetro smerigliato o noduli perilinfatici e in quelle con caratteristiche istopatologiche distintive che possono essere riconosciute anche in piccoli campioni come la sarcoidosi, la linfangite carcinomatosa, la tubercolosi e la polmonite organizzativa. Il tessuto ottenuto mediante biopsia transbronchiale è di solito inadeguato per una diagnosi sicura di UIP. Le biopsie sono piccole, soggette ad artefatti e potrebbero non essere

rappresentative nella eterogeneità spaziale della malattia.

Biopsia polmonare chirurgica (SLB)

La SLB è stata considerata per molto tempo il gold standard per stabilire il modello istopatologico di un tipo specifico di ILD e guidare meglio il trattamento. Quando si ritiene necessario un SLB, l'approccio di scelta è la chirurgia toracoscopica video-assistita (VATS), una tecnica meno invasiva che ha ampiamente sostituito la SLB. Tuttavia, questa tecnica chirurgica comporta anche rischi e complicanze e alcuni sottogruppi di pazienti (soggetti anziani, pazienti con comorbidità significative e/o malattia respiratoria avanzata) hanno un'elevata mortalità operatoria, il che spiega la necessità di considerare il rapporto rischio/beneficio prima di eseguire tale biopsia.

Criobiopsia transbronchiale (TBCB)

La TBCB è stata descritta per la prima volta nel 2008; da allora si è dimostrata uno strumento diagnostico sicuro, minimamente invasivo ed efficace per la diagnosi istologica di ILD, con una resa diagnostica fino al 80% per cui è emersa come una possibile alternativa alla biopsia polmonare chirurgica con morbidità e mortalità potenzialmente inferiori. Le recenti linee guida ATS/ERS pubblicate nel 2022 considerano la criobiopsia una possibilità diagnostica in caso di pattern UIP HRCT probabile o indeterminato o in caso di possibili diagnosi alternative. Inoltre, raccomandano che la TBCB sia praticata in centri esperti che abbiano protocolli standardizzati per ridurre i rischi ed avere la maggior resa diagnostica. La tecnica di criobiopsia si è evoluta negli anni ed è attualmente eseguita con variazioni significative tra i centri. Non è stabilito un protocollo di valutazione pre-procedurale ben definito ma dovrebbero essere eseguiti preventivamente gli esami ematochimici (con emocromo, funzione renale e test coagulazione), la spirometria con DLCO, l'emogasanalisi e l'ecocardiografia per valutare le pressioni polmonari. Una diatesi emorragica, la FVC<50% e il DLCO<35%, incremento pressione polmonare con PAPs pressione sistolica polmonare > 40mmHg dovrebbero essere considerate controindicazioni relative. Nella maggior parte dei centri, la criobiopsia viene di solito eseguita in pazienti intubati con tubo tracheale o in broncoscopia rigida con posizionamento preventivo di catetere di Fogarty per controllare eventuali emorragie. Le criosonde sono cateteri flessibili lunghi 90 cm con punte metalliche smussate che vengono fatte avanzare attraverso il canale operativo del broncoscopio flessibile (introdotto nel tubo tracheale o nel broncoscopio rigido) fino ad entrare in contatto con il tessuto che si vuole campionare. All'interno della sonda viene fatto fluire gas allo stato liquido (biossido di carbonio CO₂) che espandendosi sulla punta, per effetto Joule-Thompson, la raffredda a circa - 75°C. Il tessuto polmonare congelato aderente alla punta della criosonda viene avulso meccanicamente, consentendone l'immediata estrazione. Il broncoscopio flessibile e la criosonda con adeso il tessuto polmonare congelato vengono quindi rimossi in blocco dalle vie aeree; questo è necessario perché il campione ottenuto è significativamente più grande del canale operativo del broncoscopio e quindi non può essere estratto attraverso di esso. La punta della criosonda con biopsia congelata viene quindi immersa in soluzione salina per essere scongelata rapidamente e quindi il materiale prelevato può essere facilmente separato dalla sonda. Si possono usare criosonde del diametro esterno di 1.1, 1.7 e 2.4 mm. Utilizzando quella più piccola potrebbe essere necessario un tempo di congelamento più lungo per ottenere la stessa dimensione del campione. Le biopsie devono essere praticate in sede periferica polmonare, di solito nelle aree più interessate

da malattia, vanno eseguite da 3 a 5 prese biotiche preferibilmente in segmenti diversi per aumentare la resa diagnostica. Criobiopsie ad una distanza inferiore di 1 cm dalla pleura sono associate a un rischio significativamente maggiore di pneumotorace; viceversa, quelle eseguite in modo troppo prossimale aumentano il rischio di gravi emorragiche. Inoltre, le biopsie ottenute in sede più distale vicino al lobulo secondario forniscono campioni istologici più appropriati per la diagnosi di UIP. Pertanto, è raccomandabile condurre la procedura sotto guida fluoroscopica facendo avanzare la criosonda che, dopo essere entrata in contatto con la pleura viscerale, deve essere ritratta di 1 cm. Le linee Guida ATS/ERS 2022 hanno confrontato la resa diagnostica stimata dell'80% per la TBLC con la resa diagnostica stimata del 90% della SLB e hanno anche considerato che le tecniche di campionamento forniscono una confidenza diagnostica simile nel contesto della MDD. Hanno anche confrontato il rischio di pneumotorace e di sanguinamento grave, rispettivamente del 9% e raro, su TBLC, con il rischio di pneumotorace e di sanguinamento grave, rispettivamente del 6% e raro, su SLB. Le linee guida hanno giudicato favorevolmente il confronto se si considera che la TBLC è meno invasiva e meno costosa della SLB; di conseguenza, si è concluso che la TBLC può essere considerata una alternativa accettabile alla SLB in centri con esperienza che hanno standardizzato i propri protocolli al fine di ridurre al minimo il rischio e massimizzare la resa diagnostica. I risultati ottenuti mediante metodiche invasive vanno poi ridiscussi in sede multidisciplinare per formulare diagnosi di IPF o diagnosi alternativa.

Le procedure endoscopiche/biotiche devono essere richieste solo quando modificano l'accuratezza diagnostica e l'impostazione terapeutica e devono essere eseguite attraverso protocolli standardizzati, per massimizzare resa diagnostica e ridurre costi e complicità

Percorso diagnostico di fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

La diagnosi richiede quanto segue:

- 1) Esclusione di altre cause note di ILD (esposizioni ambientali, domestiche e professionali, connettivopatie, tossicità da farmaci)
- 2) Presenza alla HRTC del pattern UIP o UIP probable se contesto clinico appropriato
- 3) Reperti istopatologici tipici, associati a combinazioni specifiche di pattern HRTC, nei pazienti sottoposti a biopsia polmonare

11.3 DIAGNOSI DI INTERSTIZIOPATIA POLMONARE FIBROSANTE PROGRESSIVA PPF

Nel contesto di questo gruppo di patologie rientrano tutte le forme fibrosanti progressive, nessuna esclusa.

Da un punto di vista di numerosità e per il fatto che sono caratterizzate da aspetti clinici che coinvolgono altri organi e apparati, è opportuno ricordare:

- La sarcoidosi
- Le patologie interstiziali diffuse nel contesto di patologie auto-immuni

Entrambe le patologie sono caratterizzate da una forte componente infiammatoria, assente nella IPF. Per il trattamento delle localizzazioni extra-polmonari, è utile associare ai farmaci anti-fibrotici, corticosteroidi, immunosoppressori, farmaci citotossici, farmaci biologici, abitualmente utilizzati per le forme non associate a PPF. Per i farmaci anti-fibrotici la gestione della terapia segue le stesse indicazioni di quelle indicate per l'IPF. Le malattie interstiziali polmonari fibrosanti progressive sono un gruppo eterogeneo di patologie, a causa conosciuta o sconosciuta, diverse dalla fibrosi polmonare idiopatica, caratterizzato da segni radiologici di fibrosi (honey-combing e bronchiectasie da trazione), che tendono a progredire nel tempo, nonostante un trattamento antinfiammatorio o immunosoppressivo appropriato. La progressione è definita da parametri clinici, funzionali e radiologici, che comportano in un anno di follow up:

- 1) Peggioramento dei sintomi respiratori
- 2) Peggioramento funzionale (declino assoluto del FVC > 5% e/o della DLCO > 10%, corretta per il valore di emoglobina)
- 3) Peggioramento radiologico dei segni di fibrosi (incremento delle bronchiectasie da trazione, comparsa di nuove opacità a “vetro smerigliato”, associato a bronchiectasie da trazione, nuove fini reticolazioni, honey combing di nuova comparsa o in estensione, peggioramento della perdita di volume)

Occorrono almeno due criteri su tre, in assenza di altre cause che possano giustificare il peggioramento.

La distinzione tra queste forme e la fibrosi polmonare idiopatica è importante a fini prognostici e terapeutici; in sintesi la figura seguente schematizza la flow-chart diagnostica per IPF.

Prevenzione

I fattori di rischio per lo sviluppo delle malattie fibrosanti sono numerosi e variabili in base alla specifica interstiziopatia. Il fumo di sigaretta rappresenta un fattore di rischio ad ampio spettro e gli interventi mirati alla cessazione del fumo appaiono come strategie con elevata possibilità di influenzare la storia naturale delle malattie fibrosanti. Il percorso di cessazione dell'abitudine tabagica può coinvolgere il medico di medicina generale, lo specialista pneumologo e le strutture identificate dal Distretto quali i Centri per il Trattamento del Tabagismo (CTT). Il MMG dovrebbe conoscere lo stato di fumatore degli assistiti, registrarlo in cartella e consigliare a tutti i fumatori di smettere nell'ambito della normale routine. Questo breve momento di consulenza, il cosiddetto “minimal advice”, può essere eseguito con successo anche da altre figure sanitarie, come gli infermieri. Ai pazienti fumatori che non riescono a smettere di fumare dovrebbe poi essere garantita l'assistenza tramite trattamento comportamentale o farmacologico (con sostituti della nicotina, vareniclina, bupropione), eseguito a livello specialistico ambulatoriale o nei CTT. Differentemente rispetto al fumo, l'esposizione domestica e lavorativa a polveri, gas e altre sostanze svolge un ruolo in un ridotto numero di pazienti, ma può costituire un fattore determinante per alcune malattie interstiziali. Risulta pertanto da individuare quando presente.

Terapia farmacologica

La terapia farmacologica delle malattie interstiziali si articola su più livelli, può coinvolgere più farmaci e dipende in larga parte dalla singola malattia.

Trattamento delle interstiziopatie polmonare fibrosanti (IPF e PPF)

La gestione del paziente con interstiziopatia polmonare fibrosante, in particolar modo IPF, è complessa e prevede la presa in carico del paziente e di tutte le sue necessità terapeutico-assistenziali. È necessaria una combinazione di trattamento con farmaci anti-fibrotici, gestione delle comorbidità e ricorso a terapie di supporto. Non dovrebbe essere mai tralasciata la valutazione per l'inserimento in lista trapianto e l'eventuale partecipazione a trials clinici.

- Terapia con farmaci anti-fibrotici

I pazienti affetti da IPF che hanno ottenuto una diagnosi ad alto grado di confidenza dovrebbero essere trattati con farmaci anti-fibrotici. Al momento sono disponibili due farmaci, il pirfenidone ed il nintedanib. Entrambi questi farmaci hanno dimostrato di rallentare la progressione della malattia, di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni e di avere un effetto sulla mortalità. Attualmente non ci sono dati che dimostrino la superiorità di un farmaco rispetto all'altro, per cui la scelta deve essere fatta sulla base delle caratteristiche del singolo paziente, delle controindicazioni e dei possibili eventi avversi, tenendo sempre in considerazione la preferenza del paziente. La Regione Piemonte ha identificato tutte le strutture complesse attive presso le ASO e le AOU regionali quali centri prescrittori dei farmaci antifibrotici; si tratta comunque di farmaci in classe H, con distribuzione a cura delle farmacie ospedaliere prescrivibili con piano terapeutico dedicato. Nuovi farmaci sono in corso di sperimentazione clinica. Il trattamento anti-fibrotico con nintedanib è indicato anche nei pazienti con interstiziopatia polmonare fibrosante diversa da IPF che manifestano un andamento progressivo. Non vi è ancora l'indicazione trattare questi pazienti con pirfenidone, sebbene siano in corso degli studi per valutare l'efficacia del farmaco anche in questi pazienti.

✓ Pirfenidone

Il pirfenidone è una molecola che agisce inibendo la sintesi di collagene mediata dal TGF- β (Transforming Growth Factor - β). È attualmente indicato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica e disponibile in dosaggi da 267 mg e 801 mg. Poiché durante il trattamento con pirfenidone possono verificarsi aumenti delle transaminasi sieriche, è necessario monitorare la funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e in seguito a intervalli regolari.

✓ Nintedanib

Il nintedanib è un bloccante recettoriale per tirosina-chinasi multiple che agisce sulle vie di PDGF (Platelet Derived Growth Factor), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) e FGF Fibroblast (Growth Factor). È indicato, e prescrivibile a carico del Servizio Sanitario Nazionale, negli adulti per il trattamento della IPF e per il trattamento delle malattie interstiziali polmonari fibrosanti croniche con fenotipo progressivo. Il nintedanib è disponibile in dosi da 100 mg e 150 mg. Poiché

durante il trattamento con nintedanib possono verificarsi aumenti degli enzimi epatici, è necessario monitorare i livelli ematici di transaminasi e bilirubina prima di iniziare il trattamento e in seguito a intervalli regolari. Per l'indicazione nelle malattie interstiziali polmonari fibrosanti croniche con fenotipo progressivo è attivo un registro di monitoraggio predisposto da AIFA.

✓ Trials clinici farmacologici

Sono attivi numerosi trials clinici randomizzati internazionali per la ricerca di nuovi trattamenti farmacologici per le interstiziopatie polmonari fibrosanti, in particolar modo per la fibrosi polmonare idiopatica. Poiché nessun farmaco si è dimostrato in grado di guarire la malattia, è auspicabile che i pazienti con IPF siano informati riguardo ad eventuali trials clinici attivi, anche perché i pazienti già in terapia con pirfenidone o nintedanib possono solitamente partecipare.

Ai fini della sostenibilità e dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci antifibrotici, l'avvio della terapia deve essere accompagnato da documentazione del razionale diagnostico (inclusa discussione multidisciplinare) e da un set minimo di valutazioni baseline e follow-up. La rete di patologia pneumologica supporta il monitoraggio periodico mediante indicatori condivisi e audit, con analisi degli scostamenti e azioni correttive.

Terapia delle comorbidità

Il trattamento delle comorbidità è parte integrante del percorso terapeutico del paziente con interstiziopatia polmonare fibrosante, in particolar modo IPF.

Le principali comorbidità della IPF sono:

- Ipertensione polmonare

La prevalenza dell'IP secondaria nei pazienti affetti da IPF è difficile da stimare a causa delle differenze che si ritrovano nelle coorti analizzate in letteratura sia per quanto riguarda la diagnosi (alternativamente tramite il cateterismo cardiaco destro e la misurazione della pressione media in arteria polmonare -PAPm- o tramite la stima ecocardiografica delle pressione sistolica in arteria polmonare – PAPs) sia per i diversi gradi di severità della malattia di base nei pazienti considerati. In particolare, i dati emodinamici misurati tramite cateterismo cardiaco destro derivano da popolazione altamente selezionate di pazienti riferiti per valutazione per trapianto polmonare. Inoltre, nel 2022 è stata introdotta una nuova definizione emodinamica di ipertensione polmonare nelle linee guida congiunte ESC/ERS che ha ridotto il valore di PAPm diagnostico da ≥ 25 a >20 mmHg; tale modifica inciderà sui dati di incidenza e prevalenza di IP in IPF nella letteratura futura. A causa delle sopracitate limitazioni, la prevalenza di IP in IPF varia ampiamente in letteratura, oscillando dal 3% all'86%, con la maggior parte delle stime che si attestano tra 30 e 50%. Inoltre, studi longitudinali hanno mostrato differenti traiettorie di progressione: Nathan e coll. hanno mostrato un incremento ripido della prevalenza della condizione in soggetti in lista di trapianto di polmone, passata dal 39 all'86% dal momento di immissione in lista al trapianto (tempo medio di 8 mesi). D'altra parte, il gruppo di pazienti con IPF e restrizione polmonare da lieve a moderato non hanno mostrato cambiamenti significativi in termini di prevalenza di IP nell'arco dei 12 mesi del trial

clinico con ambrisentan. L'IP è stata spesso associata alla mortalità nell'IPF, con una mediana di sopravvivenza riportata dalla diagnosi di IPF tra i pazienti con IP che va dai 2 ai 4 anni. Un recente studio di registro (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension – COMPERA) ha dimostrato una buona capacità discriminativa della sopravvivenza per un cut-off di 5 WU (Unità Wood) di PVR (Resistenze Polmonari Vascolari), con la miglior capacità discriminativa con un cut-off di 8 WU. Lo strumento più diffuso per identificare la presenza di IP è l'ecocardiografia. Tale esame permette di stimare la probabilità di ipertensione polmonare sulla base della velocità di rigurgito tricuspidalico (vengono considerati significativi valori > 2.8 m/s), e la conseguente stima della PAPs. L'esame ecocardiografico inoltre permette di valutare altri segni indiretti di PH quali disfunzione del ventricolo destro o un ridotto tempo di accelerazione del flusso sul tratto di efflusso del ventricolo destro (con eventuale incisura). Pur essendo il cateterismo cardiaco destro il gold standard per la diagnosi di ipertensione polmonare, nei casi di sospetta IP associata a IPF tale esame invasivo è riservato, in assenza al momento di terapie farmacologiche approvate in Europa, ai soli casi in cui possa influenzare il trattamento (per esempio immissione in lista di trapianto). Le attuali linee guida internazionali indicano come criteri diagnostici una PAPm >20 mmHg in associazione a valori di PVR >2 WU, in assenza di segni suggestivi di una causa legata a disfunzione del cuore di sinistra (pressione di incuneamento capillare ≤ 15 mmHg). Dati suggestivi di una possibile IP sono inoltre un incremento dei valori del Peptide Natriuretico di tipo B (BNP) o NT-pro-BNP, Frammento N terminale del Peptide Natriuretico di tipo B. Dati suggestivi di una possibile IP sono inoltre un incremento dei valori del BNP oltre a una riduzione dei valori di capacità di diffusione per il monossido di carbonio del polmone (DLCO) sproporzionata rispetto ai valori di capacità vitale forzata (FVC), con valori del rapporto FVC/DLCO >1.6 considerati particolarmente significativi.

- Reflusso gastroesofageo

È presente nella maggioranza dei pazienti con IPF. In alcuni studi è stato ipotizzato che il suo trattamento possa rallentare la progressione dell'IPF, ma al giorno d'oggi le evidenze non sono sufficienti. È pertanto raccomandato soltanto in caso di sintomi.

- Sindrome delle apnee notturne

È estremamente frequente nei pazienti con IPF e dovrebbe essere esclusa in tutti i pazienti con sintomi compatibili.

- Tumore polmonare
- Malattie cardiovascolari
- Tromboembolismo
- Malattie metaboliche

Si sottolinea l'importanza di tenere presenti le possibili interazioni tra farmaci considerando le informazioni presenti nelle rispettive schede tecniche.

Altri farmaci

- Vaccini

Le infezioni polmonari rappresentano un pericolo per i pazienti con interstiziopatia polmonare fibrosante, sia per l'effetto acuto sia perché possono provocare un'esacerbazione di malattia. La prevenzione delle infezioni tramite vaccinazione è pertanto fondamentale, in particolar modo per quanto riguarda quelle da influenza, *Streptococcus pneumoniae* e SARS-CoV-2. La Regione Piemonte ha approvato un protocollo per la vaccinazione dei soggetti che presentano un rischio aumentato di infezione invasiva da batteri capsulati a cui si rimanda per i dettagli (Atto DD 576/A1409B/2021).

- Ossigeno-terapia a lungo termine (LTOT)

I criteri per la prescrizione dell'ossigeno-terapia ad oggi non tengono conto delle specifiche differenze tra le patologie che possono condurre all'insufficienza respiratoria. In particolare, le indicazioni alla LTOT sono estrapolate dalle evidenze nei pazienti con BPCO, ma senza delle basi provenienti da RCTs (Trials Randomizzati Controllati). Nell'ambito delle interstiziopatie polmonari, l'ossigeno-terapia dovrebbe essere prescritta per consentire la prosecuzione delle normali attività e per ritardare l'insorgenza di ipertensione polmonare secondaria. Criteri prescrittivi accettabili sono il riscontro di ipossiemia severa a riposo ($pO_2 < 55$ mmHg o $SpO_2 < 88\%$ oppure $pO_2 < 60$ mmHg in caso di presenza anche di segni di ipertensione polmonare, segni di scompenso cardiaco destro secondario o policitemia), di desaturazione significativa notturna (oltre il 30% del tempo di sonno trascorso con saturazione $< 90\%$, preferibilmente in due registrazioni distinte) e sotto sforzo (riduzione della $SpO_2 < 90\%$ al 6MWT, possibilmente con verifica del miglioramento della capacità all'esercizio fisico dopo la prescrizione). Idealmente tutti i pazienti con IPF avranno necessità di ossigeno-terapia con il progredire della malattia.

Per LTOT e dispositivi correlati, deve prevedere criteri prescrittivi uniformi e monitoraggio dei consumi con revisione periodica.

Altre terapie

- Trapianto polmonare

La prognosi nella fibrosi polmonare idiopatica è infausta (3-5 anni in assenza di trattamento) e, in virtualmente tutti i pazienti, c'è da aspettarsi una progressione della malattia. Proprio per questo, è estremamente importante un riferimento precoce dei pazienti con IPF ad un centro trapianti, così da poter procedere rapidamente con l'inserimento in lista d'attesa in caso di un peggioramento inaspettato. Gli elementi associati a peggiore prognosi sono l'età più avanzata, la presenza di dispnea secondaria alla patologia polmonare, la funzione polmonare in peggioramento, la presenza di ipertensione polmonare, l'eventuale coesistenza di enfisema, il coinvolgimento radiologico esteso, la presenza di desaturazione sotto sforzo ed il pattern UIP istologico. Oltre alla fibrosi polmonare idiopatica, anche altre patologie interstiziali diffuse possono presentare un andamento progressivo, con decorso che può essere imprevedibile e sopravvivenza variabile, a

seconda della patologia di base e della gravità del quadro polmonare. I segni e sintomi della patologia progressiva possono svilupparsi in modo insidioso nel corso del tempo oppure repentinamente come nel caso di una riacutizzazione di malattia. La prognosi di una patologia fibrosante progressiva è paragonabile a quella della fibrosi polmonare idiopatica non trattata, con sopravvivenza stimabile in 4-5 anni dal momento della diagnosi. La patologia fibrosante polmonare è, ad esempio, la principale causa di mortalità nei pazienti con interstiziopatia associata a Sclerosi Sistemica Progressiva, raggiungendo tassi del 16-35%. I farmaci antifibrotici in commercio (nintedanib e pirfenidone) hanno dimostrato una riduzione della velocità del declino della FVC ed un rallentamento della progressione di malattia nei pazienti con IPF o, il nintedanib, con fibrosi polmonare progressiva non-IPF. È stato anche dimostrato, da analisi post-hoc degli studi clinici, registri e modelli computazionali, un beneficio in termini di sopravvivenza ed una riduzione delle esacerbazioni acute di malattia, che sono associate ad elevata mortalità. L'utilizzo dei farmaci antifibrosanti, sia nella IPF sia nelle interstiziopatia non-IPF, ha reso, quindi, più complessa e sfidante la decisione sul timing per l'iscrizione in lista attiva. Le patologie interstiziali diffuse, ed in particolare la fibrosi polmonare idiopatica, hanno la prognosi peggiore e la più alta mortalità in lista d'attesa rispetto a tutte le comuni indicazioni a trapianto polmonare. Considerata la natura imprevedibile delle esacerbazioni acute di malattia, è comunque consigliabile riferire precocemente i pazienti con IPF ad un centro trapianti.

I criteri per il referral sono:

- ✓ Alla diagnosi, anche se si prevede di avviare una terapia antifibrosante, in presenza di pattern istologico o radiologico di UIP o NSIP fibrosante, indipendentemente dalla funzione polmonare
- ✓ Qualsiasi forma di fibrosi polmonare, con funzione polmonare alterata, intesa come FVC inferiore all'80% del predetto oppure DLCO inferiore al 40% del predetto.
- ✓ Qualsiasi forma di fibrosi polmonare con riscontro, nei due anni precedenti, di almeno 2 tra i seguenti: calo relativo della FVC $\geq 10\%$, calo relativo della DLCO $\geq 15\%$, calo relativo della FVC $\geq 5\%$ in associazione a peggioramento della sintomatologia oppure progressione radiologica
- ✓ Dispnea a limitazione funzionale secondarie alla patologia polmonare
- ✓ Necessità di ossigenoterapia, anche solo sotto sforzo
- ✓ Per le ILD infiammatorie, assenza di miglioramento della dispnea, del fabbisogno di ossigeno e/o della funzione polmonare dopo un appropriato ciclo di terapia medica

La FVC potrebbe essere un parametro poco attendibile in pazienti con concomitante fibrosi polmonare ed enfisema.

I criteri per l'iscrizione in lista d'attesa sono:

- ✓ Qualsiasi forma di fibrosi polmonare con uno dei seguenti nei 6 mesi antecedenti, nonostante adeguata terapia medica: peggioramento assoluto della FVC $\geq 10\%$, peggioramento assoluto della DLCO $\geq 10\%$, peggioramento assoluto della FVC $> 5\%$ in presenza di progressione radiologica

- ✓ Desaturazione <88% o distanza percorsa al test del cammino inferiore a 250 metri o peggioramento della distanza percorsa > 50 metri in un periodo di 6 mesi
- ✓ Presenza di ipertensione polmonare al cateterismo cardiaco destro oppure segni indiretti di ipertensione polmonare all'ecocardiografia (in assenza di disfunzione diastolica)
- ✓ Ricovero ospedaliero per peggioramento respiratorio, pneumotorace o fase accelerata di malattia

Altro argomento di rilevanza per gli snodi decisionali nel contesto del trapianto polmonare è costituito dalle numerose comorbidità presenti nei pazienti affetti da fibrosi polmonare Idiopatica e dal punto di vista trapiantologico è importante sottolineare quando siano da considerare controindicazioni assolute alla procedura.

Sono considerate controindicazioni assolute all'iscrizione in lista attiva di trapianto di polmone le seguenti comorbidità/condizioni:

- ✓ Presenza documentata di malattia neoplastica nei 2 anni precedenti, ad eccezione di tumori cutanei di tipo non-melanoma, localizzati ed opportunamente trattati (intervallo libero da malattia di 5 anni sarebbe consigliato)
- ✓ Disfunzione avanzata e non trattabile di un altro organo, a meno che non sia possibile un trapianto combinato
- ✓ Malattia aterosclerotica con ischemia di organi bersaglio sospetta o confermata e/o coronaropatia non suscettibile di rivascolarizzazione
- ✓ Condizione clinica di instabilità, come una sepsi acuta, infarto del miocardio, o insufficienza epatica
- ✓ Diatesi emorragica non correggibile
- ✓ Infezione cronica con germi virulenti e/o resistenti, scarsamente controllata prima del trapianto
- ✓ Infezione attiva da M. Tuberculosis
- ✓ Deformità significativa della gabbia toracica o del rachide che causerebbero restrizione severa dopo il trapianto
- ✓ Obesità con BMI ≥ 35
- ✓ Anamnesi di ripetuti o prolungati episodi di non-aderenza alla terapia medica
- ✓ Condizioni psichiatriche associate ad impossibilità a collaborare con l'équipe medica e/o aderire alla terapia medica
- ✓ Assenza di un adeguato e solido supporto sociale
- ✓ Stato funzionale gravemente compromesso con scarso o assente potenziale riabilitativo
- ✓ Storia di abuso di sostanze
- ✓ Tabagismo attivo (necessaria interruzione dell'abitudine tabagica da almeno sei mesi)

- Fisioterapia e riabilitazione

La riabilitazione motoria e respiratoria può prevedere diverse strategie ed è stata associata a numerosi benefici nel paziente con interstiziopatia polmonare fibrosante, in particolar modo IPF. Alcuni studi, infatti, hanno mostrato una riduzione della dispnea, un miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico e un miglioramento della qualità di vita nei pazienti affetti da IPF sottoposti a riabilitazione respiratoria. I benefici ottenuti tramite programmi riabilitati sembrano tuttavia essere di durata limitata se l'attività riabilitativa non viene proseguita dal paziente a livello domiciliare.

- Terapia della tosse

La gestione della tosse, che abitualmente causa difficoltà all'addormentamento o frequenti risvegli, è un fattore importante per mantenere una buona QoL nei pazienti con IPF e spesso rappresenta un bisogno insoddisfatto per i pazienti con interstiziopatia polmonare fibrosante. L'argomento è incluso nelle linee guida sulla tosse cronica dell'ERS pubblicate nel 2019 da cui nello specifico si possono evincere pochi e di certo non confortanti dati. La codeina o altri oppiacei sono degli antitussigeni in genere efficaci e talvolta gli effetti collaterali tipici di questa classe di farmaci che si presentano, specie ad alte dosi (costipazione, nausea, possibile peggioramento dell'ossiemia), si associano ad una efficacia insufficiente. Per la gestione della tosse cronica nella patologia interstiziale si fa riferimento ad un recente, interessante e completo lavoro pubblicato nel 2025 che descrive le possibili alternative che includono farmaci neuromodulatori utilizzati off label quali il gabapentin. Trattandosi di un uso al di fuori delle indicazioni da scheda tecnica, lo stesso deve essere autorizzato, caso per caso, nel rispetto della L. 94/98, secondo quanto indicato dalla D.G.R. 5-5740 del 23.4.2007 e in applicazione dei protocolli che ogni ASR ha previsto per l'utilizzo off-label dei farmaci, previa acquisizione del consenso informato del paziente.

- Cure palliative

La palliazione dei sintomi quali la dispnea, la tosse e l'ansia, così come il supporto psicologico e assistenziale, sono essenziali per i pazienti con interstiziopatia polmonare fibrosante, soprattutto alla fine della vita. L'uso della morfina ha dimostrato in alcuni studi di portare ad un beneficio sulla dispnea, per cui dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti terminali. Sono in corso studi atti a valutare la sua efficacia nel trattamento della tosse.

Monitoraggio e follow-up

Come per tutte le malattie e non solo per quelle di pertinenza pneumologica, in special modo per quelle che presentano un andamento progressivo e un decorso con possibili fasi di riacutizzazione, il follow up costituisce un elemento fondamentale per la corretta gestione olistica del paziente ovviamente in corso di terapia con antifibrotici. Il suo scopo è quello di valutare lo stato di progressione di malattia e di, se possibile, individuare il più precocemente possibile, il contesto in cui si possono sviluppare le fasi di progressione acuta di ogni malattia interstiziale a tendenza fibrosante; solamente la raccolta di dati completi ottenuti con metodologie corrette all'atto della presa in carico del paziente, permette di valutare la loro variazione come marcatore della progressione di malattia nel follow-up. Come per altre patologie dell'apparato respiratorio a

maggior incidenza/prevalenza, quali ad esempio la broncopneumopatia cronica ostruttiva, per le malattie interstiziali fibrosanti non disponiamo di una terapia in grado di curare la patologia ma semplicemente di rallentarne la progressione, ridurre le esacerbazioni riducendo il rischio di mortalità per tutte le cause e mantenere una qualità di vita accettabile. La progressione della malattia è strettamente correlata con il peggioramento anatomico funzionale del parenchima polmonare, e considerando l'età media dei pazienti e l'alta percentuale di soggetti fumatori o ex fumatori non si deve dimenticare il ruolo delle comorbidità. Con la progressione della malattia, dunque, si assiste inevitabilmente ad un peggioramento progressivo della qualità di vita e ad una riduzione della sopravvivenza. A differenza di altre malattie dell'apparato respiratorio non esistono consolidate raccomandazioni basate su solidi criteri di evidenza ma solo approcci, fortunatamente abbastanza omogenei e non discordanti, basati su dati documentati da lavori scientifici, in particolar modo su studi di real life. La fonte più solidamente documentata di indicazioni al *follow up* ed in particolare alla sua tipologia e tempistica si possono ricavare dalla struttura degli studi clinici di fase due e fase tre sui farmaci anti fibrotici per i quali le modificazioni durante il *follow up* nel gruppo trattato o nel gruppo in placebo sono i dati che possono consentire, o hanno consentito, l'approvazione dei farmaci anti fibrosanti che costituiscono il trattamento standard delle interstiziopatie fibrosanti progressive. Il monitoraggio della progressione della malattia è dunque fondamentalmente indipendentemente dal trattamento in corso, ma il giusto intervallo per il *follow-up* non è totalmente stabilito con variazioni dipendenti dalla pratica abituale e dalle risorse disponibili. L'eventuale progressione può essere monitorata in modi differenti in modo da poter riconoscere piccole ma clinicamente significative variazioni. Il monitoraggio ad intervalli regolari consente dunque di quantificare il peggioramento dei sintomi, la variazione dei parametri fisiologici come e specialmente la riduzione di FVC superiore al 10% e di DLCO superiore al 15%, le variazioni delle caratteristiche radiologiche nel senso di una maggior estensione e densità delle zone fibrotiche può consentire una miglior gestione, compreso un veloce riconoscimento di complicazioni o comorbidità che possono richiedere variazioni terapeutiche o, per pazienti candidabili, inizio del percorso verso il trapianto. Valutazioni a 3 – 4 mesi di intervallo con PFR globali con VR, TLC, DLCO ed EGA sono state recentemente utilizzate in *trials* per riconoscere l'eventuale progressione della patologia e costituiscono la pratica più diffusamente utilizzata nei centri esperti. La frequenza di controlli tramite HRCT Torace dovrebbe essere individualizzata sulla base della clinica e dei parametri fisiologici. Dovrebbe essere presa in considerazione quando si evidenzino considerevoli miglioramenti o peggioramenti della funzione polmonare per rivalutare la diagnosi o verificare la presenza di complicazioni (es tossicità farmacologica o riacutizzazione). Tuttavia, i centri esperti, fatta salva una personalizzazione dello schema, utilizzano uno schema che di default prevede di eseguire una HRCT ogni 12-16 mesi in quanto il rapporto rischio-costi/beneficio è comunque accettabile. L'ipossiemia sotto sforzo o a riposo si associa ad una prognosi peggiore e andrebbe valutata con il 6MWT, test sub-massimale che soggetto a numerosi *bias* è anch'esso caratterizzato da un rapporto costi/beneficio favorevole. In considerazione del fatto che la progressione della malattia si associa molto spesso a comparsa di ipertensione polmonare, pur non esistendo anche in questo caso dati sufficientemente robusti da costituire una fonte utile ad elaborare una raccomandazione, controlli ecocardiografici sono programmati di routine dai centri esperti, e comunque dovrebbero essere eseguiti sempre di fronte a peggioramenti della DLCO sproporzionati rispetto a quello della FVC e/o altri peggioramenti clinici Poiché ognuno dei parametri sopra citati mostra una differente sensibilità e specificità nel misurare le variazioni dei dati utilizzati per definire la progressione di malattia il monitoraggio della patologia dovrebbe

essere focalizzato sul paziente (*patient-centred*) con l'utilizzo di specifici questionari validati (QOL, *visual numerical scale*).

Riacutizzazioni e loro trattamento

La riacutizzazione della malattia polmonare interstiziale fibrosante comprende sia le riacutizzazioni di pazienti con IPF (Acute Exacerbation-IPF, AE-IPF) sia che di pazienti affetti da altre forme di ILD fibrosante (Acute Exacerbation-Interstitial Lung Disease o AE-ILD). Nel 2016, un gruppo di lavoro internazionale ha proposto una definizione e dei criteri diagnostici per l'AE-IPF al fine di migliorare gli studi futuri su questa entità clinica. Attualmente, l'AE-IPF è definita come:

- Un peggioramento respiratorio acuto in un paziente noto per avere IPF in un tempo generalmente inferiore a 30 giorni
- La comparsa di anomalie radiografiche compatibili (presenza di nuove aree di ground-glass e/o consolidamenti alla HRCT)
- Il deterioramento che non può essere imputato a cause cardiache o extra cardiache (ex scompenso cardiaco, embolia polmonare)

Le riacutizzazioni si verificano oltre che nelle IPF, anche in altre forme di ILD fibrosante ed in entrambe le condizioni gli outcome sono risultati essere infausti nel breve termine.

L'incidenza dell'esacerbazione acuta della fibrosi polmonare idiopatica (AE-IPF) varia a seconda della coorte di studio, con un range dal 2% al 15% per anno. Invece, la prevalenza delle riacutizzazioni è inferiore nelle ILD non legate all'IPF, con una media del 2% annuo. Questa differenza di incidenza è probabilmente dovuta alle diverse patologie sottostanti dell'ILD AE-IPF e non-IPF. L'IPF AE è caratterizzata da fibrosi progressiva del tessuto polmonare, mentre l'ILD non IPF è caratterizzata da una varietà di altre patologie, con alla base meccanismi infiammatori e disturbi autoimmuni.

Potenziali fattori di rischio di riacutizzazione comprendono:

- Una malattia clinicamente avanzata;
- una più giovane età;
- un elevato indice di massa corporea;
- il reflusso gastroesofageo (GER) non appropriatamente trattato;
- avere un pattern UIP alla TAC Torace e/o all'istologia;
- ipertensione polmonare concomitante.

Anche la biopsia chirurgica rappresenta un altro fattore di rischio significativo per AE-ILD, con tassi di incidenza che variano dal 2,5% post biopsia diagnostica per ILD al 3% -32% post-resezione polmonare per neoplasia polmonare.

Trattamento

Le attuali strategie per gestire l'AE-ILD devono essere innanzitutto preventive. I risultati degli studi clinici sugli antifibrotici suggeriscono che gli antifibrotici possono avere un effetto protettivo sulle AE. Negli studi INPULSIS, le riacutizzazioni si sono verificate nell'1,9% del braccio con Nintedanib 150 mg due volte al giorno rispetto al 5,6% nel braccio con placebo.

- Trattamento AE -IPF

Non esiste un trattamento efficace e comprovato per l'AE-IPF. Le linee guida internazionali basate sull'evidenza forniscono solo deboli raccomandazioni per l'uso di corticosteroidi, senza alcuna raccomandazione sulla dose, sulla via di somministrazione e/o sulla durata. Nonostante le scarse evidenze scientifiche, il trattamento con corticosteroidi è diventato il "gold standard" nei pazienti con AE-IPF, in particolare nei casi in cui il declino sia rapidamente progressivo e non responsivo al trattamento antibiotico empirico. Anche il dosaggio dei corticosteroidi è variabile. Infatti, alcuni autori preferiscono impostare una terapia pulsata con metilprednisolone per via endovenosa al dosaggio 500-1000 mg per 3 giorni, seguita da una riduzione graduale, mentre altri suggeriscono un dosaggio iniziale di metilprednisolone 1 mg/kg (o il suo equivalente in prednisolone o prednisone orale) seguito da un progressivo "decalage". Occorre comunque sottolineare come nel caso in cui vi siano trigger infettivi, difficilmente questi pazienti trarranno beneficio dalla terapia steroidea. Inoltre, gli stessi corticosteroidi potrebbero fornire scarsi vantaggi anche in caso di pazienti con GER (reflusso gastro-esofageo) sintomatico. Lo studio WRAP-IPF ha suggerito che i pazienti con IPF con GER acido anomalo potrebbero essere più suscettibili a sviluppare AE-IPF e che una accurata gestione del GER potrebbe essere importante per prevenire e trattare le riacutizzazioni. Al momento, la terapia di supporto rappresenta il pilastro del trattamento in questi pazienti critici, compresa la palliazione dei sintomi e la correzione di ipossiemia con ossigeno supplementare. Le attuali linee guida IPF affermano che la maggior parte dei pazienti con insufficienza respiratoria secondaria a IPF non dovrebbe ricevere ventilazione meccanica, e che la ventilazione non invasiva (NIV) potrebbe essere la modalità più appropriata. Inoltre, viene consigliata una strategia di ventilazione protettiva (cioè, a basso volume corrente). La terapia antibiotica con macrolidi può essere utilizzata in casi AE-IPF. Infatti, l'azitromicina inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie aberranti da parte dei macrofagi alveolari in modo dose-dipendente, suggerendo un potenziale ruolo nel trattamento nell'AE-IPF. È stato dimostrato che Pirfenidone e Nintedanib riducono la progressione dell'IPF e possono essere utili nella prevenzione dell'AE-IPF. Nella pratica clinica viene continuata in pazienti già in terapia. Se il paziente è "naïve", si raccomanda di posticipare l'inizio della terapia alla remissione dell'evento acuto. Il trapianto di polmone è l'ultima risorsa ed è raccomandato dalle linee guida internazionali per pazienti altamente selezionati con AE-IPF. L'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) può essere utilizzata come ponte per il trapianto in quanto può ridurre al minimo il rischio di danno polmonare indotto dal ventilatore e "l'innescò" di un deterioramento fatale del processo fibrotico sottostante.

- Trattamento AE-ILD non IPF

Molte incertezze caratterizzano anche la gestione delle AE-ILD non IPF a causa della mancanza di evidenze e di una terapia efficace. Attualmente, la gestione consiste nel cercare di identificare i fattori scatenanti reversibili del declino respiratorio, come farmaci ed infezioni, comprese le infezioni opportunistiche, insieme a trattamenti di supporto. Infatti, sia AE-ILD che la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) condividono esiti istopatologicamente simili di danno alveolare diffuso nella maggior parte dei casi. L'identificazione di fattori scatenanti e di rischio potrebbe contribuire alla diagnosi precoce ed al trattamento dell'AE-ILD, prima che il danno alveolare diventi irreversibile. Nella pratica clinica, l'AE-ILD non IPF viene spesso trattata empiricamente con steroidi sistemici ed antibiotici ad alte dosi, con o senza farmaci immunosoppressori. Si ritiene che la risposta più favorevole delle riacutizzazioni dell'ILD non legate all'IPF rispetto all'IPF sia associata alla presenza nelle prime di un pattern istologico di OP con buona risposta alla terapia steroidea, mentre nella seconda la maggior incidenza di DAD è associata a una minor risposta alla terapia steroidea. Tuttavia, anche nei casi in cui l'autoimmunità svolga un ruolo significativo, l'efficacia dei corticosteroidi può essere compromessa e limitata. Infatti, in patologie in cui sono implicati gli autoanticorpi vi sono evidenze che la monoterapia con corticosteroidi sia spesso insufficiente. In questa condizione potrebbero essere necessarie terapie mirate alla riduzione ed all'eliminazione degli autoanticorpi. In diversi studi di coorte sono stati somministrati altri immunosoppressori oltre ai corticosteroidi come ciclofosfamide, ciclosporina A e tacrolimus. Tuttavia, i dati sono pochi e non permettono di trarre conclusioni definitive sull'efficacia. La terapia di supporto per tutti questi pazienti prevede la palliazione dei sintomi con oppiacei e la somministrazione di ossigenoterapia. Il modo in cui il danno polmonare acuto si perpetua e quali diversi meccanismi possano definire dei "sottofenotipi" dell'AE-ILD rimane sconosciuto. È comunque auspicabile che progressi in questa area di ricerca aiutino a meglio definire sottopopolazioni di AE-ILD e siano essenziali per lo sviluppo di nuove ed appropriate terapie mirate.

12. RAPPRESENTAZIONE IN FORMA SINTETICA DEL PSDTA

Il diagramma di flusso flow-chart è la rappresentazione grafica di un processo sanitario inteso come una sequenza di attività e snodi decisionali, realizzato secondo una modalità standard e riproducibile, per rendere più semplice e immediata la comunicazione e la comprensione del percorso del paziente.

La simbologia utilizzata nei diagrammi di flusso definisce la successione spaziale e temporale degli elementi, attività, fasi, azioni e documenti del percorso svolti da professionisti diversi per dare la migliore risposta diagnostica, terapeutica, assistenziale al paziente e li associa a specifiche responsabilità organizzative.

Le flow chart di gestione del paziente sono illustrate nelle figure che seguono.

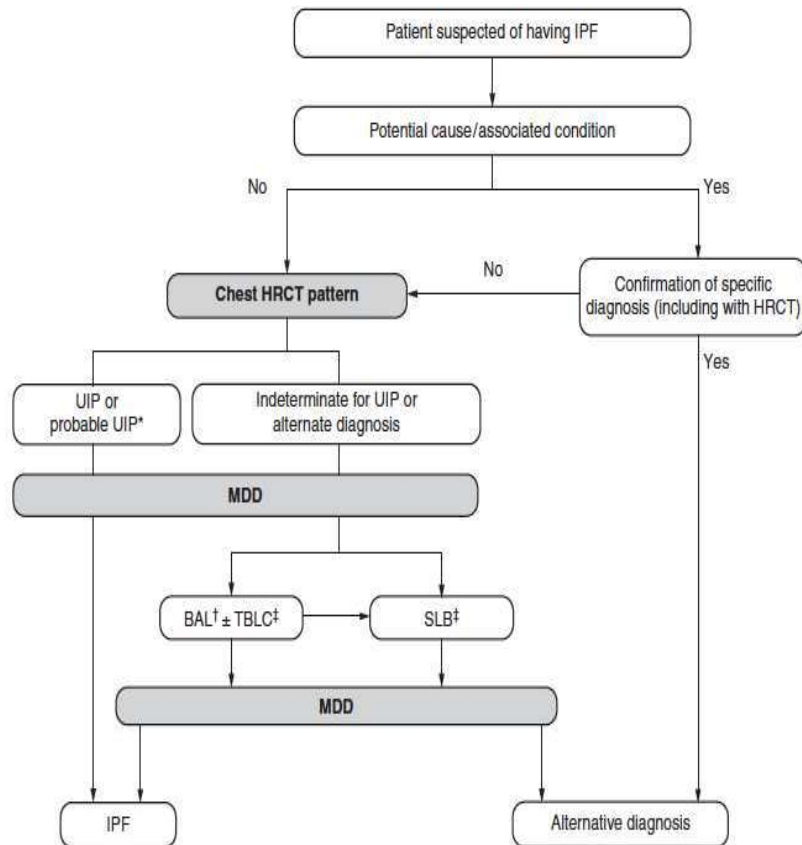
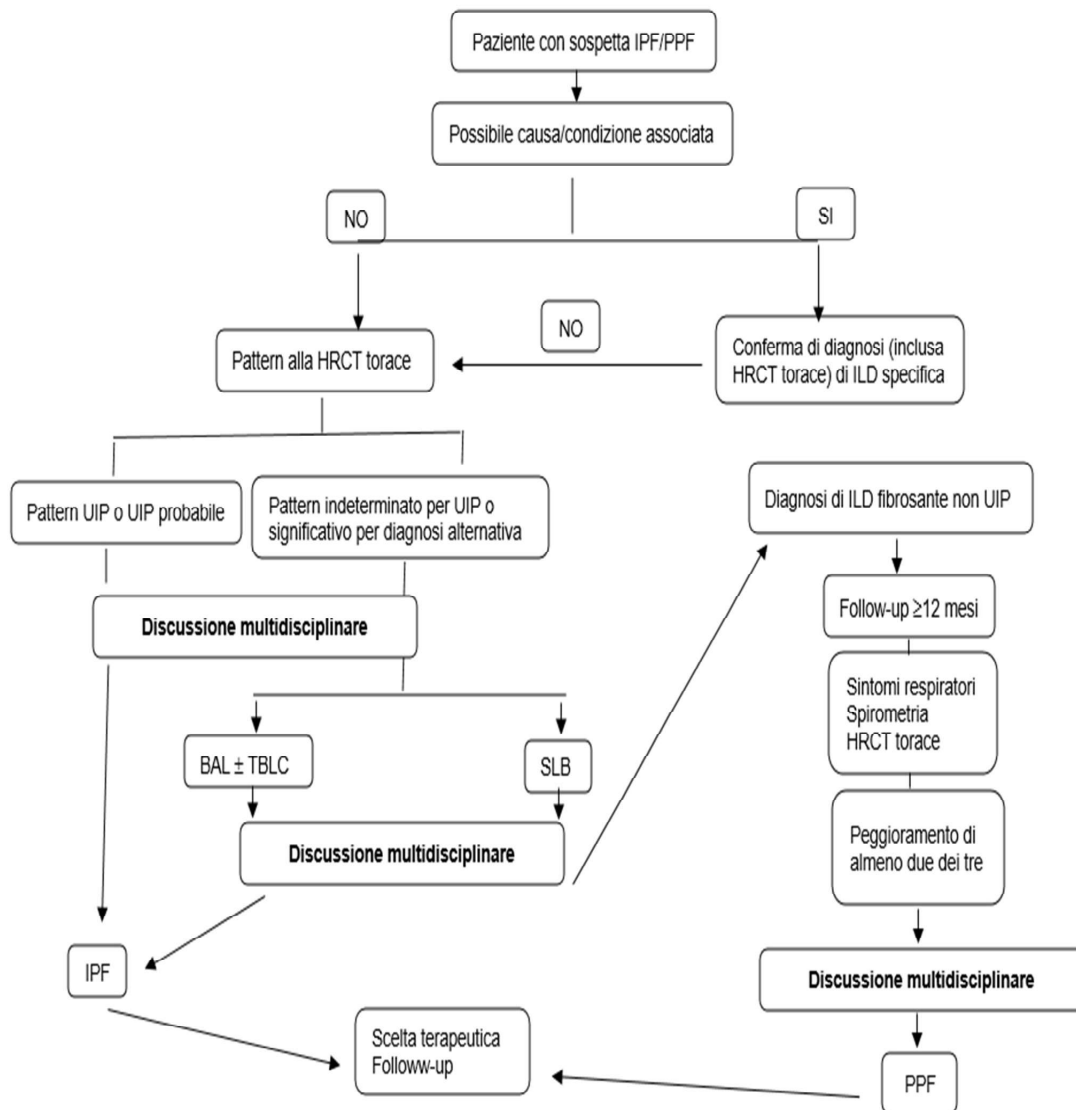
FLOW-CHART 1: Fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

Figura 3: Modificato da Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults an Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline Am J Respir Crit Care Med Vol 205, Iss 9, pp e18–e47, May 1, 2022.

I pazienti con un pattern radiologico alla HRCT (TC ad alta risoluzione) di UIP (Usual Interstitial Pneumonia) classificato come “definite” o “probable” nella maggior parte dei casi possono avere una diagnosi di IPF dopo la discussione multidisciplinare (MDD) senza dovere eseguire una biopsia polmonare qualora sia presente un quadro clinico tipico (età uguale o superiore a 60 anni, genere maschile, abitudine tabagica attiva o pregressa). Nel caso in cui il pattern radiologico sia quello di “UIP probable” in alcuni pazienti può essere utile eseguire un BAL (lavaggio broncoalveolare) in un centro esperto prima di procedere alla MDD. Nei casi in cui il livello di confidenza diagnostica sia tale da richiedere una biopsia parenchimale polmonare si può ricorrere alla criobiopsia transbronchiale o alla biopsia chirurgica in videotorascopia anche senza narcosi (VATS/awake VATS). In entrambi i casi sempre e solo in centri esperti nella tecnica biotica utilizzata e nella valutazione istopatologica dei campioni ottenuti).

FLOW-CHART 2: Fibrosi polmonare idiopatica e malattie interstiziali diffuse fibrosanti progressive



Nella figura che segue viene presentata una matrice delle responsabilità standard, che è da contestualizzare per lo specifico problema di salute affrontato dal PSDTA.

Attività	MMG	Infermiera dedicata	Farmacista	Pneumologo	Reumatologo	Anatomo Patologo	Palliativista
Diagnosi	R/C	C	C	R	R	R	C
Terapia	R/C	R/C	R	R	R	C	C
Follow-up	R/C	R	C	R	R	C	C
Fine vista	R/C	R	C	R/C	R/C	C	R
R) Responsabile C) Collaboratore							

13. DIFFUSIONE ED IMPLEMENTAZIONE DEL PSDTA

Un punto fondamentale è rappresentato diffusione ed implementazione dei contenuti del PSDTA.

La semplice produzione del documento, infatti, non porta ad alcun cambiamento in assenza di adeguate strategie di diffusione ed implementazione che tengano conto delle condizioni di lavoro in cui si trovano a operare i destinatari delle stesse.

Dopo la sua validazione il PSDTA deve prevedere una modalità di diffusione interna ed esterna (intese rispettivamente come azienda/regione e popolazione generale).

In particolare, per la diffusione interna dovrà essere distribuito in formato cartaceo e digitale a livello regionale in tutte le strutture assistenziali preposte del SSN attraverso specifica comunicazione alle Direzioni Generali e Sanitarie delle ASL e delle AO del territorio regionale ed ai Direttori delle Strutture Semplici e Complesse di Pneumologia e delle malattie rare della Regione Piemonte, oltre che comunicate alle associazioni dei MMG.

Per la diffusione a livello di popolazione i documenti andranno veicolati (prevalentemente attraverso le forme digitali) sia attraverso le associazioni dei pazienti, sia attraverso apposite campagne di comunicazione alla popolazione.

Implementazione significa anche agire attivamente rispetto alla soluzione di un problema; nel senso che non basta semplicemente presentare e diffondere le linee guida; è necessario che queste entrino nella pratica clinica e siano radicate in un sistema culturale di cambiamento complessivo volto a un'assistenza migliore e più efficace.

La formazione è uno strumento importante di disseminazione. In tempi di crediti formativi i corsi di formazione anche a distanza (FAD), con attribuzione di crediti formativi ECM, sono quelli senza dubbio indicati.

14. MONITORAGGIO, VERIFICA DELL'APPLICAZIONE ED INDICATORI

Le autovalutazioni sono realizzate dal personale della struttura, le valutazioni esterne da personale non appartenente all'organizzazione.

La verifica dell'applicazione dei PSDTA viene effettuata attraverso le autovalutazioni e gli audit. Il processo dell'audit clinico può essere rappresentato come un ciclo, costituito da cinque passaggi chiave, gerarchicamente subordinati:

- identificare l'ambito e lo scopo dell'audit clinico;
- definire criteri, indicatori e standard;
- osservare la pratica e raccogliere i dati;
- confrontare i risultati con gli standard;
- realizzare il cambiamento.

In allegato è presente il modello di analisi.

Possibili indicatori (da confrontare con gli stessi indicatori numerici rilevati prima della pubblicazione del PSDTA). Gli indicatori sono variabili sintetiche ad alto contenuto informativo, utili per orientare le decisioni.

Una delle più tipiche classificazioni degli indicatori in ambito sanitario identifica:

- indicatori di struttura: comprendono i requisiti strutturali, tecnologici, organizzativi e professionali delle strutture sanitarie e sociosanitarie (che cosa si possiede);
- indicatori di processo: misurano l'appropriatezza del processo assistenziale in relazione a standard di riferimento: linee guida, Percorsi (come si lavora);
- indicatori di risultato: documentano una modifica di esiti assistenziali: clinici come mortalità, morbidità), gestionali ed economici come costi diretti e indiretti) e umanistici come qualità di vita, soddisfazione dell'utente (che cosa si ottiene).

Il Decreto interministeriale "Nuovo Sistema di Garanzia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria" (NSG) del 12 marzo 2019 è entrato in vigore in data 1° gennaio 2020 approvando i 22 indicatori "Core", che sostituiranno la Griglia LEA a partire dall'anno di valutazione 2020, e i 66 indicatori "No Core".

Nel contesto della IPF e delle ILD fibrosanti che sono di default introdotte da tutte le strutture pneumologiche inserite nella rete, fatte salve le indicazioni sopra riportate, le valutazioni sono certamente caratterizzate da una maggiore precisione e attendibilità statistica.

Pertanto, gli indicatori applicabili nel setting in questione a livello regionale del PSDTA sono:

Indicatore	Standard	Valore osservato	Tempo
Numero pazienti con patologia identificata dal codice RHG010			Annuale
Numero pazienti con patologia identificata dal codice RHG010 in LTOT/ Numero totale pazienti con patologia identificata dal codice RHG010			Annuale
Numero pazienti con patologia identificati dal codice RHG010 e piano terapeutico attivo per farmaci antifibrotici			Annuale
Adozione del percorso aziendale	Delibera di adozione del percorso		

15. PIANO DI MIGLIORAMENTO

In relazione alle criticità evidenziate nella fase di verifica, viene quindi pianificato l'intervento di adeguamento, riportando e dando evidenza:

- Degli obiettivi (l'adeguamento nei confronti degli standard)
- Delle azioni correttive e preventive da effettuare

In tale ambito è molto utile schematizzare il piano di miglioramento attraverso il diagramma di Gantt, come di seguito esplicitato.

	Obiettivi	Azioni	Tempi	Attori (responsabili, referenti soggetti coinvolti)
1.				
2.				
3.				
4.				

Il diagramma di Gantt è utile sia in fase di pianificazione sia in fase di verifica del buon andamento del piano di miglioramento. Qualora dalle attività di verifica dei risultati siano evidenziate criticità, saranno ridefiniti gli obiettivi e le azioni, riprendendo il ciclo di miglioramento. Viene allegato il modello di analisi.

16. AGGIORNAMENTO

I documenti devono essere duttili, devono poter essere aggiornati in base alle modifiche relative alla linea guida di riferimento, disponibilità di nuovi farmaci antifibrotici ed evidenze scientifiche. Che ciò sia di particolare rilevanza nel contesto delle malattie fibrosanti del polmone nel loro complesso è documentato da due recentissime pubblicazioni; la prima (Rieder et al, luglio 2025) sottolinea come le nuove conoscenze inserite nel contesto delle precedenti siano indiscutibilmente utili nella comprensione della malattia e indispensabili nell'elaborazione di nuovi approcci terapeutici e la seconda (Ryerson et al, in press) dimostra che le eventuali modificazioni della nomenclatura e della definizione delle varie forme patologiche siano contemporaneamente fondamentali per consentire l'orientamento di chi deve gestire e programmare i processi di presa in carico assistenza e implementazione delle stesse sulla scorta di una omogeneità nella definizione e nomenclatura delle malattie stesse. L'aggiornamento è dunque l'attività di verifica che il gruppo di lavoro, a cadenza annuale, deve svolgere per attestare che quanto proposto nel PSDTA sia sempre in linea con le evidenze scientifiche disponibili e con le eventuali modifiche degli assetti organizzativi del lavoro in ogni ambito coinvolto dal PSDTA.

La nuova versione del PSDTA viene classificata con il numero della revisione e la data. Oltre a incorporare eventuali nuove informazioni, il processo periodico di revisione può permettere l'aggiunta di ulteriori indicazioni, di una nuova sezione precedentemente non considerata, la modifica di specifici indicatori di monitoraggio e, anche, l'ulteriore rifinitura di un aspetto problematico e controverso del documento.

17. ARCHIVIAZIONE

Il sistema d'archiviazione deve permettere una rapida identificazione e reperibilità dei documenti originali per la loro consultazione.

Le varie copie emesse dei documenti vengono mantenute presso l'area di lavoro in cui sono necessarie dai singoli Responsabili, entro appositi raccoglitori sui quali è identificato esternamente il contenuto in modo da consentire l'immediata disponibilità ed accessibilità per la consultazione del personale.

L'archiviazione delle diverse versioni dei PSDTA deve avvenire anche su supporto informatico.

18. VALUTAZIONE DI QUALITA' PSDTA

Il PSDTA deve essere soggetto ad una valutazione di qualità periodica ai diversi livelli per verificare se sono sviluppati tutti i principali punti da trattare. La valutazione può essere effettuata sia secondo il modello della valutazione "interna" sia con il modello della "valutazione "esterna, come già in precedenza accennato. Viene allegato il modello di analisi.

19. RIFERIMENTI

Per la definizione metodologica delle presenti linee di indirizzo e per la costruzione del PSDTA sono stati utilizzati i seguenti riferimenti:

Riferimenti normativi e documentazione da Enti Nazionali

- Decreto Legislativo 29 aprile 1998, n. 124 Ridefinizione del sistema di partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie e del regime delle esenzioni
- Decreto Ministeriale 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124 (GU n. 160 del 12-7-2001- Suppl. Ordinario n.180/L)
- Decreto Ministeriale 28 maggio 1999, n. 329 Regolamento recante norme di individuazione delle malattie croniche e invalidanti
- Deliberazione della Giunta Regionale 18 novembre 2024, n. 21-380 Rete regionale malattie rare - aggiornamento indicazioni ai sensi del "Piano Nazionale malattie rare 2023-2026"
- DPCM 12 gennaio 2017 Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502
- Manuale di formazione per il governo clinico: Appropriatelyzza" (Ministero della Salute, luglio 2012)
- Manuale di formazione per il governo clinico: monitoraggio delle performance cliniche (Ministero della Salute, luglio 2012)
- Manuale RAO per l'accesso alle prestazioni specialistiche ambulatoriali (Agenas luglio 2020)
- Ministero della Salute. L'audit clinico. Roma 2011
- Ministero della Salute. Piano Nazionale Cronicità, 2017. Deliberazione della Giunta Regionale 18 novembre 2024, n. 21-380 Rete regionale malattie rare – aggiornamento indicazioni ai sensi del "Piano Nazionale malattie rare 2023-2026" e del documento per il "Riordino della rete nazionale delle malattie rare"
- Monitoraggio e valutazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali, 2017. Direzione Generale della Programmazione sanitaria, Ministero della Salute

Letteratura

- A H Morice¹, E Millqvist, K Bieksiene et al ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. European Respiratory Journal 2020 55(1): 1901136
- Agabiti N, Porretta MA, Bauleo L, Coppola A, Sergiacomi G, Fusco A, Cavalli F, Zappa MC, Vignarola R, Carlone S, Facchini G, Mariotta S, Palange P, Valente S, Pasciuto G, Pezzuto G, Orlandi A, Fusco D, Davoli M, Saltini C, Puxeddu E. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) incidence and prevalence in Italy. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2014 Oct 20;31(3):191-7
- Allen S, Raut S, Woollard J, et al. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary

- fibrosis. *Palliat Med* 2005; 19: 128–130
- Althobiani MA, Russell AM, Jacob J, et al. Interstitial lung disease: a review of classification, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. *Front Med*. 2024;11. doi:10.3389/fmed.2024.1296890
 - American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646–664
 - Aronson KI, Danoff SK, Russell AM, et al. Patient-centered outcomes research in interstitial lung disease: an official American Thoracic Society Research statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: e3–e23
 - B. Ley, C. Ryerson and E. Vittinghoff, “A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis,” *Ann Intern Med*, vol. 156, no. 10, pp. 684–691, 2012
 - BAL Co-operative Group Steering Committee. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 1990;141: S169–S202
 - Brownell R, Moua T, Henry TS, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2017; 72:424-9
 - 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
 - Clark M, Cooper B, Singh S, et al. A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 2001; 56: 482–486.
 - Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):265–275. doi:10.1164/rccm.201604-0801CI
 - De Bleser L, Depreitere R, De Waele K, Vanhaecht K, Vlayen J, Sermeus W.J. Defining pathways. *J Nurs Manag*. 2006 Oct;14(7):553–63
 - De VJ, Kessels BL, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2001; 17: 954–961
 - Di Bidino R, Rogliani P, Sebastiani A, Ricci A, Varone F, Sgalla G, Iovene B, Bruni T, Flore MC, D’Ascanio M, Cavalli F, Savi D, Di Michele L, Cicchetti A, Richeldi L. Road Toward a New Model of Care for Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Lazio Region. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jun 9;9:861076
 - 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* 2000; 161: 1172–1178
 - E. Meltzer and P. Noble, “Idiopathic pulmonary fibrosis,” *Orphanet*, March 2008
 - Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019; 381:1718–1727
 - Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Jeffrey L. Myers, Luca Richeldi, Christopher J. Ryerson, David J. Lederer, Juergen Behr, Vincent Cottin, Sonye K. Danoff, Ferran Morell, Kevin R. Flaherty, Athol Wells, Fernando J. Martinez, Arata Azuma, Thomas J. Bice, Demosthenes Bouros, Kevin K. Brown, Harold R. Collard, Abhijit Duggal, Liam Galvin,

Yoshikazu Inoue, R. Gisli Jenkins, Takeshi Johkoh, Ella A. Kazerooni, Masanori Kitaichi, Shandra L. Knight, George Mansour, Andrew G. Nicholson, Sudhakar N. J. Pipavath, Ivette Buendía-Roldán, Moises Selman, William D. Travis, Simon L. F. Walsh, and Kevin C. Wilson; Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline on behalf of the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 198 Number 5; September 1, 2018

- Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Luca Richeldi, Carey C. Thomson, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, Michael Kreuter, David A. Lynch, Toby M. Maher, Fernando J. Martinez, Maria Molina-Molina, Jeffrey L. Myers, Andrew G. Nicholson, Christopher J. Ryerson, Mary E. Strek, Lauren K. Troy, Marlies Wijsenbeek, Manoj J. Mammen, Tanzib Hossain, Brittany D. Bissell, Derrick D. Herman, Stephanie M. Hon, Fayeze Kheir, Yet H. Khor, Madalina Macrea, C. Wilson; Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Katerina M. Antoniou, Demosthenes Bouros, Ivette Buendia-Roldan, Fabian Caro, Bruno Crestani, Lawrence Ho, Julie Morisset, Amy L. Olson, Anna Podolanczuk, Venerino Poletti, Moises Selman, Thomas Ewing, Stephen Jones, Shandra L. Knight, Marya Ghazipura, and Kevin Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline on behalf of the American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 205 Number 9 | May 1 2022
- Gartner JB, Côté. Optimization of Care Pathways Through Technological, Clinical, Organizational and Social Innovations: A Qualitative Study. A. Health Serv Insights. 2023 Nov 9;16Gerontol. 2022 Nov-Dec;27(158):10-14
- Gruden JF, Panse PM, Gotway MB, Jensen EA, Wellnitz CV, Wesselius L. Diagnosis of usual interstitial pneumonitis in the absence of honeycombing: evaluation of specific CT criteria with clinical follow-up in 38 patients. AJR Am J Roentgenol 2016; 206:472–80
- Harari S, Madotto F, Caminati A, Conti S, Cesana G (2016) Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy. PLOS ONE 11(2): e0147072
- Hazif-Thomas C. Soins. Care pathways, care of the pathway: the underside of a debate. Soins Gerontol, 2022 Nov-Dec;27(158):10-14
- Hertz MI, Woodward ME, Gross CR, Swart M, Marcy TW, Bitterman PB. Safety of bronchoalveolar lavage in the critically ill, mechanically ventilated patient. Crit Care Med 1991; 19:1526–1532 J. Hetzel, F. Maldonado, C. Ravaglia, V. Poletti et al. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure. Respiration 2018; 95:188–200
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237. Erratum in: Eur Heart J. 2023 Apr 17;44(15):1312. doi: 10.1093/eurheartj/ehad005

- IPF World, "European IPF Charter," [Online]. Available: European idiopathic pulmonary fibrosis Patient Charter: a missed opportunity | European Respiratory Society
- J. Cordier and V. Cottin, "Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis," *Eur Respir J*, vol. 42, p. 916–923, 2013
- Joanna R G Vijverberg, Marc B V Rouppe van der Voort, Paul B van der Nat, Machteld J Mosselman.. Use Lean Thinking for the Optimization of Clinical Pathways: A Systematic Review and a Proposed Framework to Analyze Pathways on a System Level. 2023 Sep 7;11(18):2488
- Khor YH, Gutman L, Abu Hussein N, et al. Incidence and prognostic significance of hypoxemia in fibrotic interstitial lung disease: an international cohort study. *Chest* 2021; 160: 994–1005
- Kim SY, Diggans J, Pankratz D, Huang J, Pagan M, Sindy N, et al. Classification of usual interstitial pneumonia in patients with interstitial lung disease: assessment of a machine learning approach using high-dimensional transcriptional data. *Lancet Respir Med*. 2015Jun;3(6):473-82
- King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–2092
- Kinsman L, Rotter T, James E, Snow P, Willis J. What is a clinical pathway? Development of a definition to inform the debate. *BMC Med*. 2010 May 27; 8:31
- Kolaitis NA, Chen H, Calabrese DR, Kumar K, Obata J, Bach C, Golden JA, Simon MA, Kukreja J, Hays SR, Leard LE, Singer JP, De Marco T. The Lung Allocation Score Remains Inequitable for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension, even after the 2015 Revision. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Feb 1;207(3):300-311. doi: 10.1164/rccm.202201-0217OC
- Kwon BS, Choe J, Do KH, Hwang HS, Chae EJ, Song JW. Computed tomography patterns predict clinical courses of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2020; 21:295
- Lamas DJ, Kawut SM, Bagiella E, Philip N, Arcasoy SM, Lederer DJ. Delayed Access and Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis A Cohort Study *Am J Respir Crit Care Med* Vol 184. pp 842–847, 2011
- L. Nalysnyk, J. Cid-Ruzafa and P. Rotella, "Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature," *Eur Respir Rev*, vol. 21, no. 126, pp. 355-361, 2012
- Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, Campos SV, Christon LM, Cypel M, Dellgren G, Hartwig MG, Kapnadak SG, Kolaitis NA, Kotloff RM, Patterson CM, Shlobin OA, Smith PJ, Solé A, Solomon M, Weill D, Wijsenbeek MS, Willemse BWM, Arcasoy SM, Ramos KJ. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Nov;40(11):1349-1379. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.005
- Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 15;183(4):431-40. doi: 10.1164/rccm.201006-0894CI
- Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 15;183(4):431-40. doi: 10.1164/rccm.201006-0894CI

- Lim CY, Wasim Khan S, Alsibai T, Sathiyamoorthy G. Review: Examining Cough's Role and Relief Strategies in Interstitial Lung Disease J. Clin. Med. 2025, 14, 291
- Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. Lancet Respir Med 2018; 6:138-53
- Manfredi A, Sebastiani M, Cerri S, et al. Acute exacerbation of interstitial lung diseases secondary to systemic rheumatic diseases: a prospective study and review of the literature. J Thorac Dis. 2019;11(4):1621-1628. doi:10.21037/jtd.2019.03.28
- Nolan CM, Birring SS. PROMising developments in IPF patient-reported outcome measures. Eur Respir J 2022; 59: 2102312
- Olsson KM, Hoepfer MM, Pausch C, Grünig E, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S, Gall H. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. Eur Respir J. 2021 Aug 26;58(2):2101483. doi: 10.1183/13993003.01483-2021
- Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report. U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; 2023. Accessed 08/04/2025 http://srr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/Default.aspx
- Pankratz DG, Choi Y, Imtiaz U, Fedorowicz GM, Anderson JD, Colby TV, et al. Usual Interstitial Pneumonia Can Be Detected in Transbronchial Biopsies Using Machine Learning. Ann Am Thorac Soc. 2017 Jun 22
- Patel AS, Siegert RJ, Brignall K, et al. The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire. Thorax 2012; 67: 804–810.
- Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007; 132: 998–1006
- Piciocchi S, Tomassetti S, Ravaglia C, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, 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
- Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. Eur Respir J. 2015 Oct;46(4):1113-30. doi: 10.1183/13993003.02316-2014
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. 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
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. 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(6):788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL
- Raghu G, Jardin MR, Richeldi L. et al: An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Idiopathic pulmonary fibrosis (An Uptodate) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults. Am J Respir Crit Care Med 2022; Volume 205, number 9, 18-47
- Raghu G, Lynch D, Godwin JD, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a randomised, controlled trial. Lancet Respir Med 2014; 2:277-84
- Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2

- trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(9):707-714. doi:10.1016/S2213-2600(18)30301-1 Kolb M, Bondue B, Pesci A, et al. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180071. doi:10.1183/16000617.0071-2018
- Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1701209. doi:10.1183/13993003.01209-2017
 - Rahaghi FF, Kolaitis NA, Adegunsoye A, de Andrade JA, Flaherty KR, Lancaster LH, Lee JS, Levine DJ, Preston IR, Safdar Z, Saggar R, Sahay S, Scholand MB, Shlobin OA, Zisman DA, Nathan SD. Screening Strategies for Pulmonary Hypertension in Patients with Interstitial Lung Disease: A Multidisciplinary Delphi Study. *Chest*. 2022 Jul;162(1):145-155. doi: 10.1016/j.chest.2022.02.012
 - Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–2082
 - Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-2082. doi:10.1056/NEJMoa1402584
 - Rieder F, Nagy LE, Maher TM.,. Distler JHW, Kramann, R. Hinz B, Prunotto M. Fibrosis: cross-organ biology and pathways to development of innovative drug. *Nature Reviews Drug Discovery* | Volume 24 | July 2025 | 543–569
 - Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 4S–42S
 - Rochester CL, Alison JA, Carlin B, Jenkins AR, Cox NS, Bauldoff G, Bhatt SP, Bourbeau J, Burtin C, Camp PG, Cascino TM, Dorney Koppel GA, Garvey C, Goldstein R, Harris D, Houchen-Wolloff L, Limberg T, Lindenauer PK, Moy ML, Ryerson CJ, Singh SJ, Steiner M, Tappan RS, Yohannes AM, Holland AE. Pulmonary Rehabilitation for Adults with Chronic Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Aug 15;208(4): e7-e26. doi: 10.1164/rccm.202306-1066ST
 - Røstad T, Garåsen H, Steinsbekk A, Sletvold O, Grimsmo A. Development of a patient-centred care pathway across healthcare providers: a qualitative study. *BMC Health Serv Res*. 2013 Apr 1; 13:121
 - Ryerson CJ, Cayou C, Topp F, Hilling L, Camp PG, Wilcox PG, Khalil N, Collard HR, Garvey C. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respir Med*. 2014 Jan;108(1):203-10. doi: 10.1016/j.rmed.2013.11.016
 - Ryerson CJ, Adegunsoye A, Piciocchi S, et al. Update of the International Multidisciplinary Classification of the Interstitial Pneumonias: An ERS/ATS Statement. *Eur Respir J* 2025; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.00158-2025>)
 - Scallan C, Strand L, Hayes J, et al. R-scale for pulmonary fibrosis: a simple, visual tool for the assessment of health-related quality of life. *Eur Respir J* 2022; 59: 2100917
 - Scallan CJ, Collins BF, Pipavath S, Upton M, Raghu G. A sudden deterioration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1342. doi:10.1016/S2213-2600(21)00416-1
 - Shen L, Zhang Y, Su Y, Weng D, Zhang F, Wu Q, Chen T, Li Q, Zhou Y, Hu Y, Jiang X, Jin X, Zhang A, Li H. New pulmonary rehabilitation exercise for pulmonary fibrosis to improve the pulmonary function and quality of life of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a

- randomized control trial. *Ann Palliat Med*. 2021 Jul;10(7):7289-7297. doi: 10.21037/apm-21-71
- 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):356-363. doi:10.1183/09031936.00159709
 - Sun H, Arndt D, De Roo J, Mannens E.J. Predicting future state for adaptive clinical pathway management. *Biomed Inform*. 2021 May; 117:103750
 - Suzuki A, Kondoh Y, Brown KK, et al. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. *Respirology*. 2020;25(5):525-534. doi:10.1111/resp.13682
 - Swigris JJ, Kuschner WG, Jacobs SS, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Thorax* 2005; 60: 588–594
 - Tomassetti S, Ravaglia C, Puglisi S, et al. Impact of lung biopsy information on treatment strategy of patients with interstitial lung diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19: 737–745
 - Vainshelboim B, Oliveira J, Yehoshua L, Weiss I, Fox BD, Fruchter O, Kramer MR. Exercise training-based pulmonary rehabilitation program is clinically beneficial for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2014;88(5):378-88. doi: 10.1159/000367899
 - Vanhaecht K, De Witte K, Depreitere R, Sermeus W. Clinical pathway audit tools: a systematic review. *J Nurs Manag*. 2006 Oct;14(7):529-37
 - Walsh SL, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 557–565
 - Wang C, Moriya T, Hayashi Y, Roth H, Lu L, Oda M, et al. Weakly supervised deep learning of interstitial lung disease types on CT images. In: Mori K, Hahn HK, editors. *Medical imaging 2019: computer aided diagnosis*. Bellingham, WA: International Society for Optics and Photonics; 2019. p. 109501H
 - Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 325–334
 - Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev* 2010; 19:237–241
 - Wickerson L, Rozenberg D, Janaudis-Ferreira T, Deliva R, Lo V, Beauchamp G, Helm D, Gottesman C, Mendes P, Vieira L, Herridge M, Singer LG, Mathur S. Physical rehabilitation for lung transplant candidates and recipients: An evidence-informed clinical approach. *World J Transplant*. 2016 Sep 24;6(3):517-31. doi: 10.5500/wjt.v6.i3.517
 - Williams S, Radnor Z. An integrative approach to improving patient care pathways. *Int J Health Care Qual Assur*. 2018 Aug 13;31(7):810-821
 - Wind A, van der Linden C, Hartman E, Siesling S, van Harten W. .Patient Educ Couns. Patient involvement in clinical pathway development, implementation and evaluation - A scoping review of international literature. 2022 Jun;105(6):1441-1448
 - World Health Organization. WHO Definition of Palliative Care – 2005. www.who.int/cancer/palliative/definition/en/print.html Date last accessed: December 3, 2010
 - Wuyts WA, Papiris S, Manali E, et al. The Burden of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: A DELPHI Approach. *Adv Ther*. 2020;37(7):3246-3264. doi:10.1007/s12325-020-01384-0

- Yoon HY, Kim TH, Seo JB, Lee SM, Lim S, Lee HN, Kim N, Han M, Kim DS, Song JW. Effects of emphysema on physiological and prognostic characteristics of lung function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2019 Jan;24(1):55-62. doi: 10.1111/resp.13387

20. ALLEGATI

ALLEGATO 1

Valutazione della qualità di un PSDTA

PSDTA	
Gruppo proponente	
Data della proposta	
Verificatori	
Data verifica	

		No	Si
1.	Introduzione e presentazione del documento		
2.	Redazione		
3.	Destinatari e lista di distribuzione		
4.	Gruppo di lavoro e coordinamento		
5.	Glossario, terminologia e abbreviazioni		
6.	Finalità		
7.	Analisi del problema di salute/patologia oggetto del PSDTA		
8.	Letteratura scientifica e normativa		
9.	Contesto organizzativo in cui si sviluppa il PSDTA		
10.	Criteri di ingresso/eleggibilità		
11.	Descrizione dello sviluppo complessivo del PSDTA		
12.	Rappresentazione in forma sintetica del PSDTA		
13.	Diffusione ed implementazione del PSDTA		
14.	Monitoraggio, verifica dell'applicazione ed indicatori		
15.	Piano di miglioramento		
16.	Aggiornamento		
17.	Archiviazione		
18.	Valutazione di qualità PSDTA		
19.	Riferimenti		
20.	Allegati		

ALLEGATO 2**Analisi di impatto del PSDTA**

PSDTA	
Gruppo proponente	
Data della proposta	
Verificatori	
Data verifica	

	Criterio	No	Si	Stima impatto
1	Coerenza con la metodologia regionale			
2	Modifica delle attuali strutture e/o inserimento di nuove strutture			
3	Modifica delle attuali tecnologie e/o inserimento di nuove tecnologie			
4	Modifica degli attuali device e/o inserimento di nuovi device			
5	Modifica degli attuali esami/test e/o inserimento di nuovi esami/test			
6	Modifica degli attuali farmaci e/o inserimento di nuovi farmaci			
7	Modifica dell'attuale personale e/o inserimento di nuovo personale			
8	Modifica dell'attuale modello organizzativo e/o inserimento di un nuovo modello organizzativo			
9	Individuazione di standard degli indicatori coerenti			
10	Stima impatto economico			

ALLEGATO 3**Verifica applicazione del PSDTA/AUDIT**

PSDTA	
Gruppo proponente	
Data della proposta	
Verificatori	
Data verifica	

Cognome	Nome	Ruolo	Unità operativa	Sede	Firma

Il processo dell'audit clinico può essere rappresentato come un ciclo, costituito da cinque passaggi chiave, gerarchicamente subordinati:

1. identificare l'ambito e lo scopo dell'audit clinico;
2. definire criteri, indicatori e standard;
3. osservare la pratica e raccogliere i dati;
4. confrontare i risultati con gli standard;
5. realizzare il cambiamento.

Indicatori utilizzati

	Indicatore	Standard	Valore osservato	Tempo
1.	Completezza e coerenza del materiale documentale			
2.	Indicatore 1			
3.	Indicatore 2			
4.	Indicatore 3			
5.	Indicatore 4			

- Sintesi delle criticità
- Piano di adeguamento (standardizzazione o correzione)
- Monitoraggio e registrazioni della evidenza delle azioni di adeguamento effettuate

**La presente copia e' conforme all'originale depositato
presso gli archivi dell'Azienda ASL Citta' di Torino**

05-FC-AF-C2-09-6C-81-93-C6-7A-C7-86-70-49-E3-3A-2C-06-10-B8

CAdES 1 di 5 del 20/01/2026 15:11:50

Soggetto: Adriano Leli

S.N. Certificato: 17F6322

Validità certificato dal 05/02/2024 09:34:59 al 05/02/2027 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT'

CAdES 2 di 5 del 20/01/2026 15:01:30

Soggetto: Arturo Pasqualucci

S.N. Certificato: 1FE179E

Validità certificato dal 04/11/2025 13:03:24 al 04/11/2028 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT'

CAdES 3 di 5 del 20/01/2026 14:48:30

Soggetto: Patrizia Nebiolo

S.N. Certificato: 1A89D39

Validità certificato dal 06/05/2024 07:44:20 al 06/05/2027 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT'

CAdES 4 di 5 del 20/01/2026 11:40:31

Soggetto: Cristian Rolle

S.N. Certificato: 18CDCEB

Validità certificato dal 07/03/2024 13:28:32 al 07/03/2027 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT'

CAdES 5 di 5 del 20/01/2026 07:25:11

Soggetto: Federica Riccio

S.N. Certificato: 128C110

Validità certificato dal 05/07/2023 12:58:08 al 05/07/2026 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT'
