

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 1209/2002)

Documento relativo a:

BUDESONIDE + FORMOTEROLO

SALMETEROLO XINAFOATO + FLUTICASONE
PROPIONATO

usi appropriati delle associazioni di farmaci steroidei e
beta-stimolanti a lunga durata d'azione per via
inalatoria

Indicazione all'impiego nei pazienti affetti da
broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

USI APPROPRIATI DELLE ASSOCIAZIONI DI FARMACI STEROIDEI E BETA-STIMOLANTI A LUNGA DURATA DI AZIONE PER VIA INALATORIA

(BUDESONIDE + FORMOTEROLO E
SALMETEROLO XINAFOATO + FLUTICASONE PROPIONATO)

INDICAZIONI ALL'IMPIEGO NEI PAZIENTI AFFETTI DA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)

1. Le linee guida GOLD.

La linea guida “Global Initiative on Chronic Obstructive Lung Disease” (GOLD) per la diagnosi e la gestione dei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è stata elaborata dai National Institute of Health (NIH) americano e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), attraverso una commissione internazionale di esperti del settore (Pauwels R et al *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256 ed aggiornamento in Fabbri LM et al *Eur Respir J* 2003; 22: 1).

La metodologia di elaborazione delle linee guida GOLD si basa su criteri condivisi, tra cui:

- ricerca di PubMed con termini stabiliti dai membri della commissione GOLD;
- pubblicazioni aggiuntive non presenti in PubMed;
- ogni pubblicazione esaminata e valutata da 2 membri del comitato (diversi dagli autori);
- periodici incontri e disaccordi risolti attraverso voto di maggioranza;
- livelli di evidenza (decrescente dal livello A al livello D), in accordo con un sistema di classificazione del National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) dell'NIH. I risultati di meta-analisi sono collocati nel livello di evidenza B.

Nota: le linee guida GOLD non sono basate su revisioni sistematiche e la fase di adattamento e trasferibilità al contesto italiano è in corso.

2. Dati epidemiologici.

La BPCO è una delle più frequenti cause di ricovero nei reparti ospedalieri pneumologici e di medicina interna in Italia ed è una delle patologie croniche per la quale si prevede un incremento di prevalenza nei prossimi anni.

Principale causa di ricovero dei pazienti affetti da BPCO è la “riacutizzazione” di malattia, evento a definizione puramente sintomatologica (incremento di tosse e/o dispnea e/o necessità di assistenza medica), spesso trattata secondo schemi terapeutici non standardizzati e di non provata efficacia (prolungati trattamenti con steroidi per via sistemica, antibiotici, terapia inalatoria con nebulizzatori). Non è al momento ancora stabilito con certezza quali siano i criteri su cui ci si debba basare per decidere di trattare un paziente con riacutizzazione di BPCO in regime di ricovero, piuttosto che a domicilio.

3. La diagnosi di BPCO.

La spirometria è il gold standard per la diagnosi di BPCO. È indispensabile effettuare una corretta diagnosi ed una corretta stadiazione di gravità della BPCO; soprattutto è necessaria la documentazione strumentale di una ostruzione fissa o solo parzialmente reversibile delle vie aeree (<15% del valore di FEV₁ pre-broncodilatazione), associata a dati anamnestici di supporto alla diagnosi.

4. La stadiazione di gravità della BPCO.

L'unico sistema di stadiazione pubblicato è quello riportato nelle linee guida GOLD:

- stadio 0: **a rischio di BPCO**: spirometria normale e sintomi respiratori cronici (tosse ed espettorato).
- stadio I: **BPCO lieve**: FEV₁/FVC < 70%; FEV₁ ≥ 80%; con o senza sintomi respiratori cronici.
- stadio II: **BPCO moderata**: FEV₁/FVC < 70%; 50% ≤ FEV₁ < 80%; con o senza sintomi respiratori cronici.
- stadio III: **BPCO grave**: FEV₁/FVC < 70%; 30% ≤ FEV₁ < 50%; con o senza sintomi respiratori cronici.
- stadio IV: **BPCO molto grave**: FEV₁/FVC < 70%; FEV₁ ≤ 30% oppure FEV₁ < 50% con insufficienza respiratoria cronica

Nota: la stadiazione di gravità deve essere effettuata sulla base dei valori di FEV₁ post-broncodilatatore.

5. Le principali raccomandazioni terapeutiche delle linee guida GOLD.

- Nessuno degli attuali trattamenti farmacologici per la BPCO ha dimostrato di essere efficace nel modificare il decorso della malattia: la terapia della BPCO è esclusivamente mirata alla riduzione dei sintomi e/o della complicità [evidenza A].
- I broncodilatatori (anti-colinergici, beta-2-agonisti, teofillinici) sono la base del trattamento della BPCO [evidenza A].
- L'uso regolare di broncodilatatori a lunga durata di azione (anziché broncodilatatori a breve durata di azione) nella BPCO di grado da moderato a molto grave è efficace, anche se è più costoso, rispetto all'uso di broncodilatatori a breve durata di azione [evidenza A].
- L'aggiunta di corticosteroidi per via inalatoria è appropriato solo nei pazienti con BPCO grave e molto grave (FEV₁ < 50% del predetto) con frequenti riacutizzazioni di malattia [evidenza A].
- Nei pazienti affetti da BPCO grave e molto grave è raccomandata la somministrazione contemporanea di beta-2 stimolanti inalatori a lunga durata d'azione e di corticosteroidi inalatori [evidenza B].

Nota: sono stati pubblicati dati sulla diminuzione della densità ossea e sull'aumentato rischio di fratture ossee in pazienti con asma (Wong CA et al. *Lancet* 2000; 355: 1399) e con BPCO (Lung Health Study Research Group *NEJM* 2000; 343: 1902) in terapia a lungo termine con steroidi per via inalatoria, anche se tali dati non sono stati confermati in una recente revisione sistematica (Jones A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD003537) ed in un recente studio retrospettivo (Suissa S et al *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 83-88).

6. Raccomandazioni della CRF.

- La base di una appropriata scelta terapeutica nella BPCO è la corretta diagnosi, che deve essere basata sulla dimostrazione di un'ostruzione bronchiale non reversibile o solo parzialmente reversibile dopo broncodilatazione farmacologica a breve durata d'azione. La spirometria con test di broncodilatazione costituisce dunque un essenziale elemento per una corretta diagnosi e per l'impostazione della terapia.
- Nella terapia della BPCO l'unico intervento di provata efficacia nel modificare il decorso della malattia è costituito dalla cessazione del fumo di sigaretta. Gli interventi farmacologici possono avere un effetto sui sintomi e sulla riduzione del numero delle riacutizzazioni di malattia.
- La terapia inalatoria combinata (beta-2-agonisti a lunga durata di azione e corticosteroidi) deve essere riservata (ai massimi dosaggi disponibili) ai pazienti con diagnosi di BPCO di grado grave o molto grave (FEV_1 inferiore al 50% del predetto), con frequenti riacutizzazioni di malattia.
- Le 2 differenti associazioni (beta-2-agonisti a lunga durata di azione e corticosteroidi) disponibili sul mercato non presentano differenze farmacologiche o di somministrazione dei farmaci, tali da renderne una preferibile rispetto all'altra.
- Essendo la terapia steroidea inalatoria riservata ai pazienti più gravi, appare evidente che essa debba essere utilizzata ai dosaggi più elevati.

Assessorato alla Sanità – Commissione Regionale del Farmaco

| Combinazioni | Specialità medicinali | Prezzo ¹ | Indicazioni | |
|--|---|---------------------|---|--|
| | | | Asma | Broncopneumopatia cronica ostruttiva |
| budesonide + formoterolo fumarato | ASSIEME, SYMBICORT, SINESTIC (120 dosi, 160mcg/4,5 mcg) | € 69,16 | Trattamento dell'asma quando l'uso di una terapia di associazione (corticosteroide per via inalatoria e beta-agonista a lunga durata d'azione) è appropriato in: pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con beta-2 agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno". O pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta-2 agonisti a lunga durata d'azione. | Trattamento sintomatico di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva severa (FEV1 <50% del normale) e storia di ripetute esacerbazioni, con sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione. |
| salmeterolo xinafoato + fluticasone propionato | SERETIDE, ALIFLUS (60 Dosi, 50mcg/500 mcg) | € 87,18 | Trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (beta-2-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato: in pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con beta-2-agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno" o in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta-2-agonisti a lunga durata d'azione | Trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave (FEV1 < 50% del normale previsto) ed una storia di riacutizzazioni ripetute, che abbiano sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori. |

¹ Da verificare