



ASMA 2

ASMA

## Abstract 9

### FOLLOW-UP CLINICO-FUNZIONALE DEI PAZIENTI AFFETTI DA ASMA GRAVE IN TERAPIA BIOLOGICA: VALUTAZIONE DELLE CARATTERISTICHE DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO

Femia D.\*, Donini A., Leggieri P.F., Fontanili G., Varrecchia A.

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Alma Mater Studiorum, IRCCS Policlinico Sant'Orsola ~ Bologna ~ Italy*

Si definisce asma grave il sottotipo di asma caratterizzato da scarso controllo clinico-funzionale nonostante terapia con alte dosi di corticosteroide inalatorio e un secondo farmaco di controllo e l'adeguato trattamento/rimozione di fattori che possono contribuire al difficile controllo della malattia (esposizioni, comorbidità, mancata aderenza alla terapia). La presenza o meno di marker di infiammazione Th2 (come gli eosinofili ematici) divide inoltre l'asma grave in forme Th2-high e Th2-low. Per i pazienti affetti dal sottotipo Th2-high, sono attualmente disponibili per il trattamento dell'asma diversi farmaci biologici, aventi come bersaglio componenti della risposta Th2 quali IgE (omalizumab), la via IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) o IL-4/13 (dupilumab). In letteratura tuttavia non è ancora stato approfondito in un contesto di real-life a medio-lungo termine il diverso spettro di efficacia della terapia con farmaci biologici in questo gruppo di pazienti.

Sono stati valutati 85 pazienti con diagnosi di asma grave seguiti presso gli Ambulatori dedicati della UO Pneumologia e Terapia Intensiva Respiratoria; di questi, 10 sono stati esclusi dall'analisi statistica per la mancanza di dati funzionali e clinici completi. Tutti i pazienti sono stati valutati al baseline per sesso, storia di fumo, atopia, età alla diagnosi, comorbidità, utilizzo di farmaci inalatori, complicanze iatrogene. I pazienti sono quindi stati suddivisi in 4 gruppi a seconda del farmaco biologico in uso (gruppo O - omalizumab, gruppo M - mepolizumab, gruppo B- benralizumab e gruppo D- dupilumab).

La nostra analisi "real life" sul confronto tra quattro farmaci (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab) conferma l'efficacia di queste terapie, già osservata durante gli studi randomizzati in rapporto al placebo prima della commercializzazione. L'efficacia è significativa per quanto concerne il miglioramento della funzionalità respiratoria ( $+0,44 \pm 0,5$  L di FEV1 a 6 mesi), la riduzione delle esacerbazioni (n° riacutizzazioni a 6 mesi  $0,18 \pm 0,60$ ), il miglior controllo della malattia (ACT  $23,22 \pm 1,89$ ) e l'utilizzo della terapia steroidea orale (in media  $0,12 \pm 0,37$  a 6 mesi). Dai nostri dati emerge come non vi siano differenze statisticamente significative per FEV1 ( $p=0,052$ ) o ACT ( $p=0,75$ ) tra i vari gruppi nel tempo, mentre il miglioramento della funzionalità respiratoria risulta maggiore rispetto a quanto descritto in letteratura, forse per una più attenta selezione dei pazienti. Si segnala inoltre che nella sotto analisi dei pazienti in trattamento con dupilumab quasi metà dei pazienti sperimentano ipereosinofilia reattiva (44% dei pazienti), nella maggior parte dei casi senza conseguenze clinicamente significative sul controllo delle vie aeree.

In conclusione, il nostro studio conferma che tutti i farmaci biologici attualmente utilizzati nell'asma grave risultano efficaci nel ridurre i sintomi, preservare la funzionalità respiratoria, ridurre le riesacerbazioni senza individuare differenze statisticamente significative tra essi. La presenza di diversi meccanismi di azione tuttavia richiede un'attenta selezione dei pazienti per ottenere la massima efficacia terapeutica.

ASMA

## Abstract 10

### FATTORI PREDITTIVI DI MANCATA RISPOSTA ALLA TERAPIA BIOLOGICA E TIMING DELLO SWITCH TERAPEUTICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA ASMA GRAVE: L'ESPERIENZA DEL NOSTRO ASTHMA CENTRE.

Perrotta A.\*, Pierro G., Cefaloni F., Boccabella C., Richeldi L., Bonini M.

*Policlinico Universitario Agostino Gemelli ~ Roma ~ Italy*

L'asma grave (AG) è caratterizzata da un mancato controllo di malattia nonostante un trattamento massimale, oppure da un peggioramento clinico-funzionale al ridursi della stessa terapia. Il controllo di malattia viene valutato tramite multipli parametri: il numero di riacutizzazioni annue, la sintomatologia riferita dal paziente e la funzione polmonare. Attualmente disponiamo di farmaci biologici che agiscono su diversi bersagli dell'infiammazione sottostante l'AG (Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab e Dupilumab). Tuttavia, ad oggi poco è noto sui fattori predittivi di risposta alla terapia biologica e, in caso di mancato miglioramento, sulle tempistiche di switch ad una diversa molecola. L'identificazione di questi fattori potrebbe migliorare la personalizzazione della scelta della terapia biologica, le tempistiche di switch terapeutico, nonché la caratterizzazione del fenotipo asmatico.

Lo scopo principale del presente studio è di identificare il miglior timing predittivo di mancata risposta alla terapia biologica nell'arco 12 mesi dall'inizio della stessa.

22 soggetti con AG candidabili a terapia biologica sono stati inclusi in questo studio longitudinale retrospettivo. È stata effettuata una valutazione clinico-funzionale al basale (T0), dopo tre (T3), sei (T6) e dodici mesi (T12) dall'inizio del biologico.

Ad ogni time-point (TP) i soggetti sono stati suddivisi in quattro sottopopolazioni considerando i tre principali domini di controllo: clinico (numero di riacutizzazioni), funzionale (FEV1, FEV1/FVC) e sintomatologico (ACT score). Di seguito i criteri di selezione proposti per ciascun gruppo:

- Super-Responders (SR): FEV1>80%, FEV1/FVC>0.70; ACT≥20; nessuna riacutizzazione dal T0.
- Responders (R): +100mL o +15% del FEV1 a T0; qualsiasi FEV1/FVC; ACT≥20; nessuna riacutizzazione dal T0.
- Partial-Responders (PR): qualsiasi FEV1% e FEV1/FVC; ACT +3 punti rispetto a T0 e riduzione delle riacutizzazioni >75% rispetto a T0.
- Non-Responders (NR): qualsiasi FEV1% e FEV1/FVC; ACT<+3 punti rispetto a T0 o persistenza di riacutizzazioni.

Dopo tre mesi di terapia biologica (T3) i soggetti sono stati classificati come segue:

7 SR (32%), 7 R (32%), 5 PR (23%), 3 NR (13%).

Al T6: 6 SR (27%), 5 R (23%), 7 PR (32%), 4 NR (18%).

Al T12: 6 SR (27%), 4 R (18%), 8 PR (37%), 4 NR (18%).

Dei 3 NR al T3, 2 sono stati riclassificati PR e uno è rimasto NR ai successivi TP.

Dei 5 PR al T3 un soggetto è diventato NR; gli altri 4 si sono confermati PR ai TP successivi.

Dei 7 R al T3, 4 si sono rimasti R al T12; 3 soggetti sono diventati PR a T6 e T12.

Dei 7 SR al T3, 5 soggetti sono rimasi SR (FEV1/FVC stabilmente >0.70, FEV1>80%, assenza di riacutizzazioni e ACT≥20) fino al T12, gli altri sono diventati PR e NR per una modifica dell'ACT <+3 a T6 e T12.

La nostra esperienza mostra come soggetti affetti da AG scarsamente responsivi dopo i primi 3

mesi di terapia biologica non raggiungano un controllo adeguato anche dopo 6 o 12 mesi. Auspicabilmente, pertanto, già dopo i primi 3 mesi, i soggetti con scarsa risposta clinico-funzionale potrebbero essere candidabili ad uno switch terapeutico. Allo stesso modo, soggetti con una buona risposta al biologico al T3 mantengono i risultati positivi fino a 12 mesi. Nonostante la suddivisione in gruppi proposta non sia validata, l'inclusione di un numero maggiore di pazienti potrebbe fornire una valutazione più ampia di ulteriori potenziali predittori di risposta alla terapia biologica in asma grave.

ASMA

## Abstract 14

### REMISSIONE CLINICA DELL'ASMA GRAVE IN TERAPIA BIOLOGICA: UNA CASISTICA MONOCENTRICA.

Tramontano A.\*, Impagnatiello S., Graziani E., Palange P.

*Università di Roma La Sapienza, Azienda Ospedaliero-universitaria Policlinico Umberto I ~ Roma ~ Italy*

L'asma bronchiale è una patologia cronica con elevata prevalenza mondiale. Circa il 3.7% di pazienti è affetto da una forma di malattia definita grave in cui i sintomi risultano poco controllati nonostante terapia con steroidi inalatori (ICS) ad alte dosi, broncodilatatori  $\beta$ -agonisti e anti-muscarinici a lunga durata d'azione (LABA e LAMA) e/o antagonisti dei recettori dei leucotrieni (LTRA), per cui è necessario l'utilizzo di corticosteroidi sistemici; per ottimizzare la terapia e ridurre l'uso di steroidi vengono utilizzati anticorpi monoclonali, che bersagliano elementi specifici della catena infiammatoria. La remissione clinica in asma viene generalmente definita come buon controllo della patologia, in assenza di segni e sintomi per un periodo  $\geq 12$  mesi. Sebbene una percentuale variabile tra il 2 e il 72% di pazienti adulti possa presentare una remissione spontanea di malattia, ad oggi non sono ancora definiti criteri universalmente riconosciuti per parlare di remissione clinica, soprattutto in pazienti affetti da forme gravi in terapia biologica.

Riportiamo la casistica di pazienti affetti da asma grave in terapia con farmaci biologici afferenti presso l'ambulatorio di Pneumologia dell'AOU Policlinico Umberto I. I pazienti sono stati reclutati nel periodo dal Gennaio 2020 a Ottobre 2023; i dati sono stati raccolti in maniera retrospettiva. Oltre al tipo di biologico utilizzato, sono stati valutati anche la terapia di fondo, la durata della terapia biologica e alcuni marker di remissione clinica on treatment come il punteggio Asthma Control Test (ACT)  $> 20$ pt, necessità di utilizzo di corticosteroidi orale (OCS) nell'ultimo anno e il numero di eosinofili periferici (Eos)  $< 300$ /mcL. Tutti i dati riportati sono espressi in termini di media  $\pm$  DS e percentuale.

Abbiamo reclutato 70 pazienti (66% femmine, 34% maschi) con un'età media di  $55 \pm 15$  anni. Tutti i pazienti sono risultati in terapia con ICS/LABA e farmaci biologici (Benralizumab 41%, Dupilumab 24%, Mepolizumab 19%, Omalizumab 16%), in associazione con LAMA (53%) e/o LTRA (59%). Il tempo medio in terapia biologica è risultato di  $32 \pm 22$  mesi. Tra i pazienti in terapia da più di un anno (77%), i criteri di remissione clinica sono stati raggiunti in termini di Eos  $< 300$ /mmc nel 78%, di ACT  $> 20$  nel 70% e non necessità di OCS nel 72% dei casi; tuttavia, solo nel 52% dei casi questi 3 parametri sono risultati presenti contemporaneamente. Inoltre, circa il 10% ha necessitato di switch ad altro farmaco biologico per scarsa risposta terapeutica (57%), persistenza di rinite (29%) o comparsa di eventi avversi (14%), con un tempo medio allo switch di  $39 \pm 42$  mesi.

In pazienti affetti da asma grave è possibile raggiungere alcuni parametri di remissione clinica grazie alla terapia con anticorpi monoclonali. È tuttavia mandatorio identificare quali e quanti parametri siano necessari per identificare la remissione, in quanto è possibile una risposta parziale o addirittura la necessità di effettuare uno switch terapeutico per scarso controllo della patologia. Nella nostra casistica, tra i pazienti in terapia da più di un anno, solo il 52% è risultato in remissione considerando tutti e tre i parametri valutati e il 10% ha necessitato di switch terapeutico. Sono dunque necessari ulteriori studi per definire il concetto di remissione di patologia in asma, stratificando i pazienti in base a caratteristiche cliniche e laboratoristiche predittive di migliore outcome terapeutico.

ASMA

## Abstract 16

### EFFETTI CLINICI, FUNZIONALI E DIAFRAMMATICI DELLA TRIPLICE TERAPIA INALATORIA BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO/GLICOPIRRONIO IN PAZIENTI AFFETTI DA ASMA NON CONTROLLATO: VALUTAZIONE IN “REAL-LIFE”

Ferrante Banner A.\*<sup>[2]</sup>, Maiorano A.<sup>[2]</sup>, Lupia C.<sup>[2]</sup>, Ippolito G.<sup>[2]</sup>, Giacalone A.<sup>[2]</sup>, Montenegro N.<sup>[2]</sup>, Pastore D.<sup>[2]</sup>, Rotundo F.L.<sup>[2]</sup>, Tropea F.G.<sup>[2]</sup>, Ciampo L.<sup>[3]</sup>, Romeo P.<sup>[2]</sup>, Piizzi C.<sup>[2]</sup>, Pelaia C.<sup>[1]</sup>, Vatrella A.<sup>[3]</sup>, Pelaia G.<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi “Magna Græcia” di Catanzaro ~ Catanzaro ~ Italy, <sup>[2]</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi “Magna Græcia” di Catanzaro ~ Catanzaro ~ Italy,

<sup>[3]</sup>Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università di Salerno ~ Salerno ~ Italy

La triplice terapia inalatoria combinata beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato/glicopirronio (BDP/FF/G) è la prima formulazione “extrafine”, somministrata mediante un unico “device”, approvata per il trattamento dell'asma non controllato. I “trials” randomizzati controllati TRIMARAN e TRIGGER hanno documentato l'efficacia di questa terapia nel migliorare la funzione polmonare e ridurre le riacutizzazioni. Tuttavia, non esistono ancora studi “real-life” sugli effetti di BDP/FF/G nel trattamento dell'asma non controllato.

L'obiettivo del nostro studio osservazionale monocentrico “real-life” è quello di verificare gli effetti di BDP/FF/G su funzione polmonare, sintomi respiratori e lavoro diaframmatico in pazienti affetti da asma non controllato, in terapia con ICS/LABA. Abbiamo valutato la funzione polmonare mediante le prove di funzionalità respiratoria (spirometria e pletismografia corporea), il controllo della sintomatologia asmatica con il questionario “Asthma Control Test” (ACT) ed il lavoro diaframmatico con esame ultrasonografico. I vari parametri sono stati analizzati in condizioni basali e dopo un mese di terapia con BDP/FF/G 172/5/9 mcg 2 inalazioni x 2/die.

Sono stati arruolati 7 pazienti (4 donne/3 uomini, età media  $58.43 \pm 14.30$  anni) affetti da asma non controllato in trattamento con ICS/LABA. Rispetto ai parametri basali, dopo un mese di trattamento con BDP/FF/G, sono state osservate significative modificazioni per quanto riguarda i valori di flusso espiratorio forzato compreso tra il 25% ed il 75% della capacità vitale forzata (FEF25-75) ( $0.92 \pm 0.61$  L/s vs.  $1.24 \pm 0.75$  L/s;  $p < 0.05$ ) e volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1) ( $1.41 \pm 0.57$  L vs.  $1.72 \pm 0.63$  L;  $p < 0.05$ ). Inoltre, abbiamo osservato la riduzione delle resistenze totali (Rtot) ( $0.65 \pm 0.29$  kPa\*s/L vs.  $0.48 \pm 0.36$  kPa\*s/L;  $p < 0.05$ ) ed effettive (Reff) ( $0.62 \pm 0.30$  kPa\*s vs.  $0.47 \pm 0.28$  kPa\*s;  $p < 0.05$ ) al flusso aereo. Il volume residuo è diminuito ( $2.35 \pm 0.64$  L vs.  $1.60 \pm 0.72$  L;  $p < 0.05$ ). Abbiamo anche riscontrato il miglioramento dell'ACT ( $15.14 \pm 1.34$  vs.  $20.71 \pm 2.05$ ;  $p < 0.001$ ) ed una non significativa tendenza alla riduzione del numero degli eosinofili ematici ( $265.2 \pm 105.9$  cellule/ $\mu$ L vs.  $157.7 \pm 62.4$  cellule/ $\mu$ L;  $p = 0.08$ ). Dal punto di vista dei parametri ecografici, sono stati osservati la riduzione della “thickening fraction” (TF) diaframmatica ( $58.40 \pm 13.24$  % vs.  $43.80 \pm 18.86$  %;  $p < 0.05$ ) e l'aumento del tempo inspiratorio ( $0.92 \pm 0.05$  s vs.  $1.05 \pm 0.06$  s;  $p < 0.05$ ). Inoltre, mediante esecuzione di “correlation matrix”, sono emerse correlazioni statisticamente significative tra incremento di FEV1 e riduzione di Rtot ( $r = -0.882$ ;  $p < 0.01$ ), tra aumento di FEV1 ed incremento di ACT ( $r = 0.804$ ;  $p < 0.05$ ), tra diminuzione di Rtot ed aumento di ACT ( $r = 0.804$ ;  $p < 0.05$ ), tra incremento di FEF25-75 e riduzione di TF ( $r = -0.879$ ;  $p < 0.01$ ).

I risultati preliminari del nostro studio evidenziano l'efficacia della triplice terapia inalatoria combinata BDP/FF/G nel trattamento dell'asma bronchiale non controllato. Oltre al miglioramento della funzione respiratoria e della sintomatologia asmatica si è osservato anche un effetto positivo sul lavoro diaframmatico. In particolare, per la prima volta è stata utilizzata l'ultrasonografia al fine di documentare l'impatto della terapia inalatoria BDP/FF/G sul lavoro diaframmatico. Tuttavia, sarà

## PROGETTO NEXT PNEUMOLOGY 8.0

necessario confermare i risultati ottenuti arruolando un campione più ampio di pazienti.

ASMA

## Abstract 17

### RECIDIVA DI ASMA IN PAZIENTE SOTTOPOSTO A TRAPIANTO POLMONARE PER SARCOIDOSI

Piccirillo S.\*, Sini I., Tomarelli I., Buscemi A., Cavallini M., Morlacchi L., Rossetti V., D'Adda A., Mantero M., Blasi F.

*1 Internal Medicine Department, Respiratory Unit and Cystic Fibrosis Adult Centre, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy ~ Milano ~ Italy*

Presentiamo il caso di un paziente sottoposto a trapianto bi-polmonare per sarcoidosi IV stadio e con storia di asma grave in terapia biologica con Dupilumab, un anticorpo monoclonale ad azione inibitoria su IL-4 ed IL-13. A breve distanza dal trapianto il paziente manifestava una recidiva di asma per cui veniva introdotta nuovamente la terapia con Dupilumab.

Uomo di 37 anni (MB) sottoposto a trapianto bi-polmonare nell'aprile 2023 per sarcoidosi IV stadio. In anamnesi obesità e asma grave in buon controllo dopo l'introduzione di Dupilumab, farmaco che veniva sospeso una volta eseguito il trapianto.

A maggio 2023, un mese dopo l'intervento, il paziente presentava dispnea, broncospasmo con sibili, tosse produttiva e riduzione significativa del FEV1. Veniva impostata terapia antibiotica empirica ed incrementata la posologia dello steroide sistemico, con beneficio sui sintomi.

Il 29 maggio MB accedeva in Pronto Soccorso e successivamente veniva ricoverato per insufficienza respiratoria acuta secondaria a tromboembolia polmonare massiva, per cui si impostava terapia scoagulante. Nonostante l'iniziale risposta clinica, si assisteva nel corso della degenza ad un progressivo peggioramento degli scambi gassosi, con comparsa di broncospasmo severo per cui veniva ulteriormente incrementata la posologia steroidea e impostata la ventilazione non invasiva. Diverse indagini permettevano di escludere condizioni associate (specialmente rigetto e infezioni). Si concludeva dunque per verosimile riacutizzazione asmatica. Dopo un'analisi del rapporto rischio-beneficio ed alla luce della storia clinica del paziente, a giugno 2023 in corso di ricovero veniva introdotta nuovamente la terapia con Dupilumab (600 mg prima somministrazione, poi 300 mg ogni due settimane). Dopo la dimissione si assisteva a graduale risoluzione dei sintomi, con miglioramento degli scambi gassosi e delle prove spirometriche. La terapia veniva ben tollerata e non venivano riportate nuove esacerbazioni asmatiche.

Nonostante Dupilumab sia considerato un farmaco sicuro e senza azione immunosoppressiva, il suo utilizzo nel paziente immunodepresso può essere dibattuto viste le caratteristiche immunomodulanti del farmaco. Il nostro caso è il primo che ne descrive l'utilizzo in un paziente asmatico e sottoposto a trapianto bi-polmonare. Sono necessari ulteriori studi per determinare l'efficacia e la sicurezza delle terapie biologiche in questi pazienti



ASMA

## Abstract 18

### TERAPIA BIOLOGICA IN ASMA GRAVE: VALUTAZIONE DELLA POSSIBILE EFFICACIA DI OMALIZUBAM, BENRALIZUMAB E MEPOLIZUMAB SU DIVERSI ELEMENTI DELLA CASCATA INFIAMMATORIA OLTRE AL LORO TARGET PRINCIPALE

Lacana M.R.\*, Scala C., Gozzi J., Romano C., Aresu E.C., Albrahimi E., Bacile V., Campus R., Angioi L., Salis C.B., Fois A.G., Pirina P.

*Dipartimento di medicina e chirurgia e farmacia, Università degli studi di Sassari ~ Sassari ~ Italy*

La qualità di vita dei pazienti affetti da asma severo è notevolmente migliorata con l'avvento dei farmaci biologici. Tra questi ricordiamo l'Omalizumab, anticorpo attivo contro le IgE ma che, secondo alcune ipotesi, porterebbe anche alla riduzione dell'eosinofilia periferica grazie alla mancata attivazione della chemiotassi eosinofila e all'induzione dei meccanismi apoptotici degli eosinofili.

Altri biologici in uso sono il Mepolizumab e il Benralizumab. Il primo è un anticorpo anti IL-5 mentre il secondo è attivo contro il recettore di IL-5; entrambi causano deplezione degli eosinofili. Secondo alcuni studi il mepolizumab non avrebbe effetto sulla riduzione dei livelli di immunoglobuline, a differenza del Benralizumab, il quale invece determinerebbe anche una riduzione delle IgE totali.

In questo contesto, l'obiettivo primario del nostro studio era quello di indagare il possibile ruolo degli anticorpi anti IL-5 e anti IL-5r nel ridurre le IgE circolanti e di Omalizumab nel ridurre la conta eosinofila. Obiettivo secondario era quello di valutare se alla consensuale riduzione di IgE e di eosinofili facesse seguito un miglioramento clinico valutato con l'Asthma Control Test.

È stato condotto uno studio osservazionale e retrospettivo, includendo pazienti seguiti presso la Clinica Pneumologica di Sassari tra il 2018 e il 2022, affetti da asma severo e trattati con farmaci biologici per 24 settimane. In tutti i pazienti sono stati valutati il numero di eosinofili, i livelli di IgE totali e l'ACT al baseline e a sei mesi dall'inizio del trattamento. È stata poi valutata la variazione nel numero assoluto di eosinofili nei pazienti trattati con Omalizumab e la variazione dei valori di IgE totali nei pazienti trattati Mepolizumab o Benralizumab.

Sono stati arruolati 39 pazienti (età media 57.4 anni), di cui 21 femmine (età media 58.2 anni) e 18 maschi (età media 56.4 anni); 13 di questi trattati con Mepolizumab, 7 con Benralizumab e 19 con Omalizumab.

Dalle analisi effettuate non è emersa una significativa riduzione delle IgE totali nei pazienti trattati con Benralizumab né dell'eosinofilia nei pazienti trattati con Omalizumab.

Si è invece osservata una riduzione statisticamente significativa del valore di IgE totali del 62,29% (p value 0.012) nei pazienti trattati con Mepolizumab, suggerendo un possibile effetto di questo farmaco a livello di altri fattori della cascata flogistica in aggiunta al suo ruolo nei confronti di IL-5. Nei pazienti in trattamento con Mepolizumab si è inoltre osservato un significativo incremento dell'ACT medio del 28.33% (p value 0.019). Tale dato potrebbe suggerire un miglior controllo dei sintomi nei pazienti in cui si è osservata la riduzione contemporanea di IgE e eosinofili.

Lo studio di farmaci biologici che agiscono su diversi punti della cascata infiammatoria potrebbe quindi comportare un miglioramento nell'outcome clinico dei pazienti con asma severo.

Il nostro studio presentava diversi limiti legati soprattutto all'esiguità numerica del campione studiato, per cui sarebbero necessarie ulteriori ricerche per confermare o confutare i risultati ottenuti.

## PROGETTO NEXT PNEUMOLOGY 8.0

Tali risultati potrebbero però fornire spunti interessanti per indagini future volte ad una migliore comprensione dei meccanismi di interazione tra i diversi fattori della cascata flogistica al fine di sviluppare un sempre migliore approccio terapeutico.

ASMA

## Abstract 21

### **EFFETTO DEL TRATTAMENTO CON ANTICORPI MONOCLONALI SULLE PICCOLE VIE AEREE IN PAZIENTI AFFETTI DA ASMA GRAVE. PILOT STUDY.**

Fenaroli S.\*, Casini M., Aluia A., Chetta A.A., Aiello M.

*Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Parma e Dipartimento Cardio Toracico Vascolare Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma ~ Parma ~ Italy*

L' asma grave rappresenta una problematica meritevole di attenzione per la presentazione, gravità e conseguente carico terapeutico. In particolare l'impiego degli anticorpi monoclonali rappresenta la principale innovazione nel trattamento che ha permesso notevoli miglioramenti clinici nei pazienti affetti. Scopo di questo studio è oggettivare l'effetto dei suddetti farmaci sulle piccole vie aeree nei pazienti affetti da Asma Grave.

Sono stati selezionati pazienti afferenti all'ambulatorio di secondo livello dell'Asma Grave dell'unità operativa di Fisiopatologia Respiratoria dell'Ospedale Maggiore di Parma. Le prove sono state condotte in regime ambulatoriale, sotto la supervisione del personale medico in formazione specialistica, dopo washout dalla terapia inalatoria da almeno 12 ore, in condizioni di benessere soggettivo. I parametri presi in considerazione sono i seguenti: dati anamnestici, spirometrici (FVC, FEV1, FEV1/FVC%, FEF25, FEF50, FEF75), oscillometrici tramite oscillometria ad impulsi (R5-R20, R5, X5), frazione esalata di ossido nitrico bronchiale (FeNO50). Le osservazioni sono state effettuate in fase di pre-trattamento con anticorpi monoclonali (in particolare Benralizumab e Mepolizumab) e a distanza di almeno 3 mesi dall'inizio della terapia. Nella valutazione è stato incluso anche un parametro soggettivo somministrando ai pazienti lo score ACT (Asthma Control Test) e valutando la ricorrenza di riacutizzazioni durante il trattamento. Il campione così individuato è composto da 6 pazienti.

Attualmente dall'analisi dei dati raccolti, non è emersa una correlazione significativa tra i parametri riguardanti le piccole vie aeree tra le due osservazioni. L'esigua numerosità del campione ha rappresentato il limite principale dello studio in oggetto, avendo criteri di arruolamento restrittivi e data la breve durata dell'osservazione. Ciò nonostante dalle prime valutazioni, non ancora conclusive, si evince un trend in senso migliorativo dei parametri, in particolare dei parametri spirometrici, che dovrà essere confermato con l'ampliamento della numerosità del campione.

ASMA

## Abstract 23

### **EFFETTI DELLA DE-ESCALATION DELLA TERAPIA INALATORIA DI MANTENIMENTO IN PAZIENTI AFFETTI DA ASMA GRAVE IN TRATTAMENTO CON TERAPIA INALATORIA MASSIMALE E ANTICORPO MONOCLONALE ANTI IL-5R (BENRALIZUMAB) IN REMISSIONE DI MALATTIA**

Pirrello G.\*, Tomasello A., Catanzaro V., Gentile L., Sala F., Urso M.C., Scimeca C., Benfante A., Scichilone N.

*A.O.U.P. Paolo Giaccone ~ Palermo ~ Italy*

La risposta alla terapia biologica in asma grave può essere estremamente eterogenea. Alcuni soggetti possono raggiungere il completo controllo della patologia in corso di terapia ("super-responders"), in altri casi possono persistere una o più manifestazioni di malattia ("partial-responders"). Con minore frequenza è possibile osservare un mancato miglioramento o addirittura un peggioramento clinico ("non-responders") [1]. Tra le terapie ad oggi disponibili, Benralizumab, anticorpo monoclonale umanizzato, in grado di legare selettivamente la catena  $\alpha$  del recettore dell'interleuchina 5 (IL-5R), si è dimostrato efficace a lungo termine nel miglioramento della funzionalità polmonare e della sintomatologia asmatica, e nella riduzione delle riacutizzazioni in trial clinici randomizzati [2-4] ed in setting di real-life [5-6]. È stato condotto uno studio pilota con il fine di descrivere l'efficacia della terapia biologica con anticorpo monoclonale anti-IL5R (Benralizumab) nel mantenere un adeguato controllo della sintomatologia respiratoria, delle riacutizzazioni e della funzione respiratoria, in un campione di pazienti affetti da asma grave eosinofilo che in fase di remissione di malattia praticavano una de-escalation della terapia inalatoria di mantenimento.

Uno studio descrittivo osservazionale è stato condotto su una coorte di individui adulti affetti da asma bronchiale grave eosinofilo in trattamento farmacologico con terapia monoclonale anti-IL5R da almeno un anno. L'indagine è stata condotta presso il Centro di Asma Grave del Policlinico Universitario Paolo Giaccone. I pazienti che avevano ottenuto la remissione di malattia [7], in corso di trattamento con Benralizumab, hanno effettuato una de-escalation di terapia che ha previsto dapprima la sospensione del LAMA e successivamente la riduzione della dose di ICS/LABA. Per le finalità dello studio sono stati registrati parametri clinici e di funzionalità respiratoria nei 12 mesi dall'inizio della terapia con anti IL5R e per almeno 12 mesi dalla de-escalation della terapia inalatoria.

È stato arruolato un campione di 58 pazienti affetti da asma bronchiale grave eosinofilo in trattamento con anticorpo monoclonale anti-IL5R. Per le finalità dello studio sono state eseguite le analisi sul sottogruppo di paziente che dopo 12 mesi dall'inizio della terapia rispondeva ai criteri di remissione clinica di malattia [7], e che praticava successiva de-escalation della terapia inalatoria. Il sottogruppo era costituito da 14 asmatici gravi (M/F=6/8), pari al 24% del campione e presentava una età media di 59,07 $\pm$ 13,09 anni. L'86% (n=12) dei pazienti che hanno effettuato de-escalation di terapia ha mantenuto un adeguato controllo di malattia (ACT >21). Il 54% (n=7) del campione ha mostrato un miglioramento della funzione respiratoria nel periodo di osservazione nonostante la de-escalation della terapia inalatoria di mantenimento. Il 23% (n=3) ha mantenuto una funzione respiratoria invariata ed un ulteriore 23% (n=3) è andato incontro ad un declino funzionale. I dati preliminari ottenuti dallo studio pilota suggeriscono la necessità di estendere le osservazioni ad un campione più ampio di pazienti, al fine di confermare l'efficacia della terapia biologica con Benralizumab nel mantenere la remissione clinica di malattia, consentendo nel tempo la riduzione e/o sospensione di alcuni farmaci della terapia inalatoria di mantenimento.



ASMA

## Abstract 25

### IN “REAL LIFE”, QUANDO L’ASMA LIEVE È DAVVERO “LIEVE”?

Puggioni D.\*, Gentile M., Tartaglia M.

*Università degli Studi di Modena ~ Modena ~ Italy*

L’asma è una patologia infiammatoria cronica caratterizzata da sintomi respiratori la cui intensità e frequenza è variabile. Le riacutizzazioni asmatiche sono eventi che fanno parte della storia naturale della malattia, caratterizzati da un aumento dell’infiammazione bronchiale, con un aumento dei sintomi e possono essere eventi potenzialmente fatali. L’infiammazione bronchiale è sempre presente, anche nei periodi intercritici quando il paziente è asintomatico. Tutti i pazienti, a prescindere dalla gravità di fondo della malattia, sono a rischio di riacutizzazioni, anche gravi. Ad oggi, si considerano pazienti con asma lieve coloro con asma in buon controllo con la sola terapia al bisogno (ICS/formoterolo or Salbutamolo + ICS al bisogno) GINA 2023.

A partire dal caso clinico di un ragazzo asmatico di 18 anni, trattato regolarmente con ICS/LABA fino all’età di 16 anni, ma da 2 anni in terapia con solo SABA al bisogno perché in buon controllo, giunto in PS per una riacutizzazione grave dopo frequente ricorso al SABA nei giorni precedenti (4-5 volte/giorno), ci siamo chiesti, nella ‘real-life’, quando possiamo davvero considerare l’asma come “lieve”.

Dalla letteratura, si evince che spesso anche i pazienti con asma lieve, se adeguatamente interrogati sui sintomi, rivelino di avere un controllo non ottimale della malattia e talvolta anche riacutizzazioni gravi che richiedono trattamento con steroidi sistemici (OCS).

Nello studio di Guarnieri G. et al su 258 pazienti più della metà dei pazienti sottoposti a questionari, riferiva almeno una riacutizzazione nell’ultimo anno, il 22% riportava sintomi respiratori gravi e più del 70% descrivevano una qualità di vita insoddisfacente (REF). Questi dati sono stati confermati anche dallo studio longitudinale NOVEL, di 3 anni, condotto su 2004 pazienti asmatici lievi, in cui si evidenziava come più del 22% di essi era andato incontro a riacutizzazione nell’ultimo anno, di cui il 50% aveva richiesto terapia con OCS e quasi un terzo presentava scarso controllo dei sintomi con ACT<20.

Questi pazienti sono spesso trattati solo con il SABA al bisogno, che agisce come sintomatico, ma non riduce il processo infiammatorio causa della riacutizzazione. Lo studio INSPIRE ha infatti dimostrato come i SABA vengano assunti dai pazienti all’esordio dei sintomi, per l’immediata sensazione di efficacia, mentre gli ICS solo tardivamente e meno. Questo è noto essere associato ad un aumento della mortalità per asma (Royal College of Physician). Per tale motivo il trattamento ottimale anche nei pazienti con asma lieve dovrebbe probabilmente prevedere una terapia regolare di fondo con ICS per il controllo dell’infiammazione cronica. Tuttavia, è noto che l’aderenza alla terapia inalatoria in particolare in questi pazienti spesso asintomatici per lunghi periodi di tempo è molto bassa (< 15%). Alla luce di quanto sinora descritto, l’aggiunta dello steroide inalatorio in combinazione al formoterolo (ICS/formoterolo) assunto all’insorgenza del sintomo, si è dimostrata efficace nel prevenire le riacutizzazioni moderate gravi e quindi più sicura per il paziente con asma lieve rispetto al solo SABA al bisogno. Tornando al nostro caso clinico, rimane da comprendere se il nostro paziente fosse davvero affetto da asma lieve o se non sia stato adeguatamente seguito e trattato nel passaggio dal Pediatra allo Pneumologo.

ASMA

## Abstract 29

### **STABILITÀ DEL PATTERN DEI COMPOSTI ORGANICI VOLATILI NELL'ESPIRATO ANALIZZATI TRAMITE E-NOSE IN ASMATICI E CONTROLLI SANI DOPO SPIROMETRIA ED ESERCIZIO FISICO**

Dragonieri S., Ahroud M.\*, Di Marco M., Cicchetti M., Montagnolo F., Carpagnano G.E.

*Policlinico di Bari ~ Bari ~ Italy*

#### Introduzione:

L'analisi dei composti organici volatili (VOCs) nell'aria espirata riveste un ruolo sempre più prominente nella ricerca di biomarcatori per la diagnosi di patologie polmonari, tra cui l'asma bronchiale. Tuttavia, prima di poter integrare l'analisi dei VOCs nell'espirato come strumento diagnostico in ambito clinico, è imperativo condurre una rigorosa validazione metodologica della tecnica. Questo studio si propone di esplorare le variazioni nei profili di VOCs in soggetti asmatici e controlli sani, analizzando le risposte a diverse condizioni fisiologiche e sforzi fisici mediante l'utilizzo di un e-nose.

#### Materiali e Metodi:

Hanno partecipato allo studio 10 soggetti asmatici e 10 controlli sani. Le misurazioni dei VOCs nell'espirato sono state effettuate in tre fasi: a riposo, dopo una prova di spirometria e dopo uno sforzo fisico. L'e-nose (CyranoSE 320) è stato utilizzato per rilevare i pattern dei VOCs. Le analisi statistiche, comprese l'analisi dei componenti principali e l'analisi canonica discriminante, sono state impiegate per valutare le differenze nei profili dei VOCs tra i due gruppi e nelle diverse condizioni.

#### Risultati:

Nonostante le variazioni nelle condizioni fisiologiche e gli sforzi fisici, entrambi i gruppi non hanno mostrato differenze significative nei pattern dei VOCs espirati ( $p=ns$  per tutti i test). Le analisi statistiche confermano l'assenza di variazioni significative tra i gruppi e le diverse fasi dello studio.

#### Conclusioni:

Questo studio suggerisce che i pattern dei VOCs nell'aria espirata potrebbero non essere influenzati dalla presenza di variazioni indotte da attività respiratorie specifiche, sia negli asmatici che nei controlli sani. Pertanto, il test può essere effettuato anche dopo uno sforzo o una prova funzionale respiratoria con stabilità del segnale.





BPCO 3

BPCO

## Abstract 1

### EFFETTI DELLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA INALATORIA SULLA FUNZIONE ENDOTELIALE VALUTATA TRAMITE FMD IN PAZIENTI AFFETTI DA BPCO CANDIDATI AD UN PROGRAMMA DI RIABILITAZIONE RESPIRATORIA INTENSIVA: UNO STUDIO PILOTA

Mazzocca A.<sup>\*[1]</sup>, Baino B.<sup>[1]</sup>, Candia C.<sup>[1]</sup>, Iovine P.R.<sup>[1]</sup>, Lombardi C.<sup>[2]</sup>, Merola C.<sup>[2]</sup>, Vicario A.<sup>[1]</sup>, Ambrosino P.<sup>[3]</sup>, Bocchino M.<sup>[1]</sup>, Maniscalco M.<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>Università degli Studi di Napoli "Federico II" ~ Napoli (NA) ~ Italy, <sup>[2]</sup>UOC di Pneumologia Riabilitativa, ICS Maugeri ~ Telesse Terme (BN) ~ Italy, <sup>[3]</sup>Direzione d'Istituto, ICS Maugeri ~ Telesse Terme (BN) ~ Italy

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è associata ad aterosclerosi subclinica e disfunzione endoteliale, e pertanto ad un aumento del rischio cardiovascolare. In un precedente studio [1] è stato dimostrato che nei pazienti affetti da BPCO che si sottoponevano ad un programma di riabilitazione respiratoria intensiva vi era un miglioramento della funzione endoteliale, valutata tramite Flow-Mediated Dilation (FMD). Nel presente studio si è voluto indagare l'impatto della terapia steroidea inalatoria sulla variazione dell'FMD.

Sono stati valutati retrospettivamente i pazienti affetti da BPCO ricoverati fra agosto 2020 e settembre 2022 presso l'ICS Maugeri di Telesse Terme (BN) per un programma di 35 sessioni di riabilitazione respiratoria. Di tali pazienti è stata valutata la terapia inalatoria al momento del ricovero, i valori di FMD misurati entro 24 h dal ricovero e i valori di FMD alla dimissione. Le variabili continue a distribuzione parametrica sono espresse come media  $\pm$  deviazione standard, le variabili continue a distribuzione non parametrica come mediana (intervallo interquartile). Sono stati utilizzati il Mann-Whitney U Test per il confronto fra variabili non parametriche e il test t di Student per il confronto fra variabili parametriche.

Sono stati valutati retrospettivamente i dati di 40 pazienti, che sono stati divisi in due gruppi (ICS+ e ICS-) a seconda della presenza dello steroide inalatorio in terapia stabile da almeno tre mesi prima del ricovero.

Il gruppo ICS+ era composto da 27 pazienti (16M, 59,3%) e il gruppo ICS- da 13 pazienti (11 M, 84,6%). Al basale, il valore mediano di FMD del gruppo ICS+ era pari al 3,12% (0,95 – 5,29), mentre nel gruppo ICS- era pari a 3,39% (2,13 – 4,65), con una differenza non statisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) fra i due. In entrambi i gruppi, l'FMD è migliorato in maniera statisticamente significativa dopo il programma riabilitativo ( $p < 0,001$ ). È stato poi effettuato un confronto tra la variazione media di FMD ( $\Delta$ FMD) nel gruppo ICS+ e nel gruppo ICS-. Il  $\Delta$ FMDICS+ medio è stato pari a  $1,12 \pm 1,55$ , mentre il  $\Delta$ FMDICS- medio è stato pari a  $1,78 \pm 1,86$ , risultato non statisticamente significativo ( $p > 0,05$ ).

#### Conclusioni

L'analisi retrospettiva del campione di studio ha evidenziato un effetto significativo della riabilitazione respiratoria sulla funzione endoteliale, con un complessivo miglioramento dell'FMD a prescindere dalla terapia inalatoria praticata all'arruolamento. La terapia steroidea inalatoria non sembrerebbe avere un effetto né sull'FMD pre-riabilitazione, né sulla variazione di FMD dopo riabilitazione respiratoria intensiva. Bisogna però considerare alcune limitazioni, in particolare il disegno retrospettivo e l'esigua numerosità campionaria dello studio. Pertanto, ulteriori studi saranno necessari per confermare i risultati.

BPCO

## Abstract 3

### **EFFICACIA DI UN INTERVENTO EDUCATIVO SUL CORRETTO UTILIZZO DELLA TERAPIA INALATORIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA BPCO**

Binda C.\*, Gri G., Mascheroni M., Santomassimo M., Zehhaf B.

*Università degli studi dell'Insubria ~ Varese ~ Italy*

La terapia inalatoria è un importante pilastro del trattamento nel paziente affetto da BPCO poiché è in grado di ridurre i sintomi, il numero e la gravità delle riacutizzazioni; la presenza di frequenti riacutizzazioni è responsabile di un peggioramento dell'outcome clinico.

Evidenze scientifiche dimostrano che un errato utilizzo del device possa ridurre la quantità di farmaco che raggiunge i polmoni minimizzando i benefici del trattamento.

Lo scopo dello studio è quello di valutare, in una popolazione di pazienti affetti da BPCO ammessi in un reparto di Pneumologia Riabilitativa, la prevalenza di un utilizzo non corretto della terapia inalatoria e l'impatto su di esso di un intervento educativo.

Questo studio sperimentale, prospettico, monocentrico include una coorte di 123 pazienti affetti da BPCO stabile, in terapia inalatoria da almeno un mese, ricoverati presso il reparto di Pneumologia Riabilitativa degli ICS Maugeri di Pavia.

Per ciascun paziente è stata valutata la tecnica di assunzione della terapia inalatoria mediante l'utilizzo di una check-list appositamente strutturata per ogni device. Gli errori sono stati distinti in device-dipendenti, device-indipendenti e critici. Nel corso del ricovero è stato effettuato un intervento educativo da parte del personale sanitario sulla tecnica d'assunzione della terapia inalatoria. La valutazione degli errori è stata effettuata prima e dopo l'intervento educativo.

Il nostro studio ha dimostrato un miglioramento della gestione della terapia inalatoria con una significativa riduzione degli errori, in particolare degli errori critici. Un appropriato intervento educativo può migliorare considerevolmente la tecnica inalatoria dei pazienti affetti da BPCO.

BPCO

## Abstract 19

### "BPCO ASSOCIATA AD OSAS E SONNOLENZA DIURNA. ESISTONO ELEMENTI PREDITTIVI DELLA PERSISTENZA DELLA SONNOLENZA DIURNA?"

Terracciano F.\*, Robbiano M., Candelieri M.G., Martinelli S., Boffa A.S., De Tommaso C., Braido F.

*Università di Genova ~ Genova ~ Italy*

Vista l'elevata prevalenza di entrambe, la Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e la Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) spesso coesistono (Overlap Syndrome) (OS)<sup>1,2</sup> peggiorando lo stato clinico del paziente del paziente BPCO<sup>3,4</sup>. Entrambe le patologie possono essere causa di sonnolenza diurna, sintomo che deve essere sempre oggetto di follow up in questi pazienti<sup>5</sup>.

Obiettivo del nostro studio è stato valutare l'esistenza fattori predittivi di persistenza della sonnolenza diurna in pazienti affetti da OS in trattamento con CPAP.

Studio retrospettivo condotto su gestionale in uso presso l'ambulatorio dei disturbi respiratori nel sonno della Clinica di malattie respiratorie dell'Università degli studi di Genova. L'analisi della persistenza della sonnolenza diurna, nonostante il trattamento con CPAP, è stata condotta nella popolazione in toto e nella popolazione con OS utilizzando il test di Epworth (ESS)<sup>6</sup>. E' stata effettuata quindi un'analisi descrittiva e statistica del campione per identificare la relazione tra persistenza della sonnolenza e pattern clinici.

Nei 1532 pazienti analizzati, l'OS era presente in 148 pazienti. La persistenza della sonnolenza (ES >10) è stata documentata in 27 dei 148 pazienti affetti da OS, pari al 18% del campione. Una buona aderenza alla terapia con CPAP (assumendo come indice di buona aderenza almeno 4 ore consecutive di trattamento per almeno l'80% dei giorni) è stata osservata nell'88% dei pazienti OS con persistente sonnolenza e nell'81% dei soggetti con correzione della sonnolenza. L'analisi comparativa delle variabili demografiche (età, sesso) e cliniche (BMI, EGA, FEV1, comorbidità, terapia inalatoria) non ha evidenziato differenze statisticamente significative se non per quanto riguarda il sesso (maggiore prevalenza di sonnolenza residua nel sesso femminile) e del grado di dispnea (MRC >2 nel 92% nei pazienti con ES>10 vs 75% nei pazienti con ES<10) e una maggiore prevalenza di maschi nei pazienti senza sonnolenza residua.

Dall'analisi preliminare dei dati non sembrano evidenziabili elementi clinici di OSAS e BPCO predittivi di sonnolenza residua nei pazienti affetti da OS.

BPCO

## Abstract 27

### EFFICACIA DELL'ACCELERATORE DI FLUSSO ESPIRATORIO (ACT) IN PAZIENTI IPERSECRETIVI AFFETTI DA BPCO

Ubaldi M.\*, D'Ascanio M., Ciavarella C., Favari A., De Paolis G., Lofoco F., Ricci A.

*Università La Sapienza- S. Andrea ~ Roma ~ Italy*

Introduzione: Molti pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva mostrano un aumento delle secrezioni bronchiali, con alterazioni delle caratteristiche reologiche del muco e deficit della clearance muco-ciliare, che causano il perpetuarsi della risposta infiammatoria a livello bronchiale. In questi pazienti, la riabilitazione respiratoria rappresenta una risorsa necessaria per contrastare l'ostruzione delle vie respiratorie e migliorare la funzionalità respiratoria.

L'acceleratore di flusso espiratorio (ACT) rappresenta una tecnica non invasiva che consente di mobilizzare il muco nei tratti distali dell'albero bronchiale, modificarne le caratteristiche e permetterne l'espettorazione. Lo scopo dello studio è quello di porre a confronto le differenze sull'outcome clinico e funzionale di due gruppi di pazienti: il primo gruppo trattato con ACT e il secondo gruppo con la sola fisioterapia respiratoria che si avvale della PEP bottle (PB).

Metodi: Nel nostro studio sperimentale prospettico randomizzato monocentrico open-label abbiamo analizzato 12 pazienti affetti da BPCO ipersecretivi (volume dell'espettorato > 30 ml/die) con almeno una esacerbazione nell'ultimo anno. Sette pazienti sono stati arruolati nel primo gruppo (ACT), 5 nel secondo gruppo (PB). Per ciascun gruppo sono stati indagati parametri clinici (l'impatto sulla qualità di vita tramite il questionario St George e gli ml di espettorato raccolti nelle 24 h), variazioni in termine di resistenze delle vie aeree tramite oscillometria (R5-R20, X5, Fres) e parametri funzionali (test del cammino e FEV1) a distanza di uno e tre mesi dall'inizio del trattamento.

Risultati: Il gruppo trattato con ACT ha mostrato una differenza statisticamente significativa nel miglioramento della tolleranza allo sforzo fisico e della qualità della vita (inclusa la quantità di espettorato nelle 24 ore) in rapporto al gruppo trattato con PB. I valori all'oscillometria, in particolare la resistenza delle vie aeree periferiche (R5-R20), hanno inoltre evidenziato delle differenze tra i due gruppi.

Conclusioni: L'acceleratore di flusso espiratorio si è dimostrato un'utile risorsa nel contrastare l'ostruzione delle vie aeree causata dalle secrezioni bronchiali e conseguentemente la qualità di vita dei pazienti. Pertanto l'utilizzo dovrebbe essere incluso nei programmi di riabilitazione dei pazienti affetti da BPCO che presentino le caratteristiche di ipersecrezione delle vie aeree.



## Abstract 2

### PARAMETRI STRUTTURALI E FUNZIONALI CARDIOVASCOLARI NELLA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO

Zanini U.\*, Anzani N., Ghezzi S., Cavasin D., Faverio P., Luppi F.

*UOC Pneumologia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italia ~ Monza ~ Italy*

L'interessamento cardiovascolare nella popolazione affetta da fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è comune, ma la prevalenza e i fattori di rischio per la fibrosi cardiovascolare nei pazienti con IPF non sono stati ampiamente studiati. In questo studio, abbiamo cercato di valutare le proprietà funzionali e strutturali del cuore e dei vasi sanguigni nei pazienti con IPF rispetto a un gruppo di controlli sani.

È stato condotto uno studio prospettico osservazionale con l'obiettivo di valutare le proprietà funzionali e strutturali del cuore e dei vasi sanguigni in 50 pazienti con IPF al momento della diagnosi, confrontandoli con 50 controlli appaiati per età e genere. L'interessamento cardiaco è stato valutato tramite ecocardiografia trans-toracica e il peptide natriuretico cerebrale NT-pro, che insieme ai sintomi dei pazienti permettono di definire la presenza di insufficienza cardiaca e disfunzione diastolica, che sono le principali conseguenze cliniche della fibrosi del ventricolo sinistro. I vasi sono stati valutati mediante la dilatazione mediata dal flusso (FMD), che valuta la funzione endoteliale, e la velocità dell'onda di polso che valuta la rigidità arteriosa.

I nostri dati hanno mostrato che i pazienti con IPF al momento della diagnosi, con una gravità lieve-moderata della malattia polmonare, avevano una prevalenza di fibrosi cardiaca e vascolare rispettivamente del 38% e del 77%, influenzati dall'età crescente e dalla storia di fumo pregresso. La disfunzione diastolica, principalmente di primo grado, è stata riscontrata nell'87,5% dei casi. Nessun paziente ha mostrato segni di disfunzione ventricolare destro o coinvolgimento della circolazione polmonare. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo di controllo, che ha mostrato una prevalenza di fibrosi cardiaca, vascolare e disfunzione diastolica rispettivamente del 24,5%, dell'85% e del 73,4%.

In conclusione, la ricerca indica una significativa presenza di fibrosi cardiovascolare nei pazienti con IPF, influenzata dall'età e dalla storia di fumo, ma ulteriori studi sono necessari per comprendere meglio la sua evoluzione e i meccanismi sottostanti.

FIBROSI POLMONARE

## Abstract 4

### **FIBROSI POLMONARE PROGRESSIVA, CRITERI CLASSIFICATIVI E PRESCRITTIVI A CONFRONTO: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO.**

Sciacca E.\*, Muscato G., Ielo G., Libra A., Vancheri C.

*Università degli Studi di Catania, Scuola di Medicina ~ Catania ~ Italy*

Le malattie polmonari interstiziali (ILD) rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da infiammazione e/o fibrosi del tessuto polmonare. La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è la forma più studiata e rappresenta circa il 25% delleILD con Nintedanib e Pirfenidone come antifibrotici approvati. MolteILD non-IPF possono evolvere in una forma fibrotica progressiva, rendendo urgente la definizione di criteri di progressione.

Lo studio INBUILD ha dimostrato l'efficacia di Nintedanib nelleILD fibrotiche progressive non-IPF (PF-ILD), introducendo una definizione basata su criteri come il declino della capacità vitale forzata (FVC) o il peggioramento dei sintomi respiratori. Nel 2022, le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT hanno proposto la definizione di "Fibrosi Polmonare Progressiva" (PPF) basata sugli stessi concetti già citati, ma con delle piccole differenze nei vari item. L'obiettivo di questo studio è di valutare il rendimento diagnostico e le differenze nell'applicazione di due modelli di criteri diversi per classificare la PPF in una coorte diILD fibrosanti non-IPF. Come risultato supplementare, abbiamo analizzato il possibile ruolo delle comorbidità nello sviluppo del fenotipo progressivo.

abbiamo applicato retrospettivamente i criteri INBUILD e quelli delle linee guida del 2022 ai pazienti con PF-ILD non-IPF presenti nel database raccolto dal 2014 al 2022 del Centro Regionale di riferimento per le malattie rare del polmone di Catania. Dei 767 pazienti con diagnosi diILD non-IPF, 124 incontravano i criteri di inclusione. Abbiamo selezionato dal nostro database clinico, pazienti con diagnosi di iNSIP, cHP, CTD-ILD e sarcoidosi polmonare.

Criteri di inclusione: caratteristiche radiologiche di fibrosi polmonare, un periodo di follow-up di almeno 24 mesi, FVC iniziale di almeno il 45% del predetto, DLCO iniziale di almeno il 30% del predetto. I pazienti dovevano aver eseguito test di funzionalità polmonare (spirometria, DLCO) e una tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) almeno una volta all'anno nel periodo di follow-up di 24 mesi.

Sensibilità e specificità per entrambi i modelli sono state calcolate proponendo tre diversi esiti (morte, ossigenoterapia supplementare ed esacerbazioni acute) come parametri oggettivi di progressione. I criteri INBUILD hanno dimostrato maggiore sensibilità rispetto alle linee guida del 2022, soprattutto nella valutazione della necessità di ossigeno supplementare, che rappresenta un parametro significativo per la progressione della malattia. Hanno dimostrato di essere più inclusivi e di definire il fenotipo progressivo prima dell'altro criterio analizzato (12 mesi prima), portando a un significativo ritardo della terapia. L'associazione tra comorbidità comuni e la progressione secondo i due modelli ha rivelato correlazioni significative tra criteri INBUILD e il reflusso gastroesofageo, e tra criteri del 2022 e l'insufficienza cardiaca cronica. Non sono state riscontrate differenze significative nella sopravvivenza tra i sottogruppi con pattern radiologici diversi.

Le PPF sono un campo di ricerca in crescita. Le nuove linee guida del 2022 differiscono dai criteri INBUILD, influenzando la selezione dei pazienti idonei al trattamento. Sono necessari ulteriori studi (prospettici) per comprendere appieno le possibilità e i limiti di tali criteri e per rilevare precocemente la PPF al fine di evitare un inizio tardivo del trattamento.

FIBROSI POLMONARE

## Abstract 5

### **MORTALITÀ ED INCIDENZA DI RIACUTIZZAZIONI ACUTE NELLA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA NELL'ERA DEI FARMACI ANTIFIBROSANTI: RISULTATI PRELIMINARI DAL TEMPO DI DIAGNOSI IN UNO STUDIO DI COORTE, MULTICENTRICO, PROSPETTICO (VALIDATION OF THE RISE)**

Manzetti G.M.<sup>[1]</sup>, Mura M.<sup>[2]</sup>, Verri S.\*<sup>[1]</sup>, Puxeddu E.<sup>[1]</sup>, Rogliani P.<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>*Malattie Apparato Respiratorio, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma "Tor Vergata" ~ Roma ~ Italy, <sup>[2]</sup>Division of Respirology, Schulich School of Medicine and Dentistry, Western University, London, ON, Canada ~ London ~ Canada*

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è caratterizzata da una prognosi infausta e da una difficoltà nel prevederne il decorso clinico. Attualmente, i farmaci antifibrosanti, pirfenidone e nintedanib, hanno dimostrato di rallentare il declino funzionale dei pazienti affetti da IPF, come riportato in molti studi clinici randomizzati. Tuttavia, sono stati effettuati pochi studi real-life su alcuni outcome fondamentali, come la mortalità e le riacutizzazioni acute (AE). Lo score RISE si compone di tre parametri: MRC dyspnea score (MRCDS), il test del cammino di sei minuti (6MWD) ed il Composite Physiological Index (CPI). Nel nostro trail clinico "Validation of the Risk Stratification scorE (RISE)" (clinicaltrials.gov trial n. NCT02632123), viene valutato il RISE come strumento predittivo di endpoint primari nella IPF, confrontandolo con altri parametri funzionali e anamnestici e con altri score multi-dimensionali, come Gender-Age-Physiology (GAP), CPI e Mortality Risk Scoring System (MRSS).

In questo studio di coorte, multicentrico, prospettico (ancora in corso) sono arruolati pazienti con IPF di nuova diagnosi, afferenti a due centri di riferimento per le interstiziopatie polmonari (Roma "Tor Vergata" e London, Canada). Essi sono seguiti in maniera prospettica, a cadenza quadrimestrale, con MRCDS, prove di funzionalità respiratoria (FEV1, FVC, DLCO) e 6MWD, per un periodo totale di tre anni. L'estensione radiologica della fibrosi viene valutata invece ogni due anni tramite TC torace ad alta risoluzione. Abbiamo condotto un'analisi preliminare sulla sopravvivenza libera da trapianto di polmone e sull'incidenza di AE, in pazienti seguiti per un periodo di follow-up di almeno 16 mesi, arruolati tra il 2015 e il 2022. Il follow-up medio prospettico è stato di 30±15 mesi.

Tra i 214 pazienti inclusi nell'analisi, sono stati registrati 60 decessi, 12 pazienti hanno ricevuto un trapianto di polmone, mentre 142 pazienti risultavano vivi senza aver effettuato il trapianto di polmone. La sopravvivenza libera da trapianto di polmone a uno, due e tre anni è stata rispettivamente dell'89%, del 72% e del 63%. L'incidenza di AE a tre anni è stata del 6,9%, con un tempo medio di comparsa di AE di 10±8 mesi dal momento della diagnosi. A 4 dei 214 pazienti è stata diagnosticata l'IPF proprio al momento di una riacutizzazione acuta. La mortalità correlata alle AE è stata del 72,2%. Precedenti dati prospettici su pazienti con IPF di nuova diagnosi, ottenuti dal nostro gruppo di studio, in epoca precedente l'approvazione dei farmaci antifibrosanti, nintedanib e pirfenidone (ovvero tra il 2005 e il 2010), hanno dimostrato un periodo di sopravvivenza libera da trapianto di polmone a uno, due e tre anni, rispettivamente del 74%, del 64% e del 52% e un'incidenza di AE a tre anni del 18,6%. Nei pazienti che assumono antifibrosanti, la sopravvivenza è migliorata e l'incidenza delle AE è diminuita. I dati del nostro studio prospettico supportano l'idea che gli antifibrosanti migliorino la sopravvivenza e riducano l'incidenza delle AE nei pazienti con IPF. Tuttavia, la mortalità dovuta alle AE rimane estremamente elevata.



FIBROSI POLMONARE

## Abstract 6

### CORRELAZIONE TRA DATI FUNZIONALI E RADIOLOGICI IN PAZIENTI CON ILD-SSC: DATI PRELIMINARI

Grottoli F.A.<sup>[1]</sup>, Bonisoli G.L.<sup>[2]</sup>, Caldana F.<sup>[1]</sup>, Viterale G.<sup>[1]</sup>, Bianchini N.<sup>[1]</sup>, Morcone M.<sup>[1]</sup>, Villa A.<sup>[1]</sup>, Felici E.<sup>[1]</sup>, Lovati F.M.<sup>[1]</sup>, Caprino R.<sup>[1]</sup>, Tinazzi E.<sup>[3]</sup>, Crisafulli E.<sup>[4]</sup>

<sup>[1]</sup>Malattie dell'apparato respiratorio Università degli studi di Verona ~ Verona ~ Italy, <sup>[2]</sup>Medicina Interna Università degli studi di Verona ~ Verona ~ Italy, <sup>[3]</sup>UOS di Immunologia ~ Verona ~ Italy, <sup>[4]</sup>Malattia dell'apparato respiratorio ~ Verona ~ Italy

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una patologia eterogenea ed auto-immune associata allo sviluppo di vasculopatia e fibrosi. L'interstiziopatia polmonare (ILD) rappresenta una delle complicanze d'organo maggiormente associata ad una peggiore qualità di vita e prognosi. Tale interessamento risulta precoce nella variante cutanea diffusa (dcSSc) rispetto la variante cutanea limitata (lcSSc). Al fine della diagnosi, le prove di funzionalità respiratoria (PFR) e l'esecuzione seriata di TC ad alta risoluzione (HRTC), valutate quest'ultime soprattutto con lo score di Warrick, assumono un carattere rilevante nella definizione della ILD-SSc. L'integrazione dei dati clinici, funzionali e radiologici risulta quindi di grande importanza per definire la gravità del coinvolgimento d'organo. L'obiettivo del nostro studio prospettico e monocentrico, era di valutare, in soggetti affetti da ILD-SSc, l'eventuale correlazione tra il dato radiologico e le variabili funzionali.

Presso l'UOS di Malattie autoimmuni dell'AOUI di Verona sono stati reclutati i pazienti con ILD-SSc. Il Warrick score era calcolato valutando ed assegnando un punteggio relativo sia al tipo di alterazione presente sia al numero dei segmenti broncopolmonari coinvolti, con un massimo di 30 punti ottenibile dalla somma delle due valutazioni. La capacità vitale forzata (FVC), la capacità polmonare totale (TLC) e la diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCOc), tutte misurate come percentuale del predetto, sono stati considerati indici di compromissione funzionale.

Per questa analisi preliminare sono stati considerati 26 pazienti con ILD-SSc (23 donne e 3 uomini) con età mediana di 58 anni (range 26-79) ed una distribuzione uguale tra dcSSc e lcSSc. Il Warrick score (mediana 8.5 punti; range 0-29) correlava inversamente con FVC (mediana 111.5 % del predetto, range 42-172) (Spearman rho -0.609; p<0.001), la TLC (mediana 98.5% del predetto, range 48-144) (Spearman rho -0.620; p<0.001) e la DLCOc (mediana 70 % del predetto; range 32-101) (Spearman rho -0.527; p=0.007).

In conclusione, il nostro studio dimostra che esiste una correlazione inversa tra i dati funzionali relativi all'interessamento interstiziale ed il dato radiologico di severità dell'ILD in pazienti con SSc. Questa informazione potrebbe risultare utile nell'identificazione precoce, nei controlli seriati, dei pazienti con una maggiore compromissione polmonare, questo in un'ottica di minore radioesposizione ed ottimizzazione delle risorse. Studi futuri potranno valutare l'eventuale correlazione anche con il dato ecografico, ancora più agevole da ottenere dal punto di vista metodologico ed economico, ed i parametri funzionali.

## Abstract 7

### **SOPRAVVIVENZA DI PAZIENTI CON INTERESSAMENTO POLMONARE IN SCLEROSI SISTEMICA (SSC-ILD) E FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA (IPF): IL PATTERN USUAL INTERSTITIAL PNEUMONIA (UIP) RAPPRESENTA INDISTINTAMENTE UN FATTORE PROGNOSTICO NEGATIVO?**

**Bellani S.**<sup>[1]</sup>, Grisostomi G.<sup>[1]</sup>, Castelli G.<sup>[1]</sup>, Bernardinello N.<sup>[1]</sup>, Cocconcelli E.<sup>[1]</sup>, Zanatta E.<sup>[2]</sup>, Spagnolo P.<sup>[1]</sup>, Balestro E.<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova ~ Padova ~ Italy,

<sup>[2]</sup>Dipartimento di medicina DIMED, divisione di Reumatologia, Università degli Studi di Padova ~ Padova ~ Italy

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una patologia cronica progressiva a prognosi infausta che si caratterizza per il tipico pattern radiologico UIP. La Sclerosi Sistemica associata a patologia polmonare interstiziale (SSC-ILD), seppur spesso invalidante, si associa a una minore mortalità e con una minore incidenza di pattern radiologico UIP. Recenti evidenze ipotizzano come il pattern radiologico UIP sia uno dei principali fattori che influenzano la prognosi, indipendentemente dalla pneumopatia primitiva o secondaria. Questo studio si prefigge quindi di valutare se sia il pattern radiologico UIP a influenzare la sopravvivenza di due diverse coorti di pazienti affetti da IPF e SSC-ILD.

Sono stati considerati 97 pazienti affetti da IPF e 87 pazienti affetti da SSC-ILD arruolati retrospettivamente da Marzo 2014 a Dicembre 2021 i primi e da Giugno 2009 a Dicembre 2019 i secondi. Sono stati raccolti dati clinici, funzionali e radiologici alla diagnosi. E' stata valutata la sopravvivenza, aggiornata a Ottobre 2023, di tutta la popolazione affetta da IPF e confrontata con la popolazione SSC-ILD. Sono state confrontate le sopravvivenze del gruppo IPF-UIP definite rispetto alla restante popolazione IPF-non UIP definite e del gruppo SSC-ILD UIP definite rispetto alla restante popolazione SSC-ILD non UIP. Infine, è stata confrontata la sopravvivenza di tutti i pazienti con pattern UIP definite (sia IPF che SSC-ILD) con la restante popolazione non-UIP.

Il gruppo IPF è costituito in prevalenza da uomini (84%vs 16; p<0.0001), fumatori (87%vs 16; p<0.0001) rispetto ai pazienti con SSC-ILD.

I soggetti affetti da SSC-ILD sono più giovani alla diagnosi [71(47-87)vs 50(19-78); p <0.0001] e presentano una più lunga durata di malattia [5(0-9) vs 12(2-34); p <0.0001]. I decessi durante il periodo di osservazione di 9 anni (per IPF) e 14 anni (per SSC-ILD) sono significativamente più frequenti nel gruppo IPF rispetto a SSC-ILD (53%vs 29; p=0.0016). I pazienti affetti da IPF soffrono maggiormente di patologie cardiache (61%vs 21; p<0.0001) mentre la malattia da reflusso gastroesofageo è prevalente nella popolazione SSC-ILD (40%vs 64; p=0.0012).

Funzionalmente, il gruppo IPF presenta una capacità vitale forzata (FVC) alla diagnosi minore [80(51-128)vs 89(41-139); p=0.005] e una più ridotta diffusione del monossido di carbonio (DLCO) [59(16-122)vs 67(22-108); p=0.004]. Il pattern UIP (sia definitive che probable) è prevalente nel gruppo IPF (44%vs 9; p<0.0001). I pazienti affetti da IPF hanno una ridotta sopravvivenza rispetto ai pazienti affetti da SSC-ILD [HR 3.8 (95%CI 2.4- 6.2); p< 0.0001]. Nel gruppo IPF, avere un pattern radiologico UIP definite si associa a una minore sopravvivenza [HR 2.2 (95%CI 1.2- 3.9); p=0.004]. Tra i pazienti affetti da SSC-ILD, avere il pattern UIP non ha mostrato significative differenze nella sopravvivenza [HR 1.27(95%CI 0.4- 3.7); p= 0.6]. I pazienti aventi pattern radiologico UIP, indipendentemente dalla interstiziopatia sottostante, hanno una sopravvivenza sensibilmente ridotta rispetto alla restante popolazione [HR 2.7 (95%CI 1.6- 4.7); p <0.0001]. Dai risultati di questo studio emerge come il pattern UIP sia un importante fattore che influenza in

## PROGETTO NEXT PNEUMOLOGY 8.0

modo preponderante la sopravvivenza dei pazienti con fibrosi polmonare. Nuovi studi che includano altre fibrosi secondarie (sia reumatologiche che da esposizione) sono in corso.

## Abstract 8

### **RUOLO DEGLI INIBITORI DI TIROSIN KINASI COME FARMACI ANTIFIBROSANTI: SVILUPPO DI UN NUOVO APPROCCIO DI RICERCA TRASLAZIONALE ATTRAVERSO UN MODELLO EX-VIVO DI EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION DA TESSUTO POLMONARE UMANO.**

Della Zoppa M.<sup>[1]</sup>, Bozzini S.<sup>[1]</sup>, Bagnera C.<sup>[1]</sup>, Bozza E.<sup>[1]</sup>, Camillo C.<sup>[2]</sup>, De Stefano E.\*<sup>[1]</sup>, D'Ovidio F.<sup>[2]</sup>, Meloni F.<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>Università degli studi di Pavia ~ Pavia ~ Italy, <sup>[2]</sup>Columbia University, Irving medical center ~ New York ~ United States of America

L' "Epithelial Mesenchymal Transition" (EMT) è un processo cruciale durante lo sviluppo embrionale e il primo step della risposta del tessuto polmonare a diverse noxae patogene, ed è caratterizzato da significative modificazioni cellulari, tra cui la perdita delle giunzioni cellulari, aumento della mobilità e cambiamenti nell'espressione genica. Diverse citochine e molecole, come il TGF- $\beta$  e il PDGF, contribuiscono all'attivazione dell'EMT e sono associate al rimodellamento della matrice extracellulare. Nella IPF, è stato esplorato il ruolo dell'EMT suggerendo che possa determinare un circolo vizioso, creando un microambiente fibrogenico, coinvolgendo pathway come Wnt/ $\beta$ -catenina e riducendo la senescenza delle cellule epiteliali alveolari. Tale processo è stato osservato in diverse condizioni quali le ILD secondarie a patologie del connettivo, la fibrosi post covid e il rigetto cronico di polmone. In tale contesto gli inibitori delle tirosin kinasi ed in particolare Imatinib hanno mostrato promettenti effetti come agenti antifibrotici. Imatinib ha dimostrato efficacia nella regressione della fibrosi midollare e nell'inibizione della sintesi del collagene in vari modelli, compreso un modello di fibrosi polmonare murino. Lo scopo del nostro studio è quello di sviluppare un nuovo modello sperimentale che permetta di studiare in modo efficace ed etico nuovi approcci terapeutici per le fibrosi polmonari. Su questo nuovo modello abbiamo testato la citotossicità e gli effetti di Imatinib.

Abbiamo utilizzato la metodica delle "Precision Cut Lung Slices" (PCLS) da polmone sano per ottenere porzioni di tessuto polmonare vitale dello spessore di 300  $\mu$ m su cui abbiamo indotto EMT attraverso due stimoli profibrotici: utilizzando il contenuto delle vescicole dei neutrofili (NETs) e un cocktail profibrotico di lisato piastrinico e TGF- $\beta$ . Su questi modelli abbiamo osservato l'espressione dell'mRNA dei marcatori di EMT (  $\alpha$ SMA, Collagen1 e collagen 3) e abbiamo osservato la citotossicità e l'effetto di Imatinib alla concentrazione di 15  $\mu$ M a diversi timepoint. In collaborazione con la Columbia University abbiamo inoltre osservato la citotossicità di Imatinib su PCLS ottenuti da polmone fibrotico End-stage. Il tessuto polmonare umano sano è stato ottenuto tramite lobectomie per indicazione neoplastica. Il tessuto polmonare fibrotico da pazienti sottoposti a trapianto polmonare. il dosaggio dell'mRNA è ottenuto tramite rtPCR.

Abbiamo osservato che entrambi gli stimoli, pur non aumentando in maniera significativa la tossicità cellulare, inducevano l'espressione dei marcatori di EMT. Il simultaneo trattamento con Imatinib invece riduce significativamente l'espressione di tali marcatori. Allo stesso tempo la somministrazione di Imatinib a tessuto polmonare con fibrosi avanzata non ne influenza significativamente la vitalità ma sembra ridurre in modi significativo l'espressione dell'mRNA di Collagen 1 a 24h.

I nostri risultati, in linea con la letteratura, pongono la base per futuri studi su nuovi approcci terapeutici nei pazienti con interstiziopatia. In particolare il nostro nuovo modello ex-vivo di EMT permetterà lo studio e lo sviluppo di nuove nanoparticelle in grado di veicolare i farmaci per via aerosolica, evitando gli effetti collaterali della somministrazione sistemica.

FIBROSI POLMONARE

## Abstract 11

### RUOLO DELLA TELEMEDICINA NEI PAZIENTI CON FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

Davì M.<sup>[1]</sup>, Latini L.L.\*<sup>[1]</sup>, Duranti C.<sup>[2]</sup>, Mei F.<sup>[2]</sup>, Bonifazi M.<sup>[2]</sup>

<sup>[1]</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica, Università Politecnica delle Marche ~ Ancona ~ Italy, <sup>[2]</sup>SOSD Diagnosi e Terapia delle Patologie polmonari infiltrative diffuse, pleuriche e delle bronchiectasie dell'adulto, Azienda Ospedaliera-Universitaria delle Marche ~ Ancona ~ Italy

La telemedicina domiciliare (HT) in pneumologia è già stata adottata per diverse patologie respiratorie croniche, ma poche sono le evidenze attualmente a disposizione sul suo ruolo nella fibrosi polmonare idiopatica (IPF), patologia che richiede uno stretto monitoraggio dell'evoluzione clinica mediante l'esecuzione di prove di funzionalità respiratoria ogni 3-6 mesi, frequenti misurazioni dell'ossigeno e ripetizione della TC del torace ad alta risoluzione (HRCT) ogni 12-18 mesi.

La terapia antifibrotica, seppur efficace nel migliorare la sopravvivenza, può essere gravata da eventi avversi, per i quali è necessario un monitoraggio clinico e sierologico. La possibilità di monitorare i parametri fisiologici a casa, oltre a quella di fornire supporto a distanza virtualmente, potrebbe avere grandi benefici per questi pazienti e risultare estremamente utile per la gestione a lungo termine della IPF.

Lo scopo del nostro studio è quello di valutare la validità, la concordanza, la riproducibilità tra le misurazioni a domicilio e i dati spirometrici ospedalieri e di esaminare l'impatto clinico di un programma di monitoraggio online con la spirometria domiciliare wireless sulla prevenzione delle esacerbazioni acute, mediante identificazione del deterioramento precoce dei volumi polmonari e della qualità di vita, e sulla compliance alla terapia antifibrotica.

Abbiamo progettato uno studio prospettico monocentrico condotto presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche (Ancona, Italia), includendo i pazienti affetti da IPF, ai quali sono stati forniti uno spirometro portatile, un pulsossimetro e un tablet, con allegate istruzioni standardizzate sul corretto utilizzo di tali dispositivi: sono stati considerati addestrati i pazienti in grado di eseguire 3 buone misurazioni FVC riproducibili con meno di 150 ml di differenza nelle due FVC più alte. Durante il periodo di studio (18 mesi), i pazienti hanno dovuto eseguire misurazioni spirometriche e pulsossimetriche, compilando successivamente questionari validati relativi alla qualità della vita e ai potenziali effetti collaterali dovuti ai farmaci: tali dispositivi trasmettevano i dati in tempo reale attraverso una connessione sicura e criptata, consentendo ai pazienti e agli operatori sanitari di accedere direttamente tramite sito web. Nel caso in cui fosse stato registrato un significativo declino della FVC e della saturazione periferica, confermato su misurazioni longitudinali, il sistema generava un alert via e-mail al personale sanitario.

A tutt'oggi nello studio sono stati inclusi 82 pazienti con IPF e l'analisi dei dati preliminari ha mostrato che la differenza tra la misurazione spirometrica dei volumi polmonari condotta autonomamente a domicilio e quella eseguita in ospedale è inferiore a 200 mL di nell'86% dei casi. Per quanto concerne i dati pulsossimetrici, valori analoghi di saturazione sono stati rilevati a domicilio e alle valutazioni ambulatoriali.

I pazienti non hanno riscontrato problemi nella compilazione dei questionari sul tablet. Non si sono ancora verificate esacerbazioni acute di malattia nei pazienti inclusi nello studio.

I dati preliminari hanno dimostrato che la telemedicina domiciliare potrebbe essere uno strumento affidabile, applicabile e utile per il monitoraggio dei pazienti con IPF. Il ruolo di tale risorsa nella prevenzione delle esacerbazioni di malattie e nel miglioramento della compliance alla terapia antifibrotica sarà analizzato al termine dello studio.



## Abstract 12

### PROGRESSIONE FUNZIONALE DOPO RIDUZIONE DELLA POSOLOGIA O SOSPENSIONE DI NINTEDANIB NELLA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA: UNO STUDIO REAL-LIFE.

**Salotti A.**<sup>[1]</sup>, Reccardini N.<sup>[1]</sup>, Kette S.<sup>[1]</sup>, Da Re B.<sup>[1]</sup>, Galantino A.<sup>[1]</sup>, Nicolosi S.<sup>[1]</sup>, Mari M.<sup>[1]</sup>, Bozzi C.<sup>[1]</sup>, Barbieri M.<sup>[1]</sup>, Di Maggio G.<sup>[1]</sup>, Trotta L.<sup>[1]</sup>, Mondini L.<sup>[1]</sup>, Zuccon U.<sup>[2]</sup>, Salton F.<sup>[1]</sup>, Ruaro B.<sup>[1]</sup>, Confalonieri M.<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>*Pneumologia, Dipartimento di Scienze Medico Chirurgiche e della Salute, Azienda Ospedaliera Universitaria di Cattinara ~ Trieste ~ Italy*, <sup>[2]</sup>*Pneumologia, Ospedale Civile "Santa Maria degli Angeli" ~ Pordenone ~ Italy*

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia polmonare cronica. In letteratura sono disponibili pochi dati riguardo la progressione di malattia dopo riduzione o sospensione del farmaco anti fibrosante Nintedanib, principalmente relativi all'evoluzione a breve termine. Abbiamo condotto uno studio di retrospettivo per valutare la progressione funzionale a 12 mesi in pazienti affetti da IPF, che abbiano ridotto la posologia o interrotto il Nintedanib per l'insorgenza di eventi avversi.

I dati clinici dei pazienti affetti da IPF (criteri ERS/ATS 2022) trattati con Nintedanib nel Centro di studio tra il 2019 e il 2022 sono stati valutati retrospettivamente al basale (introduzione del farmaco), a 6 e a 12 mesi. Sono stati analizzati i seguenti parametri: caratteristiche demografiche, dosaggio terapeutico, tollerabilità ed effetti avversi, test di funzionalità respiratoria, volume espiratorio forzato nel primo secondo [VEMS], capacità vitale forzata [CVF], capacità di diffusione del monossido di carbonio [DLCO], tempo di trattamento alla sospensione e cause di sospensione. Successivamente è stato calcolato il rischio relativo (RR) di progressione della malattia (declino della CVF  $\geq$  5% del predetto rispetto al basale o decesso a 12 mesi) nei pazienti che hanno ridotto il dosaggio o sospeso il trattamento rispetto a quelli che lo hanno continuato a dose piena.

Sono stati inclusi nello studio 54 pazienti affetti da IPF. Nel nostro campione c'erano 16 donne (29.6%). L'età media  $\pm$  DS al basale è stata  $80 \pm 9.8$  anni. A distanza di 12 mesi, 20 pazienti (37.0%) stavano ancora assumendo il farmaco a dosaggio intero (300mg/die), 11 (20.4%) avevano ridotto il dosaggio a 200mg/die e 15 (27.8%) avevano sospeso l'assunzione; tempo medio  $\pm$  DS alla sospensione  $2.0 \pm 5.0$  mesi. Riduzione e sospensione sono avvenute prevalentemente per intolleranza gastrointestinale, rispettivamente 63.6% e 73.3% dei casi. Sono stati inoltre registrati 7 decessi (13.0%) a 12 mesi, di cui 2 (3.7%) a 6 mesi. Per quanto riguarda VEMS e CVF (% del predetto) non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa a 6 e a 12 mesi rispetto al basale nell'intera popolazione. Al contrario, i valori (mediana $\pm$ IQR) di DLCO (% del predetto) si sono ridotti in modo significativo sia a 6 mesi ( $38.0 \pm 17.8$  Vs  $43.0 \pm 26.0$ ;  $p=0.041$ ) sia a 12 mesi ( $41.5 \pm 15.3$  Vs  $44.0 \pm 26.8$ ;  $p=0.048$ ) rispetto al basale nell'intera popolazione. Nel sottogruppo di pazienti in cui è stata ridotta la posologia del Nintedanib non sono state riscontrate differenze significative in termini di CVF e DLCO a 12 mesi. Al contrario, i pazienti che hanno sospeso il trattamento anticipatamente hanno evidenziato un declino della CVF (% del predetto) statisticamente significativo a 12 mesi rispetto al basale ( $55.0 \pm 13.5$  Vs  $70.0 \pm 23.0$ ;  $p=0.035$ ), ma non della DLCO ( $37.5 \pm 24.3$  Vs  $43.0 \pm 18.8$ ;  $p=0.350$ ). Il RR di progressione nei pazienti che hanno sospeso il farmaco rispetto a quelli che non lo hanno sospeso è 1.28 (95% CI 0.57-2.86). In conclusione il nostro studio evidenzia un declino di CVF a 12 mesi dall'introduzione di Nintedanib nei pazienti in cui ne è stata sospesa l'assunzione, ma non in quelli ne sia stata ridotta la posologia. Il limite principale del nostro lavoro è la mancanza di dati funzionali antecedenti l'avvio del farmaco, per cui sono in corso ulteriori valutazioni.

FIBROSI POLMONARE

## Abstract 13

### EFFICACIA DEL PIRFENIDONE NEI PAZIENTI PIÙ ANZIANI E CON UNA PIÙ GRAVE COMPROMISSIONE FUNZIONALE: UNO STUDIO REAL-LIFE NELLA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

Falco A.\*, Rivero C., Baroso A., Sciolla M., Scopelliti N.

*AOU San Luigi Gonzaga ~ Orbassano ~ Italy*

La fibrosi polmonare idiopatica costituisce la più frequente interstiziopatia polmonare primitiva e si caratterizza per un andamento progressivo ed una prognosi infausta. Entrambi i farmaci antifibrotici attualmente disponibili, pirfenidone e nintedanib, presentano determinati criteri di prescrizione derivanti dagli studi clinici registrativi, ma la loro efficacia nei pazienti che non rientrano in questi criteri non è ancora del tutto nota. L'obiettivo di questo studio è pertanto quello di valutare l'efficacia del pirfenidone in soggetti che hanno superato uno o più criteri di prescrivibilità.

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo, basato sui dati ricavati dai pazienti seguiti presso il Centro di Malattie Rare del Polmone dell'AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO). Sono stati inclusi tutti i pazienti che hanno avviato terapia con pirfenidone dal dicembre 2011 al novembre 2020 e sono stati selezionati quelli che nel corso del follow-up (durata media 28.7 mesi) non hanno mantenuto i criteri di prescrivibilità del farmaco (età < 81 anni, FVC% del predetto > 50%, DLCO% del predetto > 35%). I pazienti che hanno mantenuto i criteri di prescrivibilità del farmaco per tutta la durata del follow-up sono stati considerati come gruppo di controllo. Per ogni singolo paziente sono stati calcolati i declini mensili medi dei valori di funzionalità respiratoria, in particolare FVC assoluto, FVC% del predetto e DLCO% del predetto. Sono stati eseguiti confronti tra il gruppo di controllo e i gruppi di pazienti dopo il superamento di uno o più criteri di prescrivibilità (t-test, Mann-Whitney U test o Kolmogorov-Smirnov test, sulla base della distribuzione e della dimensione dei gruppi), così come confronti nei singoli pazienti tra prima e dopo il superamento dei vari criteri (t-test per dati appaiati).

In totale sono stati inclusi nello studio 192 pazienti. Di questi, 47 sono stati esclusi per mancanza di dati. Dei restanti 145, 76 sono stati inclusi nel gruppo di controllo. Cinquantasei hanno superato uno dei criteri di prescrivibilità (44 DLCO, 11 età e 1 FVC) e 13 ne hanno superati due (8 DLCO+FVC, 5 età+DLCO). Nessun paziente li ha superati tutti e 3 nel corso del follow-up. Non sono emerse differenze nel declino mensile medio della FVC e della DLCO tra la popolazione di controllo e le altre dopo il superamento di uno o due criteri. Nel singolo paziente, il declino mensile medio dei parametri di funzionalità respiratoria non ha dimostrato di variare in modo significativo tra prima e dopo il superamento di uno o due criteri. È emersa tuttavia una tendenza ad un declino accelerato della FVC dopo il superamento di uno qualsiasi dei criteri (-4.92 ml/mese prima del superamento vs -13.67 ml/mese dopo il superamento, p=0.051), ma ulteriori studi sono necessari a conferma dei dati. In conclusione, il declino mensile medio della FVC e della DLCO nei pazienti che hanno superato uno o due criteri prescrittivi del pirfenidone è paragonabile a quello dei pazienti che si mantengono al loro interno. Questo studio evidenzia pertanto che il farmaco mantiene la sua efficacia anche al superamento dei criteri di prescrivibilità.



FIBROSI POLMONARE

## Abstract 15

### **OLTRE LA TERAPIA FARMACOLOGICA: ANALISI DI UN PANNELLO DI BIOMARCATORI PRE E POST TRAPIANTO IN PAZIENTI CON INTERSTIZIOPATIE POLMONARI.**

**Montuori G.\***, D'Alessandro M., Gangi S., Meocci M., Croce S., Messina M., Pordon E., Cameli P., Bergantini L., Bargagli E.

*Respiratory Diseases and Lung Transplantation Unit, Department of Medical and Surgical Sciences & Neuro-Sciences, University of Siena ~ Siena ~ Italy*

Le interstiziopatie polmonari (ILD) sono patologie complesse che richiedono cure personalizzate e integrate. Attualmente sono disponibili poche terapie e il trapianto polmonare (LTX) rimane il gold standard. Le linee guida attuali consentono una distinzione delle ILD basata anche su criteri radiologici: il pattern radiologico più rappresentativo è lo Usual Interstitial Pneumonia (UIP), considerato un fattore prognostico negativo in termini di progressione di malattia e mortalità. Ad oggi non ci sono studi che evidenziano la correlazione tra marker sierici e presenza di UIP. Inoltre non ci sono bioindicatori che si associano all'outcome post trapianto.

La mesotelina (SRPM) e l'IL-6 sono proteine implicate nella patogenesi dell'IPF rispettivamente come attivatore dei fibroblasti mesenchimali e come induttore di VEGF, mentre la ferritina (FER) è correlata alle riacutizzazioni di IPF.

L'obiettivo di questo studio è evidenziare le differenze sieriche tra UIP e non-UIP e valutare la relazione di esse con la sopravvivenza post LTX.

19 pazienti affetti da ILD, afferenti al Centro di Riferimento Regionale delle Malattie Rare/Centro Trapianto di Polmone della Regione Toscana (AOU Siena), che hanno effettuato il trapianto polmonare tra il 2020 e 2023, sono stati arruolati. Di questi, n=8 costituiva il gruppo UIP, mentre il gruppo non-UIP era formato da n=11. Mediante il metodo in chemiluminescenza CLEIA sono state dosate SRPM, FER e IL-6 nei sieri dei pazienti in fase stabile di malattia e dopo il trapianto di polmone (circa 6 mesi). I dati clinici sono stati raccolti in un database elettronico. I risultati sono stati espressi come medie e deviazioni standard ( $M \pm SD$ ).

I 19 pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, UIP e non-UIP. Tra i due gruppi non c'è differenza statisticamente significativa per età e sesso ( $p > 0.05$ ). I giorni di sopravvivenza post LTX sono sovrapponibili tra i due gruppi. Nel dosaggio pre LTX, la ferritina ha discriminato i pazienti UIP da quelli non-UIP (UIP=329.8 ng/mL  $\pm$  317.6, non-UIP=104.0 ng/mL  $\pm$  144.7;  $p=0.012$ ). Inoltre i valori di IL-6 post LTX nel gruppo non-UIP discriminano i pazienti vivi dai deceduti ( $p=0.04$ ).

In questo lavoro è stata per la prima volta ipotizzata la ferritina, un marker sierico correlato con la presenza di UIP all' HRCT in fase stabile di malattia. Inoltre l'IL-6 si associa a mortalità nella forma non UIP post LTX. Ulteriori studi multicentrici su una popolazione più ampia dovranno essere effettuati per validare i nostri dati.

## Abstract 20

### RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON NINTEDANIB NELLE MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI FIBROSANTI PROGRESSIVE: UNO STUDIO REAL-WORLD MONOCENTRICO ITALIANO.

Allavena L.\*<sup>[1]</sup>, De Petro C.<sup>[1]</sup>, Maraz F.<sup>[1]</sup>, Silani M.S.<sup>[1]</sup>, Arcadu A.<sup>[2]</sup>, Dellafiore S.<sup>[2]</sup>, Morlacchi L.C.<sup>[1]</sup>, Ori M.<sup>[2]</sup>, Colombo C.<sup>[2]</sup>, Mantero M.<sup>[1]</sup>, Blasi F.B.A.<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>Dip. di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti - Università degli Studi di Milano, Milano, Italia ~ milano ~ Italy, <sup>[2]</sup>Dip. di Area Medica, SC Pneumologia e Fibrosi Cistica IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milano 20122, Italia ~ Milano ~ Italy

Lo studio INBUILD e successivi studi real-world hanno dimostrato l'efficacia di Nintedanib nel rallentare la progressione funzionale delle malattie interstiziali fibrosanti progressive (PPF), in assenza di severi effetti collaterali. Abbiamo raccolto dati sulle PPF seguite presso il nostro Centro con lo scopo di 1) descrivere la popolazione in termini demografici, radiologici e clinici; 2) valutare il declino della funzione polmonare e gli eventuali segni indiretti di ipertensione polmonare a un anno dall'avvio della terapia rispetto ai 12 mesi precedenti.

Abbiamo condotto uno studio osservazionale, retrospettivo e monocentrico includendo pazienti consecutivi affetti da PPF ai quali è stato prescritto Nintedanib da dicembre 2018 a marzo 2023, la cui diagnosi è stata posta in seguito a discussione multidisciplinare seguendo i criteri di INBUILD e rivisti poi per quelli ERS/ATS del 2022. Abbiamo raccolto dati demografici e funzionali (FVC in mL e in percentuale e DLCO in percentuale) al momento dell'inizio della terapia antifibrosante (T0), a 12±6 mesi prima (T-1) e dopo (T+1) l'inizio del trattamento. Abbiamo incluso dati su insorgenza di effetti collaterali, aggiustamento posologico, pattern radiologico a T0 e segni ecografici indiretti di ipertensione polmonare, calcolati tramite endpoint composito (PAPs >20mmHg e/o dilatazione ventricolare destra).

L'80% dei 20 pazienti inclusi è di sesso femminile e l'età media è di 64,7±9,7 anni. Il 75% è affetto da patologia autoimmune (autoimmune ILDs), con artrite reumatoide e sclerosi sistemica che rappresentano ciascuno il 25% del totale. Il restante 25% è principalmente affetto da polmonite da ipersensibilità fibrosante (FHP). Il 60% dei pazienti dimostrava pattern UIP alla TC ad alta risoluzione a T0. A T-1 il 27% dei pazienti mostrava interessamento cardiovascolare destro, il 47,1% a T0 e il 69% a T+1. A T0 la FVC media è di 1955 mL (70,5%) e la DLCO 35,7%. Il declino medio dell'FVC è di -101 mL a T-1, rispetto a -10 mL a T+1. La riduzione della DLCO si attesta a -1,9% a T+1, rispetto a -11,8% di T-1 (p<0,001). Non abbiamo riscontrato differenze significative stratificando per gruppi di patologia (autoimmune-ILDs vs altre cause) e pattern radiologico (UIP vs non UIP).

L'83% dei pazienti ha avuto effetti collaterali prevalentemente gastrointestinali (61%) che nel 47% dei casi hanno comportato adeguamento della posologia. La riduzione del farmaco non ha significativamente inficiato l'efficacia del trattamento (misurata in termini di declino del FVC e della DLCO).

Solo un paziente è deceduto (5%), per adenocarcinoma polmonare.

Questo è il primo studio italiano sulla progressione funzionale delle PPF a un anno dall'avvio di Nintedanib e in cui si valuta la compromissione cardiovascolare destra. La nostra popolazione è prevalentemente composta da donne affette da PPF secondaria a malattia autoimmune. I dati sono consistenti con la letteratura precedente nel confermare l'efficacia di Nintedanib in termini di rallentamento del declino funzionale ad un anno. I principali effetti collaterali sono gastroenterici,

gestiti con adeguamento della posologia che non ne inficia l'efficacia. È stata osservata la progressione dei segni ecografici indiretti di ipertensione polmonare ad un anno. Studi prospettici e traslazionali sarebbero utili per ampliare questi dati e chiarirne i meccanismi biologici.

FIBROSI POLMONARE

## Abstract 22

### **RUOLO DELL'OSCILLOMETRIA DELLE VIE AEREE NEI PAZIENTI CON SINDROME COMBINATA FIBROSI ENFISEMA: DATI PRELIMINARI.**

Schiattarella A.\*, Di Fiore I., D'Orologio A., Borgese L., Cennamo D., Quarcio G., Ugliano V.

*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali dell'Università degli Studi della Campania L.Vanvitelli ~ Napoli ~ Italy*

Nel 2022 la Task Force ATS/ERS ha proposto nuovi criteri classificativi per la Sindrome Combinata Fibrosi-Enfisema(CPFE):Estensione dell'enfisema  $\geq$ al 15%del volume polmonare totale; capacità di diffusione alveolo-capillare del CO diminuita in modo sproporzionato con volume polmonare relativamente conservato;ipertensione polmonare precapillare non correlata alla sola presenza di enfisema, fibrosi o contesto eziologico;in presenza alla HRCT di ILD fibrosante. Caratteristica distintiva è un pattern cistico con cisti aeree di grandi dimensioni a pareti spesse  $>1$ mm. I sintomi più frequenti sono dispnea e tosse secca, che determinano scarsa compliance alla spirometria forzata. Una valida alternativa alla spirometria potrebbe essere l'oscillometria, praticata a riposo e a volume corrente. Il presente studio valuta le variazioni oscillometriche nei pazienti affetti da CPFE pre e post broncodilatazione al fine di inquadrare pazienti responsivi alla terapia inalatoria.

22 pazienti con CPFE afferenti alla Clinica Pneumologica"Vanvitelli" sono stati arruolati e sottoposti ad esame oscillometrico effettuando 3 misurazioni consecutive in condizioni basali e dopo broncodilatazione(secondo ERS/ATS 2021) previa sospensione di terapia inalatoria nelle 24 ore precedenti. L'oscillometria è una prova di funzionalità respiratoria non invasiva altamente sensibile per lo studio delle piccole vie aeree che fornisce misurazioni rapide di impedenza (Zrs) generata dalla sommatoria della Resistenza respiratoria (R) più la Reattanza respiratoria (X). Una misura integrata della X a bassa frequenza è l' area della curva di reattanza (AX), che riflette le proprietà elastiche delle vie aeree periferiche e sembra essere correlata con la resistenza alle frequenze più basse. Tale metodica ha il vantaggio di monitorare il decorso della malattia e di valutare la risposta alla terapia in modo estremamente semplice. Tuttavia, non esistono metodi standardizzati per la sua interpretazione. I pazienti,dopo esame oscillometrico, sono stati suddivisi in due coorti di studio in base della presenza o meno della malattia delle piccole vie aeree (SAD). La misurazione delle resistenze da 5 a 20 Hz (R5-R20, in  $kPa \times s \times L^{-1}$ ) è stata considerata un indice della resistenza delle vie aeree periferiche e un cut-off R5-R20 superiore a  $0.07kPa \times s \times L^{-1}$  è stato indicato per definire la presenza di SAD. Per l'analisi statistica è stato utilizzato "Jamovi project (2023)".

Dalla nostra analisi 8 pazienti(36.4%) risultavano SAD e 14(63,6%) non-SAD. Inoltre, abbiamo valutato la reversibilità al test di broncodilatazione con Salbutamolo misurata come variazione di R5 e AX post-broncodilatatore. Nessuno dei pazienti SAD soddisfaceva i criteri di reversibilità oscillometriche al broncodilatatore: prima e dopo test di broncoreversibilità R5( $-0.08 \pm 0.09$  vs  $0.01 \pm 0.21$ ) e AX ( $-0.085 \pm 0.16$  vs  $0.028 \pm 0.24$ ).Inoltre,i pazienti che non rispondono ai broncodilatatori presentavano un rapporto R5-20 più alto rispetto al cut off di riferimento ( $0.07 kPa \times s \times L^{-1}$ ) R5-20 di  $0.13 \pm 0.06 kPa \times s \times L^{-1}$  vs  $0.03 \pm 0.02 kPa \times s \times L^{-1}$ . In conclusione, nella popolazione di pazienti con CPFE, la valutazione oscillometrica potrebbe permettere non solo di individuare i pazienti con SAD, ma anche i pazienti che hanno ancora un grado di responsività bronchiale al SABA che potrebbero giovare del trattamento con brocodilatatori.

FIBROSI POLMONARE

## Abstract 24

### CARATTERISTICHE ED IMPATTO DELLA TOSSE CRONICA SULLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

Vitale G.\*, Toppi M., Fabietti G., Martina C., Zanobini S., Pecorelli M., Catalisano A., Di Fusco A., Bentivegna E., Carducci C.

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Firenze ~ Firenze ~ Italy*

La tosse cronica è uno dei sintomi più invalidanti la qualità della vita dei pazienti affetti da Fibrosi Polmonare Idiopatica (FPI). Pochi studi hanno specificamente valutato l'effetto di farmaci antifibrotici sul sintomo tosse. Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare le caratteristiche della tosse ed eventuali benefici delle terapie antifibrotiche in pazienti con Fibrosi Polmonare Idiopatica afferenti all'ambulatorio delle Malattie Rare polmonari dell'AOU Careggi.

A 165 pazienti è stato somministrato un questionario in forma anonima per via telematica. Il questionario prevedeva domande sulle caratteristiche dei pazienti e quesiti specifici sulle caratteristiche della tosse e sui sintomi ad essa associati. L'impatto della tosse sulla qualità della vita dei pazienti è stato valutato mediante una scala di Borg modificata (Cough score, CS) con punteggio compreso tra 0 ("la tosse non mi disturba affatto") a 9 ("la tosse mi renda la vita impossibile") e tramite il Leicester Cough Questionnaire (LCQ) tradotto in lingua italiana.

I pazienti che hanno compilato il questionario sono risultati 96. Prima dell'inizio delle terapie (T0) i pazienti che hanno riferito tosse sono stati 70, di cui 49 pazienti successivamente in terapia con Nintedanib e 21 pazienti in con Pirfenidone.

Il valore medio ( $\pm$ DS) di CS in tutti i pazienti al T0 era pari a  $4,49 \pm 2,85$ ; in particolare CS a T0 nei pazienti trattati con Nintedanib era  $4,29 \pm 2,61$  e nei pazienti in terapia con Pirfenidone  $4,95 \pm 2,50$ .

Il punteggio medio ( $\pm$ DS) del LCQ per tutti i pazienti al T0 era di  $13,21 \pm 4,77$ ; in particolar, nei pazienti in terapia con Nintedanib, il valore medio al T0 di LCQ era di  $13,37 \pm 4,38$  mentre nei pazienti in terapia con Pirfenidone era di  $12,83 \pm 5,63$ .

La percentuale di pazienti che riferivano tosse era invariata dopo 3 mesi di trattamento. Al contrario, la percentuale di pazienti tossitori si riduceva significativamente ( $p < 0.01$ ) dopo 6 mesi di trattamento antifibrotico rispetto alla condizione di base, senza differenze significative tra Pirfenidone e Nintedanib.

Il CS dopo 3 e 6 mesi di terapia si riduceva a  $2,83 \pm 2,87$  e  $2,75 \pm 3,12$  ( $P < 0.05$  rispetto a T0 per entrambi)

I valori di LCQ a 3 e 6 mesi di terapia erano di  $15,19 \pm 5,68$  e  $16,63 \pm 5,10$ , rispettivamente ( $P < 0.05$  rispetto a T0 per entrambi). Le variazioni di score tussigeno e LCQ osservate nel tempo erano indipendenti dal tipo di trattamento antifibrotico prescritto.

Lo studio dimostra che entrambi i farmaci antifibrotici riducono dopo 3 mesi di terapia l'impatto della tosse cronica sulla qualità della vita dei pazienti e diminuiscono il numero di pazienti che lamenta tosse a partire dal sesto mese di terapia.

FIBROSI POLMONARE

## Abstract 26

### **FIBROSI POLMONARI PROGRESSIVE (PPF) IN TERAPIA CON NINTEDANIB: VALUTAZIONE DELL'ANDAMENTO CLINICO-FUNZIONALE IN REAL LIFE.**

Catone A.\*, Biagini M., Bodo L., Buonocore G., Casto E., Gelli R., Lomi M., Paoli S.

*Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa ~ Pisa ~ Italy*

Le PPF rappresentano un'entità definita da almeno due di tre criteri (peggioramento clinico, radiologico e funzionale) identificati secondo documento ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 e verificatisi nell'ultimo anno, in assenza di spiegazioni alternative, in pazienti con un'interstiziopatia polmonare fibrosante diversa dalla fibrosi polmonare idiopatica. Da marzo 2022 l'AIFA ha approvato la prescrivibilità del nintedanib in tali pazienti. Gli obiettivi di questo studio sono descrivere la popolazione di pazienti con PPF in terapia con nintedanib seguita presso il nostro centro e valutarne l'andamento clinico-funzionale al primo follow-up (F-U) eseguito dopo almeno 6 mesi dall'inizio della terapia.

Sono stati inclusi retrospettivamente tutti i pazienti con evidenza di PPF definita dal gruppo multidisciplinare e che hanno iniziato la terapia con nintedanib tra giugno 2022 e settembre 2023. Sono stati raccolti ed analizzati i dati relativi a: caratteristiche demografiche, fattori di rischio, comorbidità, patologia fibrosante di base, pattern radiologico ed effetti collaterali della terapia. Sono stati valutati, inoltre, i dati clinici e funzionali (capacità vitale forzata -FVC- espressa in percentuale del valore predetto secondo Global Lung Initiative 2021) rilevati in tre tempi (T): T0 = ultima valutazione in fase di stabilità prima della progressione, T1 = valutazione con riscontro di progressione, T2 = primo F-U dopo almeno 6 mesi dall'inizio della terapia.

La popolazione in studio era composta da 36 pazienti (18 maschi e 18 femmine) con età media 71 anni. Il 50% aveva storia di fumo di tabacco ed il 17% pregressa esposizione ad asbesto. Le comorbidità più frequenti erano cardiologiche (64%). Il 31% dei pazienti aveva una diagnosi di interstiziopatia polmonare fibrosante associata a patologie autoimmuni (AI-ILDs). Il 69% dei pazienti aveva un pattern radiologico di tipo UIP (Usual Interstitial Pneumonia). Il 38% dei pazienti presentava criterio sia clinico, sia radiologico, sia funzionale per la definizione di progressione. Il 58% dei pazienti ha dovuto sospendere la terapia per comparsa di effetti collaterali e, tra questi, nel 33% dei casi è stata necessaria l'interruzione permanente. Tre pazienti sono deceduti tra il T1 e il T2.

Confrontando la variazione funzionale ( $\Delta$ FVC%pred.) tra T0 e T1 (valore medio 6,4%) con quella tra T1 e T2 (valore medio 2,4%) si è osservata una tendenza al rallentamento del declino funzionale dopo l'introduzione del farmaco ( $p = 0.163$ ). Al T2, rispetto al T1, il 75% dei pazienti non mostrava ulteriore progressione funzionale ( $\Delta$ FVC < 5%).

Abbiamo inoltre suddiviso i pazienti in due sottogruppi sulla base del pattern radiologico (UIP VS non-UIP) riscontrando peggioramento funzionale (43% VS 20%,  $p = 0,309$ ) e clinico (50% VS 32%,  $p = 0,331$ ) più evidente nel gruppo con pattern UIP.

Suddividendo invece la popolazione sulla base della diagnosi (AI-ILDs VS non AI-ILDs), il gruppo AI-ILDs ha mostrato maggior tendenza al peggioramento funzionale (33% VS 27%,  $p = 0,793$ ).

I risultati ottenuti suggeriscono un rallentamento del declino funzionale dall'inizio della terapia con nintedanib; i pazienti con pattern UIP e quelli con AI-ILDs mostrano una maggiore tendenza al peggioramento clinico-funzionale.

I principali limiti del nostro studio sono la scarsa numerosità campionaria ed il breve periodo di osservazione. Sarà necessario proseguire la raccolta dei dati nel tempo.



FIBROSI POLMONARE

## Abstract 28

### FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA: QUALI DIFFERENZE DI GENERE?

**Campanino T.\*<sup>[1]</sup>**, Maci F.<sup>[2]</sup>, Scioscia G.<sup>[1]</sup>, Murgolo F.<sup>[1]</sup>, Baccellieri M.L.<sup>[1]</sup>, Traversa F.<sup>[1]</sup>, Tondo P.<sup>[3]</sup>, Foschino Barbaro M.P.<sup>[1]</sup>, Lacedonia D.<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Foggia, UOC di Malattie dell'Apparato Respiratorio, AOU Policlinico di Foggia ~ Foggia ~ Italy, <sup>[2]</sup>UOC Pneumologia, "A. Blasi" Ospedale Perrino Brindisi ~ Brindisi ~ Italy,

<sup>[3]</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Foggia ~ Foggia ~ Italy

La Medicina di Genere è lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (sesso), socioeconomiche e culturali (genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona. Numerosi studi hanno evidenziato l'esistenza di differenze tra uomini e donne relativi all'insorgenza, progressione, manifestazione clinica delle patologie e risposta ai trattamenti terapeutici. Ad oggi, non vi è florida letteratura circa le differenze di genere nell'ambito delle interstiziopatie polmonari. Pertanto, l'obiettivo del presente studio è stato evidenziare le differenze di genere nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF).

Lo studio è stato condotto su un gruppo di pazienti con diagnosi di IPF, arruolati presso gli ambulatori pneumologici dell'A.O.U. Policlinico di Foggia e dell'Ospedale Perrino di Brindisi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up a cadenza semestrale in un arco temporale di 60 mesi, durante il quale sono stati raccolti dati antropometrici, demografici, clinici ed eseguite prove di funzionalità respiratoria e test del cammino. Il tasso di sopravvivenza è stato registrato a 24, 36 e 60 mesi dalla diagnosi. Tutti i dati raccolti sono stati analizzati ricercando differenze tra i due sessi e la sopravvivenza è stata confrontata mediante curve di Kaplan-Meier. I criteri di inclusione sono stati: età > 18 anni e pattern UIP all'esame bioptico e/o HRCT del torace, con discussione multidisciplinare.

Sono stati inclusi nello studio 273 pazienti, di cui 216 uomini e 57 donne, che non presentavano differenze significative in termini di età alla diagnosi di malattia ( $p=0,25$ ). Nei soggetti di sesso maschile è stato osservato un rischio di esposizione professionale (RR: 3,91 (95%CI 2,21-6,91);  $p<0.0001$ ) e a fumo di sigaretta (RR: 2,20 (95%CI 1,54-3,16);  $p<0.0001$ ), maggiore rispetto alle donne. Nelle donne, invece, è stato riscontrato un maggior rischio di RGE (RR: 1,42 (95%CI 1,14-1,77);  $p<0.0001$ ). Non sono state riscontrate differenze di genere significative per altre comorbidità quali malattie cardiovascolari, ipertensione polmonare, depressione e neoplasie polmonari, né per le prove di funzionalità respiratoria. Per quanto riguarda la diagnosi, nelle donne è più comune il ricorso a biopsia con esame istologico ( $p=0.005$ ) in virtù del riscontro più frequente di pattern UIP non tipico all'HRCT. Durante il periodo di follow-up, abbiamo registrato il decesso di 38 pazienti a 24 mesi (14%), 62 pazienti a 36 mesi (22.7%) e 95 pazienti a 60 mesi (34.8%), con un tasso di sopravvivenza maggiore nelle donne ( $p=0.02$ ).

In conclusione, il presente studio dimostra che l'IPF è una patologia a maggiore prevalenza maschile, probabilmente correlato alla maggiore esposizione a fattori di rischio, quali il fumo di sigaretta ed inalanti tossici professionali. È interessante notare come l'IPF presenti molte similitudini tra i due sessi, in termini di età alla diagnosi, comorbidità associate e funzionalità polmonare al baseline, anche se si è evinto che il pattern radiologico nelle donne non necessariamente rispetti quello classico UIP. Inoltre, la sopravvivenza è risultata essere più alta nelle donne rispetto agli uomini. Questi risultati confermano la necessità di ulteriori studi che ricerchino fattori biologici e genetici per chiarire tali ipotesi.





Table of Contents

FOLLOW-UP CLINICO-FUNZIONALE DEI PAZIENTI AFFETTI DA ASMA GRAVE IN TERAPIA BIOLOGICA: VALUTAZIONE DELLE CARATTERISTICHE DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO	2
FATTORI PREDITTIVI DI MANCATA RISPOSTA ALLA TERAPIA BIOLOGICA E TIMING DELLO SWITCH TERAPEUTICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA ASMA GRAVE: L'ESPERIENZA DEL NOSTRO ASTHMA CENTRE.	3
REMISSIONE CLINICA DELL'ASMA GRAVE IN TERAPIA BIOLOGICA: UNA CASISTICA MONOCENTRICA.	5
EFFETTI CLINICI, FUNZIONALI E DIAFRAMMATICI DELLA TRIPLICE TERAPIA INALATORIA BECLOMETASONE DIPROPIONATO/FORMOTEROLO FUMARATO/GLICOPIRRONIO IN PAZIENTI AFFETTI DA ASMA NON CONTROLLATO: VALUTAZIONE IN "REAL-LIFE"	6
RECIDIVA DI ASMA IN PAZIENTE SOTTOPOSTO A TRAPIANTO POLMONARE PER SARCOIDOSI	8
TERAPIA BIOLOGICA IN ASMA GRAVE: VALUTAZIONE DELLA POSSIBILE EFFICACIA DI OMALIZUBAM, BENRALIZUMAB E MEPOLIZUMAB SU DIVERSI ELEMENTI DELLA CASCATA INFIAMMATORIA OLTRE AL LORO TARGET PRINCIPALE	9
EFFETTO DEL TRATTAMENTO CON ANTICORPI MONOCLONALI SULLE PICCOLE VIE AEREE IN PAZIENTI AFFETTI DA ASMA GRAVE. PILOT STUDY.	11
EFFETTI DELLA DE-ESCALATION DELLA TERAPIA INALATORIA DI MANTENIMENTO IN PAZIENTI AFFETTI DA ASMA GRAVE IN TRATTAMENTO CON TERAPIA INALATORIA MASSIMALE E ANTICORPO MONOCLONALE ANTI IL-5R (BENRALIZUMAB) IN REMISSIONE DI MALATTIA	12
IN "REAL LIFE", QUANDO L'ASMA LIEVE È DAVVERO "LIEVE"?	14
STABILITÀ DEL PATTERN DEI COMPOSTI ORGANICI VOLATILI NELL'ESPIRATO ANALIZZATI TRAMITE E-NOSE IN ASMATICI E CONTROLLI SANI DOPO SPIROMETRIA ED ESERCIZIO FISICO	15
EFFETTI DELLA TERAPIA CORTICOSTEROIDEA INALATORIA SULLA FUNZIONE ENDOTELIALE VALUTATA TRAMITE FMD IN PAZIENTI AFFETTI DA BPCO CANDIDATI AD UN PROGRAMMA DI RIABILITAZIONE RESPIRATORIA INTENSIVA: UNO STUDIO PILOTA	17
EFFICACIA DI UN INTERVENTO EDUCATIVO SUL CORRETTO UTILIZZO DELLA TERAPIA INALATORIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA BPCO	18
"BPCO ASSOCIATA AD OSAS E SONNOLENZA DIURNA. ESISTONO ELEMENTI PREDITTIVI DELLA PERSISTENZA DELLA SONNOLENZA DIURNA?"	19
EFFICACIA DELL'ACCELERATORE DI FLUSSO ESPIRATORIO (ACT) IN PAZIENTI IPERSECRETIVI AFFETTI DA BPCO	20
PARAMETRI STRUTTURALI E FUNZIONALI CARDIOVASCOLARI NELLA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO	22
FIBROSI POLMONARE PROGRESSIVA, CRITERI CLASSIFICATIVI E PRESCRITTIVI A CONFRONTO: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO.	23
MORTALITÀ ED INCIDENZA DI RIACUTIZZAZIONI ACUTE NELLA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA NELL'ERA DEI FARMACI ANTIFIBROSANTI: RISULTATI PRELIMINARI DAL TEMPO DI DIAGNOSI IN UNO STUDIO DI COORTE, MULTICENTRICO, PROSPETTICO (VALIDATION OF THE RISE)	24

CORRELAZIONE TRA DATI FUNZIONALI E RADIOLOGICI IN PAZIENTI CON ILD-SSC: DATI PRELIMINARI	25
SOPRAVVIVENZA DI PAZIENTI CON INTERESSAMENTO POLMONARE IN SCLEROSI SISTEMICA (SSC-ILD) E FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA (IPF): IL PATTERN USUAL INTERSTITIAL PNEUMONIA (UIP) RAPPRESENTA INDISTINTAMENTE UN FATTORE PROGNOTICO NEGATIVO?	26
RUOLO DEGLI INIBITORI DI TIROSIN KINASI COME FARMACI ANTIFIBROSANTI: SVILUPPO DI UN NUOVO APPROCCIO DI RICERCA TRASLAZIONALE ATTRAVERSO UN MODELLO EX-VIVO DI EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION DA TESSUTO POLMONARE UMANO.	28
RUOLO DELLA TELEMEDICINA NEI PAZIENTI CON FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA	29
PROGRESSIONE FUNZIONALE DOPO RIDUZIONE DELLA POSOLOGIA O SOSPENSIONE DI NINTEDANIB NELLA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA: UNO STUDIO REAL-LIFE.	31
EFFICACIA DEL PIRFENIDONE NEI PAZIENTI PIÙ ANZIANI E CON UNA PIÙ GRAVE COMPROMISSIONE FUNZIONALE: UNO STUDIO REAL-LIFE NELLA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA	32
OLTRE LA TERAPIA FARMACOLOGICA: ANALISI DI UN PANNELLO DI BIOMARCATORI PRE E POST TRAPIANTO IN PAZIENTI CON INTERSTIZIOPATIE POLMONARI.	33
RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON NINTEDANIB NELLE MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI FIBROSANTI PROGRESSIVE: UNO STUDIO REAL-WORLD MONOCENTRICO ITALIANO.	34
RUOLO DELL'OSCILLOMETRIA DELLE VIE AEREE NEI PAZIENTI CON SINDROME COMBINATA FIBROSI ENFISEMA: DATI PRELIMINARI.	36
CARATTERISTICHE ED IMPATTO DELLA TOSSE CRONICA SULLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA	37
FIBROSI POLMONARI PROGRESSIVE (PPF) IN TERAPIA CON NINTEDANIB: VALUTAZIONE DELL'ANDAMENTO CLINICO-FUNZIONALE IN REAL LIFE.	38
FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA: QUALI DIFFERENZE DI GENERE?	40

Authors' Index (page numbers)

---

**A**

Ahroud M.....	15
Aiello M. ....	11
Albrahimi E. ....	9
Allavena L.....	34
Aluia A. ....	11
Ambrosino P.....	17
Angioi L. ....	9
Anzani N.....	22
Arcadu A. ....	34
Aresu E.C.....	9

---

**B**

Baccellieri M.L. ....	40
Bacile V. ....	9
Bagnera C.....	28
Baino B.....	17
Balestro E.....	26
Barbieri M.....	31
Bargagli E. ....	33
Baroso A. ....	32
Bellani S. ....	26
Benfante A. ....	12
Bentivegna E.....	37
Bergantini L.....	33
Bernardinello N.....	26
Biagini M.....	38
Bianchini N.....	25
Binda C.....	18
Blasi Francesco ..... 8	
Blasi Francesco Bruno Arturo ..... 34	
Boccabella C.....	3
Bocchino M.....	17
Bodo L.....	38

Boffa Alessandra Silvia .....	19
Bonifazi M.....	29
Bonini M.....	3
Bonisoli G.L. ....	25
Borgese L.....	36
Bozza E. ....	28
Bozzi C.....	31
Bozzini S. ....	28
Braido F. ....	19
Buonocore G. ....	38
Buscemi A. ....	8

---

**C**

Caldana F.....	25
Cameli P.....	33
Camillo C. ....	28
Campanino T. ....	40
Campus R. ....	9
Candeliere M.G. ....	19
Candia C. ....	17
Caprino R.....	25
Carducci C. ....	37
Carpagnano G.E. ....	15
Casini M. ....	11
Castelli G. ....	26
Casto E. ....	38
Catalisano A. ....	37
Catanzaro V. ....	12
Catone A.....	38
Cavallini M.....	8
Cavasin D.....	22
Cefaloni F.....	3
Cennamo D.....	36
Chetta A.A. ....	11
Ciampo L. ....	6

PROGETTO NEXT PNEUMOLOGY 8.0

Ciavarella C. ....	20
Cicchetti M.....	15
Cocconcelli E.....	26
Colombo C. ....	34
Confalonieri M.....	31
Crisafulli E. ....	25
Croce S.....	33

---

**D**

Da Re B.....	31
D"Adda A. ....	8
D"Alessandro M.....	33
D"Ascanio M.....	20
Davì M. ....	29
De Paolis G.....	20
De Petro C. ....	34
De Stefano E. ....	28
De Tommaso C.....	19
Della Zoppa M.....	28
Dellafiore S. ....	34
Di Fiore I.....	36
Di Fusco A. ....	37
Di Maggio G. ....	31
Di Marco M.....	15
Donini A. ....	2
D"Orologio A. ....	36
D"Ovidio F.....	28
Dragonieri S. ....	15
Duranti C.....	29

---

**F**

Fabietti G. ....	37
Falco A. ....	32
Favari A. ....	20
Faverio P.....	22
Felici E.....	25

Femia D. ....	2
Fenaroli S.....	11
Ferrante Banner A. ....	6
Fois A.G. ....	9
Fontanili G.....	2
Foschino Barbaro M.P.....	40

---

**G**

Galantino A. ....	31
Gangi S. ....	33
Gelli R. ....	38
Gentile L. ....	12
Gentile M. ....	14
Ghezzi S. ....	22
Giacalone A. ....	6
Gozzi J. ....	9
Graziani E. ....	5
Gri G. ....	18
Grisostomi G. ....	26
Grottoli F.A. ....	25

---

**I**

Ielo G.....	23
Impagnatiello S. ....	5
Iovine P.R.....	17
Ippolito G. ....	6

---

**K**

Kette S. ....	31
---------------	----

---

**L**

Lacana M.R.....	9
Lacedonia D.....	40
Latini L.L. ....	29
Leggieri P.F.....	2
Libra A. ....	23

## PROGETTO NEXT PNEUMOLOGY 8.0

Lofoco F.....	20
Lombardi C.....	17
Lomi M.....	38
Lovati F.M. ....	25
Lupia C. ....	6
Luppi F.....	22

---

### **M**

Maci F.....	40
Maiorano A. ....	6
Maniscalco M. ....	17
Mantero M. ....	8; 34
Manzetti G.M.....	24
Maraz F. ....	34
Mari M.....	31
Martina C.....	37
Martinelli S. ....	19
Mascheroni M.....	18
Mazzocca A.....	17
Mei F. ....	29
Meloni F. ....	28
Meocci M.....	33
Merola C. ....	17
Messina M. ....	33
Mondini L.....	31
Montagnolo F.....	15
Montenegro N. ....	6
Montuori G. ....	33
Morccone M.....	25
Morlacchi Letizia.....	8
Morlacchi Letizia C.....	34
Mura M.....	24
Murgolo F.....	40
Muscato G. ....	23

---

### **N**

Nicolosi S.....	31
-----------------	----

---

### **O**

Ori M.....	34
------------	----

---

### **P**

Palange P. ....	5
Paoli S.....	38
Pastore D. ....	6
Pecorelli M. ....	37
Pelaia C.....	6
Pelaia G. ....	6
Perrotta A.....	3
Piccirillo S. ....	8
Pierro G. ....	3
Piizzi C. ....	6
Pirina P. ....	9
Pirrello G. ....	12
Pordon E.....	33
Puggioni D.....	14
Puxeddu E. ....	24

---

### **Q**

Quarcio G. ....	36
-----------------	----

---

### **R**

Reccardini N. ....	31
Ricci A.....	20
Richeldi L. ....	3
Rivero C. ....	32
Robbiano M.....	19
Rogliani P. ....	24
Romano C.....	9
Romeo P. ....	6

## PROGETTO NEXT PNEUMOLOGY 8.0

Rossetti V. ....	8
Rotundo F.L. ....	6
Ruaro B. ....	31

---

### S

Sala F. ....	12
Salis C.B. ....	9
Salotti A. ....	31
Salton F. ....	31
Santomassimo M. ....	18
Scala C. ....	9
Schiattarella A. ....	36
Sciacca E. ....	23
Scichilone N. ....	12
Scimeca C. ....	12
Sciolla M. ....	32
Scioscia G. ....	40
Scopelliti N. ....	32
Silani M.S. ....	34
Sini I. ....	8
Spagnolo P. ....	26

---

### T

Tartaglia M. ....	14
Terracciano F. ....	19
Tinazzi E. ....	25
Tomarelli I. ....	8
Tomasello A. ....	12

Tondo P. ....	40
Toppi M. ....	37
Tramontano A. ....	5
Traversa F. ....	40
Tropea F.G. ....	6
Trotta L. ....	31

---

### U

Ubaldi M. ....	20
Ugliano V. ....	36
Urso Maria Chiara ....	12

---

### V

Vancheri C. ....	23
Varrecchia A. ....	2
Vatrella A. ....	6
Verri S. ....	24
Vicario A. ....	17
Villa A. ....	25
Vitale G. ....	37
Viterale G. ....	25

---

### Z

Zanatta E. ....	26
Zanini U. ....	22
Zanobini S. ....	37
Zehhaf B. ....	18
Zuccon U. ....	31