



DIREZIONE GENERALE
CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

SETTORE ASSISTENZA FARMACEUTICA
LA RESPONSABILE
ELISA SANGIORGI

Ai Direttori Sanitari
Ai Direttori dei Servizi Farmaceutici
Territoriali
Ai Direttori delle Farmacie Ospedaliere
Ai Direttori dei Dipartimenti di Cure
Primarie

della Regione Emilia-Romagna

e p.c.

Alle Associazioni di categoria delle
farmacie convenzionate
LEPIDA

Oggetto: Determinazioni AIFA 17 giugno 2026. Aggiornamento Note AIFA n. 39, n. 74 e n. 99.

Con la presente si trasmettono, per opportuna conoscenza e per gli adempimenti di competenza, le Determinazioni AIFA del 17 giugno 2026, pubblicate nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 144 del 24 giugno 2026, relative all'aggiornamento delle Note AIFA n. 39, n. 74 e n. 99.

Le determinazioni in oggetto acquistano efficacia dal quindicesimo giorno successivo alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale e, pertanto, dal 9 luglio 2026.

Di seguito si riportano, in sintesi, i principali elementi di aggiornamento.

Nota AIFA 39 – Ormone della crescita e analoghi

Con Determina AIFA n. 819/2026 è stato aggiornato il testo della Nota AIFA 39, relativa alla prescrizione a carico del Servizio sanitario nazionale dell'ormone della crescita e analoghi.

L'aggiornamento riguarda, in particolare, l'ampliamento e la revisione di alcuni criteri diagnostici e prescrittivi, anche attraverso l'introduzione di ulteriori opzioni di testing diagnostico, in coerenza con le più recenti evidenze scientifiche e linee guida internazionali.

Nota AIFA 74 – Farmaci per l'infertilità femminile e maschile

Con Determina AIFA n. 820/2026 è stato aggiornato il testo della Nota AIFA 74, che disciplina la prescrizione a carico del Servizio sanitario nazionale dei farmaci per il trattamento dell'infertilità femminile e maschile.

L'aggiornamento è finalizzato ad armonizzare la disciplina prescrittiva della Nota con quanto previsto dal nuovo nomenclatore tariffario dei Livelli essenziali di assistenza, con particolare riferimento al limite di età per l'accesso alle prestazioni di procreazione medicalmente assistita.

Viale A. Moro, 21
40127 Bologna

051 527. 7285

E-mail: farmacidm@regione.emilia-romagna.it
PEC: farmacidm@postacert.regione.emilia-romagna.it





In particolare, il limite massimo di età della donna, ai fini della rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale dei farmaci per il trattamento dell'infertilità, è stato esplicitato fino al compimento dei 46 anni.

Nota AIFA 99 – Terapia inalatoria di mantenimento nella BPCO

Con Determina AIFA n. 822/2026 è stato aggiornato il testo della Nota AIFA 99, relativa alla prescrizione a carico del Servizio sanitario nazionale della terapia inalatoria di mantenimento con LABA, LAMA, ICS e relative associazioni precostituite nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva.

L'aggiornamento comporta, in particolare:

- l'abrogazione della Scheda di valutazione e prescrizione specialistica per la broncopneumopatia cronica ostruttiva relativamente alla terapia inalatoria con associazioni precostituite LAMA + LABA + ICS;
- la modifica della classificazione ai fini della fornitura dei medicinali in triplici associazioni precostituite LAMA + LABA + ICS, ora soggetti a prescrizione medica, regime RR;
- la conferma della necessità di presidiare l'appropriatezza prescrittiva in ambito territoriale, anche alla luce del monitoraggio della spesa e dei consumi previsto da AIFA.

Si raccomanda di garantire la massima diffusione della presente comunicazione a tutti i professionisti interessati e di presidiare la corretta applicazione delle Note aggiornate a decorrere dal 9 luglio 2026.

Cordiali saluti.

Elisa Sangiorgi

Allegati:

1. Determina AIFA n. 819/2026 – Aggiornamento Nota AIFA 39
2. Determina AIFA n. 820/2026 – Aggiornamento Nota AIFA 74
3. Determina AIFA n. 822/2026 – Aggiornamento Nota AIFA 99

NOTA 39

ORMONE DELLA CRESCITA E ANALOGHI (SOMATROPINA, SOMATROGON)

La prescrizione di ormone della crescita e analoghi a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle condizioni sotto indicate in base all'età del soggetto in trattamento.

Si sottolinea a tal proposito che la suddivisione in fasce d'età sotto riportata fa riferimento all'età del soggetto al momento della prescrizione e non al momento della prima diagnosi.

NB. Si richiama al rispetto di quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) delle diverse specialità medicinali, laddove questo preveda indicazioni e/o raccomandazioni più restrittive rispetto a quelle riportate nella presente Nota.

Periodo neonatale (entro il primo mese di vita)

Se durante una crisi ipoglicemica l'ormone della crescita (GH) sierico <5 ng/mL e se è presente almeno un altro deficit ipofisario e/o le classiche anomalie morfologiche RMN (ectopia della neuroipofisi, ipoplasia della adenoipofisi con anomalie del peduncolo). In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici.

A partire dal secondo mese fino a 2 anni di vita

Se la RMN ha dimostrato una anomalia della adenoipofisi **associata** a quella del peduncolo e/o della neuroipofisi in un bambino con decelerazione della velocità di crescita (perdita di almeno 0,5 DS di lunghezza) valutato per almeno 6 mesi e/o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia. In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici.

Età evolutiva

Nelle seguenti condizioni:

1) Bassa statura da deficit di GH (GHD), definita dai seguenti parametri:

I. *Parametri clinico - auxologici:*

a) statura ≤ -3 DS;

oppure

b) statura ≤ -2 DS e velocità di crescita/anno $\leq -1,0$ DS per età e sesso valutata a distanza di almeno 6 mesi o una riduzione della statura di 0,5 DS/anno per l'età nei bambini di età superiore a due anni;

oppure

c) statura $\leq -1,5$ DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno ≤ -2 DS o $\leq -1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi;

oppure

d) velocità di crescita/anno ≤ -2 DS o $\leq -1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita;

oppure

e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico.

NOTA 39

associati a:

II. Parametri di laboratorio:

Risposta di GH <8 µg/L a due diversi test farmacologici eseguiti in giorni differenti. Uno dei due test può essere GHRH+arginina, laddove disponibile, ed in tal caso per GHD si intende una risposta di GH <20 µg/L.

Nota: nei pazienti con diagnosi di GHD effettuata prima del 2014 (nota 39 in cui il cut-off per il GHD era GH <10 ng/mL) non è necessario ripetere i test da stimolo per la conferma diagnostica.

- 2) Craniofaringioma e altri tumori ipotalamo-ipofisari con riduzione della statura di 0,5 DS/anno/annualizzato;

Nota: nei casi che presentano 2 o più difetti ipofisari non è necessario effettuare i test di stimolo.

- 3) Deficit staturale in pazienti con sindrome di Turner dimostrata citogeneticamente;
- 4) Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;
- 5) Soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, dimostrata geneticamente, in assenza di sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno non trattata, tumore in fase attiva, psicosi attiva;
- 6) Deficit staturale in soggetti con alterata funzione del gene SHOX, dimostrata geneticamente;
- 7) Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA-Small for Gestational Age), diagnosticati sulla base dei seguenti criteri:
 - a) Peso alla nascita nei nati singoli ≤-2 DS (<3° centile) per l'età gestazionale, secondo le tavole di Bertino;
 - e/o
 - b) Lunghezza alla nascita ≤-2 DS secondo le tavole di Bertino;

associate a:

- Età ≥4 anni, al momento della proposta di terapia con ormone della crescita e analoghi;
 - Statura ≤-2,5 DS e velocità di crescita < 50° centile;
- 8) Soggetti affetti dalla sindrome di Noonan, dimostrata geneticamente, con statura ≤-2,0 DS.

Età di transizione

Si definisce «età di transizione» quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni.

Durante tale periodo la terapia con somatropina può proseguire:

- a) senza rivalutazioni nei soggetti con:
- 1) deficit di GH causato da mutazione genetica documentata;
 - 2) panipopituitarismo o ipopituitarismo comprendente tre o più deficit ipofisari congeniti o acquisiti, inclusi i soggetti che hanno anche diagnosi di Sindrome di Prader-Willi.

NOTA 39

- b) con rivalutazione (re-testing) in tutti gli altri soggetti con GHD e nei soggetti con diagnosi di Sindrome di Prader-Willi, dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH, se:
- 1) deficit di GH confermato con GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT);
 - 2) deficit di GH confermato con GH <6 µg/L dopo glucagone;
 - 3) deficit di GH confermato con GH <19 µg/L dopo GHRH+arginina, laddove disponibile.

Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con rGH nelle seguenti patologie:

- Sindrome di Turner;
- Insufficienza renale cronica;
- Soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA);
- Soggetti con alterata funzione del gene SHOX;
- Soggetti con sindrome di Noonan accertata geneticamente.

Età adulta

La terapia con rGH in età adulta è indicata nei casi di GHD determinato da:

- 1) Ipopituitarismo da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari;
- 2) Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan;
- 3) Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata.

Test per la diagnosi di GHD nell'età adulta:

Il cut-off del GH per la diagnosi di GHD dipende dal test diagnostico utilizzato, dal BMI e dall'età.

I test diagnostici per GHD sono:

Test dell'Ipoglicemia Insulinica (ITT):

- in pazienti normopeso o sovrappeso (BMI ≤29,9 kg/m²) e con età >25 anni: GHD se GH <3 µg/L

Test al glucagone:

- in pazienti normopeso o sovrappeso (BMI ≥ 25 e ≤29,9 kg/m²) e alta probabilità pre-test di GHD: GHD se GH ≤3 µg/L
- in pazienti obesi (BMI ≥ 30 kg/m²) o sovrappeso (BMI ≥ 25 e ≤29,9 kg/m²) con bassa probabilità pre-test di GHD: GHD se GH ≤1 µg/L

Test al GHRH+arginina (laddove disponibile):

- in pazienti normopeso (BMI ≥18,5 - ≤ 24,9 kg/m²) o sovrappeso (BMI ≥ 25 e ≤29,9 kg/m²) e con età >25 anni: GHD se GH <9 µg/L
- in pazienti obesi (BMI ≥30 kg/m²): GHD se GH <4 µg/L

Test con Macimorelin (attualmente non rimborsato dal SSN):

- il cut-off non è BMI dipendente: GHD se GH ≤ 2,8 µg/L

NOTA 39

In pazienti con 3 altri deficit ipofisari già accertati, il test di stimolo per la diagnosi di GHD non è necessario in quanto la presenza del deficit è altamente probabile (>95%) e dimostrata da valori di IGF-I valutati per cut-off di età- e sesso-dipendenti inferiori al valore normativo di riferimento. Pertanto, solo in questa tipologia di pazienti la prescrizione di GH può essere effettuata senza esecuzione del test di stimolo.

DESCRIZIONE COMPLETA DELLA NOTA: RAZIONALE

1. Età evolutiva

- Uno dei due test per la diagnosi di GHD può essere GHRH+arginina, laddove disponibile, e in tal caso per GHD si intende una risposta di GH <20 µg/L.
- La terapia con somatropina può essere rimborsata solo se autorizzata dalla Commissione regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita e analoghi in soggetti di età inferiore a 8 anni nelle femmine e 9 anni nei maschi o di età maggiore purché impuberi (G1, B1, PH1 di Tanner), con età ossea inferiore ai 10 anni nelle femmine e 11 anni nei maschi, con statura <-3 DS oppure statura <-2,5 DS e velocità di crescita/anno <-1 DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata con le stesse modalità a distanza di almeno 6 mesi e che pur non presentando una chiara riduzione dei livelli di GH ricadono in una condizione clinicamente riconducibile al deficit di GH,
- Nel craniofaringioma una riduzione significativa della velocità di crescita è considerata tale quando è una diminuzione di almeno 0,5 DS/anno (vedi I. Parametri clinico – auxologici dell'età evolutiva e bibliografia allegata alla nota). Pertanto, una velocità di crescita < -1 DS nell'ultimo anno o una diminuzione dell'altezza espressa in DS di oltre 0,5 DS nell'ultimo anno/annualizzato può essere considerata suggestiva di GHD in un soggetto con craniofaringioma. La velocità di crescita di 6 mesi annualizzata è sufficiente per considerare il trattamento con rGH senza ricorrere alla diagnosi biochimica mediante i test di stimolo.
- Nella sindrome di Turner, nei pazienti con IRC, e nei bambini SGA, SHOXD e sindrome di Noonan, la terapia deve essere sospesa al raggiungimento della statura finale.
- Il dosaggio delle formulazioni a base di somatropina non dovrà superare 50 µg/kg/die (raccomandazione EMA).
- Analoghi della somatropina e terapia Long-Acting: gli analoghi long acting della somatropina non sono indicati per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatrici con scarso accrescimento dovuto a sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata, a meno che non abbiano ricevuto anche una diagnosi di GHD.

Valutazione del trattamento e interruzione: la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della somatropina long acting deve essere presa in considerazione a intervalli di circa 6-12 mesi e può essere valutata esaminando i parametri auxologici, la biochimica (IGF-1, ormoni, livelli di glucosio) e la fase puberale. Nel corso del trattamento, si raccomanda il monitoraggio di routine dei livelli sierici di DS dell'IGF-1. Durante la pubertà devono essere prese in considerazione valutazioni più frequenti.

NOTA 39

Il trattamento deve essere interrotto quando vi è evidenza di saldatura delle epifisi. Il trattamento deve essere interrotto anche nei pazienti che hanno raggiunto l'altezza finale o che sono prossimi al suo raggiungimento, cioè caratterizzati da una velocità di crescita staturale <2 cm/anno o da un'età ossea >14 anni nelle ragazze o >16 anni nei ragazzi.

2. Età di transizione

Nei pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata e in quelli con ipopituitarismo comprendente almeno 3 deficit ipofisari (considerando il deficit di FSH/LH come un unico difetto gonadotropinico) già accertati, la presenza del deficit di GH è fortemente probabile e pertanto i test di stimolo non sono necessari.

3. Età adulta

Il rigoroso rispetto dei criteri clinici ed ormonali per la diagnosi di GHD esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo della somatropina.

4. Attività sportiva

Per chiunque pratichi attività sportiva organizzata sotto l'egida della Federazione internazionale competente e/o del CONI e/o del Comitato italiano paralimpico (CIP), anche se il trattamento che effettua è contemplato dalla Nota 39, è comunque necessario ottenere l'esenzione ai fini terapeutici nel rispetto della normativa antidoping. In accordo con le linee guida della WADA (*TUE Physician Guidelines GHD Version 2.1 and 2.2 July 2020. Growth hormone deficiency and other indications for growth hormone therapy. Adult-Child and adolescent*), i cut-off per l'adulto sono <5 ng/mL per l'ITT, < 2,7 ng/mL per il test al Macimorelin, <3 ng/mL per il test al Glucagone; mentre per il bambino e l'adolescente il cut-off è < 7 ng/ml in 2 consecutivi test di stimolo come ITT, Arginina, Glucagone, Clonidina. mentre per il retesting dopo washout, i cut-off sono per l'ITT <5 ng/mL, per il Glucagone <5 ng/mL e per il Macimorelin <2,8 ng/mL.

5. Commissioni regionali

In ogni regione sono costituite le Commissioni regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica relativa alla terapia con ormone della crescita e analoghi a livello regionale.

Le Commissioni svolgono attività valutativa, quale, ad esempio, individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione o monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento, e autorizzativa nei casi di richieste specifiche sottoposte dai centri clinici. Le Commissioni, previa valutazione di tutta la documentazione necessaria, possono autorizzare esclusivamente la rimborsabilità della terapia con ormone della crescita e analoghi nei casi di indicazioni autorizzate (come da scheda tecnica del farmaco) ma non corrispondenti ai criteri previsti dalla Nota. Si ribadisce che l'uso di un farmaco a base di ormone della crescita e analoghi per una patologia non compresa nelle indicazioni autorizzate è da ritenersi off-label ed è, pertanto, soggetto alla normativa vigente.

A tal proposito, si consiglia di prendere visione dei documenti su tale tema elaborati congiuntamente dalle società scientifiche, dall'AIFA e dall'Istituto superiore di sanità.

6. Sorveglianza

L'Istituto superiore di sanità (ISS) è incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato dell'ormone della crescita (Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita-RNAOC), incluso nel decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 3 marzo 2017-allegato B (G.U. 12 maggio 2017). L'attività del registro nazionale si svolge in stretta collaborazione con le Commissioni regionali, nominate dalle singole regioni, che indicano i centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita e analoghi e supervisionano l'attività dei centri stessi. La registrazione delle prescrizioni nel registro dell'ISS, o in registri regionali (compreso quello delle malattie rare), che devono comunque prevedere la raccolta delle informazioni richieste dalla Nota 39 e l'integrazione nel rapporto nazionale del RNAOC, è condizione vincolante per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN. Annualmente l'Istituto superiore di sanità provvederà a redigere un rapporto e a inviarlo all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e alla conferenza degli assessori alla sanità delle regioni e province autonome.

7. Test disponibili per la diagnosi di GHD

Test dell'Ipoglicemia Insulinica (ITT)

Il test ITT richiede stretta supervisione medica e infermieristica dedicata per tutta la durata del test per il timore di ipoglicemia (con necessità di esecuzione in regime di Day Hospital): è pericoloso in alcuni pazienti per i potenziali effetti collaterali legati alla neuroglicopenia (fino alla perdita di coscienza, con il rischio di crisi epilettiche) ed è del tutto controindicato nei pazienti anziani e in quelli a rischio cardio-cerebrovascolare. Inoltre, i pazienti con insulino-resistenza possono non raggiungere l'ipoglicemia perché richiedono alte dosi di insulina, con l'aumento del rischio di ipoglicemia tardiva.

Test Glucagone

Il test al Glucagone prevede la somministrazione di glucagone, 1 mg i.m. (1,5 mg nei soggetti con peso superiore ai 90 Kg) e, previa inserzione di ago-cannula e.v., raccolta di campioni ematici per la determinazione di GH (determinazioni di GH ai tempi: 0', +30', +60', +90', +120', +150', +180', +210', +240'). Il valore al picco del GH non sembra essere influenzato né dall'età del paziente, né dal genere. La durata del test può essere ridotta a 3 ore, riducendo il numero dei campioni prelevati, senza compromettere l'accuratezza diagnostica. Il test con Glucagone riconosce una ottima tollerabilità e rari effetti collaterali (talvolta riferita nausea e possibilità di lievi ipoglicemie tardive)

Test con Macimorelin (attualmente non rimborsato dal SSN)

Il test prevede la somministrazione orale del peptide GHRP (agonista del recettore della ghrelina sulle cellule somatotrope ipofisarie) alla dose di 0,5 mg per Kg di peso corporeo con determinazione dei valori di GH ai tempi +30', +45', +60' e +90'. Il test è solitamente ben tollerato e con scarsi effetti collaterali (talvolta lieve disgeusia). Tuttavia, in alcuni pazienti è stato segnalato un aumento del QT in conseguenza alla somministrazione di Macimorelin: ne viene pertanto consigliato un cauto utilizzo in pazienti con note condizioni pro-aritmiche o in quei pazienti che sono già in terapia con farmaci di per sé in grado di determinare un allungamento del QT.

Bibliografia

- Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, Bellone S, Baffoni C, Arvat E, Camanni F, Ghigo E. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(5): 1615-8.
- Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab*. 2004; 15: 252-58.
- Bertino E, Spada E, Occhi L, Coscia A, Giuliani F, Gagliardi L, Gilli G, Bona G, Fabris C, De Curtis M, Milani S. Neonatal Anthropometric Charts: The Italian Neonatal Study Compared with Other European Studies *J. Pediatr Gastroenterol Nutrition*. 2010; 51: 353-61.
- Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(5): 2067-79.
- Cappa M, d'Aniello F, Digilio MC, Gagliardi MG, Minotti C, Leoncini PP, Pietropoli A, Nicolucci A, Graziano G, Ubertini G. Noonan Syndrome Growth Charts and Genotypes: 15-Year Longitudinal Single-Centre Study. *Horm Res Paediatr*. 2024; 22: 1-13.
- Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26: 54-63.
- Caputo M, Pigni S, Mele C, Pitino R, Marzullo P, Prodam F, Aimaretti G. The history of an effective, specific and sensitive diagnostic test: the GHRH test in clinical practice. *Rev Endocr Metab Disord*. 2025; 26(3): 353-69.
- Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol*. 2005; 152(2): 165-70.
- Colao A, Di Somma C, Savastano S, Rota F, Savanelli MC, Aimaretti G, Lombardi G. A reappraisal of diagnosing GH deficiency in adults: role of gender, age, waist circumference, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 ; 94(11): 4414-22.
- Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, Cheung PT, Choong CSY, Cohen LE, Cohen P, Dauber A, Deal CL, Gong C, Hasegawa Y, Hoffman AR, Hofman PL, Horikawa R, Jorge AAL, Juul A, Kamenický P, Khadilkar V, Kopchick JJ, Kriström B, Lopes MLA, Luo X, Miller BS, Misra M, Netchine I, Radovick S, Ranke MB, Rogol AD, Rosenfeld RG, Saenger P, Wit JM, Woelfle J. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr*. 2019; 92(1): 1-14. doi: 10.1159/000502231. Epub 2019 Sep 12.
- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 3990-93.
- Cook D, Yuen K, Biller BMK, Kemp SF, Vance ML. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. *End Pract* 2009; 15: 1.
- Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, Grottoli S, Maccario M, Colao A, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F, Aimaretti G. The cut-off limits of the GH response to GH releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol*. 2005; 153(2): 257-64.
- Corneli G, Di Somma C, Prodam F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider

NOTA 39

HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Aimaretti G. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157(6): 701-8.

- Cuboni D, Caputo M, Ghigo E, Aimaretti G, Gasco V. Once upon a time: the glucagon stimulation test in diagnosing adult GH deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2024; 47(7): 1621-1631.
- Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone *Ped Research*. 2005; 57: 216-22.
- Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2004; 363: 1977-87.
- Deal CL, Tony M, Hbybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(6): E1072-87.
- Fava D, Guglielmi D, Pepino C, Angelelli A, Casalini E, Varotto C, Panciroli M, Tedesco C, Camia T, Naim A, Allegri AEM, Patti G, Napoli F, Gastaldi R, Parodi S, Salerno M, Maghnie M, Di Iorgi N. Accuracy of Glucagon Testing Across Transition in Young Adults With Childhood-Onset GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 110(1): 78-90.
- Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(11): 3888–392
- Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Review. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 2008; 18(1):1-16.
- Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, and Murado MH on behalf of the Drug and Therapeutics and Ethics Committees of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and IGF-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary IGF-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016; 86: 361-397.
- Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016; 30(6): 785-794.
- Guzzetti C, Ibba A, Pilia S, Beltrami N, Di Iorgi N, Rollo A, Fratangeli N, Radetti G, Zucchini S, Maghnie M, Cappa M, Loche S. Cut-off limits of the peak GH response to stimulation tests for the diagnosis of GH deficiency in children and adolescents: study in patients with organic GHD. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175: 41-47.
- Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(6): 695-700.
- Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhaase J, Pauli S, Wildhardt G, Kutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schlüter G, Gencik M, Überlackner B, Lissewski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer*. 2015; 112(8): 1392-7.
- Loche S, Di Iorgi N, Patti G, Noli S, Giaccardi M, Olivieri I, Ibba A, Maghnie M. Growth Hormone Deficiency in the Transition Age. *Endocr Dev*. 2018; 33: 46-56.

NOTA 39

- Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *European Journal of Endocrinology*, 2005; 152: 589-96.
- Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamuspituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27: 496-509.
- Marzullo P, Marcassa C, Minocci A, Campini R, Eleuteri E, Gondoni LA, Aimaretti G, Sartorio A, Scacchi M, Grugni G. Long-term echocardiographic and cardioscintigraphic effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(5): 2106-14.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(6): 1587-609.
- Rosilio M et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J End*. 2005; 152: 835-43.
- Snyder PJ, Cooper DS, Martin KA. Growth Hormone Deficiency in Adults. Up to Date®, 2023.
- Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence -part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res*. 2002; 12: 323-41.
- Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtler KW, Pfister SM, Walsh MF, Wasserman JD, Zelle K, Kratz CP. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(12): e83-e90.
- Wit JM et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res*. 18:89-110, 2008.
- Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract*. 2019; 25:1191–232.
- Yuen KCJ, Chong LE, Rhoads SA et al. Evaluation of adult growth hormone deficiency: current and future perspectives. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2013 Feb 28.
- Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, Miller BS et al Diagnosis and testing for GH deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. *Endocrine Connections* 2023;12(7): e220504.

NOTA 74

Farmaci per l'infertilità femminile e maschile: • Corifollitropina alfa • Coriogonadotropina alfa • Follitropina alfa • Follitropina alfa/Lutropina alfa • Follitropina beta • Follitropina delta • Lutropina alfa • Menotropina • Urofollitropina	La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni: • trattamento dell'infertilità femminile: in donne fino al compimento di 46 anni di età con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml • trattamento dell'infertilità maschile: in maschi con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/ml • preservazione della fertilità femminile: in donne fino al compimento di 46 anni di età affette da patologie neoplastiche che debbano sottoporsi a terapie oncologiche in grado di causare sterilità transitoria o permanente. ○ Corifollitropina alfa ○ Coriogonadotropina alfa ○ Follitropina alfa ○ Follitropina beta ○ Follitropina delta ○ Menotropina ○ Urofollitropina
---	--

BACKGROUND

L'infertilità di coppia, definita come l'incapacità a concepire figli dopo un anno di rapporti sessuali regolari senza adozione di misure contraccettive, è un problema di vaste proporzioni che coinvolge anche in Italia decine di migliaia di persone. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima intorno al 15-20% le coppie con problemi di fertilità nei paesi industrializzati avanzati.

Le cause dell'infertilità possono essere ricondotte a fattori maschili, come alterazioni quantitative e qualitative dei parametri seminali, a fattori femminili, come disturbi ovulatori, patologie ovariche, difetti tubarici e cervicali, e a fattori riferiti a entrambi i membri della coppia. In particolare, i dati del registro italiano sulla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) indicano che, tra le coppie che accedono a tecniche PMA di secondo o terzo livello, l'infertilità è dovuta a cause femminili nel 39.7% dei casi (infertilità endocrino-

NOTA 74

ovulatoria, ridotta riserva ovarica, fattore tubarico, endometriosi, fattore multiplo, poliabortività); maschili nel 26.5%; di coppia nel 18.4%; a cause idiopatiche nel 14.8% dei casi, altro (fattore genetico) 0.7%¹.

L'approccio farmacologico all'infertilità di coppia dipende, ovviamente, dal fattore eziologico e si avvale di varie molecole. Uno dei capisaldi della terapia sia nell'uomo che nella donna è rappresentato dall'impiego delle gonadotropine umane FSH ed LH da sole o in combinazione.

Nella donna il trattamento dell'infertilità femminile con gonadotropine è indicato nelle diverse condizioni patologiche di cicli anovulari. L'indicazione all'uso delle gonadotropine si è notevolmente ampliata negli ultimi decenni, in quanto le gonadotropine vengono utilizzate anche in donne normo-ovulanti sottoposte ad iperstimolazioni ovariche controllate necessarie al ripristino della fertilità mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita (FIVET, ICS).

Nell'uomo l'uso delle gonadotropine ha un fondamento razionale nella terapia sostitutiva dell'ipogonadismo ipogonadotropo, dove il deficit di gonadotropine è il responsabile dell'assenza di spermatogenesi e la somministrazione di preparati ad azione LH e FSH-simile avvia la maturazione tubulare e porta alla comparsa di spermatozoi nell'eiaculato.

Nelle donne affette da patologie neoplastiche che debbano sottoporsi a terapie oncologiche in grado di causare sterilità transitoria o permanente l'induzione della crescita follicolare ai fini della crioconservazione degli ovociti maturi rappresenta un'opportunità importante per perseguire un obiettivo di guarigione dal cancro con la preservazione di tutte le funzioni vitali, incluse la fertilità e il desiderio di procreazione.

EVIDENZE DISPONIBILI

Le gonadotropine sono una famiglia di ormoni di origine ipofisaria che esercitano un effetto stimolante sulle gonadi maschili e femminili e includono l'ormone follicolo-stimolante (FSH), l'ormone luteinizzante (LH) e la gonadotropina corionica (HCG). Le gonadotropine utilizzate a scopo farmacologico si possono ottenere per estrazione da urina umana o mediante tecnologia del DNA ricombinante, prodotte tramite transfezione della linea cellulare ovarica di criceto cinese con plasmidi contenenti le due sub unità geniche che codificano per l'FSH. Recentemente è stata messa a punto una nuova forma di FSH ricombinante, la coriofollitropina alfa, che presenta una lunga durata di azione e richiede quindi una sola somministrazione invece delle somministrazioni giornaliere degli altri tipi di FSH.

Nelle donne la perdita progressiva del potenziale di fertilità con il passare degli anni è dovuta principalmente al declino quantitativo e qualitativo dei follicoli ovarici e quindi degli ovociti, processo questo che si accentua durante la quarta decade di vita. La stimolazione ovarica con gonadotropine per l'induzione dello sviluppo dei follicoli multipli rappresenta una tappa fondamentale nei cicli di fecondazione assistita, permettendo un miglioramento significativo dei risultati clinici. Esistono differenti protocolli di induzione della crescita follicolare per la PMA e, grazie alla disponibilità di nuove molecole e alla possibilità di effettuare un'approfondita valutazione della funzionalità ovarica, si è arrivati ad una sempre

NOTA 74

maggiore individualizzazione del protocollo di stimolazione in base all'età della donna, alla riserva ovarica e ad eventuali stimolazioni precedenti². La tipologia di gonadotropine e la dose ottimale di FSH da impiegare per ottimizzare i risultati minimizzando i rischi devono essere basate sulla predizione della risposta ovarica di ogni singola paziente. I protocolli di induzione della crescita follicolare devono pertanto essere gestiti in centri clinici altamente specializzati per le tecniche di PMA.

Nell'uomo l'efficacia dell'utilizzo delle gonadotropine come terapia sostitutiva dell'ipogonadismo ipogonadotropo, sia primitivo che secondario, è ampiamente riconosciuta³. Il ruolo delle gonadotropine nell'infertilità maschile idiopatica è invece ancora dibattuto in letteratura e i differenti studi condotti in merito non offrono sufficienti ed inequivocabili evidenze di un miglioramento significativo della percentuale di fecondazione e di gravidanze e dei parametri semaspermici convenzionali nei pazienti trattati con differenti formulazioni di FSH. Sebbene una recente revisione della Cochrane sull'impiego delle gonadotropine nell'infertilità maschile idiopatica abbia mostrato una differenza statisticamente significativa nella percentuale globale di gravidanze per coppia a favore del gruppo in trattamento con gonadotropine con un 16% di gravidanze nel gruppo trattato rispetto al 7% nel gruppo di controllo⁴, le più recenti linee guida europee non consigliano il trattamento con gonadotropine nell'infertilità maschile idiopatica.

Nelle persone con patologie oncologiche i trattamenti oncologici antiproliferativi sono associati ad un elevato rischio di infertilità temporanea o permanente. Il tasso di infertilità iatrogena è variabile e dipende da più fattori: classe, dose e posologia del farmaco impiegato, estensione e sede del campo di irradiazione, dose erogata e suo frazionamento, età e sesso dei pazienti, anamnesi di pregressi trattamenti per l'infertilità. Nella tabella che segue è riassunto il rischio associato ai principali trattamenti oncologici autorizzati con aggiornamento al 2015 (Tabella 1).

Tabella 1. Rischio di amenorrea permanente nelle donne sottoposte a trattamenti oncologici

[Fonte: AIOM 2015_ Linee guida Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici]

Grado del rischio	Trattamento
Rischio elevato (>80%)	• Trapianto di cellule staminali ematopoietiche con ciclofosfamide/irradiazione corporea totale o con ciclofosfamide/busulfano • Radioterapia esterna che includa nel campo d'irradiazione le ovaie • CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età >40 anni
Rischio intermedio	• CMF, CAF, CEF, per 6 cicli in una donna tra 30 e 39 anni • AC, per 4 cicli in una donna con età >40 anni
Rischio basso (<20%)	• ABVD (doxorubicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina) • CHOP (ciclofosfamide/doxorubicina/vincristina/prednisone)

NOTA 74

	• CVP (ciclofosfamide /vincristina/prednisone) • AML (antracicline/citarabina) • ALL (polichemioterapia) • CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età <30 anni • AC 4 cicli in una donna di età <40 anni
Rischio molto basso o assente	• Vincristina • Metotrexate • Fluorouracile
Rischio sconosciuto	• Taxani • Oxaliplatino • Irinotecan • Anticorpi monoclonali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) • Inibitori della tirosin-chinasi (erlotinib, imatinib)

Tra le strategie per prevenire il danno a carico delle gonadi nella donna con patologia oncologica l'utilizzo di gonadotropine per l'induzione della crescita follicolare ai fini della crioconservazione degli ovociti maturi non è considerata più una tecnica sperimentale dal gennaio 2013⁵ e rappresenta dunque la tecnica di prima scelta nelle pazienti che possano dilazionare l'inizio della terapia antineoplastica di 15 giorni e che abbiano una riserva ovarica adeguata per il recupero di un numero sufficiente di ovociti. Le linee guida della Practice Committee of ASRM, dell'ASCO, dell'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e le Linee Guida dell'AiOM raccomandano l'applicazione estensiva della crioconservazione degli ovociti quale metodica di tutela della fertilità nelle pazienti con patologie neoplastiche⁶⁻⁸. Nei protocolli standard l'induzione della crescita follicolare multipla inizia nei primi giorni della fase follicolare ed è quindi necessario attendere la comparsa del ciclo mestruale, cosa che in alcuni casi può ulteriormente ritardare l'inizio della chemioterapia. Per le pazienti oncologiche sono stati proposti dei "protocolli di emergenza" che prevedono l'inizio della stimolazione in qualsiasi giorno del ciclo mestruale riducendo notevolmente i tempi di attesa nei casi in cui la paziente sia in fase follicolare tardiva o luteale al momento della decisione di intraprendere il congelamento ovocitario. È stato dimostrato che il recupero ovocitario è adeguato anche nei cicli in cui la stimolazione inizia lontano dalla fase post-mestruale. Per donne con tumori ormono-responsivi (mammella, endometrio), sono stati sviluppati inoltre approcci alternativi di stimolazione ormonale utilizzando tamoxifene o inibitori dell'aromatasi, così da ridurre il rischio potenziale di esposizione ad elevate concentrazioni di estrogeni. In tutti i casi la scelta del dosaggio di gonadotropine deve essere individualizzata per conciliare la migliore stimolazione con i minori rischi di iperstimolazione.

Non è ancora chiaro se la risposta ovarica alla stimolazione nelle pazienti oncologiche sia peggiore rispetto ai controlli sani, ed eventualmente in quale patologia (sistemica o localizzata) bisogna attendersi una minore risposta. Una recente meta-analisi (227 cicli in

NOTA 74

pazienti oncologiche vs. 1258 cicli in pazienti infertili) riporta un minor numero di ovociti recuperati nei casi rispetto ai controlli (11.7 ± 7.5 vs 13.5 ± 8.4), ma la dose di gonadotropine utilizzate fra i due gruppi era significativamente differente⁹ e altri lavori successivi a questa meta-analisi non hanno osservato differenze significative.

I tassi di successo del congelamento ovocitario, per quanto relativi a case report o a piccole serie di gravidanze in pazienti oncologiche, non sembrano differire rispetto a quelli della popolazione generale. In una serie monocentrica di casi su 357 pazienti che hanno effettuato una crioconservazione di ovociti, 11 pazienti hanno successivamente richiesto di utilizzare gli ovociti vitrificati prima della terapia: il tasso di sopravvivenza degli ovociti è stato del 92.3%, con un tasso di fertilizzazione del 76.6%, e si sono ottenute 4 gravidanze evolutive (tasso di successo del 36.4%)¹⁰.

PARTICOLARI AVVERTENZE

Sulla base dei dati di letteratura ed al fine di evitare l'iperstimolazione ovarica, viene suggerito di non superare il dosaggio massimo complessivo di 12.600 UI/paziente diviso in due o più cicli non superando comunque il dosaggio massimo di 6.300 UI/ciclo nella donna. Nell'infertilità maschile si suggerisce di non superare il dosaggio massimo, per singola prescrizione, di 150 UI di FSH 3 volte alla settimana per 4 mesi. Se dopo i trattamenti con tali dosi non si ottiene un risultato positivo (nel trattamento dell'infertilità), eventuali nuovi trattamenti possono comportare rischi superiori ai risultati attesi.

Se effettuato con dosi improprie ed elevate, il trattamento con gonadotropine può essere responsabile:

- a) della cosiddetta sindrome da iperstimolazione ovarica, con passaggio di liquido nello spazio peritoneale e conseguenti ipovolemia, oliguria, emocoagulazione, ascite massiva, eventualmente emoperitoneo, shock anche ad esito letale;
- b) di eventi tromboembolici in concomitanza o indipendenti dalla suddetta sindrome a carico di organi critici (cervello, polmone e delle estremità);
- c) di complicazioni polmonari (atelettasia, dispnea, tachipnea, sindrome della insufficienza respiratoria acuta), oltre a cisti ovariche, torsione degli annessi, forti caldane, reazioni febbrili, nausea, crampi addominali, meteorismo, gravidanze ectopiche e multiple.

Nei casi di iperstimolazione ovarica sono controindicati i rapporti sessuali, per il rischio di insorgenza di gravidanze plurime.

Nell'uomo, la somministrazione di gonadotropine provoca ginecomastia, dolore al seno, mastite, nausea, anomalie delle frazioni lipoproteiche, aumento nel sangue degli enzimi epatici, eritrocitosi.

Nelle donne affette da patologie neoplastiche in cui si effettua una stimolazione per la crioconservazione degli ovociti, l'utilizzo delle gonadotropine impone alcune considerazioni aggiuntive in merito alla sicurezza, in quanto l'insorgenza di complicanze può comportare un ritardo nell'inizio del trattamento oncologico e alcuni effetti collaterali possono

NOTA 74

rappresentare un rischio aggiuntivo rispetto a complicanze già note della patologia neoplastica di base (come ad esempio l'aumentato rischio trombotico legato all'iperestrogenismo indotto dalla stimolazione). È infine da considerare con attenzione il possibile effetto detrimentalmente della stimolazione ovarica sulla prognosi in caso di tumore endocrino-sensibile. Sebbene i pochi dati disponibili in letteratura indicano che le donne con carcinoma mammario sottoposte a stimolazioni per la preservazione della fertilità e successivamente sottoposte a chemioterapia adiuvante o neoadiuvante non hanno un peggioramento della prognosi in termini di sopravvivenza libera da progressione¹¹⁻¹², persistono ancora alcune perplessità circa l'applicazione di strategie che prevedono una stimolazione ovarica nelle donne con tumori ormono-responsivi per l'eventuale rischio sull'evoluzione della malattia, legato agli elevati livelli di estradiolo a cui vengono esposte le donne nella fase di stimolazione ovarica.

I particolari aspetti di sicurezza impongono una comunicazione dettagliata alle pazienti riguardo le tecniche di preservazione della fertilità e i loro potenziali rischi. Inoltre il ricorso a tecniche di preservazione della fertilità nelle pazienti con patologie neoplastiche necessita di un approccio multidisciplinare che veda la collaborazione dell'oncologo e dello specialista in medicina della riproduzione.

Si rappresenta infine l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Bibliografia

1. Sintesi dell'attività dei centri di procreazione medicalmente assistita - Anno 2013 - Report Registro Nazionale Italiano.
2. AIFA Concept Paper – Approccio farmacologico all'infertilità di coppia – le Gonadotropine. Guidelines on Male Infertility.
3. Jungwirth A et al. for the European Association of Urology. Guidelines on male infertility 2015. Guidelines on Male Infertility.
4. Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. Cochrane Database System Rev 2013 Aug 23;8:CD005071.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril 2013;100:1214–23.
6. Loren AW, Mangu PB, Nohr Beck L, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013; 31:2500-2510.
7. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida – Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici. Edizione 2015.
8. Lambertini M, del Mastro L, Pescio MC, et al. cancer and fertility preservation: International recommendations form an expert meeting. BMC Medicine 2016;14:1-16.

NOTA 74

9. Friedler, S., Koc, O., Gidoni, Y., Raziel, A. & Ron-El, R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;97:125–133.
10. Martinez M, Rabadan S, Domingo J, Cobo A, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(6):722-8.
11. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K, et al. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26:2630–2635.
12. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1364-71.

NOTA 99

Farmaci inclusi nella Nota 99	
LABA - beta2-agonista a lunga durata d'azione • formoterolo • indacaterolo • olodaterolo • salmeterolo LAMA - anticolinergico a lunga durata d'azione • aclidinio • glicopirronio • tiotropio • umeclidinio LABA + ICS (steroidi inalatorio) • formoterolo/beclometasone • formoterolo/budesonide • salmeterolo/fluticasone propionato • vilanterolo/fluticasone furoato LABA + LAMA • Indacaterolo/glicopirronio • Vilanterolo/umeclidinio • Olodaterolo/tiotropio • Formoterolo/aclidinio • Formoterolo/glicopirronio LAMA + LABA + ICS (unico erogatore) • Beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio bromuro • Fluticasone furoato/	La prescrizione a carico del SSN dei farmaci inclusi nella nota per l'indicazione nella terapia inalatoria di mantenimento della BPCO è limitata ai pazienti con diagnosi certa di BPCO. La sospetta diagnosi di BPCO in pazienti che presentano dispnea, tosse cronica o espettorazione e/o una storia di esposizione a fattori di rischio per la malattia, deve essere confermata mediante spirometria che dimostri la presenza di una ostruzione bronchiale persistente: FEV1/FVC¹ (dopo broncodilatazione) <0,70 (70%). • se FEV1 ≥50% il MMG potrà prescrivere direttamente la terapia inalatoria seguendo le raccomandazioni delle linee guida GOLD o richiedere la consulenza specialistica. • se FEV1 <50% la prescrizione del trattamento di mantenimento (superata la eventuale fase acuta che potrà essere gestita dal MMG) richiede una valutazione del danno funzionale polmonare mediante l'esecuzione di indagini di secondo livello e una rivalutazione periodica del trattamento. Al fine di definire un migliore approccio terapeutico le variabili da considerare sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia [dispnea (valutata attraverso il questionario mMRC[^]), capacità di svolgere esercizio fisico (valutata attraverso il questionario CAT^{^^})], comorbidità e diverso profilo di eventi avversi. Il trattamento farmacologico è complementare al trattamento non-farmacologico: i medici dovrebbero sottolineare l'importanza di un ambiente privo di fumo, potenziare l'aderenza ai farmaci prescritti, assicurare una corretta tecnica inalatoria, promuovere l'attività fisica, prescrivere le vaccinazioni e indirizzare i pazienti alla riabilitazione polmonare.

¹ FEV1= quantità di aria espirata nel primo secondo di espirazione forzata, in italiano VEMS;

FVC= Forced Vital Capacity, in italiano CVF: capacità vitale forzata.

NOTA 99

umeclidinio bromuro/ vilanterolo trifenateato • Budesonide/glicopirronio bromuro/ formoterolo fumarato diidrato									
Trattamento Farmacologico secondo le LG GOLD	<table> <tr> <td> ≥1 riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti </td><td> Gruppo E LABA + LAMA** Prendere in considerazione LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici ≥300 cell/μL </td></tr> <tr> <td> Nessuna riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti </td><td> <table> <tr> <td> Gruppo A Un broncodilatatore (short* o long acting) </td><td> Gruppo B LABA + LAMA** </td></tr> <tr> <td> mMRC 0 -1 e/o CAT <10 </td><td> mMRC ≥2 e/o CAT ≥10 </td></tr> </table> </td></tr> </table> *un SABA (Short Acting Beta Agonist) oppure un SAMA (Short Acting Muscarinic Antagonist). Un loro impiego al bisogno è previsto anche in tutti i livelli della malattia come rescue therapy, in caso di bronco-ostruzione acuta. Un ricorso frequente ai SABA/SAMA è indice di scarso controllo della malattia **Terapia con singolo inalatore può essere più conveniente ed efficace di quella con inalatori multipli; gli inalatori singoli migliorano l'aderenza terapeutica	≥1 riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti	Gruppo E LABA + LAMA** Prendere in considerazione LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici ≥300 cell/μL	Nessuna riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti	<table> <tr> <td> Gruppo A Un broncodilatatore (short* o long acting) </td><td> Gruppo B LABA + LAMA** </td></tr> <tr> <td> mMRC 0 -1 e/o CAT <10 </td><td> mMRC ≥2 e/o CAT ≥10 </td></tr> </table>	Gruppo A Un broncodilatatore (short* o long acting)	Gruppo B LABA + LAMA**	mMRC 0 -1 e/o CAT <10	mMRC ≥2 e/o CAT ≥10
≥1 riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti	Gruppo E LABA + LAMA** Prendere in considerazione LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici ≥300 cell/μL								
Nessuna riacutizzazione moderata o severa nei 12 mesi precedenti	<table> <tr> <td> Gruppo A Un broncodilatatore (short* o long acting) </td><td> Gruppo B LABA + LAMA** </td></tr> <tr> <td> mMRC 0 -1 e/o CAT <10 </td><td> mMRC ≥2 e/o CAT ≥10 </td></tr> </table>	Gruppo A Un broncodilatatore (short* o long acting)	Gruppo B LABA + LAMA**	mMRC 0 -1 e/o CAT <10	mMRC ≥2 e/o CAT ≥10				
Gruppo A Un broncodilatatore (short* o long acting)	Gruppo B LABA + LAMA**								
mMRC 0 -1 e/o CAT <10	mMRC ≥2 e/o CAT ≥10								
Raccomandazioni delle LG GOLD per i trattamenti successivi	In caso di mancata/insufficiente risposta clinica al trattamento, verificata la compliance, la corretta tecnica inalatoria e le strategie terapeutiche non farmacologiche, è prevista una escalation della terapia la cui strategia dipenderà dalla sintomatologia residua e dalle comorbidità e non più dal gruppo (ABE). Se l'obiettivo è ridurre la dispnea:								

NOTA 99

	1° step: da LABA o LAMA passare a LABA+LAMA 2° step: in caso di mancata risposta clinica a seguito dell'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione, si consiglia di: - prendere in considerazione un eventuale cambio di dispositivo inalatore o di molecole - Implementare o intensificare il/i trattamento/i non farmacologico/i - Indagare (e trattare) in modo appropriato altre cause di dispnea ● Se l'obiettivo è ridurre le riacutizzazioni, o le riacutizzazioni con dispnea: 1. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA se eosinofili <300 cell/μL. 1a. in caso di persistenza delle riacutizzazioni, se eosinofili plasmatici ≥ 100 cell/μL passare da duplice a triplice (LABA+LAMA+ICS). 1b. in caso di persistenza delle riacutizzazioni, se eosinofili plasmatici <100 considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina. 2. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici ≥ 300 cell/μL; in caso di persistenza di riacutizzazioni, considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina o farmaci biologici autorizzati e rimborsati dal SSN.
Raccomandazioni delle LG GOLD per i pazienti attualmente in trattamento con LABA+ICS	a. continuare il trattamento in caso di non recenti riacutizzazioni; se la sintomatologia persiste, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA+ICS b. considerare il passaggio a LABA+LAMA in caso di assenza di rilevante storia di esacerbazioni c. in caso di recenti e/o attuali riacutizzazioni, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA (se eosinofili plasmatici <100 cell/μL) o LABA+LAMA+ICS (se eosinofili plasmatici ≥ 100 cell/μL)
	Considerare una <i>de-escalation</i> (riduzione) della terapia con ICS o una modifica del trattamento in caso di polmonite, di altri effetti collaterali significativi, di indicazione iniziale inappropriata o in assenza di risposta a ICS.

NOTA 99

^ **Questionario mMRC** (da Fletcher CM BMJ 1960: 2: 1662)

Grado 0	Ho dispnea solo per sforzi intensi (es. salire le scale, pedalare)
Grado 1	Mi manca il fiato se cammino veloce (o corro) in piano o in lieve salita
Grado 2	Su percorsi piani cammino più lentamente dei miei coetanei, oppure ho necessità di fermarmi per respirare quando cammino a passo normale
Grado 3	Ho necessità di fermarmi per respirare dopo aver camminato in piano per circa 100 metri o per pochi minuti
Grado 4	Mi manca il fiato a riposo, per uscire di casa o per vestirmi/spogliarmi

^^ **Questionario CAT** (COPD Assessment Test CATTM) (da Jones et Al ERJ 2009:34(3):648-54)

Non tossisco mai	① ② ③ ④ ⑤	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	① ② ③ ④ ⑤	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	① ② ③ ④ ⑤	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	① ② ③ ④ ⑤	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	① ② ③ ④ ⑤	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	① ② ③ ④ ⑤	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	① ② ③ ④ ⑤	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	① ② ③ ④ ⑤	Non ho nessuna energia	
PUNTEGGIO TOTALE			

DIAGNOSI

Le principali linee guida¹⁻³ sono concordi nel raccomandare che la diagnosi di BPCO venga presa in considerazione in presenza di sintomi respiratori e/o storia di esposizione a fattori di rischio (in particolare l'abitudine al fumo) e confermata dall'esecuzione di una spirometria che dimostri l'esistenza di un'ostruzione bronchiale persistente. La spirometria dovrebbe essere eseguita dopo la somministrazione per via inalatoria di una dose adeguata di un broncodilatatore a breve durata d'azione al fine di annullare la presenza di una ostruzione bronchiale reversibile, riducendo di conseguenza la variabilità fra diverse determinazioni.

Secondo le raccomandazioni delle linee guida citate:

- i sintomi caratteristici sono rappresentati da dispnea cronica ed evolutiva eventualmente associata a tosse ed espettorazione, caratterizzate anche da una possibile variabilità nel corso delle 24 ore;
- la diagnosi deve essere confermata dalla spirometria, in particolare il rapporto FEV1/FVC deve essere minore di 0,70 (70%). La conferma mediante spirometria della presenza di una bronco-ostruzione permanente è un presupposto irrinunciabile per una scelta terapeutica appropriata;
- nell'ambito di una diagnosi di BPCO, in base al valore di FEV1, vengono individuati, per convenzione, 4 livelli di gravità dell'ostruzione:
 - Lieve = FEV1 $\geq$ 80% del valore teorico
 - Moderata = FEV1 $<$ 80% e $\geq$ 50% del valore teorico
 - Grave = FEV1 $<$ 50% e $\geq$ 30% del valore teorico
 - Molto grave = FEV1 $<$ 30% del valore teorico

Si evidenzia che l'utilizzo del rapporto FEV1/FVC $<$ 0,70 (70%) può generare una sottostima della condizione patologica (falsi negativi) nei soggetti di età $<$ 50 anni⁴⁻⁶ e un eccesso di diagnosi (falsi positivi) nei soggetti di età $>$ 50 anni^{4,7}. Tale parametro è però di semplice determinazione ed è stato utilizzato nella maggior parte degli studi clinici sui farmaci broncodilatatori. Sarebbe preferibile utilizzare, come limite inferiore di normalità (LLN), il 95° percentile del valore predetto del rapporto FEV1/FVC, comunemente conosciuto come indice di Tiffeneau, che considera età, genere e caratteristiche antropometriche: tale valore nell'uomo è l'88% e nella donna 89%. Un'altra criticità è rappresentata dalla sottostima della capacità vitale misurata con curva forzata (FVC) rispetto alla misura con curva lenta (VC)^{1,8,9}. La BPCO è comunque una condizione patologica eterogenea e di conseguenza la diagnosi e la gravità di tale patologia non possono essere determinate utilizzando un solo parametro⁶. Le principali variabili da considerare sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza

NOTA 99

di riacutizzazioni, sintomatologia (dispnea, capacità di svolgere esercizio fisico), co-morbilità, BMI^{1,9-11}.

È, infine, necessario sottolineare che, al di là della spirometria semplice, esistono indagini fisiopatologiche di secondo livello che definiscono ulteriormente il danno funzionale della BPCO. In particolare, la misura di tutti i volumi polmonari (spirometria globale) è utile per valutare il grado di iper-insufflazione polmonare e quello della capacità di diffusione, mediante il “transder” del monossido di carbonio (DLCO) per rivelare la presenza di enfisema polmonare e/o per sospettare una concomitante ipertensione polmonare. Potranno poi essere eseguiti approfondimenti diagnostici con tecniche di imaging.

In sintesi:

- per le **nuove diagnosi**, una spirometria semplice* (indagine di 1° livello) dovrebbe essere eseguita in presenza di un sospetto diagnostico e comunque dopo la risoluzione di una eventuale fase acuta quando il quadro clinico si è stabilizzato. L'esecuzione di una spirometria durante la fase acuta non consente di definire in modo corretto il reale livello di gravità dell'ostruzione.
Il Medico di Medicina Generale che prende in carico il paziente deve valutarlo con una spirometria semplice, eseguita nel setting della Medicina Generale, o inviarlo dallo specialista operante nel Servizio Sanitario Nazionale. I soggetti da sottoporre ad indagine sono quelli a rischio (fumatori o con esposizione ambientale) e che presentino dei sintomi suggestivi della patologia (tosse, secrezioni bronchiali, dispnea). Dopo la valutazione della spirometria semplice, integrata dai dati clinici, il medico (MMG o specialista) avrà gli elementi sufficienti per indirizzare il trattamento secondo le raccomandazioni di seguito riportate. Nel caso la spirometria semplice indirizzi verso un quadro ostruttivo grave o molto grave (FEV1 <50%), oppure sia presente un quadro clinico che a prescindere dal valore di FEV1 sia considerato dal MMG grave per la presenza di importante sintomatologia e/o frequenti riacutizzazioni, è opportuno inviare il paziente dallo specialista entro 6 mesi per eseguire indagini di 2° livello, come previsto dai LEA.
- per i **pazienti già in trattamento**
 - a. se la spirometria è già stata eseguita, il valore FEV1 è da considerare valido per gli eventuali utilizzi prescrittivi;

* **SPIROMETRIA SEMPLICE**

Test basato sulla sola curva flusso-volume

NOTA 99

- b. si raccomanda che la spirometria venga ripetuta mediamente ogni 2 anni, salvo esigenze cliniche particolari.

In caso di ostruzione grave o molto grave ($FEV_1 < 50\%$), o di una mancata/insufficiente risposta clinica alla terapia in termini di frequenti riacutizzazioni e/o persistenza della dispnea, è opportuno inviare il paziente dallo specialista per eseguire indagini di 2° livello⁺, come previsto dai LEA.

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

La BPCO è una condizione patologica cronica complessa, la cui tendenza è una continua evoluzione verso stadi di maggiore gravità. È quindi di fondamentale importanza da un lato ridurre i sintomi, e in particolare aumentare la tolleranza allo sforzo e dall'altro mettere in atto le misure utili a controllare/rallentare la progressione della malattia, prevenire e trattare le riacutizzazioni e ridurre la mortalità. Le misure atte ad ottenere tale obiettivo sono numerose e sono sia di tipo preventivo sia di tipo terapeutico, farmacologico e non farmacologico¹. È inoltre importante una gestione clinica integrata fra Medicina Generale e Specialistica al fine di garantire una adeguata strategia di prevenzione, l'appropriatezza della diagnosi e della terapia^{3,5}. Tutte le raccomandazioni delle linee guida concordano nel definire la terapia inalatoria con broncodilatatori come cardine del trattamento farmacologico della BPCO stabile. Nonostante le attuali ampie disponibilità di broncodilatatori per via inalatoria e di device, l'aderenza al trattamento nei pazienti con BPCO si attesta, a livello internazionale ed in Italia, intorno al 22-33%, confermando il ben noto basso livello di aderenza alla terapia inalatoria delle principali patologie ostruttive croniche respiratorie^{12,13}. Le raccomandazioni delle principali linee guida in merito alla terapia farmacologica sono tra loro concordi, anche se all'interno di algoritmi diversi. Riassuntivamente si può affermare che:

- è indicata una strategia terapeutica "a gradini" correlata alla gravità, con l'aggiunta progressiva di farmaci o l'uso di loro associazioni;
- le principali variabili da considerare nella scelta della terapia inalatoria iniziale, in presenza di un quadro clinico stabile, sono le seguenti: grado di ostruzione al flusso, frequenza di riacutizzazioni, sintomatologia (dispnea, capacità di svolgere esercizio fisico);

⁺ SPIROMETRIA GLOBALE

Test che comprende la misurazione dei volumi polmonari assoluti, in particolare volume residuo e capacità funzionale residua, e la diffusione del monossido di carbonio (DLCO). Queste misure servono a valutare i livelli di iperinflazione, intrappolamento aereo ed enfisema⁴

NOTA 99

- le scelte successive dipenderanno dalla risposta clinica e dalla tollerabilità del trattamento.

Gli scenari identificati dalle linee guida GOLD¹ e le conseguenti proposte terapeutiche per la terapia **iniziale e di mantenimento** sono le seguenti:

- Gruppo A: nei pazienti con sintomi lievi (mMRC: 0-1 oppure CAT:< 10) e in assenza di riacutizzazione moderata e severa nell'anno precedente, si raccomanda una terapia con un broncodilatatore long acting (LABA o LAMA) o un broncodilatatore short acting, solo in pazienti con dispnea molto occasionale.
- Gruppo B: nei pazienti sintomatici (mMRC: ≥2 oppure CAT: ≥10) e in assenza di riacutizzazione moderata e severa, è raccomandata la terapia con doppia broncodilatazione LABA + LAMA^{1,14};
- Gruppo E: nei pazienti ad alto rischio di riacutizzazioni (storia annuale di almeno 1 riacutizzazione moderata o severa nei precedenti 12 mesi) si raccomanda il trattamento con doppia terapia broncodilatatrice LABA + LAMA; nei pazienti con livello di eosinofili ematici ≥ 300/μl si raccomanda l'utilizzo dell'ICS. La presenza di eosinofili suggerisce un tipo di flogosi, che necessita del trattamento con la triplice, che secondo le evidenze emerse da due ampi studi clinici randomizzati, IMPACT¹⁵ ed ETHOS¹⁶⁻¹⁸, riducono la mortalità per tutte le cause rispetto alla duplice terapia inalatoria con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

Trattamento successivo in caso di mancata o insufficiente risposta clinica

Verificata la compliance, la corretta tecnica inalatoria e le strategie terapeutiche non farmacologiche, è prevista una escalation della terapia la cui strategia dipenderà dalla sintomatologia residua e dalle comorbidità e non più dal gruppo (ABE).

- Se l'obiettivo è ridurre la dispnea:

1° step: da LABA o LAMA passare a LABA+LAMA

2° step: in caso di mancata risposta clinica a seguito dell'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione, si consiglia di:

- cambiare il dispositivo inalatore o le molecole
- Implementare o intensificare il/i trattamento/i non farmacologico/i
- Indagare (e trattare) in modo appropriato altre cause di dispnea

NOTA 99

- Se l'obiettivo è ridurre le riacutizzazioni, o le riacutizzazioni con dispnea:
 1. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA se eosinofili plasmatici <300 cell/ μ L.
 - 1a. In caso di persistenza delle riacutizzazioni, passare da duplice a triplice (LABA+LAMA+ICS) se eosinofili plasmatici $\geq$ 100 cell/ μ L.
 - 2a. In caso di persistenza delle riacutizzazioni, se eosinofili plasmatici <100 cell/ μ L considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina.
 2. da LAMA o LABA passare a LABA+LAMA+ICS** se eosinofili plasmatici $\geq$ 300 cell/ μ L; in caso di persistenza di riacutizzazioni, considerare l'aggiunta di Roflumilast o Azitromicina o farmaci biologici autorizzati e rimborsati dal SSN.

Raccomandazioni delle LG GOLD per i pazienti attualmente in trattamento con LABA+ICS

- a. continuare il trattamento in caso di non recenti riacutizzazioni; se la sintomatologia persiste, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA+ICS
- b. considerare il passaggio a LABA+LAMA in caso di assenza di rilevante storia di esacerbazioni
- c. in caso di recenti e/o attuali riacutizzazioni, si raccomanda il passaggio a LABA+LAMA (se eosinofili plasmatici <100 cell/ μ L) o LABA+LAMA+ICS (se eosinofili plasmatici $\geq$ 100 cell/ μ L)

Considerare una de-escalation (riduzione) della terapia con ICS o una modifica del trattamento in caso di polmonite o di altri effetti collaterali significativi, di indicazione iniziale inappropriata o in assenza di risposta a ICS^{1,19-20}.

GLI EROGATORI

L'uso appropriato dei dispositivi inalatori è fondamentale per ottimizzare il rapporto rischio-beneficio della terapia inalatoria e garantire l'efficacia del trattamento. Una revisione della letteratura dall'American College of Chest Physicians e dall'American College of Asthma, Allergy and Immunology (ACCP/ACAAI)²¹ ha evidenziato la sostanziale sovrapponibilità dei diversi erogatori in termini di efficacia, pur avendo una diversa complessità di utilizzo. Le linee guida GOLD¹ ribadiscono che nessuno degli RCT condotti ha dimostrato la superiorità di un erogatore rispetto ad un altro e che la scelta deve essere fatta dal clinico, sulla base delle caratteristiche e delle preferenze del paziente, al fine di ottimizzare la somministrazione del medicinale. Affermano inoltre che è stata dimostrata una correlazione tra errato utilizzo del device e controllo dei sintomi della BPCO, sottolineando che in nessun caso,

NOTA 99

indipendentemente dal device utilizzato, il paziente può essere esentato da una formazione sulla corretta tecnica inalatoria. Si può quindi affermare che un adeguato training sull'utilizzo del device, che includa anche dimostrazioni pratiche e re-check periodici, rappresenta la migliore garanzia di efficacia ed aderenza al trattamento²².

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La gestione globale della BPCO richiede un approccio complesso ed un costante monitoraggio del paziente, al fine di controllare i sintomi, ridurre la frequenza, la gravità delle riacutizzazioni e il rischio di ospedalizzazione. Garantire un trattamento non-farmacologico complementare al trattamento farmacologico, identificare e ridurre l'esposizione ai fattori di rischio, potenziare l'aderenza ai farmaci prescritti, assicurare una corretta tecnica inalatoria dei farmaci, promuovere l'attività fisica, prescrivere le vaccinazioni e indirizzare i pazienti alla riabilitazione polmonare, indagare e trattare attivamente le co-morbilità, sono elementi sostanziali nella corretta strategia di gestione del paziente affetto da BPCO.

Bibliografia

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2026. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
2. National Institute of Clinical Excellence. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Published date: December 2018, update: July 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>.
3. La gestione clinica integrata della BPCO rivista della Società Italiana di Medicina Generale 2014;1:5-19 Disponibile online: www.aimarnet.it; www.aiponet.it; www.simernet.it; www.simg.it.
4. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expertbased diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res* 2012; 13(1): 13 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309369>.
5. Bhatt SP, Sieren JC, Dransfield MT, et al. Comparison of spirometric thresholds in diagnosing smoking-related airflow obstruction. *Thorax* 2014; 69(5): 409-14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23525095>.
6. Çolak Y, Afzai S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Young and middle-aged adults with airflow limitation according to lower limit of normal but not fixed ratio have high morbidity

NOTA 99

- and poor survival: a population-based prospective cohort study. *Eur Respir J* 2018; 51(3): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449425>.
7. Van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient- reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015; 13(1): 41-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583891>.
 8. Saint-Pierre M, Ladha J, Berton DC, Reimao G, Castelli G, Marillier M, Bernard AC, O'Donnell DE, Neder JA. Is the Slow Vital Capacity Clinically Useful to Uncover Airflow Limitation in Subjects With Preserved FEV₁/FVC Ratio? *Chest*. 2019 Sep;156(3):497-506. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.001. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30768928.
 9. Bettoncelli G. et al: The clinical and integrated management of COPD. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2014; 9:25.
 10. Celli B R. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD *Eur Respir J* 2015; 45: 879-905.
 11. Miravittles M et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD *Arch Bronconeumol*. 2012; 48:247-57.
 12. Mäkelä MJ et al. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013; 107:1481-90.
 13. L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto nazionale anno 2023. Roma Agenzia italiana del farmaco 2024. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2023>.
 14. Maltais, François et al. "Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial." *Respiratory research* vol. 20,1 238. 30 Oct. 2019, doi:10.1186/s12931-019-1193-9.
 15. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18):1671-80 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668352>.
 16. Rabe, Klaus F et al. "Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD." *The New England journal of medicine* vol. 383,1 (2020): 35-48. doi:10.1056/NEJMoa1916046.
 17. Lipson, David A et al. "Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD." *The New England journal of medicine* vol. 378,18 (2018): 1671-1680. doi:10.1056/NEJMoa1713901.
 18. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(12): 1508-16 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162970>.
 19. Yang, Ian A et al. "Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 2012,7 CD002991. 11 Jul. 2012, doi:10.1002/14651858.CD002991.pub3.

NOTA 99

20. Leitaio Filho, Fernando Sergio et al. "Effects of Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β_2 -Agonist Combination on the Airway Microbiome of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial (DISARM)." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 204,10 (2021): 1143-1152. doi:10.1164/rccm.202102-0289OC
21. Dolovich M.B. et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of chest physicians/American College of asthma, Allergy, and Immunology, Chest 2005; 127:335-71.
22. Lavorini F et al. Asthma and COPD: Interchangeable use of inhalers. A document of Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC) & Italian Society of Respiratory Medicine (SIMeR). *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 34:25-30.