

Decreto del Commissario ad acta
(delibera del Consiglio dei Ministri del 23 aprile 2010)

N. 00106 del 21 NOV. 2011

Proposta n. 18734 del 20/09/2011

Oggetto:

Razionalizzazione terapia Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e Asma

Estensore

Responsabile del Procedimento

Il Dirigente d'Area

ORZILLI ANNA

LORELLA LOMBARDOZZI

L. LOMBARDOZZI

Il Direttore Regionale

Il Direttore del Dipartimento

G. MAGRINI

Si esprime parere favorevole

Il Sub Commissario

G. A. SPATA

Segue decreto n. del

LA PRESIDENTE
IN QUALITÀ' DI COMMISSARIO AD ACTA
(*Delibera del Consiglio dei Ministri del 23 aprile 2010*)

DECRETO n. 00106 del 21 NOV. 2011

OGGETTO: Razionalizzazione terapia Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e Asma

IL COMMISSARIO AD ACTA

VISTA la Legge costituzionale 18 ottobre 2001, n.3;

VISTO lo Statuto della Regione Lazio;

VISTA la Legge regionale 18 febbraio 2002, n.6 e successive modificazioni;

VISTO il Regolamento Regionale n. 1 del 6 settembre 2001 e s.m.i, con particolare riferimento all'art. 98;

VISTO il D.Lgs. 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni recante "Riordino della disciplina in materia sanitaria" che disciplina il sistema di finanziamento a quota capitaria da assicurare alle Regioni per garantire livelli uniformi di assistenza e introduce il sistema di finanziamento e di remunerazione a prestazione dei soggetti pubblici e privati che erogano assistenza sanitaria nonché il principio della libertà di scelta, da parte dell'assistito, delle strutture;

VISTO l'accordo sottoscritto il 28 febbraio 2007 dal Ministero della Salute, dal Ministero dell'Economia e dal Presidente della Regione Lazio per l'approvazione del Piano di rientro e di individuazione degli interventi per il perseguimento dell'equilibrio economico ai sensi dell'art. 1 comma 180 della L. 30 dicembre 2004 n. 311;

CONSIDERATO che gli interventi individuati dal Piano di rientro sopracitato sono per la Regione Lazio vincolanti ai sensi dell'articolo 1, comma 796, lettera b della legge 27 dicembre 2006 n. 296;

PRESO ATTO che con Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 23 aprile 2010, la Presidente della Regione Lazio, Renata Polverini, è stata nominata Commissario ad acta per la prosecuzione del piano di rientro del disavanzo sanitario della Regione Lazio;

PRESO ATTO che con Delibera del Consiglio dei Ministri del 03.03.2011 il dr. Giovanni Antonino Spata è stato nominato sub commissario per l'attuazione del Piano di Rientro della Regione Lazio;

LA PRESIDENTE
IN QUALITÀ' DI COMMISSARIO AD ACTA
(Delibera del Consiglio dei Ministri del 23 aprile 2010)

CONSIDERATO che l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) costituiscono un importante problema di sanità pubblica, la cui prevalenza è in aumento ovunque nel mondo.

Dai dati epidemiologici si stima che l'asma interessi attualmente il 3-5% della popolazione adulta e che la BPCO, che colpisce circa il 5% della popolazione generale, è concentrata nelle fasce di età adulta e negli individui di sesso maschile.

La BPCO rappresenta la quarta più importante causa di morte a livello mondiale maggiormente in ascesa nei soggetti con più di 65 anni di età.

Entrambe le patologie sono caratterizzate da ostruzione, iperreattività bronchiale e infiammazione cronica delle vie aeree. Tuttavia, mentre nell'asma l'ostruzione è causata da broncospasma ed infiammazione della parete bronchiale ed è, per definizione, variabile e sostanzialmente reversibile, nella BPCO si osserva un andamento cronico dei sintomi ostruttivi.

CONSIDERATO che la terapia farmacologica per entrambe le patologie prevede l'utilizzo di farmaci per via inalatoria, tra i quali i beta 2 agonisti a breve (SABA) e lunga (LABA) durata d'azione, i corticosteroidi (ICS) e gli anticolinergici a lunga durata d'azione (LAMA).

CONSIDERATO che è stato elaborato dal direttore del Dipartimento di Malattie polmonari e della U.O.C. Pneumologia e Infettivologia Respiratoria dell'Azienda Ospedaliera S.Camillo – Forlanini di Roma, su richiesta dell'Area Politica del farmaco Regione Lazio, un percorso di Appropriata prescrizione nella BPCO, Asma e Ossigenoterapia che costituisce parte integrante del presente provvedimento.

CONSIDERATO che le Linee Guida (LG) Gold per la BPCO fissano i seguenti schemi terapeutici correlati allo stadio della patologia:

- I STADIO - Broncodilatatore a breve durata d'azione al bisogno (*Salbutamolo, Ipratropio bromuro*).
- II STADIO - Broncodilatatore a breve durata d'azione al bisogno; terapia continuativa con broncodilatatore a lunga durata d'azione (*Tiotropio, Salmeterolo, Formoterolo, Indacaterolo*).
- III STADIO - Broncodilatatore a breve durata d'azione al bisogno; terapia continuativa con broncodilatatori a lunga durata d'azione associati a cortisonici inalatori (*Fluticasone, Budesonide*).
- IV STADIO - Broncodilatatore a breve durata d'azione al bisogno; terapia continuativa con broncodilatatori a lunga durata d'azione associati a cortisonici inalatori (*Fluticasone, Budesonide*); Ossigeno-terapia a lungo termine in caso di insufficienza respiratoria;

LA PRESIDENTE
IN QUALITÀ' DI COMMISSARIO AD ACTA
(Delibera del Consiglio dei Ministri del 23 aprile 2010)

CONSIDERATO che l'ossigenoterapia a lungo termine (OLT) è una terapia costosa per il SSN ed impegnativa per il paziente ed i suoi familiari e che nella quasi totalità delle ASL della Regione Lazio è stata attuata la dispensazione diretta.

L'OLT (linee guida GOLD) è indicata in tutti i pazienti BPCO in fase di stabilità clinica con PaO_2 a riposo $<55\text{mmHg}$ o con PaO_2 tra 55 e 60 mmHg a riposo e segni di ipertensione polmonare o edemi declivi o policitemia o ipossiemia notturna ($SaO_2 < 90\%$ per almeno il 30% della notte) e va rivalutata entro i 3 mesi successivi alla prima prescrizione e non oltre i 6 mesi per le successive prescrizioni nel paziente stabile, per valutare la necessità di continuare la somministrazione.

CONSIDERATO che le LG Gina per l'asma fissano i seguenti schemi terapeutici correlati allo stadio della patologia:

	Farmaci quotidiani per il controllo dell'asma	Altre opzioni (in ordine di efficacia globale)
Step 1	Nessuno	
Step 2	Glucocorticosteroidi inalatori ($< 500 \mu\text{g}$ Beclometasone dipropionato "BDP" o equivalenti), anche in singola dose giornaliera	Antileucotrieni, Cromoni
Step 3	Glucocorticosteroidi inalatori (200 – 500 μg BDP o equivalenti) più β_2 - agonisti inalatori a lunga durata d'azione	Glucocorticosteroidi inalatori (200– 500 μg BDP o equivalenti) più antileucotrieni, o Glucocorticosteroidi inalatori a dosi medio - alte ($> 1000 \mu\text{g}$ BDP o equivalenti)
Step 4	Glucocorticosteroidi inalatori (500 – 1000 μg BDP o equivalenti) più β_2 -agonisti inalatori a lunga durata d'azione	<u>Aggiungere:</u> Antileucotrieni o Teofillina a lento rilascio
Step 5	Glucocorticosteroidi inalatori ($> 1000 \mu\text{g}$ BDP o equivalenti) più β_2 -agonisti a lunga durata d'azione più uno o più dei seguenti, se necessario: - Antileucotrieni - Anti IgE (omalizumab) - Teofillina a lento rilascio - Glucocorticosteroidi orali (solo dopo aver ottimizzato tutto il resto)	Valutare possibili fattori aggravanti o che possono rendere la malattia non controllata (aderenza al trattamento, fattori psico-sociali, esposizione ad allergeni, RGE, rinosinusite, sensibilità ad acido acetil-salicilico, etc.)

CONSIDERATO che tutte le linee guida internazionali pubblicate negli ultimi 5 anni concordano nell'indicare nella spirometria il gold standard per la rilevazione dei deficit funzionali ventilatori e per indirizzare il comportamento diagnostico e terapeutico del medico;

LA PRESIDENTE
IN QUALITÀ' DI COMMISSARIO AD ACTA
(Delibera del Consiglio dei Ministri del 23 aprile 2010)

CONSIDERATO che le numerose evidenze cliniche hanno inoltre confermato che, se la BPCO è diagnosticata precocemente, è possibile rallentare la progressione della malattia, migliorare la qualità di vita del paziente, ridurre potenzialmente la prematura morbilità e mortalità.

VISTI i costi-terapia sostenuti dal SSR per i singoli farmaci, le indicazioni previste dalle schede tecniche e gli schemi terapeutici secondo le linee guida succitate, espressi nelle tabelle sottostanti:

TABELLA 1 : Farmaci in associazione fissa

ICS/LABA	Indicazione terapeutica	Dose confezione	Prezzo al pubblico	Il. dosi/ conf.	Costo dose	Posologia Die		Costo 28 gg		Costo anno	
						minimo	massimo	minimo	massimo	minimo	massimo
Beclometasone/ Formoterolo	Asma step 3 e 4	100/6 µg sol. pressurizzata	€ 54,09	120	€ 0,45	2	4	€ 25,24	€ 50,48	€ 329,05	€ 658,10
Fluticasone/ Salmeterolo	Asma step 3 e 4 & BPCO stadio III e IV	500/50 µg polvere inalatoria	€ 75,59	60	€ 1,26	2	2	€ 70,55	€ 70,55	€ 819,68	€ 819,68
		250/50 µg polvere inalatoria	€ 57,75	60	€ 0,96	2	2	€ 53,90	€ 53,90	€ 702,83	€ 702,83
	Asma step 3 e 4	100/50 µg polvere inalatoria	€ 41,22	60	€ 0,69	2	2	€ 38,47	€ 38,47	€ 501,51	€ 501,51
		250/25 µg sosp. pressurizzata	€ 77,93	120	€ 0,65	4	4	€ 72,73	€ 72,73	€ 948,15	€ 948,15
		125/25 µg sosp. pressurizzata	€ 57,75	120	€ 0,48	4	4	€ 53,90	€ 53,90	€ 702,83	€ 702,83
50/25 µg sosp. pressurizzata	€ 41,22	120	€ 0,34	4	4	€ 38,47	€ 38,47	€ 501,51	€ 501,51		
Budesonide/ Formoterolo	BPCO stadio III e IV	320/8 µg polvere inalatoria	€ 65,70	60	€ 1,10	2	2	€ 61,32	€ 61,32	€ 799,35	€ 799,35
		160/4,5 µg polvere inalatoria	€ 65,70	120	€ 0,55	4	4	€ 61,32	€ 61,32	€ 799,35	€ 799,35
	Asma step 3 e 4	320/8 µg polvere inalatoria ***	€ 65,70	60	€ 1,10	2	4	€ 61,32	€ 122,64	€ 799,35	€ 1.598,70
		160/4,5 µg polvere inalatoria ***	€ 65,70	120	€ 0,55	2	8	€ 30,66	€ 122,64	€ 399,68	€ 1.598,70
80/4,5 µg polvere inalatoria ***	€ 52,02	120	€ 0,43	2	8	€ 24,28	€ 97,10	€ 316,46	€ 1.265,82		
ICS/SABA											
Beclometasone/ Salbutamolo	Asma step 3 e 4	0,8 mg + 1,6 mg sosp. da nebulizzare	€ 8,11	10	€ 0,81	1	2	€ 17,11	€ 34,22	€ 223,02	€ 446,03
		250/100 µg sosp. pressurizzata	€ 30,85	200	€ 0,15	4	8	€ 17,34	€ 34,68	€ 226,01	€ 452,02
Fluticosterone/ Salbutamolo	Asma step 3 e 4	0,5 mg + 0,5 mg sol. da nebulizzare	€ 9,82	20	€ 0,49	2	4	€ 27,50	€ 54,99	€ 358,43	€ 716,86
		10/25 mg sosp. pressurizzata	€ 8,35	100	€ 0,08	4	8	€ 9,36	€ 18,73	€ 122,06	€ 244,11

*** posologia giornaliera massima relativa alla terapia SMART

LA PRESIDENTE
IN QUALITÀ DI COMMISSARIO AD ACTA
(Delibera del Consiglio dei Ministri del 23 aprile 2010)

Tabella 2: β - 2 agonisti a lunga durata (LABA) e anticolinergici a lunga durata (LAMA)

LABA	Indicazione terapeutica	Dose confezione	Prezzo al pubblico	Il. dosi/ conf.	Costo dose	Posologia Die		Costo anno	
						minimo	massimo	minimo	massimo
Formoterolo	BPCO grado II e III	12 μ g polvere inalatoria	€ 19,41	60	€ 0,32	€ 2,00	€ 4,00	€ 238,16	€ 472,31
		12 μ g sol. pressurizzata	€ 52,26	100	€ 0,52	€ 2,00	€ 4,00	€ 381,50	€ 763,00
Salmeterolo	BPCO grado II e III	50 μ g polvere inalatoria	€ 33,43	60	€ 0,56	€ 2,00	€ 2,00	€ 406,73	€ 406,73
		25 μ g sosp. pressurizzata	€ 32,70	120	€ 0,27	€ 4,00	€ 4,00	€ 397,85	€ 397,85
Indacaterolo	BPCO grado II e III	300 μ g polvere inalatoria	€ 35,75	30	€ 1,19	€ 1,00	€ 1,00	€ 434,96	€ 434,96
		150 μ g polvere inalatoria	€ 35,75	30	€ 1,19	€ 1,00	€ 1,00	€ 434,96	€ 434,96
LAMA									
Tiotropio Bromuro	BPCO grado II e III	18 μ g polvere inalatoria	€ 50,80	30	€ 1,69	€ 1,00	€ 1,00	€ 618,07	€ 618,07
Tiotropio Bromuro	BPCO grado II e III	2,5 mcg sol.1 inalatore + cart.	€ 50,80	60	€ 0,85	€ 2,00	€ 2,00	€ 618,07	€ 618,07

TABELLA 3: corticosteroidi inalatori (ICS)

ICS	Indicazione terapeutica	Dose confezione	Prezzo al pubblico	Il. dosi/ conf.	Costo dose	Posologia Die		Costo 28 gg		Costo anno	
						minimo	massimo	minimo	massimo	minimo	massimo
Beclometasone	Asma step 2	400 μ g polvere inalatoria	€ 34,71	100	€ 0,35	2	2	€ 19,44	€ 19,44	€ 253,38	€ 253,38
		200 μ g polvere inalatoria	€ 19,94	100	€ 0,20	3	4	€ 16,75	€ 22,33	€ 218,34	€ 291,12
		250 μ g sol. pressurizzata	€ 27,88	200	€ 0,14	4	8	€ 15,61	€ 31,23	€ 203,52	€ 407,05
		100 μ g sol. pressurizzata	€ 30,56	200	€ 0,15	1	8	€ 4,33	€ 34,66	€ 55,50	€ 452,02
		50 μ g sol. pressurizzata	€ 6,60	200	€ 0,03	6	16	€ 5,71	€ 15,23	€ 74,46	€ 198,56
		0,8mg/2ml sosp. da nebulizzare	€ 11,69	20	€ 0,58	1	2	€ 16,37	€ 32,73	€ 213,34	€ 426,69
Fluticasone	Asma step 2	500 μ g polvere inalatoria	€ 52,15	60	€ 0,87	1	2	€ 24,34	€ 48,67	€ 317,25	€ 634,49
		250 μ g polvere inalatoria	€ 29,79	60	€ 0,50	1	2	€ 13,90	€ 27,80	€ 181,22	€ 362,45
		100 μ g polvere inalatoria	€ 15,60	60	€ 0,26	1	4	€ 7,28	€ 29,12	€ 94,90	€ 379,60
		250 μ g sosp. pressurizzata	€ 53,07	120	€ 0,44	1	2	€ 12,38	€ 24,77	€ 181,42	€ 322,84
		125 μ g sosp. pressurizzata	€ 26,17	120	€ 0,22	2	4	€ 12,21	€ 24,43	€ 159,20	€ 318,40
		50 μ g sosp. pressurizzata	€ 15,57	120	€ 0,13	2	8	€ 7,27	€ 29,06	€ 94,72	€ 378,87
		500 μ g/2 ml sosp. da nebulizzare	€ 9,15	10	€ 0,92	1	2	€ 25,52	€ 51,04	€ 333,96	€ 667,95
Budesonide	Asma step 2	400 μ g polvere inalatoria	€ 12,50	80	€ 0,21	1	2	€ 5,53	€ 11,07	€ 78,04	€ 152,08
		200 μ g polvere inalatoria	€ 12,50	120	€ 0,10	2	4	€ 5,53	€ 11,07	€ 78,04	€ 152,08
		200 μ g sol. pressurizzata	€ 27,53	200	€ 0,14	2	8	€ 7,71	€ 30,83	€ 100,48	€ 401,94
		1mg/2 ml sosp. da nebulizzare	€ 24,95	20	€ 1,25	1	2	€ 34,33	€ 68,66	€ 455,34	€ 910,68
		0,5mg/2ml sosp. da nebulizzare	€ 16,65	20	€ 0,83	1	2	€ 23,31	€ 46,62	€ 303,86	€ 607,73
Mometasone	Asma step 2	200 mcg polvere inalatoria	€ 29,79	60	€ 0,50	1	2	€ 13,90	€ 27,80	€ 181,22	€ 362,45
		400 mcg polvere inalatoria	€ 29,79	30	€ 0,99	1	1	€ 27,80	€ 27,80	€ 362,45	€ 362,45
Ciclesonide	Asma step 2	160 mcg polvere inalatoria	€ 35,65	60	€ 0,59	1	1	€ 16,54	€ 16,54	€ 216,87	€ 216,87
		80 mcg polvere inalatoria	€ 30,95	60	€ 0,52	1	2	€ 14,44	€ 28,89	€ 188,28	€ 376,56
Flunisolide	Asma- Bronchite asmetiforme	0,1% sol. da nebulizzare	€ 19,85	30	€ 0,65	2	2	€ 36,40	€ 36,40	€ 474,50	€ 474,50
		1mg/1ml sol. da nebulizzare	€ 26,17	15	€ 1,74	1	1	€ 46,55	€ 46,55	€ 636,90	€ 636,90

CONSIDERATO che a livello Italia i farmaci del sistema respiratorio occupano il 5° posto per spesa territoriale e che la variabilità prescrittiva a livello regionale è molto

LA PRESIDENTE
IN QUALITÀ' DI COMMISSARIO AD ACTA
(Delibera del Consiglio dei Ministri del 23 aprile 2010)

ampia, sia in termini di consumi che di spesa, con un trend uniforme di crescita (Rapporto Osmed 2010);

CONSIDERATO che i farmaci utilizzati nella terapia cronica della BPCO e dell'asma nella Regione Lazio hanno prodotto una spesa lorda territoriale pro capite su popolazione pesata di € 21,1 verso una spesa media Italia di € 18,1 (Rapporto Osmed 2010);

CONSIDERATO che nella Regione Lazio la prescrizione dei farmaci utilizzati nel trattamento delle patologie respiratorie croniche nel 2010 ha determinato una spesa di € 108.000.000,00 (Dati Cosisan);

CONSIDERATO che il confronto tra i primi 5 mesi 2011 verso analogo periodo 2010 ha prodotto la situazione sottostante:

		PERIODO: GENNAIO → MAGGIO								
		numero confezioni		spesa lorda		DDD (*) per 1000 ass. pesati/die		% DDD (*) equivalenti		costo medio DDD
		2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2011
R03AC	FORMOTEROLO	39.837	35.882	€ 1.662.810	€ 1.511.382	2,09	1,88	21,2%	20,3%	€ 0,97
	INDACATEROLO		17.636		€ 630.487		0,16		0,0%	NC
	SALMETEROLO	13.927	11.882	€ 458.379	€ 391.147	0,51	0,43	0,0%	0,0%	€ 1,10
	FENOTEROLO	4.393	3.955	€ 23.524	€ 21.198	0,18	0,16	0,0%	0,0%	€ 0,16
R03AK	SALMETEROLO ED ALTRI FARM.	198.163	195.878	€ 13.432.130	€ 13.317.821	7,26	7,10	0,0%	0,0%	€ 2,27
	FORMOTEROLO ED ALTRI FARM.	114.660	123.875	€ 6.675.579	€ 7.306.592	4,03	4,30	0,0%	0,0%	€ 2,05
	SALBUTAMOLO ED ALTRI FARM.	85.680	88.154	€ 1.058.713	€ 1.091.910	2,35	2,38	44,6%	41,7%	€ 0,56
	FENOTEROLO ED ALTRI FARM.	2.505	2.362	€ 31.898	€ 29.661	0,09	0,09	0,0%	0,0%	€ 0,41
R03BA	BECLOMETASONE	403.932	436.014	€ 4.986.668	€ 5.315.881	10,16	10,81	3,9%	3,4%	€ 0,59
	FLUNISOLIDE	95.049	108.273	€ 2.152.661	€ 2.286.667	3,10	3,03	68,2%	75,5%	€ 0,92
	BUDESONIDE	95.517	89.287	€ 2.086.083	€ 2.032.787	2,81	2,81	72,3%	53,1%	€ 0,91
	FLUTICASONE	54.405	52.834	€ 1.354.915	€ 1.293.956	1,48	1,49	0,0%	9,1%	€ 1,07
R03BB	TIOTROPIO BROMURO	139.969	153.489	€ 7.110.374	€ 7.797.256	5,13	5,49	0,0%	0,0%	€ 1,72
R03DA	TEOFILLINA	52.100	45.201	€ 182.448	€ 141.890	0,99	0,86	0,0%	0,0%	€ 0,20
	BAMIFILLINA	23.884	21.376	€ 117.748	€ 105.384	0,44	0,39	0,0%	0,0%	€ 0,33
	DOXOFILLINA	17.979	19.239	€ 73.877	€ 92.027	0,11	0,11	0,0%	0,0%	€ 1,00
	AMINOFILLINA	126	109	€ 451	€ 429	0,00	0,00	0,0%	0,0%	€ 0,54
R03DC	MONTELUKAST	105.394	112.076	€ 4.704.476	€ 5.002.597	3,08	3,24	0,0%	0,0%	€ 1,87
	ZAFIRLUKAST	3.044	2.623	€ 63.346	€ 54.585	0,05	0,04	0,0%	0,0%	€ 1,49
R03DX	FENSPIRIDE		1		€ 9		0,00		0,0%	NC
TOTALE				€ 46.136.077	€ 48.453.665					

FONTE: Sistema TS - Spesa Farmaceutica - SSN - Prontuario - Dati dichiarati - Aggiornamento mensile dati: al 21/06/11 (il 14/07/11) NC = non classificabile;

LA PRESIDENTE
IN QUALITÀ' DI COMMISSARIO AD ACTA
(Delibera del Consiglio dei Ministri del 23 aprile 2010)

RITENUTA necessaria la verifica dell'aderenza prescrittiva a quanto individuato nei paragrafi precedenti e nel protocollo allegato che costituisce parte integrante del decreto;

RITENUTO opportuno perseguire i seguenti obiettivi:

1. promozione di interventi di natura preventiva;
2. incremento del numero di diagnosi precoci corrette e stadiazione di Bronco Pneumopatia Cronico Ostruttiva e Asma
3. trattamento del paziente affetto da B.P.C.O. e Asma in modo conforme allo stadio di gravità
4. trattamento precoce delle riacutizzazioni
5. utilizzo razionale dei farmaci nella fase acuta dell'Asma, nella fase cronica e nelle riacutizzazioni della BPCO
6. utilizzo razionale dell'ossigenoterapia a lungo termine (OLT)

RITENUTO opportuno adottare una modalità di verifica e condivisione con le strutture operanti sul territorio attivando un progetto sperimentale che coinvolga 4 ASL rappresentative delle realtà cittadine e provinciali della Regione Lazio;

RITENUTO indispensabile coinvolgere in tale progettualità i medici prescrittori;

RITENUTO opportuno indirizzare, ove possibile, la prescrizione medica verso i farmaci a brevetto scaduto o branded che rappresentino la scelta più vantaggiosa in termini di rapporto costo-efficacia, nella consapevolezza che il farmaco innovativo riveste comunque un ruolo fondamentale ed insostituibile per la cura del paziente;

RICONOSCIUTO che lo sviluppo della ricerca e dell'innovazione farmaceutica è comunque un valore imprescindibile per il paziente stesso;

DATO ATTO che il presente atto, per la sua natura, non è soggetto alla procedura di concertazione con le parti sociali;

DECRETA

Per quanto esposto in narrativa e che si intende integralmente riportato:

- di ratificare il documento "Percorso terapeutico nella gestione della BPCO e Asma e norme per la prescrizione dell'ossigenoterapia a lungo termine" e successivi aggiornamenti;

LA PRESIDENTE
IN QUALITÀ' DI COMMISSARIO AD ACTA
(Delibera del Consiglio dei Ministri del 23 aprile 2010)

- di avviare un progetto sperimentale che coinvolga 4 ASL rappresentative delle realtà cittadine e provinciali della Regione Lazio ai fini della verifica e condivisione del Decreto;

- che tutti i medici dovranno prescrivere secondo le indicazioni autorizzate in scheda tecnica utilizzando, laddove possibile, i farmaci a brevetto scaduto o quelli con il miglior rapporto costo-beneficio;

- che i Direttori Generali delle Aziende Sanitarie, delle Aziende Ospedaliere, dei Policlinici Universitari e degli IRCSS dovranno adottare i provvedimenti necessari alla completa diffusione del presente decreto in tutte le strutture di competenza, per il raggiungimento dei seguenti obiettivi fissati dal presente decreto:

1. promozione di interventi di natura preventiva;
2. incremento del numero di diagnosi precoci corrette e stadiazione di Bronco Pneumopatia Cronico Ostruttiva e Asma
3. trattamento del paziente affetto da B.P.C.O. e Asma in modo conforme allo stadio di gravità
4. trattamento precoce delle riacutizzazioni.
5. utilizzo razionale dei farmaci nella fase acuta dell'Asma, nella fase cronica e nelle riacutizzazioni della BPCO;
6. utilizzo razionale dell'ossigenoterapia a lungo termine (OLT)

- che i Direttori Generali delle Aziende Sanitarie, delle Aziende Ospedaliere, dei Policlinici Universitari e degli IRCSS dovranno adottare i provvedimenti necessari alla stretta osservanza del presente decreto, attivando iniziative tese a monitorare le prescrizioni e l'andamento della spesa relativa ai farmaci per il trattamento della BPCO e dell'Asma ponendosi come obiettivo il progressivo allineamento alla media nazionale, stimata sui valori 2010 descritta in premessa;

- che i Direttori Generali delle ASL, attraverso i responsabili di Distretto e dei Servizi farmaceutici aziendali, sono incaricati di:

- vigilare sul controllo dell'appropriatezza prescrittiva di tali medicinali;
- effettuare costantemente la verifica dell'ottemperanza di quanto sancito, relazionando trimestralmente tramite le CAPD aziendali alla Commissione Regionale Appropriatezza prescrittiva istituita con determina D3290 del 14 ottobre 2009;
- monitorare attraverso i servizi farmaceutici aziendali e le CAPD i consumi dei farmaci oggetto del presente decreto e dell'ossigeno terapia a lungo termine

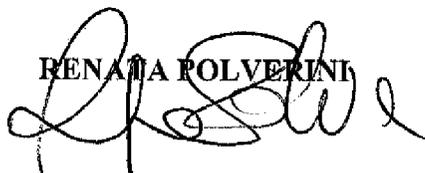
LA PRESIDENTE
IN QUALITÀ' DI COMMISSARIO AD ACTA
(Delibera del Consiglio dei Ministri del 23 aprile 2010)

collaborando con i medici prescrittori per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva;

- i Direttori Generali in caso di inosservanza, opportunamente documentata dalle CAPD, di quanto disposto nel presente decreto dovranno applicare quanto dettato dall'articolo 1 comma 4 della L. 425 , 8 agosto 1996 e quanto previsto dai vigenti accordi convenzionali e contrattuali nazionali e regionali per i MMG, PLS e specialisti convenzionati e dipendenti del S.S.N;
- di dare mandato alla Direzione Regionale Programmazione Sanitaria di provvedere con proprio provvedimento ad eventuali modifiche ed integrazioni del presente decreto, nonché, ove necessario, ad individuare le modalità applicative.

- di pubblicare il presente decreto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio, nonché di renderla nota sul sito web della Regione Lazio all'indirizzo www.regione.lazio.it nel link dedicato alla sanità tra le "Ultime notizie".

RENATA POLVERINI



Allegato

Regione Lazio

Percorso terapeutico nella gestione della BPCO e Asma e norme per la prescrizione dell'ossigenoterapia a lungo termine

GIOVANNI PUGLISI

ALFREDO SEBASTIANI

SINTESI TRATTAMENTO TERAPEUTICO DELLA BPCO (COPD)

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia respiratoria cronica prevenibile e trattabile, associata a significativi effetti extrapolmonari che possono contribuire alla sua gravità nei singoli pazienti; la sua componente polmonare è caratterizzata da una limitazione al flusso aereo che non è completamente reversibile; la limitazione al flusso è generalmente progressiva ed associata ad una risposta infiammatoria polmonare anomala a particelle nocive e gas (*Rabe K et Al. GOLD 2007. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:532-555*). E' una malattia sottodiagnosticata e la sua dimensione sul piano clinico e sociale è sottostimata. Prevalenza, morbilità e mortalità variano in modo significativo nei vari Paesi; dove sono disponibili dati, la BPCO rappresenta in entrambi i sessi un importante problema di salute pubblica. La dimensione globale della BPCO crescerà enormemente oltre ogni logica previsione quando si manifesteranno le conseguenze dell'abitudine al fumo di tabacco nei Paesi in via di sviluppo. I costi sono elevati ed aumenteranno proporzionalmente all'invecchiamento della popolazione, all'incremento della prevalenza della BPCO ed al costo degli interventi medici e di salute pubblica già esistenti.

Obiettivi per un trattamento efficace della BPCO:

1. Migliorare le alterazioni funzionali (*ostruzione, iperinflazione polmonare, lavoro respiratorio, scambi gassosi*)
2. Curare i sintomi
3. Aumentare la tolleranza allo sforzo
4. Prevenire le riacutizzazioni
5. Migliorare lo stato di salute
6. Prevenire la progressione della malattia
7. Prevenire e trattare le complicanze
8. Aumentare la sopravvivenza

La **spirometria** rappresenta il Gold standard per la rilevazione dei deficit funzionali ventilatori e indirizza il comportamento diagnostico e terapeutico del medico in tali deficit. Numerose evidenze cliniche hanno confermato che se la BPCO è diagnosticata precocemente, è possibile rallentare la progressione della malattia, migliorare la qualità di

vita del paziente, ridurre potenzialmente la prematura morbilità e mortalità. La spirometria è un esame funzionale fondamentale ed irrinunciabile per il paziente affetto da patologia respiratoria non infettiva e riveste la stessa importanza che ha l'elettrocardiogramma per il cardiopatico.

I risultati di un successo terapeutico dipendono da:

- scelta dei farmaci
- ordine in cui questi vengono scelti
- impiego corretto da parte del paziente
- informazione del medico sui modi di assunzione
- monitoraggio del paziente

Presidi farmaceutici nella BPCO: Broncodilatatori, Corticosteroidi inalatori, Teofillinici, Mucolitici, Immunostimolanti (lisati batterici), Antiossidanti, Antibiotici, Vaccino antinfluenzale e antipneumococcico.

FASE STABILE

Terapia farmacologica e non farmacologica (Riabilitazione, OLT, NIV)

FARMACOLOGICA

Misure terapeutiche di carattere preventivo (vaccinazione antinfluenzale, vaccinazione antipneumococcica). *La vaccinazione antinfluenzale riduce del 50% la comparsa di patologie gravi e la mortalità*

Somministrazione di farmaci (broncodilatatori, cortisonici inalatori). *I broncodilatatori hanno un ruolo centrale nel trattamento della BPCO in quanto riducono i sintomi respiratori, aumentano la tolleranza allo sforzo, riducono le riacutizzazioni e migliorano la qualità di vita, ma non rallentano la progressione della malattia né riducono la mortalità. I farmaci broncodilatatori a breve durata d'azione sono i farmaci più efficaci per la riduzione al bisogno dei sintomi respiratori. I broncodilatatori a lunga durata d'azione sono i farmaci più efficaci nel trattamento regolare per controllare o migliorare i sintomi e lo stato di salute. I beta2-agonisti salmeterolo e formoterolo (LABA) e gli anticolinergici, tiotropio, a lunga durata d'azione sono i broncodilatatori inalatori di prima scelta per il trattamento regolare. Indacaterolo è il primo LABA a durata d'azione di 24 ore approvato dall'Agenzia Regolatoria Europea (EMA) nel dicembre 2009, con l'indicazione per la terapia broncodilatatrice di mantenimento nell'ostruzione del flusso aereo in pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva. La somministrazione di corticosteroidi inalatori, negli stadi di malattia in cui è prevista, migliora sintomi, funzione respiratoria, qualità della vita e riacutizzazioni, ma non riduce la evoluzione della malattia né la mortalità. Nella BPCO non è*



raccomandata la somministrazione dei soli corticosteroidi. L'impiego in combinazione di Beta2 - agonisti e cortisonici inalatori, negli stadi di malattia in cui tale associazione è indicata, mostra una migliore efficacia rispetto ai singoli componenti su diversi parametri clinico-funzionali della BPCO. Vari studi hanno evidenziato un vantaggio dell'uso delle combinazioni fisse vs i singoli farmaci o il placebo in termini di riduzione delle riacutizzazioni, miglioramento della funzione respiratoria e della qualità di vita.

Note sulla teofillina. La teofillina può essere aggiunta ai farmaci broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione quando questi non risultino adeguatamente efficaci. Tuttavia, in considerazione dei possibili effetti collaterali e della necessità di monitoraggio dei livelli plasmatici, il suo uso deve essere valutato nel singolo paziente in base al rapporto rischio/beneficio. L'aggiunta o l'uso della teofillina dipende dalla risposta individuale in termini di miglioramento sintomatologico, dagli effetti collaterali e dal rischio cardiovascolare

Prima di iniziare un trattamento idoneo, è necessario conoscere il profilo funzionale respiratorio del paziente attraverso l'esame spirometrico, in particolare valutando il FEV₁ (o VEMS), che, nonostante non si correli costantemente con la clinica e renda necessario un nuovo sistema di classificazione della patologia che riesca a differenziare l'eterogenea popolazione di pazienti affetti da BPCO, rimane di fatto "il principale parametro" utilizzato per diagnosticare, classificare e studiare in trials controllati la BPCO.

Schema terapeutico semplificato per la BPCO in base allo stadio (profilo funzionale respiratorio) secondo le linee guida GOLD Italia 2010 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease):

I STADIO: Lieve VEMS/CVF $\leq 0,7$ **VEMS $\geq 80\%$ del predetto:**
 - **Broncodilatatore a breve durata d'azione al bisogno (Salbutamolo, Ipratropio bromuro).**

II STADIO: Moderato VEMS/CVF $\leq 0,7$ **50% \leq VEMS $< 80\%$ del predetto:**
 - **Broncodilatatore a breve durata d'azione al bisogno;**
 - **Broncodilatatore a lunga durata d'azione (Tiotropio, Salmeterolo, Formoterolo, Indacaterolo).**

Nonostante l'uso contemporaneo di farmaci broncodilatatori, dotati di meccanismi diversi, può migliorare l'efficacia terapeutica (Cazzola M et al. Bronchodilator response to formoterol after regular tiotropium or tiotropium after regular formoterol in COPD patients. Respir Med

2005 May; 99(5):524-8. JA van Noord et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006 Mar;129(3):509-17), **studi prospettici adeguatamente potenziati in numerosità e durata sono necessari prima di poter emettere raccomandazioni basate sull'evidenza per la terapia farmacologica con più broncodilatatori a lunga durata d'azione e diverso meccanismo d'azione.**

E' consentito l'impiego di **Salmeterolo**+cortisonico inalatorio **Fluticasone** con **VEMS<60%** (vedi nota sottoriportata al III STADIO).

III STADIO: Grave VEMS/CVF \leq 0,7 30% \leq VEMS<50% del predetto:

- **Broncodilatatore a breve durata d'azione al bisogno;**
- **Broncodilatatori a lunga durata d'azione associati a cortisonici inalatori (Fluticasone, Budesonide).** Le due classi di farmaci possono essere impiegate separatamente o in associazione precostituita. L'uso delle combinazioni precostituite Salmeterolo/Fluticasone Formoterolo/Budesonide, migliora l'aderenza al trattamento.

Non esistono studi clinici sulla combinazione di tiotropio associato con corticosteroidi inalatori, e quindi questa terapia combinata non è supportata dall'evidenza di studi appropriatamente disegnati. Allo stesso modo, ulteriori studi clinici randomizzati adeguatamente potenziati in termini di obiettivi clinici, numerosità e durata sono necessari prima di poter raccomandare la triplice terapia farmacologica tiotropio, beta2-agonisti a lunga durata d'azione e corticosteroidi inalatori sulla base di evidenza scientifica (Aaron SD et al, *Ann Intern Med.* 2007; Welte T et al, *Am J Respir Crit Care Med* 2009)

Da evidenziare che le autorità regolatorie Europea (EMEA) e Italiana (AIFA) hanno approvato l'uso della combinazione Salmeterolo/Fluticasone in pazienti sintomatici con VEMS pre-broncodilatatore <60%. In uno studio prospettico randomizzato e controllato (Carvey PMA et al. *NEJM* 2007;356:775) condotto su ampia casistica, l'associazione **salmeterolo/fluticasone** ha ridotto la mortalità del 17%, riduzione al limiti della significatività statistica. Nello stesso studio la combinazione sopra citata è risultata superiore ai singoli componenti ed al placebo nel migliorare importanti parametri clinici (stato di salute, frequenza delle riacutizzazioni, uso di steroidi orali) in pazienti in stadio moderato-grave con **VEMS pre-broncodilatatore < 60%** e senza storia di frequenti riacutizzazioni. I

risultati supportano l'uso di questa terapia in pazienti di gravità minore rispetto a quelli indicati dalle linee guida precedenti, e la raccomandazione è stata recepita ed approvata EMEA ed AIFA. Un altro messaggio importante dello studio TORCH è che la monoterapia con corticosteroidi, come è sopra riportato, non va usata in pazienti con BPCO.

Farmaco di prossimo impiego: Roflumilast, inibitore della fosfodiesterasi 4 approvato dall'Agenzia Regolatoria Europea (EMA) nell'Aprile 2010. E' un antinfiammatorio specifico per pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva di grado severo associata a bronchite cronica. Primo di una nuova classe di farmaci, il Roflumilast, in compresse da assumere in monosomministrazione giornaliera, migliora la funzionalità polmonare e riduce le riacutizzazioni della malattia. Il suo posizionamento concerne la terapia di mantenimento della BPCO (con **VEMS<50% dopo broncodilatazione**) associata a bronchite cronica nei pazienti adulti con storia di frequenti riacutizzazioni, **in aggiunta al trattamento con broncodilatatori.**

Quattro studi di fase III sulla somministrazione di roflumilast nel trattamento sintomatico della BPCO hanno evidenziato risultati incoraggianti. In due studi pilota placebo-controllati della durata di 12 mesi, condotti su oltre 3.000 pazienti affetti da BPCO, l'impiego di roflumilast ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi su entrambi gli obiettivi primari degli studi: le riacutizzazioni di grado moderato o severo e il VEMS pre-broncodilatazione. L'effetto di roflumilast è risultato indipendente dalla contemporanea assunzione di farmaci B2-agonisti a lunga durata d'azione. Inoltre, la somministrazione di roflumilast in aggiunta al salmeterolo o al tiotropio ha dimostrato - in due studi di supporto della durata di sei mesi - un miglioramento statisticamente significativo della funzionalità polmonare rispetto al placebo. (Calverley PMA, et al. Roflumilast treatment in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease. The Lancet 2009: 374, 685-94. Hatzelmann A, et al. The preclinical pharmacology of roflumilast - a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease, Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2010 Aug;23(4):235-56).

IV STADIO: Molto Grave VEMS/CVF \leq 0,7 VEMS<30% del predetto o VEMS<50% del predetto più insufficienza respiratoria cronica:

- **Broncodilatatore a breve durata d'azione al bisogno;**
- **Broncodilatatore a lunga durata d'azione più cortisonici inalatori;**
- **Ossigeno-terapia a lungo termine in caso di insufficienza respiratoria.**

FASE DI ACUZIE

Le infezioni respiratorie intervengono frequentemente nell'evoluzione delle sindromi ostruttive in quanto ne rappresentano la principale causa di riacutizzazione. Definizione di riacutizzazione: persistente peggioramento delle condizioni cliniche di un paziente affetto da BPCO, rispetto ad una situazione di precedente stabilità e comunque oltre le normali variazioni quotidiane, che comporti la necessità di cambiare la terapia abituale (Rodriguez-Roisin R. Towards a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398-401S). Il paziente affetto da BPCO presenta periodiche riacutizzazioni, in media da 1 a 4 all'anno, durante le quali si assiste ad un peggioramento sintomatologico e funzionale a volte molto importante, tale in alcuni casi da costringere il paziente al ricovero ospedaliero. Le riacutizzazioni nel paziente con BPCO sono dunque eventi rilevanti nella storia naturale della malattia: favoriscono il declino della funzionalità respiratoria del paziente, ne peggiorano la qualità della vita rappresentando un'importante causa di mortalità e incrementano visite ed ospedalizzazioni dilatando contestualmente la spesa sanitaria (Seemungal TAR et al: *AJRCCM* 2000;161:1608-1613. Donaldson GC et al: *Thorax* 2002;55:847-852. Sullivan SD et al: *Chest* 2000;117(S):5-9. Casaburi R et al: *Eur Respir J*: 2002;19:205-206).

*Per quanto riguarda la diagnosi, non esiste alcun parametro biologico, funzionale o morfologico che possa assumere il carattere di "gold standard" nella riacutizzazione di BPCO (Celli B.R., MacNee W. and Committee Members (ATS-ERS): Eur. Respir. J 2004; 23: 932-946): l'elevata temperatura corporea non è un parametro predittivo di riacutizzazione grave (pazienti ospedalizzati per grave riacutizzazione non hanno spesso temperatura febbrile); l'esame batteriologico e colturale hanno un ruolo limitato (nei pazienti con frequenti riacutizzazioni è costante l'escreato purulento per la presenza di ceppi resistenti); la radiografia del torace aiuta scarsamente nella diagnosi di riacutizzazione in quanto sostanzialmente non differisce dalla fase stabile; infine, la misurazione del VEMS non serve in corso di riacutizzazione in quanto è gold standard predittivo di gravità in fase stabile (Can Respir J 2003 ;10 (suppl.B) :3B -32B). Si ricorre pertanto al quadro clinico: in particolare, assumono notevole valore quali segni di una riacutizzazione l'incremento della dispnea, l'aumento di volume dell'escreato, la purulenza dell'escreato (sintomi maggiori), il respiro sibilante, la tosse, la faringodinia, la congestione nasale (sintomi minori). Diagnosi: presenza di 2 sintomi maggiori oppure presenza di un sintomo maggiore + un sintomo minore (Seemungal TAR et al: *AJRCCM* 2000; 161: 1608-1613. Wilkinson TMA et al: *AJRCCM* 2003; 167: 1090-1095. Donaldson GC et al: *Eur Respir J* 2003; 22: 932-936).*

Principalmente sono implicati l'Haemophilus I., lo Streptococcus p., la Moraxella catarrhalis, lo Staphylococcus a., (i primi tre patogeni sono in causa in circa il 70% dei casi) lo Pseudomonas a., i Gram- opportunisti e il Mycoplasma p. (da sottolineare inoltre la "responsabilità" addebitata anche alla Chlamydia p.), virus respiratori.

TERAPIA

Un trattamento risulta efficace (e, indirettamente, giova alla riduzione della frequenza delle riacutizzazioni) se vengono soddisfatti essenzialmente tre criteri terapeutici:

- a. Scelta dell'idonea sede di trattamento (Domicilio, Reparti di emergenza e PS, Reparto di Medicina, Reparto di Pneumologia, UTIR, UTI)
- b. Rapidità di intervento. E' documentato che il tempo di guarigione è correlato alla gravità dell'episodio (insorgenza rapida dei sintomi), a fattori eziologici, al trattamento adeguato e che migliori vantaggi si possono ottenere se la cura è anche tempestiva. Questo è fondamentale sia in presenza di sintomi gravi che negli episodi lievi o moderati che insorgono in maniera graduale. I pazienti che ricevono un trattamento idoneo e tempestivo guariscono più rapidamente di altri che ricevono una terapia inadeguata e tardiva. L'intervento terapeutico precoce limita la gravità dell'episodio acuto, riduce il rischio di ospedalizzazione, migliora la qualità di vita e rallenta la progressione della malattia
- c. **Eradicazione batterica**. Prassi ordinaria è prescrivere una terapia antibiotica e nella maggior parte dei casi la terapia antibiotica viene utilizzata su base empirica in quanto: l'urgenza del quadro clinico impone una terapia antibatterica prima dell'esame dell'espettorato, il paziente non riesce ad espettorare, l'espettorato prodotto è spesso inefficace, il paziente non intende sottoporsi a manovre invasive. Gli effetti dell'antibioticoterapia nel trattamento della BPCO riacutizzata mirano alla riduzione nella durata dei sintomi, alla prevenzione di polmonite secondaria, al prolungamento dell'intervallo di tempo tra gli episodi di riacutizzazione. *L'eradicazione si associa alla prevenzione dello sviluppo di ceppi resistenti, ad una maggiore riduzione della flogosi e ad una minore infiammazione in fase stabile (calo dei mediatori flogogeni dopo terapia antibiotica). In caso di eradicazione batterica i livelli delle citochine sono risultate significativamente inferiori rispetto sia ai livelli della fase basale, cioè precedente alla terapia antibiotica, che ai livelli presenti nei pazienti con mancata eradicazione (White AJ ,Gompertz S et al. Thorax 2003 ; 58: 680-685).*

Si rileva importante anche nella fase di riacutizzazione infettiva conoscere il profilo funzionale respiratorio del paziente, in particolare, attraverso una valutazione del dato VEMS, rilevato accortamente nella fase stabile della malattia. La terapia antibiotica, infatti, quando non è possibile quella mirata, si basa sostanzialmente sulla correlazione esistente tra livelli di deterioramento della funzione respiratoria (valutato attraverso il VEMS) e corrispondente implicazione di gruppi di determinati batteri isolati in corso di riacutizzazione, secondo il seguente schema sintetico di antibioticoterapia empirica:

<p>Riacutizzazione semplice</p>	<p>< 4 episodi/anno</p> <p>Non fattori di comorbidità</p> <p>VEMS > 50%</p>	<p>Macrolidi</p> <p><i>(Es. Azitromicina)</i></p> <p>Cefalosporine</p> <p><i>(Es. Cefditoren, Cefpodoxime)</i></p> <p>Tetracicline</p> <p><i>(Doxiciclina)</i></p>
<p>Riacutizzazione complicata</p>	<p>> 65 anni di età</p> <p>o > 4 episodi/anno</p> <p>o fattori di comorbidità</p> <p>o VEMS < 50% > 35%</p>	<p>Penicilline protette (es. Amoxicillina/clavulanato)</p> <p>Fluorochinoloni con azione sullo Pneumococco</p>
<p>Riacutizzazione complicata a rischio di <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<p>Infezione bronchiale cronica</p> <p>necessità di cronica terapia cortisonica</p> <p>frequente ricorso ad antibiotici</p> <p>(> 4/anno)</p> <p>o VEMS < 35%</p>	<p>Ciprofloxacina</p>

Il ricorso alle pur valide linee guida terapeutiche non sempre è destinato al successo. I pazienti funzionalmente più compromessi spesso necessitano di antibioticoterapia "personalizzata", in particolar modo quando il parenchima polmonare è particolarmente compromesso come negli stadi bronchiectasici avanzati (spesso misconosciuti nei pazienti con BPCO di antica data). *Giova tuttavia ribadire che è stato comunque accertato che un trattamento corretto che riesca a coincidere con una augurabile eradicazione dei germi "incriminati" consente una dilatazione più ampia delle fasi di quiescenza del processo infiammatorio-infettivo rispetto ad un trattamento non idoneo in cui più corto è il tempo fra una riacutizzazione e la successiva (Miravittles. Eur Respir J 2002; 20 (Suppl 36): 9s-19s).*

Se un adeguato intervento della fase di esacerbazione della BPCO è certamente auspicabile, più estensivamente l'appropriatezza di tutto il processo clinico-terapeutico, in tale patologia, è di per sè aspetto favorevole alla prevenzione delle riacutizzazioni. In buona sostanza ciascuna fase della gestione della malattia, che riveste, come è noto, una enorme importanza in termini epidemiologici, clinici e socio-economici, concorre infatti al contenimento delle recidive e contestualmente della morbosità e mortalità: - Controllo dei fattori di rischio: prevenzione e cessazione dell'abitudine al fumo, sorveglianza dell'esposizione professionale; - Diagnosi precoce della malattia; - Gestione della BPCO stabilizzata: terapia farmacologica e non farmacologica.

L'impiego degli antibiotici nel trattamento della BPCO, anche al di fuori della fase di riacutizzazione, come presidio terapeutico "preventivo" della progressione della malattia (argomento ricorrente, dibattuto con difformi motivazioni per anni da detrattori e sostenitori della materia che non rare volte, con molta disinvoltura, si sono scambiate le parti), non trova al momento idonee giustificazioni scientifiche.

In un recente studio (Roede B.M., Bresser P., Prins J.M., Schellevis F., Verheij T.J.M., Bindels P.J.E. Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. Eur. Respir. J. 2009; 33: 282 - 288) emerge dai dati esposti che nei pazienti in trattamento con cortisonici orali durante una riacutizzazione di BPCO, l'aggiunta di antibiotici era associata a un ridotto rischio di una successiva riacutizzazione (questo fenomeno era particolarmente pronunciato per quanti soffrivano di ripetute esacerbazioni); inoltre, durante il follow-up, veniva osservato un vantaggio circa la sopravvivenza nel gruppo di pazienti trattati con cortisone e antibiotici. L'argomento offre lo spunto per ricordare che, nonostante l'impegno della comunità scientifica, il trattamento della riacutizzazione della BPCO non è ancora materia disciplinata in modo del tutto esaustivo, orientata e influenzata di volta in volta da risultati e studi scientifici spesso contrastanti. Secondo alcuni autori, ad esempio, in contrasto con il diffuso impiego di antibiotici nella pratica clinica, solamente i pazienti con gravi sintomi e/o compromessa

funzionalità respiratoria sembrano trarre beneficio dalla terapia antibiotica; secondo altri, l'uso degli antibiotici nella esacerbazione della BPCO, rispetto al placebo, consentirebbe una ripresa per un breve periodo ma con esiti a distanza non significativi.

Dal momento, pertanto, che i dati che provengono dai recenti e numerosi studi prodotti sul tema della riacutizzazione nella BPCO, tra l'altro non semplici da effettuare per una serie di elementi variabili da non sottovalutare (es. eterogeneità della popolazione presa in esame), non sono uniformi e necessitano di ulteriori approfondimenti e di condivise conferme, non vi è dubbio che la promozione di azioni individuali e collettive di carattere preventivo, l'ampliamento delle diagnosi precoci e la razionale gestione del paziente con BPCO conformemente allo stadio di gravità, si traducono favorevolmente sulla fase delle riacutizzazioni.

OSSIGENOTERAPIA NELLA BPCO

L'ossigenoterapia diventa un presidio terapeutico fondamentale quando la BPCO è in fase avanzata (IV stadio) ed il paziente diventa ipossiémico. Quando la PaO₂ a riposo scende sotto i 60 mmHg iniziano a comparire segni di cuore polmonare (edemi declivi) e la prognosi peggiora (senza ossigenoterapia la sopravvivenza a 5 anni è inferiore al 50%). Alcuni pazienti diventano ipossiémici solo durante l'esercizio fisico: in questo caso l'ossigenoterapia è indicata per migliorare la capacità di esercizio fisico e ridurre la disabilità. L'ossigeno è usato anche per ridurre il sintomo dispnea. Pertanto, nella BPCO in fase stabile l'ossigeno può essere somministrato:

- 1) per lunghi periodi (anche anni o tutta la vita) sia di giorno che di notte
(OSSIGENOTERAPIA A LUNGO TERMINE – OLT);
- 2) durante l'esercizio fisico (nell'ambito dell'OLT o solo in questa situazione);
- 3) come terapia sintomatica occasionale per ridurre la dispnea.

1) OSSIGENOTERAPIA A LUNGO TERMINE – OLT

E' indicata in tutti i pazienti BPCO in fase di stabilità clinica con **PaO2 a riposo <55mmHg** o con **PaO2 tra 55 e 60 mmHg** a riposo e segni di ipertensione polmonare o edemi declivi o policitemia o ipossiemia notturna (Sao2<90% per almeno il 30% della notte).

L'ossigenoterapia a lungo termine (OLT) (≥ 15 ore/die) nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica (PaO2 a riposo <55mmHg o tra 55 e 60 mmHg ma con segni di cuore polmonare) si è dimostrata efficace nell'aumentare la sopravvivenza (A).

- *Si suggerisce un utilizzo più vicino possibile alle 24 ore/die perché i benefici sulla sopravvivenza sono maggiormente evidenti con l'uso dell'ossigeno >20 ore/die (A).*
- *L'efficacia della OLT in pazienti con ipossiemia intermittente (notturna, da sforzo) non è provata. Non c'è nessun beneficio attualmente provato dell'OLT nei pazienti BPCO con PaO2 a riposo in veglia >60 mmHg. (A)*
- *L'ossigenoterapia a lungo termine consente di ridurre i giorni di ospedalizzazione del 43.5%, le percentuali di ricovero del 23.8% ed il numero di pazienti con almeno un'ospedalizzazione del 31.2%.*
- *I concentratori di ossigeno sono attualmente la modalità più economica di somministrare l'OLT. L'ossigeno liquido contenitori di ossigeno liquido, a causa dell'evaporazione devono essere riempiti periodicamente anche se non usati.*

2) OSSIGENOTERAPIA DURANTE L'ESERCIZIO FISICO

Tutti i pazienti che hanno indicazione a praticare ossigenoterapia a lungo termine e sono ancora in grado di avere un'attività fisica tale da uscire di casa, devono essere forniti di dispositivi che permettano di somministrare ossigeno in tale occasione (strollers).

*In alcuni pazienti selezionati e motivati, che presentino documentate desaturazioni (Sao2<88 mmHg) durante l'esercizio fisico (specie se moderato) e che ne abbiano beneficio sulla capacità di esercizio e sui sintomi, può essere considerata l'ossigenoterapia durante lo sforzo. La terapia con ossigeno **deve essere prescritta in questi casi da uno specialista** dopo un accurata valutazione dei benefici e delle corrette modalità d'uso.*

Non c'è indicazione all'ossigenoterapia in pazienti BPCO con PaO2>60 mmHg che non desaturano (Sao2<90%) durante l'esercizio fisico.

3) OSSIGENO COME TERAPIA SINTOMATICA DELLA DISPNEA.

Questo uso dell'ossigeno nei pazienti BPCO dovrebbe essere tenuto in considerazione solo per gli episodi di grave dispnea non controllati da altre terapie, in cui invece l'ossigeno mostra qualche beneficio. Per la modalità di somministrazione sono preferibili i cilindri di ossigeno gassoso. (evidenza D).

FONTI: LINEE GUIDA GOLD COPD 2010 – NICE COPD UK 2010

Background. L'OLT è una terapia costosa per il SSN ed impegnativa per il paziente ed i suoi familiari. C'è una chiara tendenza epidemiologica all'aumento dei potenziali prescrizioni di OLT, a fronte di tre grandi problemi: 1) la **frequente prescrizione inappropriata o inadeguata** (per le mutate condizioni cliniche del paziente o per un errata modalità di somministrazione dell'ossigeno) 2) la **mancanza di controlli di efficacia** (correzione effettiva dell'ipossiemia nella vita reale del paziente a domicilio) 3) la **frequente scarsa compliance** del paziente (intesa come numero di ore di ossigenoterapia effettive).

Per questo la gestione domiciliare dell'insufficienza respiratoria cronica è di fondamentale importanza per un corretto uso delle risorse sanitarie.

Un più esteso e razionale utilizzo della pulsossimetria dinamica delle 24 ore (POC), un semplice esame che consente di registrare la saturazione di ossigeno del sangue arterioso attraverso un trasduttore digitale applicato al paziente ambulatorialmente o a domicilio) potrebbe essere molto utile per monitorare l'OLT.

STATEMENTS APPROVATI ALLA 2^A CONSENSUS CONFERENCE DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE PNEUMOLOGICHE ITALIANE: AIPO-SIMER-AIMAR. Roma, MAGGIO 2010 - "La gestione domiciliare dell'Insufficienza Respiratoria Cronica" (Alfredo Sebastiani (Roma): Controllo di efficacia dell'OLT: la realtà italiana nel 2010

1) **Il follow-up** dopo la prescrizione iniziale dell'ossigenoterapia a lungo termine (OLT) deve prevedere una **rivalutazione dopo 3 mesi** (con emogasanalisi e pulsossimetria delle 24 ore - POC) e successivamente **almeno ogni 12 mesi** per un controllo della compliance, dell'efficacia e della corretta indicazione secondo le linee guida.

2) Per migliorare il controllo dell'efficacia e della corretta prescrizione dell'OLT è auspicabile **l'istituzione in ogni regione di un registro dei pazienti in OLT.** Il follow-up dei pazienti dovrebbe essere eseguito da specialisti pneumologi o altri specialisti comunque esperti della materia e dovrebbe comprendere un programma educativo per il paziente e i care-givers ed assistenza domiciliare.

EVIDENZE SCIENTIFICHE a supporto

Una proporzione significativa (sino al 38% in alcuni studi) dei pazienti che ricevono prescrizione di OLT dopo un ricovero per riacutizzazione non presenta indicazione ad essa dopo stabilizzazione a 2 mesi (*Eaton TE et al Respir Med 2001; 95:582-587*).

In una casistica di circa 900 pazienti in OLT solo il 10% di quelli in cui la prescrizione era stata fatta da MMG o altri specialisti non pneumologi aveva un follow-up adeguato. (*Are patients on long-term oxygen therapy followed up properly? Data from the Danish Oxygen Register. Journal of Internal Medicine 2001;250:131-136*). Questi dati sono confermati da numerosi altri studi (*Walshaw BMJ 1988; 297:1030, Kampelmacher Resp Med 1999; 93:46, Bellone Monaldi Arch Chest Dis 1994; 49:396*)

Vari studi evidenziano incremento dell'appropriatezza prescrittiva e della compliance nell'OLT, con conseguenti risparmi economici e maggiore efficacia della terapia collegati all'introduzione di programmi educazionali e di assistenza domiciliare fornita da terapisti o infermieri esperti (*Chaney Jc et al Chest 2002; 122:1661-1667 Nasilowski J et al Pneumolo Alergol Pol 2009; 77:363-370*)

In Italia non esistono dati certi sul numero e le caratteristiche dei pazienti in OLT (*Neri M. et al Resp Med 2006;100:795-806*)

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE SULL'OLT

1)www. Nice.org.uk Chronic obstructive pulmonary disease (update): Full guideline 10 November 2009

2) Neri M, Melani AS, Miorelli AM, Zanchetta D, Bertocco E, Cinti C, Canessa PA, Sestini P; Educational Study Group of the Italian Association of Hospital Pulmonologists (AIPO). Long-term oxygen therapy in chronic respiratory failure: a Multicenter Italian Study on Oxygen Therapy Adherence (MISOTA). *Respir Med.* 2006 May;100(5):795-806. Epub 2005 Oct

3) Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR et al. A review of long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2001; 95(6):437-443.

4)AIPO. Direttive Alpo per l'ossigenoterapia a lungo termine (OLT) nei pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica secondaria a broncopneumopatia cronica ostruttiva. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 1995; 10: 334-34

5) Ringbaek T.J., Lange P.& Viskum K.Are patients on long-term oxygen therapy followed up properly? Data from the Danish Oxygen Register *Journal of Internal Medicine* 2001; 250: 131-136

6) Paul C, Atwood CW Jr. Should patients on long-term oxygen therapy (LTOT) be evaluated yearly? The variability of LTOT over time. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A476

7) Statement on Home Care for Patients with Respiratory Disorders *Am J Respir Crit Care Med* Vol 171. pp 1443-1464, 2005

- 8) Ringbaek T J , Lange P. The impact of the Danish Oxygen Register on adherence to guidelines for long-term oxygen therapy in COPD patients. Respir Med. 2006 Feb;100(2):218-25. 2005

- 9) Gordon H. Guyatt, Mika Nonoyama, Christina Lacchetti, Ron Goeree, Douglas McKim, Diane Heels-Ansdell and Roger Goldstein A Randomized Trial of Strategies for Assessing Eligibility for Long-Term Domiciliary Oxygen Therapy Am J Respir Crit Care Med Vol 172. pp 573–580, 200

- 10) Eaton T. E., Grey C, Garrett JE An evaluation of short-term oxygen therapy: the prescription of oxygen to patients with chronic lung disease hypoxic at discharge from hospital. Respir Med. 2001 Jul;95(7):582-7

- 11) Gordon H. Guyatt, Douglas A. MCKim, Bruce Weaver, Peggy A. Austin, Robert E. J. Bryan, Stephen D. Walter, Mika L. Nonoyama, Ivonne M. Ferreira, and Roger S. Goldstein Development and Testing of Formal Protocols for Oxygen Prescribing Am J Respir Crit Care Med Vol 163. pp 942–946, 200

- 12) Christine F McDonald, Alan J Crockett and Iven H Young Adult domiciliary oxygen therapy. Position statement of the Thoracic Society of Australia and New Zealand MJA 2005; 182: 621–62

- 13) William MacNee, M.D. Prescription of Oxygen: Still Problems after All These Years Am J Respir Crit Care Med Vol 172. pp 517–522, 2005

- 14) John C. Chaney, MD; Kevin Jones, RCP; Kurt Grathwohl, MD; and Kenneth N. Olivier, MD, Implementation of an Oxygen Therapy Clinic to Manage Users of Long-term Oxygen Therapy Chest 2002; 122:1661–1667

- 15) Jean-Louis Pepin, MD; Claude Elisabeth Rarjhoux, MD; ChrysteLe Deschaux, MSc; and Christian Rrambilla, MD, FCCP, on behalf of the ANTADIR Working Group on Oxygen Therapy' Long-term Oxygen Therapy at Home*Compliance With Medical Prescription and Effective use of therapy. Chest 1996; 109:1144-50

- 16) Kampelmacher MJ, Van Kesteren RG, Alsbach GP, Melissant CF, Wynne HJ, Douze JM, Lammers JM Prescription and usage of long-term oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in The Netherlands Respir Med. 1999 Jan;93(1):46-51

- 17) Kampelmacher MJ, Van Kestern RG, Alsbach GP, Melissant CF, Wynne HJ, Douze JM, Lammers JM Characteristics and complaints of patients prescribed long-term oxygen therapy in The Netherlands. Respir Med. 1998 Jan;92(1):70-5

- 18) Roberts CM, Franklin J, O'Neill A, Roberts RP, Ide J, Hanley LM, Edwards J Screening patients in general practice with COPD for long-term domiciliary oxygen requirement using pulse oximetry. Respir Med. 1998 Nov;92(11):1265-8

- 19) Farrero E, Escarrabill J, Prats E, *et al.* Impact of a hospital-based home-care program on the management of COPD patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2001; **119**: 364-369.

- 20) A Pali S Hungin, David J Chinn, Bernie Convery, Charles Dean, Charles S Cornford and

Andrew Russell The prescribing and follow-up of domiciliary oxygen — whose responsibility? A survey of prescribing from primary care *British Journal of General Practice*, 2003, 53, 714-715.

21) Andrew Jones, Richard Wood-Baker and E Haydn Walters Domiciliary oxygen therapy services in Tasmania: prescription, usage and impact of a specialist clinic *MJA* 2007; 186: 632-634

22) Cranston JM, Crockett A, Moss J, Alpers JH Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease *The Cochrane Library* 2008, Issue 4 <http://www.thecochranelibrary.com>

23) D Morrison, K Skwarski, W MacNee Review of the prescription of domiciliary long term oxygen therapy in Scotland. *Thorax* 1995;50:1103-1105

24) P.J. Wijkstra, G.H. Guyatt, N. Ambrosino, B.R. Celli, R. Guell, J.F. Muir, C. Prefaut, E.S. Mendes, I. Ferreira, P. Austin, B. Weaver, R.S. Goldstein International approaches to the prescription of long-term oxygen therapy *Eur Respir J* 2001; 18: 909-913

25) Zhu Z, Barnette RK, Fussell KM et al Continuous oxygen monitoring--a better way to prescribe long-term oxygen therapy. *Respir Med.* 2005 Nov;99(11):1386-92

SINTESI TRATTAMENTO DELL'ASMA BRONCHIALE

L'asma bronchiale è una malattia cronica delle vie aeree caratterizzata da ostruzione bronchiale più o meno accessionale solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla terapia, da iperreattività bronchiale e da un accelerato declino della funzionalità respiratoria che può evolvere in alcuni casi in una ostruzione irreversibile delle vie aeree. Nella patogenesi di queste alterazioni partecipano numerosi meccanismi, in particolare infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento delle vie aeree. Clinicamente, si manifesta con dispnea, respiro sibilante, tosse, senso di costrizione toracica, la cui intensità varia in rapporto alla entità della ostruzione bronchiale ed al grado della sua percezione da parte del paziente.

Le manifestazioni cliniche di asma possono essere controllate da un appropriato trattamento. Quando l'asma è controllato, ci dovrebbero essere solo occasionali riacutizzazioni, mentre le riacutizzazioni gravi dovrebbero essere rare.

L'asma è un problema di salute a livello mondiale, con una stima di 300 milioni di individui colpiti.

- L'attuale prevalenza di asma in Italia, benché inferiore a quella di molte altre nazioni, (3-5% di asma diagnosticata clinicamente) rappresenta una notevole fonte di costi sia sociali che umani

- Considerevole spesa sanitaria
 - Costi diretti pari all'1-2% della spesa sanitaria totale
 - Costi indiretti rappresentano oltre il 50% della spesa totale
 - Costi simili a quelli degli altri Paesi industrializzati
- Costo annuale medio (studio Isaya 2002) per paziente: EUR 741 (599-884)
- CMD: 42.8% del costo totale
- Costi dei farmaci: 47% dei CMD
- Costi per il ricovero: 23%
- CMD: costi medici diretti
- Costi principalmente imputabili:
 - Improprio uso delle risorse diagnostiche
 - Mancato controllo della malattia
- **I dati internazionali e nazionali dimostrano che, nonostante la diffusione delle Linee Guida, il controllo dell'asma è ancora insufficiente**
- Solo una minoranza dei pazienti asmatici viene vista dallo specialista, e molti non vengono mai visitati da un medico
- **Il controllo è migliore nei soggetti che effettuano la spirometria e che posseggono un piano scritto di gestione dell'asma e delle riacutizzazioni**

Il costo socio-economico dell'asma è specialmente dovuto ai pazienti con asma grave. Il 15% dei pazienti con asma grave consuma oltre il 50% delle risorse destinate all'asma (Antonicelli, ERJ 2004)

La spirometria è cruciale per identificare l'ostruzione al flusso aereo e monitorare la risposta alla terapia e l'andamento della malattia. La sola auscultazione del torace è poco sensibile e molto poco specifica nell'identificare la ostruzione al flusso aereo, e non consente di valutare la gravità dell'ostruzione.

CLASSIFICAZIONE DI GRAVITA': LINEE GUIDA GINA 2010 (Global INitiative for Asthma)

CLASSIFICAZIONE DI GRAVITA' Caratteristiche cliniche in assenza di terapia			
	Sintomi	Sintomi notturni	FEV ₁ o PEF
STEP 4 Grave Persistente	Continui Attività fisica limitata	Frequenti	FEV ₁ < 60% predetto Variabilità PEF > 30%
STEP 3 Moderato Persistente	Quotidiani Attacchi che limitano l'attività	> 1 volta Alla settimana	FEV ₁ 60 - 80% predetto Variabilità PEF > 30%
STEP 2 Lieve Persistente	> 1 volta/settimana ma < 1 volta / giorno	> 2 volte al mese	FEV ₁ > 80% predetto Variabilità PEF 20-30%
STEP 1 Intermittent e	< 1 volta/settimana	≤ 2 volte al mese	FEV ₁ > 80% predetto Variabilità PEF < 20%

OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO

- Nessun (o minimi) sintomo/i cronico/i
- Nessuna (o al massimo rare) riacutizzazione/i
- Nessuna visita d'emergenza o ricovero per l'asma
- Nessuno (o minimo) bisogno di uso addizionale di β_2 -agonisti per il sollievo dei sintomi
- Nessuna limitazione nelle attività della vita quotidiana, compreso l'esercizio fisico
- Variazione giornaliera del PEF minore del 20%
- Funzione polmonare normale (o al meglio del possibile)
- Nessuno (o minimi) effetto/i collaterale/i dei farmaci

L'obiettivo principale del trattamento è ottenere il "controllo" dell'asma. Tale indice composito include tutte le principali misure cliniche e funzionali, ed è realisticamente raggiungibile in una alta percentuale di pazienti. La prevenzione delle riacutizzazioni è un obiettivo prioritario, specie nei pazienti più gravi, poiché queste possono condizionare la qualità di vita e il decorso dell'asma. La rivalutazione periodica dell'ottenuto controllo permette di adeguare la terapia sia in step-up che in step-down.

LIVELLI DI CONTROLLO DELL'ASMA			
CARATTERISTICHE	CONTROLLATO	PARZIALMENTE CONTROLLATO	NON CONTROLLATO
Sintomi giornalieri	Nessuno (<2/settimana)	>2/settimana	3 o più aspetti presenti nell'asma parzialmente controllato
Limitazione delle attività	Nessuna	Qualche	
Sintomi notturni / risvegli	Nessuno	Qualche	
Necessità di farmaco al bisogno	Nessuna (<2/settimana)	>2/settimana	
Funzione polmonare (PEF o FEV ₁) §	Normale	<80% del predetto o del personal best (se noto)	
Riacutizzazioni	Nessuna	1 o più per anno *	1 in qualsiasi settimana §

* Qualsiasi riacutizzazione dovrebbe essere prontamente seguita da una revisione del trattamento di mantenimento per assicurarsi che esso sia adeguato

§ Per definizione, 1 riacutizzazione in una qualsiasi delle settimane di monitoraggio rende l'intera settimana non controllata

§ La funzione polmonare è valutabile solo in individui con età superiore a 5 anni

GINA 2010

LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'ASMA NELL'ADULTO

Un approccio progressivo a "step" alla terapia farmacologica è consigliato, scegliendo le opzioni migliori (per quel paziente) all'interno dello step prescelto sulla base della gravità

L'adeguamento della terapia nel tempo si deve basare sul raggiungimento del controllo dell'asma, e prevede variazioni di trattamento tra step (sia in step-up che in step-down) o all'interno dello stesso step. Lo scopo è di raggiungere gli obiettivi della terapia con la minore quantità possibile di farmaci e con gli schemi terapeutici più semplici.

La scelta del trattamento nel paziente alla prima osservazione dovrebbe essere guidata da:

- A) *Gravità dell'asma è suggerito di iniziare con lo step 2 o 3: mentre il controllo a lungo termine può non essere differente iniziando la terapia con step 2 o 3, si può ottenere un più rapido raggiungimento del controllo iniziando con lo step 3.*
- B) *Considerazioni relative all'efficacia e agli effetti collaterali*
- C) *Valutazione della aderenza del paziente al piano di trattamento*
- D) *Valutazione e trattamento delle comorbidità e/o fattori aggravanti*

Farmaci per il controllo dell'asma

- **Glucocorticosteroidi inalatori** (budesonide, beclometasone, fluticasone, ciclesonide)
- **Associazioni ICS + β 2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA)** (salmeterolo/fluticasone, formoterolo/budesonide, formoterolo/beclometasone)
- **Antagonisti recettoriali dei leucotrieni**
- In sottogruppi
- **Anti-IgE (omalizumab)**
- **Glucocorticosteroidi orali**
- **Metilxantine a lento rilascio**
- **Cromoni**

Farmaci per il sollievo dei sintomi

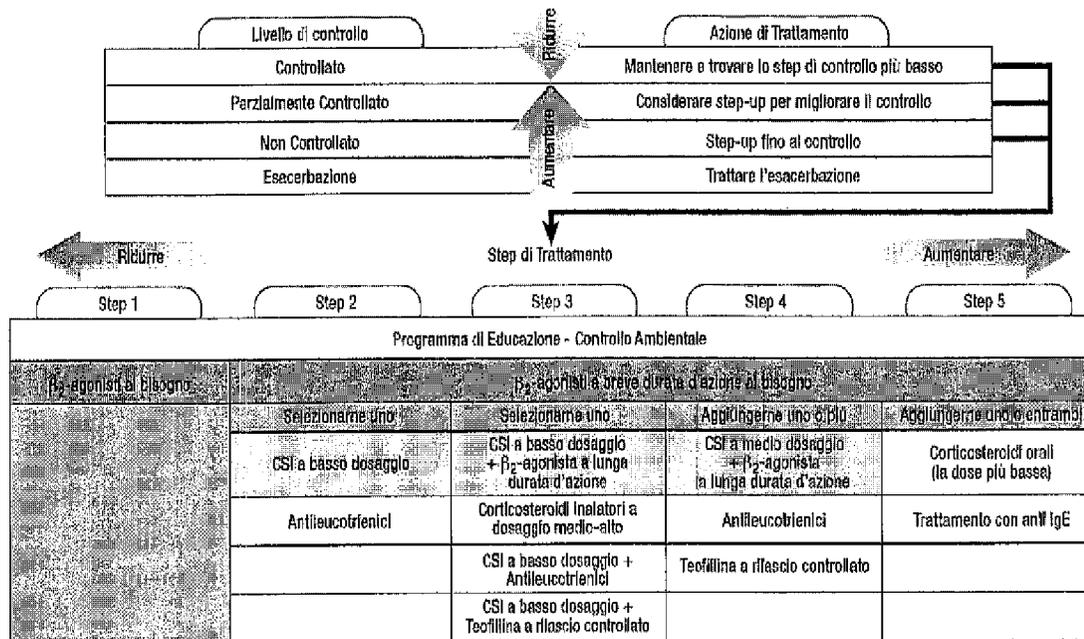
- **β 2-agonisti inalatori a rapida azione** (salbutamolo, fenoterolo)
- **Glucocorticosteroidi sistemici**
- **Anticolinergici** (ipratropio bromuro)

L'uso dei soli beta2 -agonisti long acting (LABA) in monoterapia e per il sollievo dei Sintomi è controindicato, per il rischio di gravi riacutizzazioni *

- (FDA announcement on LABAS, 18 feb 2010)

Gestione dell'Asma basata sul Controllo di malattia

Bambini > 5 anni, Adolescenti ed Adulti



CSI: Corticosteroidi inalatori

Trattamenti farmacologici, da utilizzare al bisogno, alternativi al β₂-agonista a breve durata d'azione, comprendono gli anticolinergici, i β₂-agonisti orali, alcuni β₂-agonisti a lunga durata d'azione e la teofillina a breve durata d'azione. È da evitare il trattamento regolare con β₂-agonisti a breve e lunga durata d'azione, utilizzati regolarmente e meno che non siano associati ai corticosteroidi inalatori.

I pazienti con asma e rinite rispondono bene agli anti-leucotrieni

Il trattamento con omalizumab è indicato nei pazienti allergici ad allergeni perenni e con livelli di IgE totali sieriche compresi tra 30 e 1300 U/ml

La combinazione ICS+LABA Budesonide/Formoterolo al bisogno può essere usata nell'ambito della strategia SMART

	Farmaci quotidiani per il controllo	Altre opzioni
Step 1	■ Nessuno	

Farmaci per il sollievo dei sintomi:

β₂-agonisti a breve durata d'azione q.o., in uso occasionale

Il giudizio di gravità dell'asma in questi pazienti deve essere periodicamente riconsiderato con metodi oggettivi.

Ci sono prove dell'efficacia di cicli di terapia con CSI a basse dosi o di combinazione CSI+ β₂-agonisti come terapia intermittente nei periodi di comparsa dei sintomi (B)

	Farmaci quotidiani per il controllo	Altre opzioni (in ordine di efficacia globale)
Step 2 Scegliere uno:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Glucocorticosteroidi inalatori (< 500 µg BDP, Beclomethasone dipropionato, o equivalenti), anche in singola dose giornaliera 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antileucotrieni ■ Cromoni

Farmaci per il sollievo dei sintomi: β_2 -agonisti a rapida azione q.o., in uso occasionale

La somministrazione precoce (12 mesi dall'esordio) di ICS nell'asma lieve determina nei dieci anni successivi una minore infiammazione delle vie aeree, minore durata di ospedalizzazione, minori costi e minor uso dei farmaci (Haahela JACI 2009).

Alcuni tipi di asma (asma da sforzo, asma del bambino, asma di recente insorgenza) e la presenza contemporanea di asma e rinite, rispondono bene agli antileucotrieni (A)

	Farmaci quotidiani per il controllo	Altre opzioni (in ordine di efficacia globale)
Step 3 Scegliere uno:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Glucocorticosteroidi inalatori (200 – 500 µg BDP o equivalenti) più β_2-agonisti inalatori a lunga durata d'azione 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Glucocorticosteroidi inalatori (200– 500 µg BDP o equivalenti) più antileucotrieni, o ■ Glucocorticosteroidi inalatori a dosi medio-alte (\geq 1000 µg BDP o equivalenti)

Farmaci per il sollievo dei sintomi: β_2 -agonisti a rapida azione q.o., in uso occasionale. La combinazione budesonide/formoterolo può essere usata sia regolarmente che al bisogno, nell'ambito della strategia SMART. Le combinazioni precostituite disponibili sono: FP/Salm, Bud/Form, BDP/Form in formulazione HFA-extrafine

- FP/Salm e Bud/Form sono ugualmente efficaci su vari indici di controllo dell'asma, quando usate a dosi equivalenti di CSI (Lasserson, Cochrane DSR 2008)
- BDP/Form HFA-extrafine è stata valutata in due studi a 3 mesi, mostrando simile efficacia rispetto alle altre combinazioni relativamente a indicatori clinici e funzionali (Papi, 2007) e migliore efficacia rispetto ai due componenti separati (Huchon, 2009)

E' stato dimostrato che la combinazione fissa budesonide + formoterolo è efficace come terapia di fondo e può essere aggiunta come uso al bisogno (strategia SMART).

- Questo approccio ha determinato una riduzione delle riacutizzazioni di asma, con un miglioramento del controllo sia negli adulti che negli adolescenti, con dosi medie di trattamento relativamente basse (A).

La strategia SMART si è dimostrata efficace in soggetti con asma di diversa gravità (da moderato a grave)(Rabe, Lancet 2006; Bousquet, Resp Med 2007) e non ha dimostrato una perdita di controllo nel tempo dell'infiammazione bronchiale (Selroos, ERJ 2008)

La combinazione salmeterolo + fluticasone può essere utilizzata solo come terapia di fondo e non come uso al bisogno

- L'aggiunta di antileucotrieni a basse dosi di corticosteroidi inalatori è efficace quanto dosi più alte di corticosteroidi inalatori, e più efficace di queste ultime nei soggetti con asma e concomitante rinite allergica (A)
- La combinazione CSI a basse dosi + antileucotrieni è efficace quanto la combinazione CSI a basse

dosi + LABA relativamente al controllo delle riacutizzazioni (B)

- La combinazione CSI a basse dosi + antileucotrieni può rappresentare una valida opzione terapeutica specialmente nei pazienti con funzione polmonare nella norma e/o rinite allergica

	Farmaci quotidiani per il controllo	Aggiungere (in ordine di efficacia globale)
Step 4 Aggiungere una o più:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Glucocorticosteroidi inalatori (500 – 1000µg BDP o equivalenti) più β2-agonisti inalatori a lunga durata d'azione 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antileucotrieni, o ■ Teofillina a lento rilascio,

Farmaci per il sollievo dei sintomi: β2-agonisti a rapida azione q.o., in uso occasionale. La combinazione budesonide/formoterolo può essere usata sia regolarmente che al bisogno, nell'ambito della strategia SMART

- La combinazione con una dose più alta di CSI ha una efficacia maggiore rispetto alla combinazione con una dose più bassa di CSI (A)
- L'aggiunta di antileucotrieno alla combinazione con dosi medio-alte di CSI può migliorare il controllo, specialmente nei pazienti con concomitante rinite (B), e può migliorare la qualità della vita (Virchow JC Respir Med 2009)
- L'aggiunta di un altro farmaco (antileucotrieno o teofillina) può permettere di migliorare il controllo senza dover ricorrere a dosi alte di CSI e senza complicare eccessivamente lo schema terapeutico

	Farmaci quotidiani per il controllo	Altre opzioni
Step 5 Aggiungere in progressione:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Glucocorticosteroidi inalatori (> 1000 µg BDP o equivalenti) più β2-agonisti a lunga durata d'azione ■ più uno o più dei seguenti, se necessario: <ul style="list-style-type: none"> - Antileucotrieni - Anti IgE (omalizumab) - Teofillina a lento rilascio - Glucocorticosteroidi orali (solo dopo aver ottimizzato tutto il resto) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Valutare possibili fattori aggravanti o che possono rendere la malattia non controllata (aderenza al trattamento, fattori psico-sociali, esposizione ad allergeni, RGE, rino-sinusite, sensibilità ad ASA, etc)

Farmaci per il sollievo dei sintomi: β2-agonisti a rapida azione q.o., in uso occasionale.

- Nell'asma grave (asma di difficile controllo) è necessario utilizzare tutte le opzioni terapeutiche, aggiungendo alle alte dosi di corticosteroidi inalatori + beta2-agonisti a lunga durata d'azione, gli altri farmaci, in maniera progressiva e in ordine di relativa maggiore efficacia
- I corticosteroidi sistemici dovrebbero essere inseriti per ultimi, e possibilmente limitati a brevi periodi

- *Gli anticorpi monoclonali anti-IgE (omalizumab) possono essere usati in questi pazienti non sufficientemente controllati con alte dosi di glucocorticoidi inalatori + beta2-agonisti a lunga durata d'azione, per ridurre il numero delle riacutizzazioni, migliorare la qualità di vita e ridurre i costi socio-economici legati alla malattia (A)*
- *Le indicazioni da GU includono soggetti in cui la terapia (CSI ad alta dose e LABA) non riesce a tenere sotto controllo l'asma, con asma allergico da allergeni perenni, e con un livello di IgE (30-1300 U/L) e un peso corporeo che permetta di usare il farmaco secondo tabelle prestabilite*
- *L'efficacia del trattamento dovrebbe essere verificata dopo 16 settimane, per decidere sul prolungamento della terapia*

Step-up

Nei pazienti con asma lieve persistente e moderato, la terapia con corticosteroidi inalatori, da soli o in associazione con i LABA, può essere incrementata (almeno di 4 volte per i CSI) per brevi periodi sulla base dei sintomi e della funzione respiratoria, ottenendo una riduzione delle riacutizzazioni gravi e permettendo di mantenere bassa la dose di corticosteroidi inalatori per la terapia di base (A), anche se l'effetto sul controllo dell'asma non è stato dimostrato.

Step-down

L'ottenuto controllo dell'asma per lungo tempo (almeno 3-6 mesi) può permettere una riduzione del livello di terapia, secondo le variazioni previste all'interno e tra le classi di gravità (D).

La riduzione della terapia nei pazienti in trattamento con la combinazione CSI inalatori + LABA dovrebbe essere effettuata riducendo la dose di CSI e mantenendo il LABA, fino a basse dosi di CSI (< 500 mcg al giorno di BDP o equivalenti).

Quando il controllo è mantenuto per 3-6 mesi con una combinazione CSI+LABA a dosi medio-basse, è possibile sospendere il LABA e passare alla monoterapia con CSI (B), rivalutando il mantenimento del controllo.

Strategie terapeutiche

- La strategia terapeutica che consiste nel trattamento regolare con dosi costanti di farmaci di fondo ed uso aggiuntivo di SABA per il sollievo dei sintomi, è quella che ha ottenuto le maggiori dimostrazioni di efficacia su tutti gli outcomes della malattia (clinici, funzionali, e biologici) (A)

- La combinazione budesonide/formoterolo può essere usata sia come terapia di mantenimento che al bisogno (strategia SMART). Questa strategia si è dimostrata efficace nel ridurre il numero delle riacutizzazioni e nel mantenere un buon controllo dell'asma, con dosi relativamente basse di farmaci (A)
- Pochi studi hanno valutato l'efficacia della terapia intermittente o al bisogno, che tuttavia potrebbe essere utile in pazienti con asma lieve, anche in fase di step-down (Boushey, 2005; Papi, 2007; Turpeinen, 2007)

LE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE

- Le riacutizzazioni di asma consistono in un marcato, spesso progressivo deterioramento dei sintomi di asma e dell'ostruzione bronchiale, che compaiono nello spazio di ore o giorni, e che possono durare fino a settimane, e che in genere richiedono un cambiamento della attuale terapia
- Le riacutizzazioni gravi sono definite dal ricorso all'ospedalizzazione e/o a steroidi sistemici.
- Le riacutizzazioni asmatiche possono comparire in pazienti con qualsiasi livello di gravità dell'asma
- Sono un fattore prognostico indipendente per successive riacutizzazioni, specie se gravi
- Di tutti i markers di controllo dell'asma, solo le riacutizzazioni gravi sono correlate con il grado di reattività bronchiale
- Sono associate ad un più rapido declino della funzione polmonare
- Rappresentano una alta quota dei costi diretti legati all'asma
- Hanno un impatto rilevante sulla qualità della vita

TERAPIA RIACUTIZZAZIONI

Le riacutizzazioni lievi-moderate possono essere trattate con successo ambulatorialmente. I cardini del trattamento sono:

- Broncodilatatori a rapida azione per MDI (salbutamolo 100 mcg, da 2 a 4 puff ogni 3-4 ore); in alternativa, per nebulizzazione, associati ad anticolinergici a rapida azione
- Corticosteroidi per os, brevi cicli di 3-5 giorni.

Dal punto di vista dell'efficacia, non vi è necessità di riduzione graduale

della dose

- L'uso dei CSI ad alta dose può essere una valida alternativa all'uso di CS per via generale nelle riacutizzazioni lievi-moderate (A)

Le riacutizzazioni asmatiche gravi sono eventi potenzialmente fatali:

- *L'assistenza deve essere immediata ed il trattamento deve essere somministrato preferenzialmente in Ospedale o in Pronto Soccorso contiguo ad un ospedale, per motivi di sicurezza*
- *Somministrazione ripetuta di β 2-agonisti a rapida insorgenza d'azione con dosaggio in relazione alla gravità, eventualmente associati ad anticolinergici a rapida azione*
- *Nei casi più gravi, terapia con corticosteroidi per via sistemica ed ossigenoterapia ($SpO_2 < 92\%$)*
- *La somministrazione endovenosa di salbutamolo e/o di teofillina non è raccomandata, in quanto non ha effetti migliori dei β 2-agonisti inalatori*
- *Nei casi gravi, può essere utile aggiungere solfato di magnesio per via venosa*
- *Necessario frequente monitoraggio, con valutazione della funzione respiratoria e della saturazione arteriosa e/o dell'emogasanalisi*

APPENDICE: DOSAGGI DEI FARMACI PIU' COMUNI NELLA BPCO E NELL'ASMA

BRONCODILATATORI A LUNGA AZIONE (LABA)

SALMETEROLO 50 mcg x 2 volte/die (nell'asma sempre in associazione con steroide inalatorio)

FORMOTEROLO 12 mcg (1 capsula inalatoria) x 2 volte/die (24 mcg/die), dose massima 4 capsule/die (48 mcg) MDI :1 puff x 2, sino a 4 puff/die (nell'asma sempre in associazione con steroidi inalatori)

INDACATEROLO 150 mcg (1 capsula inalatoria/die) , in caso di scarsa efficacia somministrare 300 mg/die (1 cps/die, stesso prezzo)

ANTIMUSCARINICI (LAMA)

TIOTROPIO 18 mcg/die (1 capsula da inalare); 2,5 soluz per inal (2 inal/die)

ASSOCIAZIONI BRONCODILATATORI LUNGA AZIONE + STEROIDI INALATORI

SALMETEROLO + FLUTICASONE

BPCO: 50 mcg (salm)+500 mg (flu) x 2 volte/die

ASMA: 50 (salm)+100-250-500 x 2volte/die (dose fluticasone variabile a secondo della gravita' dell'asma)

FORMOTEROLO + BUDESONIDE

BPCO: 9 mcg(form) + 320 mcg(bud) x 2 volte/die

ASMA: da 4,5 mcg (form) +160 mcg x 2 volte /die

FORMOTEROLO + BECLOMETASONE

ASMA: 6 mcg (form) + 100 mcg (beclo)x 2 volte/die (1 puff x 2) sino a 12 mcg (form) + 200 mcg (beclo) x 2 volte/die (2 puffx2)

STEROIDI INALATORI (da soli solo nell'asma)

BECLOMETASONE: da 100 mcg x 2 volte sino 1000 mcg x 2 volte (vedi schema finale di equivalenza di potenza) a seconda della gravità dell'asma. In genere per necessità di dosi giornaliere >1000 mcg/die si passa alle associazioni LABA+ICS.

FLUTICASONE: da 100 mcg x 2 volte (200 mcg/die) sino a 250 mcg x 2 (500 mcg/die), se insufficienti alla dose massima usare le associazioni con LABA

BUDESONIDE: 200 mcg x 2 volte/die sino a 400 mcg x 2 volte/die, mantenimento a lungo termine anche 200 mcg/die

CICLESONIDE: 160 MCG/DIE – 80 mcg/die (1 puff/die)

MOMETASONE FUROATO: 400 mcg/die- 200 mcg/die (polvere inalatoria)

EQUIVALENZA ED EQUIPOTENZA STEROIDI INALATORI NELL'ASMA

(FONTE LINEA GUIDA GINA 2010 www.ginasthma.com)

	BASSA DOSE	MEDIA DOSE	ALTA DOSE (mcg)
BECLOMETASONE	250-500	>500-1000	>1000-2000
BUDESONIDE	200-400	>400-800	>800-1600
FLUTICASONE	100-250	>250-500	>500-1000
CICLESONIDE	80-160	>160-320	>320-1280