

LINEE GUIDA GINA ITALIANE

Versione 2016 - 2017

A cura di Pierluigi Paggiaro* e del gruppo GINA Italia

*Chairman dell'Iniziativa GINA Italia, Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa

Segreteria scientifica: Elena Bacci (coordinatore), Federico Dente, Manuela Latorre***

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

Revisione editoriale ad opera di Valentina Bessi

Capitolo 1. La definizione di asma	Pierluigi Paggiaro
Capitolo 2. Epidemiologia ed impatto socio-economico dell'asma	Stefania La Grutta, Giuseppe Verlato e Giovanni Viegi
Capitolo 3. Fattori di rischio per asma	Gabriella Guarnieri, Gennaro Liccardi
Capitolo 4. Fisiopatologia, patogenesi e anatomia patologica	Cecilia Calabrese, Alessandro Celi, Girolamo Pelaia, Nicola Scichilone
Capitolo 5. La diagnosi e valutazione dell'asma	Caterina Bucca e Nunzio Crimi
Capitolo 6. Comorbidità ed eterogeneità dell'asma	Mario Malerba, Fabio Ricciardolo, Gianenrico Senna
Capitolo 7. Il controllo dell'asma e la definizione di gravità	Maria Pia Foschino Barbaro, Giovanna Elisiana Carpagnano
Capitolo 8. Prevenzione e riduzione dei fattori scatenanti dell'asma	Francesca Santamaria e Alessandro Vatrella
Capitolo 9. La terapia farmacologica dell'asma nell'adulto	Bianca Beghè, Stefano Del Giacco, Luigi Macchia e Pierluigi Paggiaro
Capitolo 10. Le riacutizzazioni asmatiche	Federico L. Dente e Michele Giovannini
Capitolo 11. Educazione del paziente e somministrazione delle	Fulvio Braidò e Sandra

cure

Frateiacci

Capitolo 12. Asma in pediatria

**Francesca Santamaria, Giorgio
Piacentini, Eugenio Baraldi,
Carlo Capristo e Renato
Cutrera**

Capitolo 13. Asma grave

**Manuela Latorre, Federico L.
Dente e Fabio Ricciardolo**

Capitolo 14. Aspetti particolari

**Elena Bacci, Matteo Bonini,
Manuela Latorre e Gennaro
Liccardi**

Con il contributo aggiuntivo di: Megon Bresciani, Marco Caminati e Patrizia Pignatti



Presentazione

Le linee Guida GINA (Global Initiative for Asthma) internazionali sono attualmente le Linee Guida per l'asma più diffuse, conosciute ed applicate. Dalla prima versione (un documento di consenso di un gruppo di esperti) il contenuto è stato sempre più strutturato, diventando quindi un vero e proprio "stato dell'arte" sulla gestione dell'asma, con particolare attenzione alla diagnosi e trattamento della malattia. Le raccomandazioni che sono contenute nel documento sono state sempre basate sull'evidenza scientifica e là dove ciò non era possibile sull'opinione largamente condivisa degli esperti internazionali, ed hanno quindi rappresentato delle vere e proprie Linee Guida per la gestione dell'asma. Il documento GINA è periodicamente aggiornato, rappresentando quindi di fatto il materiale più completo su questo argomento.

Nel 2014 il documento GINA ha subito una profonda revisione, sia concettuale che formale: l'impostazione sia diagnostica che terapeutica è diventata più articolata e complessa, ma meglio aderente alla varietà di condizioni cliniche incluse nella definizione di asma. Di questa nuova impostazione delle raccomandazioni internazionali, il documento italiano ne prende atto e la incorpora criticamente nella versione italiana.

Nello spirito di fornire indicazioni sulla gestione di questa importante malattia, l'iniziativa GINA ha sempre avuto particolare attenzione alla divulgazione e alla implementazione di queste raccomandazioni nella pratica quotidiana. Anche per questo è stata favorita la traduzione del documento in diverse lingue nazionali, e la preparazione di versioni locali adattate alla specifica realtà socio-economica e culturale del paese.

In Italia si è costituito da vari anni un gruppo di ricercatori e clinici, pneumologi ed allergologi, che hanno rielaborato il documento internazionale adattandolo alle specificità del nostro paese, e suggerendo anche eventuali modifiche al testo originale, in base all'evidenza scientifica e all'opinione condivisa degli esperti. Fino a qualche anno fa questo materiale era riassunto in un set di diapositive che affrontava tutti gli aspetti della malattia, dall'epidemiologia alla educazione del paziente, e tale materiale è stato annualmente revisionato ed aggiornato sulla base dei cambiamenti apportati al documento GINA internazionale e alla discussione tra gli esperti. Per questo motivo il set di diapositive GINA Italia si è sempre più arricchito di nuovo materiale, diventando più completo ma anche più complesso per essere utilizzato in iniziative educative.

Negli ultimi anni il gruppo ha ritenuto di dover trasformare il set di diapositive in un vero e proprio documento, che, pur con la volontà di essere completo ma nello stesso tempo sintetico, può meglio contenere tutte le novità e gli adeguati approfondimenti. Il set di diapositive è stato quindi ridotto, rimandando al testo scritto i commenti e le motivazioni delle scelte riportate nelle diapositive.

Il seguente testo rispecchia quindi la visione del gruppo di ricercatori e clinici che hanno rivisto con occhio critico ed applicato alla realtà del nostro paese le raccomandazioni del documento GINA Internazionale.

Pierluigi Paggiaro* ed Elena Bacci
Coordinatori del gruppo GINA Italia,

*già Membro del Comitato Esecutivo del GINA Internazionale (2006-2015)



INDICE

1. La definizione di asma

2. Epidemiologia ed impatto socio-economico dell'asma

2.1 La prevalenza dell'asma nel mondo e in Italia

2.2 Impatto socio-economico dell'asma

2.3 Il controllo della malattia

3. Fattori di rischio per asma

3.1 Fattori individuali

3.1.1. Predisposizione genetica

3.1.2. Atopia

3.1.3 Iperreattività bronchiale

3.1.4 Obesità

3.1.5 Genere

3.1.6 Etnia

3.2 Fattori ambientali

3.3 Fattori di rischio in relazione all'età

3.3.1 Periodo prenatale

3.3.2 Periodo infantile

3.3.4 Periodo adulto

3.3.5 Periodo senile

3.4 Rapporti Asma-Rinite

4. Fisiopatologia, patogenesi ed anatomia patologica

4.1 Fisiopatologia dell'asma

4.2 Patogenesi

4.2.1 Infiammazione cronica delle vie aeree

4.2.2 Rimodellamento strutturale delle vie aeree

5. Diagnosi e monitoraggio dell'asma

5.1 Sintomi e segni dell'asma

5.2 Valutazioni funzionali

5.2.1 La spirometria

5.2.2. La misurazione del Picco di Flusso Espiratorio (PEF)

5.2.3 Misura della responsività bronchiale

5.3 La diagnosi differenziale

5.4 Indagini per identificare i fattori di rischio

5.5 Indagini per lo studio dell'infiammazione bronchiale

5.5.1 Analisi dell'eosinofilia nel sangue periferico

5.5.2 Analisi dell'eosinofilia nell'espettorato indotto

5.5.3 Concentrazione frazionale di ossido nitrico nell'aria esalata

6. Comorbidità ed eterogeneità dell'asma

6.1 Le comorbidità dell'asma

6.1.1 Rinite e rinosinusite

6.1.2 Disturbi del sonno

6.1.3 Obesità

6.1.4 Reflusso Gastro-Esofageo

6.1.5 Fattori psico-sociali

- 6.1.6 Disturbi ormonali
- 6.1.7 Allergia alimentare
- 6.2 Eterogeneità dell'asma

7. Il controllo dell'asma e la definizione di gravità

- 7.1 Introduzione
- 7.2 Che cosa significa controllo dell'asma?
 - 7.2.1. Valutazione del controllo dei sintomi dell'asma
 - 7.2.2 Strumenti utilizzati per il controllo dei sintomi negli adulti e negli adolescenti
- 7.3 Valutazione del rischio futuro
- 7.4 Ruolo della funzione polmonare nella valutazione del controllo dell'asma
- 7.5 La valutazione della gravità dell'asma
 - 7.5.1 Come valutare la gravità dell'asma nella pratica clinica
 - 7.5.2 Come distinguere l'asma severo da quello non controllato

8. Prevenzione e riduzione dei fattori scatenanti dell'asma

- 8.1 La prevenzione primaria.
- 8.2 La prevenzione secondaria
- 8.3 La prevenzione terziaria

9. La terapia farmacologica dell'asma nell'adulto

- 9.1 I farmaci antiasmatici
- 9.2 Stabilire piani per il trattamento a lungo termine dell'asma
- 9.3 Le opzioni terapeutiche ai diversi step
 - 9.3.1 Altri interventi e farmaci
 - 9.3.2. Altri interventi da considerare in ogni livello di terapia
- 9.4 Monitorare per mantenere il controllo
- 9.5 Strategie terapeutiche
- 9.6 Immunoterapia allergene-specifica
- 9.7 Altri interventi non farmacologici
- 9.8 Terapie alternative

10. Le riacutizzazioni asmatiche

- 10.1 Definizioni
- 10.2 Fattori in grado di indurre riacutizzazioni asmatiche
- 10.3 Terapia delle riacutizzazioni
 - 10.3.1. Le riacutizzazioni gravi o moderate
 - 10.3.2. Le riacutizzazioni gravi
- 10.4 Prevenzione delle riacutizzazioni di asma

11. Educazione del paziente e somministrazione delle cure

12. Asma in pediatria

- 12.1 Fenotipi epidemiologici e prevalenza del respiro sibilanti (wheezing) in età pediatrica
 - 12.1.1. Wheezing in età prescolare: fenotipi clinici
- 12.2 Fattori di rischio in bambini di età prescolare per lo sviluppo di asma
- 12.3 La diagnosi di asma nel bambino in età prescolare
- 12.4 Diagnosi differenziale nei bambini con wheezing ricorrente nei primi anni di vita
- 12.5 Il rimodellamento delle vie aeree in età pediatrica
- 12.6 Diagnosi di asma nel bambino: le prove di funzionalità respiratoria
- 12.7 Terapia del wheezing in età prescolare
- 12.8 Trattamento dell'asma nel bambino in base al livello di controllo

13. Asma grave

- 13.1 Inquadramento generale
- 13.2 Definizione
- 13.3 Presentazioni cliniche
- 13.4 Immunologia ed anatomia patologica dell'asma grave
- 13.5 Algoritmo per l'inquadramento diagnostico
 - 13.5.1 Diagnosi differenziale
- 13.6 Trattamento
- 13.7 Il monitoraggio

14. Aspetti particolari

- 14.1 Asma in gravidanza
- 14.2 Interventi chirurgici e indagini diagnostiche con mezzo di contrasto
- 14.3 Asma professionale
- 14.4 Asma e rinopatie
- 14.5 Asma nell'anziano
- 14.6 Asma e reflusso gastroesofageo
- 14.7 Asma da esercizio fisico
- 14.8 Infezioni respiratorie
- 14.9 Asma indotto da aspirina
- 14.10 Anafilassi
- 14.11 Asma in corso di malattie sistemiche

1. LA DEFINIZIONE DI ASMA

A cura di Pierluigi Paggiaro*

*Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e Area Critica, Università di Pisa

L'asma bronchiale è una malattia cronica delle vie aeree caratterizzata da ostruzione bronchiale più o meno accessoriale, solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla terapia; si associa ad ampia variabilità nel tempo della funzione polmonare, di solito concordante con l'andamento dei sintomi; provoca iperreattività bronchiale e 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 all'entità dell'ostruzione bronchiale e al grado della sua percezione da parte del paziente.

In accordo con le indicazioni del documento GINA Internazionale 2014 ed aggiornamenti successivi¹, l'asma viene definita come una "malattia eterogenea" che include condizioni cliniche molto diverse tra loro per eziopatogenesi, basi biologiche, manifestazioni cliniche, decorso nel tempo e risposta alla terapia. In questo senso, la caratteristica principale della malattia comune a tutte le forme incluse in questa diagnosi è la ampia variabilità nel tempo della funzione polmonare, almeno in determinati stadi della malattia (Diapositiva 4). Considerando quindi che questa nuova definizione include forme cliniche molto diverse tra loro, è pertanto necessario che vengano identificati specifici fenotipi della malattia, potenzialmente suscettibili di strategie diagnostiche e terapeutiche differenti².

Una definizione operativa più sintetica è quella riportata nella Diapositiva 5, dove si sottolinea la presenza di una combinazione di sintomi e di alterazioni funzionali ben definite (ostruzione bronchiale reversibile spontaneamente o dopo terapia, e/o iperreattività bronchiale), sostenuti nella maggior parte dei casi da un processo infiammatorio particolare delle vie aeree che può portare a rimodellamento strutturale.

La gravità delle manifestazioni cliniche dell'asma è in genere correlata all'entità dell'ostruzione bronchiale, ma queste possono essere percepite in modo diverso da diversi individui o nelle diverse fasi della malattia. La relazione tra infiammazione e conseguenze fisiopatologiche, e tra queste e le manifestazioni cliniche e funzionali dell'asma, non è stretta, e ciò ha conseguenze rilevanti nella valutazione della malattia e nelle scelte terapeutiche.

Bibliografia

1. Global Initiative for Asthma, update 2017, www.ginasthma.org
2. Wenzel, S.E. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*; 18(5):716-25

2. EPIDEMIOLOGIA ED IMPATTO SOCIO-ECONOMICO DELL'ASMA

A cura di Stefania La Grutta*, Giuseppe Verlato** e Giovanni Viegi*

*Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare, IBIM, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo.

**Sezione di Epidemiologia e Statistica Medica, Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Università di Verona.

2.1 LA PREVALENZA DELL'ASMA NEL MONDO E IN ITALIA

L'asma colpisce circa 300 milioni di persone al mondo¹ ed è, pertanto, la malattia respiratoria più frequente². L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che l'asma sia responsabile di circa 250.000 decessi all'anno e della perdita di 15 milioni di DALY (anni di vita aggiustati per la disabilità)³. Sebbene la prevalenza vari da nazione a nazione e in funzione dell'età, circa il 10% dei bambini e il 5% degli adulti sono affetti da tale patologia. L'asma è particolarmente diffusa nei Paesi di lingua anglosassone, sia nei bambini che negli adulti^{4,5}, e la variazione geografica dei sintomi asmatici è confermata dai più recenti dati dello studio ISAAC (Diapositive 7 e 8).

In Europa circa 30 milioni di bambini e adulti con età inferiore ai 45 anni sono asmatici, e la prevalenza dell'asma nei vari paesi varia da meno del 3% della popolazione nei paesi dell'Est Europeo a valori superiori al 9% nel Regno Unito e nei paesi scandinavi (Diapositive 9 e 10). Questo è solo in parte confermato dall'andamento delle ospedalizzazioni per asma in età pediatrica, che sono condizionati anche da fattori socio-sanitari specifici per ogni singolo paese⁶ (Diapositiva 11).

In Italia la prevalenza di asma è più bassa rispetto a quella di molte altre nazioni, soprattutto dei Paesi anglosassoni, sia nella popolazione infantile sia negli adulti^{7,8} (Diapositiva 11). Secondo i dati raccolti dalla Medicina Generale, la prevalenza di asma nella popolazione italiana di età >15 anni è pari al 6.1%, è leggermente maggiore nelle donne (6.6%) che negli uomini (5.5%) e tende a calare con l'età⁹ (Diapositiva 12). Questi dati trovano conferma nello studio GEIRD, che rileva una prevalenza del 6.6% nella popolazione italiana di 20-44 anni¹⁰. L'andamento nel tempo dei dati di prevalenza dei diversi sintomi e diagnosi di asma mostra un lieve ma sensibile incremento negli ultimi anni, sia nei bambini che negli adolescenti (Diapositive 13 e 14). Va tuttavia notato come la prevalenza della diagnosi di asma in Italia sia molto inferiore alla prevalenza dei sintomi compatibili con asma¹¹ (Diapositive 13-15). Per quanto riguarda invece le ospedalizzazioni per asma in Italia, si è osservato un sensibile calo, grazie alla maggiore possibilità di gestione di questi pazienti a livello ambulatoriale o di intervento al Pronto Soccorso, che permettono molto spesso di evitare il ricovero ospedaliero (Diapositiva 16).

La prevalenza di asma è aumentata in quasi tutto il mondo nella seconda metà del Novecento fino agli anni '90, soprattutto nei bambini, e l'entità del fenomeno è stata così rilevante che per descriverlo è stato coniato il termine "epidemia dell'asma"¹² (Diapositiva 17). Nell'ultimo decennio la prevalenza dell'asma nei bambini è aumentata nei Paesi a bassa prevalenza mentre è diminuita o rimasta stabile in diversi paesi industrializzati ad alta prevalenza¹³, probabilmente sia per un miglioramento dei trattamenti antiasmatici che per il raggiunto sviluppo della patologia in tutti i soggetti "suscettibili". In adolescenti italiani i dati di prevalenza dell'asma *current* (sibili negli ultimi 12 mesi) variano dall'1.7% al 5.1% fino al 10.7%, rispettivamente in quelli senza rinite, con rinite e con rinocongiuntivite. Rispetto ad altri fattori di rischio, quali la presenza di esposizione ad alto traffico e il numero di sensibilizzazioni allergiche, la presenza di rinocongiuntivite aumenta il rischio di 2 volte di avere asma *current*; infine, la coesistenza di asma *current* con rinite o con rinocongiuntivite è significativamente associata ad una maggiore frequenza di riacutizzazioni (Diapositiva 18)¹⁴. I risultati di una indagine *cross-sectional* americana (NHIS) del 2007 su 66.790 bambini e adolescenti (0-17 anni) ha riportato che il 5% dei soggetti con asma presenta una comorbidità con altra malattia cronica, e la presenza di ogni comorbidità aumenta significativamente la probabilità di avere negli ultimi 12 mesi eventi avversi di asma¹⁵ (Diapositiva 19).

Gli studi discordano sull'andamento della prevalenza dell'asma negli adulti, stabile o in diminuzione secondo alcune indagini, in aumento secondo altre¹⁶ (Diapositiva 20).

In Italia, la prevalenza di asma nei bambini sembra stabile almeno fino alla fine degli anni Novanta¹⁷, mentre negli adulti la prevalenza di asma è rimasta stabile negli anni Novanta¹⁸, per poi aumentare del 38% durante l'ultima decade (2000-2010). Un picco di aumento si registra a Pisa, dove la

proporzione di asmatici è addirittura raddoppiata¹⁹ (Diapositiva 21). Anche i nuovi casi di asma sono drasticamente aumentati: l'incidenza al di sotto dei 45 anni è raddoppiata, passando da 1.9 nuovi casi all'anno ogni 1000 abitanti nel 1991-93 a 3.6 nuovi casi nel 2007-10²⁰ (Diapositiva 22).

Studi longitudinali hanno identificato i fattori di rischio in età pediatrica per COPD evidenziando che in bambini con bronchite asmatica lieve (MBW) ed in quelli con bronchite asmatica (BW) vi è la più alta prevalenza di remissione di asma all'età di 50 anni (rispettivamente 48% e 56%) al confronto con il gruppo di soggetti con asma severo (15%). L'asma in età pediatrica e l'asma severo costituiscono i principali fattori di rischio per COPD all'età di 50 anni (rispettivamente, OR 9.1, IC 1.1-776.4 e OR 37.1, IC 4.6-301)²¹ (Diapositiva 23). Analogamente per l'asma severo, il genere femminile e la rinocongiuntivite del bambino sono fattori di rischio per Asma *current* all'età di 50 anni²² (Diapositiva 24).

La prevalenza dell'asma negli immigranti in Italia dai Paesi in via di sviluppo è maggiore rispetto ai nativi italiani, e si associa a comparsa di sensibilizzazione allergica ad allergeni locali, che si manifesta entro pochi anni dall'arrivo in Italia²³. Dati in età pediatrica dimostrano che i bambini migranti che vivono in Italia da <5 anni hanno una più bassa prevalenza di sintomi di asma rispetto ai bambini nati in Italia, mentre nei bambini migranti che vivono in Italia da ≥5 anni il rischio è simile a quello dei bambini italiani, indicando che il rischio aumenta con il numero di anni vissuti in Italia e suggerendo un importante ruolo della esposizione a fattori di rischio ambientale nello sviluppo di asma (Diapositiva 25)²⁴. L'asma negli immigranti è spesso più grave, anche per il minor accesso ai servizi sanitari e le peggiori condizioni socio-economiche. Gli immigranti dovrebbero quindi essere considerati come una categoria ad elevato rischio di asma, e soprattutto di asma non controllato.

2.2 IMPATTO SOCIO-ECONOMICO DELL'ASMA

L'attuale prevalenza di asma in Italia, benché inferiore a quella di molte altre nazioni, rappresenta una notevole fonte di costi sia sociali sia umani.

I costi diretti (farmaci, visite mediche, accessi al pronto soccorso, ricoveri in ospedale) sono pari all'1-2% della spesa sanitaria totale. Ad esempio, nell'arco di un anno il 50% dei pazienti asmatici richiede una visita al Medico di Medicina Generale, il 72% si reca da uno Specialista, il 14% ricorre al Pronto Soccorso, e il 10% viene ricoverato per la sua malattia²⁵. Il costo diretto della patologia asmatica risulta particolarmente evidente in raffronto alla popolazione senza malattie respiratorie: tra i 20 e i 64 anni, il rischio di accesso al Pronto Soccorso o di ricovero in ospedale in un trimestre è del 6% nei soggetti senza disturbi respiratori e aumenta al 15-18% nei soggetti affetti sia da asma che da bronchite cronica²⁶. I costi indiretti (perdite di giornate di lavoro, limitazione nelle attività quotidiane, mortalità prematura) rappresentano oltre il 50% della spesa totale²⁵ (Diapositiva 26). Ad esempio, il numero di giornate lavorative perse o con ridotta attività extra-lavorativa nei 3 mesi precedenti cresce da 1.5 a 6.3 nella fascia 20-44 anni e da 3 a 4.6 nella fascia 45-64 anni²⁶.

In Italia per l'età pediatrica negli anni 2009-2011 sono state registrate 14.389 ospedalizzazioni per asma (tasso medio annuale 0.52 per 1000) con ampia variabilità tra le regioni del Nord e Sud Italia. In bambini di età 2-4 anni, il rischio relativo di ospedalizzazioni per asma è 15 volte più elevato che negli adolescenti, nei bambini di età 5-9 anni è 5 volte superiore rispetto al rischio 2,2 volte superiore dei ragazzi di 10-14 anni²⁷ (Diapositiva 27).

I costi in Italia sono simili a quelli degli altri Paesi industrializzati. Anche in Europa infatti l'impatto socio-economico dell'asma è elevato, essendo quantificato in 1583 euro l'anno per i pazienti con asma persistente²⁸.

Gli alti costi dell'asma sono principalmente imputabili ad improprio uso delle risorse diagnostiche e al mancato controllo della malattia. Sono quindi necessari ulteriori sforzi per migliorare la *compliance* dei pazienti al trattamento ed investimenti nei farmaci preventivi per ridurre i costi sia diretti che indiretti, tuttora molto alti.

2.3 IL CONTROLLO DELLA MALATTIA

Il costo dell'asma aumenta mano a mano che peggiora il controllo della malattia. Quasi la metà (46.2%) della spesa per l'asma in Italia è ascrivibile al 25% dei pazienti con il peggior controllo²⁹ (Diapositiva 28). In particolare, a questi pazienti vanno attribuiti il 55% dei costi legati alle ospedalizzazioni e il 48.1% dei costi indiretti. In Europa il costo annuo di un paziente con asma persistente è pari a 509 euro se l'asma è controllata, ma sale a 2281 euro in assenza di controllo della malattia³⁰.

I dati internazionali e nazionali dimostrano che, nonostante la diffusione delle Linee Guida, il controllo dell'asma è ancora insufficiente, sia in Italia che in altri Paesi europei³¹. In Europa solo il 15% degli asmatici, trattati con corticosteroidi per via inalatoria, raggiunge un buon controllo della malattia³². In Italia la percentuale di buon controllo della malattia oscilla tra il 14% e il 27%^{33,34}. La situazione è migliore tra gli asmatici italiani seguiti presso i centri ospedalieri, con un 64.4% di pazienti che raggiungono un buon controllo³⁵. Il controllo dell'asma è particolarmente importante per conseguire la remissione della malattia; in assenza di controllo della malattia, la probabilità di remissione si dimezza nelle donne e quasi si azzerà negli uomini³⁴.

Tuttavia in Italia 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. Particolare attenzione va dedicata ai pazienti con asma grave, che pur rappresentando solo il 15% dei pazienti asmatici, consumano oltre il 50% delle risorse destinate all'asma³⁶ (Diapositiva 29). Con l'aumentare della gravità dell'asma, il carico sociale in termini di quantità di prestazioni sanitarie aumenta progressivamente³⁷.

La scarsa aderenza alle Linee-Guida (LG) da parte dei Medici di medicina generale (GPs) è un fattore che può condizionare il mantenimento del controllo in real life. I dati di un'indagine italiana condotta su medici di medicina generale che hanno seguito un corso di educazione continua (GPsA) rispetto a quelli che non hanno partecipato (GPsB) mostrano un trend di migliore aderenza alle LG nel trattamento dei pazienti con asma più grave, suggerendo la necessità di una ulteriore implementazione delle LG nella pratica clinica per migliorare la *compliance* prescrittiva dei Medici (Diapositiva 30)³⁸.

Bibliografia

1. Bahadori, K., Doyle-Waters, M.M., Marra, C., Lynd, L., Alasaly, K., Swiston, J., et al. (2009). Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulmonary Medicine*, 19, 9-24
2. World Health Organization. (2007). *Global Surveillance, Prevention and Control of Chronic Respiratory Diseases: a Comprehensive Approach*. Geneva, World Health Organization
3. Masoli, M., Fabian, D., Holt, S. & Beasley, R. (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 59(5):469-78
4. Lai, C.K., Beasley, R., Crane, J., Foliaki, S., Shah, J., Weiland, S.; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. (2009). International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, 64(6):476-83.
5. To, T., Stanojevic, S., Moores, G., Gershon, A.S., Bateman, E.D., Cruz, A.A. et al. (2012). Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*, 12:204
6. European Respiratory Society. (2013). Libro bianco europeo sul polmone, edizione italiana
7. Sestini, P., De Sario, M., Bugiani, M., Bisanti, L., Giannella, G., Kaisermann, D. et al.; il Gruppo Collaborativo SIDRIA-2. (2005). Frequency of asthma and allergies in Italian children and adolescents: results from SIDRIA-2. *Epidemiologia e Prevenzione*, 29(2) suppl:24-31
8. De Marco, R., Poli, A., Ferrari, M., Accordini, S., Giammanco, G., Bugiani, M. et al.; the ISAYA study group. (2002). The impact of climate and traffic-related NO₂ on the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 32: 1405-12

9. Cazzola, M., Puxeddu, E., Bettoncelli, G., Novelli, L., Segreti, A., Cricelli, C. et al. (2011). The prevalence of asthma and COPD in Italy: a practice-based study. *Respiratory Medicine*, 105:386-391
10. De Marco, R., Cappa, V., Accordini, S., Rava, M., Antonicelli, L., Bortolami, O. et al.; the GEIRD study group. (2012). Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *European Respiratory Journal*, 39:883-892
11. Accordini, S., Cappa, V., Braggion, M., Corsico, A.G., Bugiani, M., Pirina, P. et al.; the ISAYA Study Group. (2011). The impact of diagnosed and undiagnosed current asthma in the general adult population. *International Archives of Allergy and Immunology*, 155(4): 403-411
12. Eder, W., Ege, M.J. & von Mutius, E. (2006). The asthma epidemic. *The New England Journal of Medicine*. 355: 2226-35
13. Asher, M.I., Montefort, S., Björkstén, B., Lai, C.K., Strachan, D.P., Weiland, S.K. et al., (2007). Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 368:733-43
14. Cibella, F., Ferrante, G., Cuttitta, G., et al. (2015). The burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in adolescents. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 7(1):44-50
15. Patel, M.R., Leo, H.L., Baptist, A.P., Cao, Y. & Brown, R.W. (2015). Asthma outcomes in children and adolescents with multiple morbidities: Findings from the National Health Interview Survey. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(6):1444-9
16. Anandan, C., Nurmatov, U., van Schayck, O.C., Sheikh, A. (2010). Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*, 65: 152-67
17. Ronchetti, R., Villa, M.P., Barreto, M., Rota, R., Pagani, J., Martella, S. et al. (2001). Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. *European Respiratory Journal*, 17:881-6
18. Verlato, G., Corsico, A., Villani, S., Cerveri, I., Migliore, E., Accordini, S. et al. (2003). Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111:1232-1238
19. Maio, S., Baldacci, S., Carrozzi, L., Pistelli, F., Angino, A., Simoni, M. et al. (2016). Respiratory symptoms/diseases prevalence is still increasing: a 25-yr population study. *Respiratory Medicine*, 110: 58-65
20. Pesce, G., Locatelli, F., Cerveri, I., Bugiani, M., Pirina, P., Johannessen, A. et al. (2015). Seventy years of asthma in Italy: age, period and cohort effects on incidence and remission of self-reported asthma from 1940 to 2010. *PlosOne*, 10(10):e0138570
21. Tai, A., Tran, H., Roberts, M., Clarke, N., Wilson, J. & Robertson, C.F. (2014). The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 69(9):805-10
22. Tai, A., Tran, H., Roberts, M., Clarke, N., Gibson, A.M., Vidmar, S., et al. (2014). Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133:1572-8.
23. Lombardi, C., Canonica, G.W., Passalacqua, G.; IGRAM, Italian Group on Respiratory Allergy in Migrants. (2011). The possible influence of the environment on respiratory allergy: a survey on immigrants to Italy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 106(5):407-11
24. Migliore, E., Pearce, N., Bugiani, M., Galletti, G., Biggeri, A. Bisanti, L. et al. (2007). Prevalence of respiratory symptoms in migrant children to Italy: the results of SIDRIA-2 study. *Allergy*, 62: 293-300
25. Accordini, S., Bugiani, M., Arossa, W., Gerzeli, S., Marinoni, A., Olivieri, M, et al. (2006). Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *International Archives of Allergy and Immunology*, 141(2):189-98.
26. Accordini, S., Corsico, A.G., Calciano, L., Bono, R., Cerveri, I., Fois, A. et al. (2015). The impact of asthma, chronic bronchitis and allergic rhinitis on all-cause hospitalizations and limitations in daily activities. A population-based observational study. *BMC Pulmonary Medicine*, 15: 10

27. Luciano, L., Lenzi, J., McDonald, K.M., Rosa, S., Damiani, G., Corsello, G. et al. (2014). Empirical validation of the "Pediatric Asthma Hospitalization Rate" indicator. *Italian Journal of Pediatrics*, 21;40:7.
28. Dal Negro, R.W., Micheletto, C., Tosatto, R., Dionisi M, Turco P, Donner CF. (2007). Costs of asthma in Italy: Results of the SIRIO (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes) study. *Respiratory Medicine*, 101(12): 2511-2519
29. Accordini, S., Corsico, A., Cerveri, I., Gislason, D., Gulsvik, A., Janson, C. et al. (2008). The socio-economic burden of asthma is substantial in Europe. *Allergy*; 63(1):116-24
30. Accordini, S., Corsico, A., Braggion, M., Gerbase, M.W., Gislason, D., Gulsvik, A. et al. (2013). Therapy and Health Economics Working Groups of the European Community Respiratory Health Survey II. The cost of persistent asthma in Europe: An international population-based study in adults. *International Archives of Allergy and Immunology*, 160: 93-101
31. Demoly, P., Paggiaro, P., Plaza, V., Bolge, S.C., Kannan, H., Sohler, B. et al. (2009). Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *European Respiratory Review*. 18(112):105-12
32. Cazzoletti, L., Marcon, A., Janson, C., Corsico, A., Jarvis, D., Pin, I. et al. (2007). Asthma control in Europe: A real-world evaluation based on an international population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(6):1360-7
33. Caminati, M., Bettoncelli, G., Magnoni, M.S., Rizzi, A., Testi, R., Passalacqua, G. et al. (2014). The level of control of mild asthma in general practice: an observational community-based study. *Journal of Asthma*, 51(1):91-6.
34. Cazzoletti, L., Corsico, A.G., Albicini, F., et al. (2014). The Course of Asthma in Young Adults: A Population-Based Nine-Year Follow-Up on Asthma Remission and Control. *PLoS One*, 9(1): e86956
35. Allegra, L., Cremonesi, G., Girbino, G., Di Vincenzo, E.M., Gini, E., Grosso, A. et al; PRISMA (PROspectiveStudy on asthMA control) Study Group, (2012). Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respiratory Medicine*, 106(2):205-14
36. Antonicelli, L., Bucca, C., Neri, M. De Benedetto, F., Sabbatani, P., Bonifazi, F. et al. (2004). Asthma severity and medical resource utilisation. *European Respiratory Journal*, 23(5):723-9
37. Maio, S., Baldacci, S., Simoni, M., Angino, A., Martini, F., Cerrai, S., et al. (2012). Impact of asthma and comorbid allergic rhinitis on quality of life and control in patients of Italian general practitioners. *Journal of Asthma*, 49(8):854-61
38. Baldacci, S., Maio, S., Simoni, M., Cerrai, S., Sarno, G., Silvi, P. et al. (2012). The ARGAs study with general practitioners: Impact of medical education on asthma/rhinitis management. *Respiratory Medicine*, 106, 777-785

3. FATTORI DI RISCHIO PER ASMA

A cura di Gabriella Guarnieri*, e Gennaro Liccardi**

*Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, UOC Medicina del Lavoro-Servizio di Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedaliera e Università di Padova.

**Dipartimento di Malattie Respiratorie, Divisione di Pneumologia ed Allergologia Azienda Ospedaliera ad Alta Specialità, Ospedale “A. Cardarelli”, Napoli.

L’asma è una malattia multifattoriale nella quale entra in gioco una complessa interazione tra una predisposizione genetica più o meno spiccata ed il condizionamento ambientale che, ovviamente, è differente a seconda delle aree geografiche del globo. L’esordio dell’asma è inoltre dipendente dalla maggiore o minore azione di una serie di fattori che risultano “protettivi” rispetto ad una serie di fattori “facilitanti”¹.

La conseguenza di queste complesse interazioni tra geni ed ambiente rendono ragione della notevole variabilità della prevalenza e delle caratteristiche individuali di questa malattia che è molto diffusa soprattutto nelle aree geografiche ad alta industrializzazione e urbanizzazione² e quasi sconosciuta nelle aree geografiche a clima estremo (molto freddo o molto caldo). In Italia la frequenza delle allergopatie respiratorie (rinite e asma bronchiale) è in crescita³.

I fattori di rischio per la comparsa di asma si distinguono in fattori individuali, che predispongono l’individuo all’asma, e fattori ambientali, che influenzano la possibilità di sviluppare asma nei soggetti predisposti (Tabella 3.1, Diapositiva 32). Molti di questi ultimi sono anche fattori scatenanti delle crisi asmatiche e delle riacutizzazioni, e possono essere responsabili della persistenza dei sintomi.

Tabella 3.1: fattori individuali e ambientali di rischio per l’insorgenza di asma bronchiale

Fattori Individuali	Fattori Ambientali
Predisposizione genetica	Allergeni
Atopia	Sostanze di uso professionale
Iperreattività bronchiale	Fumo di tabacco
Obesità	Inquinamento atmosferico e condizioni climatiche
Genere	Infezione delle vie aeree
Etnia	Abitudini alimentari
Età	Farmaci
	Fattori socio-economici e stili di vita
	Stress e fattori psico-sociali

3.1 Fattori individuali

3.1.1.Predisposizione genetica

Una base genetica dell’asma è dimostrata da vari studi, anche se i geni coinvolti sono molteplici, collegati ai diversi meccanismi patologici coinvolti nell’origine della malattia (Diapositiva 33).

Dagli studi di associazione *genome-wide* (GWAS) si è rilevata la presenza di almeno 13 loci associati ad asma bronchiale. Il primo loco evidenziato nel 2007, il 17q21 è risultato essere associato a forme di asma grave e asma con esacerbazioni severe. In tale zona risultano esservi geni (GSDMB, ORMDL3, ZBP2) implicati nella trascrizione genica, nell’apoptosi cellulare e nella degranolazione degli eosinofili. Sono stati identificati altri geni associati a maggior suscettibilità per asma, ovvero quelli implicati nell’attivazione e attività di cellule infiammatorie (IL33, IL6R, DENND1B, LRRC32, IL2RB, IL1RL1, HLA-DRA/DRQ), nella contrazione della muscolatura liscia (PDE4D), nella differenziazione cellulare e polarità epiteliale (CDHR3) e nella fibrosi (SMAD3)^{4,5}. La predisposizione genetica identificata mediante studi di GWAS risulta consistente con l’ipotesi che l’asma sia causato da alterazioni della barriera/funzionalità cellulare e dall’alterazione della risposta immunitaria innata⁶ o adattativa. Tuttavia è importante segnalare che negli studi GWAS per l’asma, così come per le altre malattie su base allergica e

le patologie complesse, la presenza di singole varianti geniche conferisce solo un modesto rischio di sviluppare la malattia (*odds ratio* 1.1-1.3)^{5,6}.

3.1.2. Atopia

L'atopia, cioè la capacità geneticamente determinata di sviluppare reazioni immunitarie IgE-mediate, è un importante fattore di rischio per la comparsa di asma, in particolare per l'asma ad insorgenza precoce (prima dei 10 anni)⁷ e per alcuni tipi di asma professionale (da agenti ad alto peso molecolare) (Diapositiva 33)⁸

L'atopia può essere evidenziata sulla base di criteri clinico-anamnestici, sulla rilevazione delle IgE sensibilizzanti a livello cutaneo (skin prick test) o sierologico (con metodica standard). La disponibilità di allergeni ricombinanti (*Component Resolved Diagnosis*)^{9,10} ha reso possibile una diagnosi di sensibilizzazione allergica che rientra nei criteri della "medicina di precisione"¹¹.

3.1.3 Iperreattività bronchiale

L'iperreattività bronchiale (BHR) è un segno comune di asma bronchiale, tuttavia una significativa percentuale di soggetti con BHR non presenta sintomi respiratori, asma o altre malattie bronco-ostruttive. È stato ipotizzato che una percentuale compresa tra il 19 e 62% di individui asintomatici presenti BHR. La presenza di BHR è risultato essere un fattore di rischio di accelerato declino del FEV1 e dello sviluppo di asma, BPCO, a prescindere dalla presenza di atopia¹².

3.1.4 Obesità

È stata osservata una maggiore incidenza e prevalenza di asma tra gli obesi, sia negli adulti che nei bambini, e la prevalenza dell'asma è correlata al BMI (Diapositiva 34)¹³. È stato recentemente dimostrato che l'incremento del BMI negli adulti predice la severità dell'asma¹⁴. L'obesità può influenzare direttamente il fenotipo dell'asma, che risulta spesso non eosinofila¹⁵. Negli obesi l'asma è di più difficile controllo con possibile ridotta risposta ai corticosteroidi. Non è ancora del tutto chiaro se il meccanismo che correla l'asma e l'obesità sia di tipo causale oppure se le due condizioni cliniche siano influenzate dagli stessi fattori ambientali, genetici o abitudini di vita¹⁶. Sono state avanzate delle ipotesi, quella di tipo meccanico, (con riduzione dei volumi polmonari e compressione delle piccole vie aeree ed evidenza di un maggior declino del VEMS negli asmatici)¹⁷, quella di tipo infiammatorio, in quanto numerose citochine che hanno un ruolo nell'obesità possono contribuire all'infiammazione delle vie aeree (18), quella correlata alla presenza di comorbidità quali diabete mellito tipo II, dislipidemia, malattia da reflusso gastroesofageo ed ipertensione arteriosa (Diapositiva 35).

3.1.5 Genere

L'asma è più frequente nei maschi in età pediatrica, e nelle femmine in età adulta. Il motivo di questa diversa distribuzione è in parte collegato al ruolo degli ormoni femminili nella patogenesi dell'asma¹⁹. Il sesso condiziona lo sviluppo dell'asma in maniera tempo-dipendente. Fino all'età di 13-14 anni prevale il sesso maschile, successivamente quello femminile. Inoltre vari parametri (ricoveri ospedalieri, tempo di ricovero, frequenti re-ospedalizzazioni, ecc.) indicano una maggiore gravità della malattia nel sesso femminile. I meccanismi alla base di tali differenze non sono ancora universalmente accettati. Anche il livello di iperreattività bronchiale e l'atopia risultano essere più marcati nel sesso femminile sia nell'adolescenza che nell'età adulta^{20,21}.

3.1.6 Etnia

La maggior parte degli studi eseguiti indica che i fattori socioeconomici ed ambientali sono i principali responsabili delle apparenti differenze basate su razza ed etnia nella prevalenza dell'asma²². Tuttavia studi condotti negli USA suggeriscono un ruolo predisponente giocato da fattori genetici ancestrali africani in quanto è stato dimostrato che gli Afroamericani presentano una maggiore prevalenza di asma, indici di funzionalità respiratoria più bassi, maggior gravità dell'ostruzione bronchiale e aumento delle ospedalizzazioni per asma rispetto ai discendenti di origine Europea²³. L'etnia sembra giocare un ruolo importante anche nel rischio di ospedalizzazione, re-ospedalizzazione e morte per asma²⁴. È stata inoltre osservata una maggiore prevalenza di asma nei nativi del Canada e della Nuova Zelanda

rispetto ai non aborigeni²⁵. Altri studi, invece, condotti su soggetti che si sono spostati da una nazione ad un'altra suggeriscono che individui di razze diverse possono essere soggetti ai rischi propri della popolazione nella quale si inseriscono.

3.2 Fattori ambientali

Gli allergeni domestici (presenti negli ambienti confinati) e quelli degli ambienti esterni agiscono con meccanismo di sensibilizzazione IgE-mediato (Diapositiva 36). La polisensibilizzazione aumenta il rischio e la gravità di asma. Il ruolo dei miceti presenti negli ambienti confinati è stato notevolmente rivalutato^{26,27}. L'esposizione precoce agli allergeni non sembra essere il principale rischio per sviluppo di asma allergico, rispetto alla durata dell'esposizione ed ai fattori adiuvanti²⁸.

Il fumo rappresenta un rilevante fattore di rischio per lo sviluppo di asma bronchiale, soprattutto nel sesso femminile (Diapositiva 37). È interessante, tuttavia come la prevalenza di fumatori nei soggetti asmatici sia sovrapponibile a quella della popolazione generale. È stata osservata una correlazione dose-risposta tra effetti dell'esposizione a fumo e rischio di nuovi casi di asma. Un'alterata infiammazione delle vie aeree e una scarsa sensibilità ai corticosteroidi portano ad uno scarso controllo della malattia asmatica nei fumatori²⁹.

Nell'ultimo decennio numerosi studi epidemiologici hanno focalizzato l'attenzione sul particolato urbano, in particolare quello da gas di scarico diesel, osservando come una esposizione a breve termine a particolato possa causare una esacerbazione di asma e di broncopneumopatia cronica ostruttiva, oltre ad un incremento del rischio di mortalità e morbilità per patologie cardio-respiratorie³⁰.

L'ambiente lavorativo risulta un potenziale fattore di rischio per asma sia nello sviluppo che nella sua esacerbazione. Tradizionalmente l'asma professionale viene suddiviso in base agli agenti causali, in composti ad alto peso molecolare (farine, enzimi, lattice, alimenti, derivati di animali, ecc.) e a basso peso molecolare (isocianati, metalli, vari composti chimici, ecc)³¹.

Le infezioni respiratorie, l'uso di farmaci, un'incongrua alimentazione, le variazioni climatiche e della temperatura sono altri possibili fattori implicati nell'aumento della frequenza di patologie respiratorie^{32,33,34}. (Diapositive 38 e 39).

Ulteriori dettagli relativamente al ruolo dei fattori di rischio esterni sono riportati nella sezione successiva, in relazione al periodo di vita in cui si possono realizzare.

3.3 Fattori di rischio in relazione all'età

Sono stati individuati numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di asma bronchiale che variano a seconda dell'età (Tabella 3.2, Diapositiva 40).

Tabella 3.2: Fattori di rischio specifici suddivisi per età

Prenatale	Adulto
Fumo madre e nonna	Prosecuzione età infantile
Alimentazione	Allergeni professionali
Stress, ansietà	Farmaci
Fattori genetici e interazione con ambiente	Procedure anestesilogiche
Modalità parto	Fumo
Famaci (antibiotici)	Atopia
Infantile	Anziano
Allattamento materno	Inquinamento atmosferico e ambientale
Fumo	Condizioni microclimatiche
Ridotto calibro vie aeree	Fattori psicosociali: stress
Status socio-economico	
Numerosità del nucleo familiare	Prosecuzione età adulta
Infezioni virali	Cambiamenti fisiologici dell'apparato polmonare

Esposizione a pelo di animali	Inquinamento atmosferico e ambientale
Antibiotici	Infezioni e Riniti
	Comorbidità
	Farmaci

3.3.1 Periodo prenatale

L'abitudine tabagica della madre (e addirittura della nonna ³⁵) è stata associata a *wheezing* precoce, ridotto calibro delle vie aeree, incremento delle concentrazioni di ossido nitrico nell'esalato dei neonati ed asma in età pre-scolare.

Alcuni alimenti ad azione anti-infiammatoria (es. gli acidi grassi omega 3) o antiossidante (es. vit c e zinco) hanno mostrato un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo di *wheeze* nell'infanzia. Al contrario gli acidi grassi insaturi ed il deficit di vitamina D avrebbero un effetto "favorente" l'asma ³⁶. E' stato dimostrato che un regime dietetico ipercalorico nella gravidanza incrementa il rischio di asma ³⁷, è verosimile vi sia una associazione tra asma, dieta e interleuchina 17. L'assunzione di antibiotici in corso di gravidanza aumenta il rischio di asma e atopia ³⁸.

Molto complesse sono anche le interazioni tra genetica ed ambiente nello sviluppo di asma. In alcuni casi vi sono carenze genetiche su enzimi che hanno un'azione anti-ossidante (es. il glutatione transferasi), in altri casi gli inquinanti possono indurre un effetto diretto sull'espressione del gene. Fattori nutrizionali, fumo, prodotti microbici, stress materno possono potenzialmente influenzare l'espressione genetica fetale ³⁹.

Stress ed ansietà nella madre possono incrementare il rischio di asma nei nascituri ⁴⁰. In alcuni studi anche l'uso di antibiotici e paracetamolo durante la gravidanza è stato associato ad un incremento del rischio di *wheezing* o asma ⁴¹. La modalità del parto, soprattutto il cesareo, e la rottura delle membrane ⁴² in condizioni di emergenza, potrebbe condizionare l'insorgenza di atopia e quindi di asma più verosimilmente per lo stress o le indicazioni che hanno determinato l'emergenza che per i cambiamenti indotti alla microflora intestinale.

3.3.2 Periodo infantile

Sebbene almeno il 50% dei bambini in età prescolare abbia episodi di *wheezing*, soltanto il 10-15 % verrà diagnosticato come asmatico nel successivo periodo scolastico. Esistono pertanto diversi fenotipi clinici in questa fase della vita, quello caratterizzato da *wheezing* persistente ed esordio entro i 3 anni è maggiormente candidato a divenire una condizione asmatica definitiva ⁴³.

La nascita prematura (< 37 settimane), il basso peso alla nascita (< 2.5 Kg) e l'aumento di peso infantile (>600 g/mese) sono fattori di rischio per lo sviluppo di asma nell'infanzia ⁴¹.

Sempre controversa è l'influenza dell'allattamento materno sul rischio di atopia ed asma nel nascituro, vi sono infatti studi che ne hanno dimostrato l'effetto protettivo mentre altri non hanno evidenziato differenze significative. L'orientamento più diffuso è che un allattamento esclusivo al seno per almeno tre mesi riduce il "rate" dell'asma nei bambini tra i 2 ed i 5 anni soprattutto quelli con familiarità atopica ⁴⁴.

L'esposizione post-natale al fumo di tabacco, soprattutto da fumo materno, correla fortemente con i sintomi respiratori compatibili con *wheezing*. Inoltre l'inalazione di fumo passivo è in grado di peggiorare i sintomi di asmatici già conclamati. Una recente meta-analisi ha ribadito l'importanza del fumo passivo ⁴⁵.

Il ridotto calibro delle vie aeree nell'infanzia è stato indicato come un rilevante fattore di rischio di *wheezing* transitorio essendo probabilmente associato all'esposizione a fumo di sigaretta. Inoltre questa condizione viene associata ad incremento sia della reattività bronchiale che dei sintomi di *wheeze* e, se presente nelle prime settimane di vita, del rischio successivo di sviluppare asma. ⁴⁶

La consistenza del nucleo familiare e l'ordine di nascita può influenzare il rischio di sviluppare asma, secondo l'"ipotesi igienica", a causa della maggiore esposizione ad infezioni e batteri che giocherebbero un ruolo "protettivo". Questa teoria è stata recentemente posta in discussione, è verosimile secondo altri autori che la tempistica dell'esposizione ai germi possa condizionare l'effetto "protettivo" o "facilitante" sul rischio di induzione di atopia / asma. Numerosi studi hanno documentato che anche lo status socio-economico (se basso) può influenzare la comparsa della malattia asmatica, non

è chiaro comunque il possibile meccanismo dell'associazione⁴⁷. Alcuni autori sottolineano il ruolo favorente dello stress dei familiari o dei responsabili sanitari.

E' stata dimostrata un'associazione tra utilizzo di antibiotici e antipiretici in età infantile e aumento del rischio di asma e atopia⁴⁸.

Molto controverso è anche il ruolo delle infezioni virali del tratto respiratorio basso nel favorire i processi di sensibilizzazione nei confronti degli aeroallergeni e quindi anche dell'asma. In alcuni bambini infatti tali infezioni sembrano avere un ruolo "protettivo" mentre in altri un ruolo "facilitante". E' verosimile che una modulazione di questi eventi si abbia dai condizionamenti genetici o dalla tempistica della esposizione agli agenti virali³⁸. Naturalmente sia nei bambini che negli adulti con asma già conclamato l'infezione virale delle vie aeree è in grado di indurre riacutizzazione dei sintomi clinici⁴⁹. E' indubbio che nell'asmatico allergico ci sia un sinergismo virus/allergeni nell'induzione di riacutizzazioni⁵⁰.

Per quanto concerne il ruolo della sensibilizzazione allergica è bene ricordare che alti livelli di IgE totali alla nascita sono associabili all'atopia ma non necessariamente all'asma. Al contrario la sensibilizzazione accertata nei confronti soprattutto degli allergeni perenni è significativamente correlata con l'asma. Le manifestazioni immuni dell'atopia iniziano, tipicamente, nel neonato e nel bambino e sono responsabili dell'asma bronchiale allergico anche nell'adulto⁵¹.

Particolarmente controverso è il capitolo della esposizione agli animali a pelo nello sviluppo dell'allergia e quindi dell'asma. Sembra oramai accertato che l'esposizione agli animali da fattoria nelle prime fasi della vita possa costituire un fattore protettivo, mentre l'esposizione ai comuni "pets" (cane / gatto) ha dato risultati contrastanti essendo verosimilmente in dipendenza dalla predisposizione genetica, dall'età della vita in cui il soggetto viene messo a contatto con gli animali e dalla presenza di endotossine negli ambienti domestici. Molti altri mammiferi possono indurre allergia mediante fenomeni complessi di trasporto passivo e/o cross sensibilizzazione. E' verosimile che i pazienti allergici a più animali possano costituire una sorta di "fenotipo allergico"⁵².

Per quanto riguarda il genere: fino all'età di 13-14 anni prevale il sesso maschile, successivamente quello femminile. Anche il livello di iperreattività bronchiale e l'atopia risultano essere più marcati nel sesso femminile sia nell'adolescenza che nell'età adulta. Nelle adolescenti il menarca precoce è associato a rischio di asma^{53,54}.

Il rapido incremento di peso nella prima infanzia ed il fumo è associato ad un più alto rischio di asma nell'adolescente^{55,56}.

3.3.4 Periodo adulto

L'asma dell'adulto più frequentemente è la prosecuzione di un'asma iniziata nell'età infantile, talora una ricaduta di un'asma già presente nell'infanzia e, magari, dimenticata dal paziente, in altre occasioni l'esordio è davvero nella fase adulta della vita.

La causa più frequente di asma ad esordio nell'età adulta è legata all'attività lavorativa (uso di prodotti vernicianti, agenti chimici, allergeni presenti in attività agricole ecc..^{57,58}. Il 5-25% dei casi di asma è collegata al lavoro.

Altri fattori di rischio per lo sviluppo di asma in questa fase della vita sono ad es. i farmaci (FANS, β -bloccanti, terapie sostitutive con ormoni ecc.), procedure anestesologiche, fumo di sigaretta o marijuana, meno frequentemente l'atopia, l'inquinamento ambientale ed i cambiamenti climatici. In particolare gli eventi estremi come i temporali⁵⁹, le elevate concentrazioni polliniche⁶⁰ e l'elevazione della temperatura ambientale^{61,62} sono correlate a riacutizzazioni asmatiche.

Negli ultimi anni il ruolo dello stress come fattore di induzione di esacerbazioni dell'asma anche nell'adulto è stato oggetto di numerose ricerche⁶³. E' stato accertato che la percezione di odori intensi percepiti come asmogeni può indurre ostruzione bronchiale⁶⁴.

3.3.5 Periodo senile

L'asma nell'anziano (≥ 65 anni) ha una prevalenza compresa tra 6.5 e il 17%, anche se la diagnosi in questa fascia di età è sottostimata. Nel polmone dell'anziano avvengono dei cambiamenti fisiologici a livello di funzionalità respiratoria, caratterizzati da: diminuzione della superficie di scambio dei gas polmonari, perdita tissutale nelle vie aeree periferiche, riduzione della forza dei muscoli respiratori (correlata allo stato di nutrizione complessivo), diminuzione dell'efficacia del riflesso della tosse,

diminuzione della sensibilità dei centri respiratori all'ipossia, mentre l'iperreattività bronchiale aspecifica aumenta⁶⁵. Tutti questi cambiamenti correlati all'avanzare dell'età possono "mimare" la presenza di una patologia broncoostruttiva.

Nell'anziano l'asma è più frequentemente di tipo intrinseco, con IgE non aumentate e solo nel 29% dei casi sensibilizzazione, in particolare, ad acari della polvere⁶⁶, meno frequentemente ad aeroallergeni, come graminacee in Europa e ambrosia in USA⁶⁷.

L'esposizione acuta e cronica ad inquinanti atmosferici (particolato PM10, ozono O3 e anidride solforica SO2) risulta significativamente correlata all'aumento della percentuale di ospedalizzazione negli asmatici anziani per riacutizzazione asmatica, polmonite e influenza^{68,69}.

L'assunzione di farmaci beta-bloccanti, FANS, ASA è risultata un fattore di rischio di insorgenza di asma nell'anziano, così come la rinite e le infezioni da micoplasma⁷⁰.

È stato osservato che la terapia ormonale sostitutiva aumenta il rischio di asma in donne in età perimenopausale; è stata inoltre osservata una associazione tra asma e deficit di vitamina D⁷¹.

Vi è poi il ruolo giocato dalle comorbidità, quali depressione, ipertensione arteriosa, artrite, diabete mellito, osteoporosi, reflusso gastroesofageo, che risultano influenzare negativamente il decorso dell'asma. Molte delle morti per asma avvengono in anziani. Rispetto ai non asmatici i pazienti anziani asmatici presentano un rischio maggiore di sviluppare disturbi del sonno, fatto che contribuisce ad un peggioramento della depressione e di presentare gli effetti dovuti all'interazione di più farmaci (p.e. iperglicemia per uso di corticosteroidi sistemici, effetti collaterali per presenza di insufficienza renale)⁷².

3.4 Rapporti Asma-Rinite

Nel 70-80% dei pazienti con asma è presente rinite, e la rinite costituisce un fattore di rischio per la comparsa ed il controllo dell'asma^{73,74}. In una percentuale di riniti allergici è già presente una iperreattività bronchiale non sintomatica. Entrambe le patologie sono sostenute da un comune processo infiammatorio delle vie aeree, ed esistono diversi meccanismi che legano la patologia delle vie aeree superiori alle inferiori (Diapositiva 41).

Nell'asma grave, la rinosinusite cronica, con o senza poliposi nasale, è spesso un fattore aggravante l'asma⁷⁵. e pertanto una valutazione specialistica rinologica è consigliata in tutti i pazienti con asma grave.

Il trattamento della rinite può migliorare il controllo dell'asma⁷⁶, anche se questo dato è tuttora controverso. Ci sono dati che suggeriscono che nella rinite allergica l'ITS intrapresa precocemente possa prevenire l'asma⁷⁷.

Bibliografia

1. Schroder, P.C., Li, J., Wong, G.K. & Schaub, B. (2015). The rural – urban enigma of allergy: what can we learn from studies around the world ? *Pediatric Allergy Immunology*, 26: 95-102
2. Gaviola, C., Miele, C.H., Wise, R.A., Gilman, R.H., Jaganath, D., Miranda, J.J. et al. (2016). Urbanisation but not biomass fuel smoke exposure is associated with asthma prevalence in four resource-limited settings. *Thorax*, 71: 154-60
3. Maio, S., Baldacci, S., Carrozzi, L., Pistelli, F., Angino, A., Simoni, M. et al. (2016). Respiratory symptoms/diseases prevalence is still increasing: a 25 –yr population study. *Respiratory Medicine*, 110: 58-65
4. Portelli, M.A., Hodge, E. & Sayers, I. (2015). Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clinical and Experimental Allergy*, 45:21-31.
5. Martinez, F.D. & Vercelli, D. (2013). Asthma. *Lancet*, 382:1360-72.

6. Stein, M.M., Hrusch, C.L., Gozdz, J., Igartua, C., Pivniouk, V., Murray, S.E. et al. (2016). Innate immunity and asthma risk in amish and hutterite farm children. *New England Journal of Medicine*, 375: 411-21
7. Samer, K.M. & Viswanathan, R.K. (2014). Relevance of allergy in adult asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 14(5):437
8. Tarlo, S. & Lemiere, V. (2014) Occupational asthma. *New England Journal of Medicine*, 13;370: 640-
9. Matricardi, P.M., Kleine-Tebbe, J., Hoffman, H.J., Valenta, R., Hilger, C., Hofmaier, S. et al. (2016). EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatric Allergy Immunology*, 27 Suppl 23: 1-250
10. Liccardi, G., Bilò, M.B., Manzi, F., Piccolo, A., Di Maro, E. & Salzillo, A. (2015). What could be the role of molecular-based allergy diagnostics in detecting the risk of developing allergic sensitization to furry animals ? *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* , 47: 163-67
11. Muraro, A., Fokkens, W.J., Pietikainen, S., Borrelli, D., Agache, I., Bousquet, J. et al. (2016). European Symposium on Precision Medicine in Allergy and Airways Diseases : Report of the European Union Parliament Symposium. *Allergy*, 71: 583-87
12. Brutsche, M.H., Downs, S.H., Schindler, C., Gerbase, M.W., Schwartz, J., Frey, M. et al. (2006). Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDA Cohort Study. *Thorax*, 61:671-77.
13. Beuther, D.A. & Sutherland, E.R. (2007). Overweight, obesity and incident asthma. A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175:661-6
14. Bildstrup, L., Backer, V. & Thomsen, S.F. (2015). Increased body mass index predicts severity of asthma symptoms but not objective asthma traits in a larger sample of asthmatics. *Journal of Asthma*, 52:687-92
15. van Veen, I.H., ten Brinke, A., Serk, P.J., Rabe, K.F. & Bel, E.H. (2008). Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy*, 63:570-4.
16. Hjellvik, V., Tverdal, A. & Furu, K. (2010). Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118,723 males and female. *European Respiratory Journal*, 35(6):1235-42
17. Marcon, A., Corsico, A., Cazzoletti, L., Bugiani, M., Accordini, S., Almar, E. et al. (2009). Body mass index, weight gain, and other determinants of lung function decline in adult asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(5):1069-74,
18. Wang, C. (2014). Obesity, inflammation, and lung injury (OILI): the good. *Mediators of Inflammation*, 1-15
19. Baffi, C.W., Winnica, D.E. & Holguin, F. (2015). Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Research and Practice*, 4;1:1.
20. Bonds, R.S. & Midoro-Horiuti, T. (2013). Estrogen effects in allergy asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 13(1):91-9.
21. Chen, Y., Rennie, D.C., Pahwa, P. & Dosman, J.A. (2012). Pulmonary function in adults with recent and former asthma and the role of sex and atopy. *BMC Pulmonary Medicine*, 12:32.
22. Raghavan, D. & Jain, R. (2015). Increasing awareness of sex differences in airway diseases. *Respirology*, 21: 449-59
23. Forno, E. & Celedon, J.C. (2009). Asthma and ethnic minorities: socioeconomic status and beyond. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 9: 154-60
24. Flores, C., Ma, S., Pino-Yanes, M., Wade, M.S., Pérez-Méndez, L., Kittles, R.A. et al. (2012). African ancestry is associated with asthma risk in africanamericans. *PlosOne*, 7(1):e26807
25. Sheickh, A., Steiner, M.F., Cezard, G., Bansal, N., Fischbacher, C. et al. (2016). Ethnic variations in asthma hospital admission , readmission and death: a retrospective, national cohort study of 4.62 million people in Scotland. *BMC Medicine*, 14:3
26. Ospina, M.B., Voaklander, D.C., Stickland, M.K., King, M., Senthilselvan, A. & Rowe, B.H. (2012). Prevalence of asthma and COPD in Aboriginal and non-aboriginal populations: a systemic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Canadian Respiratory Journal*, 19: 335-60
27. Holst, G., Host, A., Doekes, G., Meyer, H.W., Madsen, A.M., Plesner, K.B. et al. (2015). Allergy and respiratory health effects of dampness-related agents in schools and homes: a cross-sectional study in Danish pupils. *Indoor Air*, 26(6):880-891

28. Sharpe, R.A., Bearman, N., Thornton, C.R., Husk, K. & Osborne, N.J. (2015). Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135: 110-22
29. Schoos, A.M., Chawes, B.L., Jelding-Dannemand, E., Elfman, L.B. & Bisgaard, H. (2016). Early indoor aeroallergen exposure is not associated with development of sensitization or allergic rhinitis in high-risk children. *Allergy*, 71: 684-91
30. Toskala, E. & Kennedy, D.W. (2015). Asthma risk factors. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 5:S11-S16
31. HEI Panel on the Health Effects of Traffic-Related Air Pollution. Boston: Health Effects Institute; 2010
32. Baur, X. & Bakele, P. (2014). Allergens causing occupational asthma: an evidence-based evaluation of the literature. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 87: 339-63
33. Molter, A., Simpson, A., Berdel, D., Brunekreef, B., Custovic, A., Cyrus, J. et al. (2015). A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence : the ESCAPE project. *European Respiratory Journal*, 45: 610-24
34. Chen, Y., Wong, G.W. & Li, J. (2016). Environmental exposure and genetic predisposition as risk factors for asthma in China. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 8: 92-100
35. Tsaouri, S., Bleta, A.G., Nastos, P.T. & Priftis, K.N. (2015). Ambient environmental risk factors for childhood wheezing illness. *Front Biosci (Elite Ed.)*, 7: 447-68
36. Magnus, M.C., Haberg, S.E., Karlstad, O. Nafstad, P., London, S.J. & Nystad, W. (2015). Grandmother's smoking when pregnant with the mother and asthma in the grandchild: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Thorax*, 70: 237-43
37. Brehm, J.M., Acosta-Perez, E., Klei, L., Roeder, K., Barmada, M., Boutaoui, N. et al., (2012). Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rico children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186: 140-46
38. Griffiths, P.S., Walton, C., Samsell, L., Perez, M.K. & Piedimonte, G. (2016). Maternal high-fat hypercaloric diet during pregnancy results in persistent metabolic and respiratory abnormalities in offspring. *Pediatric Research*, 79: 278-86
39. Lapin, B., Piorkowski, J., Ownby, D., Freels, S., Chavez, N., Hernandez, E. et al. (2015). Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 114:203-37
40. Custovic, A., Marinho, S. & Simpson, A. (2012). Gene-environment interactions in the development of asthma and atopy. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 6: 301-08
41. Alton, M.E., Zeng, Y., Tough, S.C., Mandhane, P.J. & Kozyrskyj, A.L. (2016). Postpartum depression, a direct and mediating risk factor for preschool wheeze in girls. *Pediatric Pulmonology*, 51: 349-57
42. Beasley, R., Semprini, A. & Mitchell, E.A. (2015). Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet*, 386: 1075-85.
43. Sevelsted, A., Stokholm, J. & Bisgaard, H. (2016). Risk of asthma from caesarean delivery depends on membrane rupture. *Journal of Pediatrics*, 171:38-42.e1-4
44. Suh, D.I. & Koh, Y.Y. (2012). Early childhood wheezing: various natural courses and their relationship to later asthma. *Korean Journal of Pediatrics*, 55: 259-64
45. Silvers, K.M., Fromptom, C.M., Wickens, K., Pattemore, P.K., Ingham, T., Fishwick, D. et al. (2012). Breastfeeding protects against current asthma up to 6 years of age. *Journal of Pediatrics*, 160: 991-96
46. Wang, Z., May, S.M., Charoenlap, S., Pyle, R., Ott, N.L., Mohammed, K. et al. (2015). Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 115: 396-401
47. Bisgaard, H., Jensen, S.M. & Bonnelykke, K. (2012). Interaction between asthma and lung function growth in early life. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185: 1183-89
48. Patel, S., Henderson, J., Jeffreys, M., Smith, G.D. & Galobardes, B. (2012). Associations between socioeconomic position and asthma: findings from a historical cohort. *European Journal of Epidemiology*, 27: 623-31
49. Sun, X., Waller, A., Yeatts, K.B. & Thie, L. (2016). Pollen concentration and asthma exacerbations in Wake County, North Carolina, 2006-2012. *Science of The Total Environment*, 544,185-191

50. Yamaya, M. (2012). Virus infection-induced bronchial asthma exacerbation. *Pulmonary Medicine*.
51. Gern, J.E. (2015). Virus/allergen interaction in asthma exacerbation. *Annals of the American Thoracic Society*, 12 Suppl 2: S137-43.
52. Herr, M., Just, J., Nikasinovic, L., Foucault, C., Le Marec, A.M., Giordanella, J.P. et al. (2012). Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130: 389-96
53. Liccardi, G., Passalacqua, G., Salzillo, A., Piccolo, A., Falagiani, P., Russo, M. et al., (2011). Is sensitization to furry animals an independent allergic phenotype in non occupationally exposed individuals? *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 21:137-41
54. Lieberoth, S., Gade, E.J., Brok, J., Backer, V. & Thomsen, S.F. (2014). Age at menarche and risk of asthma : systematic review and meta-analysis. *Journal of Asthma*, 51: 559-65
55. Lieberoth, S., Gade, E.J., Kwik, K.O., Backer, V. & Thomsen, S.F. (2015). Early menarche is associated with risk of asthma : prospective population-based study of twins. *Respiratory Medicine*, 109: 565-71
56. Claudia, F., Thiering, E., von Berg, A., Berdel, D., Hoffmann, B., Koletzko, S. et al. (2016). Peak weight velocity in infancy is negatively associated with lung function in adolescence. *Pediatric Pulmonology*, 51: 147-56
57. Kitsantas, P. & Aquisanda, F. (2016). Association of asthma with obesity among adolescents exposed to environmental tobacco smoke. *Journal of Asthma*, 53: 25-29
58. Baur X. (2013). A compendium of causative agents of occupational asthma. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 24;8: 15.
59. Nordgren, T.M. & Bailey, K.L. (2016). Pulmonary health effects of agriculture. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 22: 144-49
60. D'Amato, G., Vitale, C., D'Amato, M., Cecchi, L., Liccardi, G., Molino, A. et al. (2016). Thunderstorm related asthma: when happens and why. *Clinical & Experimental Allergy*, 46: 390-6
61. Sun, W., Svendsen, E.R., Karmaus, W.J., Kuehr, J. & Forster, J. (2015). Early –life antibiotic use is associated with wheezing among children with high atopic risk: a prospective European study. *Journal of Asthma*, 52: 647-52
62. Li, S., Baker, P.J., Jalaludin, B.B., Marks, G.B., Denison, L.S. & Williams, G.M. (2014). Ambient temperature and lung function in children with asthma in Australia . *European Respiratory Journal*, 43: 1059-66
63. Isaksen, T.B., Yost, M.G., Horn, E.K., Ren, Y., Lyons, H. & Fenske, R.A. (2015). Increased hospital admissions associated with extreme-heat exposure in King County, Washington, 1990-2010. *Reviews on Environmental Health*, 30: 51-64
64. Rosenberg, S.L., Miller, G.E., Brehm, J.M. & Celedon, J.C. (2014). Stress and asthma: novel insights on genetic, epigenetic, and immunologic mechanism. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134: 1009-15
65. Jaén, C. & Dalton, P. (2014). Asthma and odors: the role of risk perception in asthma exacerbation. *Journal of Psychosomatic Research*, 77: 302-08
66. Yorgancioglu, A. & ŞakarCoşkun, A. (2012) Is the diagnosis of asthma different in elderly? *Tuberk Toraks*, 60: 81-5.
67. Fajt, M.L. & Wenzel, S.E. (2009). Asthma phenotypes in adults and clinical implications. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 3(6):607-25.
68. Jones, S.C., Iverson, D., Burns, P., Evers, U., Caputi, P. & Morgan, S. (2011). Asthma and ageing: an end user's perspective--the perception and problems with the management of asthma in the elderly. *Clinical & Experimental Allergy*, 41: 471-81.
69. Simoni, M., Baldacci, S., Maio, S.J., Cerrai, S., Sarno, G. & Viegi, G. (2015). Adverse effects of outdoor pollution in the elderly. *Journal of Thoracic Disease*, 7: 34-45..
70. Brunst, K.J., Ryan, P.H., Brokamp, C., Bernstein, D., Reponen, T., Lockey, J. et al. (2015). Timing and duration of traffic-related air pollution exposure and the risk for childhood wheeze and asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 192: 421-27
71. Urso, D.L. (2009) Asthma in the elderly. *Current Gerontology and Geriatrics Research*.
72. Gilbert, C.R., Arum, S.M. & Smith, C.M. (2009). Vitamin D deficiency and chronic lung disease. *Canadian Respiratory Journal*, 16:75-80

73. Scichilone, N., Pedone, C., Battaglia, S., Sorino, C., & Bellia V. (2014). Diagnosis and management of asthma in the elderly. *European Journal of Internal Medicine*, 25: 336-42.
74. Hoio, M., Ohta, K., Likura, M., Hirashima, J., Sugiyama, H. & Takahashi, K. (2015). The impact of co-existing seasonal allergic rhinitis caused by Japanese Cedar Pollinosis (SAR-JCP) upon asthma control status. *Allergology International*, 64: 150-55
75. Barberi, S., Bernardo, L., Bellasio, M., Ferrara, F., Tosi, S. & Ciprandi, G. (2015). Nose-bronchi link: does an asthma march exist ? *Journal of Biological Regulator & Homeostatic Agents*, 29:941-43
76. Langdon, C. & Mullol, J. (2016). Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *Journal of Asthma and Allergy*, 9:45-53.
77. Rosati, M.G. & Peters, A.T. (2016). Relationship among allergic rhinitis, asthma, and chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy* , 30: 44-47
78. Schmitt, J., Schwarz, K., Stadler, E. & Wüstenberg, E.G. (2015). Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136: 1511-16

4. FISIOPATOLOGIA, PATOGENESI ED ANATOMIA PATOLOGICA

A cura di Cecilia Calabrese*, Alessandro Celi**, Girolamo Pelaia***, Nicola Scichilone****

* Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie, Seconda Università di Napoli.

** Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e Area Critica, Università di Pisa;

*** Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro;

**** Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo;

4.1 FISIOPATOLOGIA DELL'ASMA

I meccanismi fisiopatologici che sottendono l'asma bronchiale sono determinati dalla condizione di infiammazione cronica delle vie aeree e dalle alterazioni strutturali permanenti della parete bronchiale, nonché dalla compromissione dei rapporti esistenti tra vie aeree e parenchima circostante (Diapositiva 43)¹. Le alterazioni sopracitate contribuiscono da un lato all'esaltazione della risposta contrattile del muscolo liscio bronchiale, con conseguente ostruzione bronchiale di entità variabile, dall'altro ai fenomeni di iperreattività bronchiale patognomonici dell'asma bronchiale. Le alterazioni strutturali e funzionali descritte sono distribuite lungo tutto l'albero bronchiale, compreso il distretto più periferico, con possibili ripercussioni sulla gravità della sintomatologia asmatica (Diapositiva 44)². Infatti, è ormai noto che le vie aeree distali (diametro < 2 mm), in passato definite "zona silente", siano sede di alterazioni flogistiche sovrapponibili a quelle delle vie aeree prossimali³. L'interessamento delle piccole vie aeree è ritenuto responsabile di alcuni quadri di asma notturno⁴ o di asma non controllato⁵.

Le tappe fisiopatologiche dell'asma sono state ben studiate nell'asma allergico, in cui un agente inducente la malattia è identificabile, e prevedono una serie di eventi in successione che vanno dalla sensibilizzazione nei confronti di determinati allergeni, alla reazione bronco-ostruttiva immediata e alla risposta infiammatoria tardiva¹. Questi ultimi due eventi sono scatenati dalle ripetute esposizioni agli allergeni, dopo l'avvenuta sensibilizzazione, ma anche da stimoli aspecifici (iperventilazione, inalazione di aria fredda, sforzo fisico, stress psichico, ecc.). Sia gli stimoli specifici che aspecifici, sebbene attraverso meccanismi diversi (vedi Sezione Patogenesi), inducono invariabilmente una riduzione del calibro bronchiale, connotato peculiare della malattia. Anche nelle forme di asma non allergico, in cui spesso non è individuabile un fattore capace di iniziare la malattia, si presuppone che il meccanismo fisiopatologico che porta all'infiammazione delle vie aeree e alla broncocostrizione sia analogo.

Il paziente con asma può pertanto presentare una condizione caratterizzata da un aumento delle resistenze bronchiali, che può variare tra i soggetti e nel tempo nello stesso soggetto, e che può accompagnarsi ad intrappolamento di aria e conseguente aumento dei volumi polmonari. Tale condizione pone il sistema respiratorio in posizione di svantaggio e viene percepita come anormale, dando luogo alla comparsa di dispnea. Le cause di aumento delle resistenze bronchiali e di iperinsufflazione polmonare vanno ricercate nelle alterazioni anatomo-patologiche, reversibili e non, cui vanno incontro le varie componenti dell'albero bronchiale, compreso il distretto periferico². Il meccanismo di eccessiva contrattilità del muscolo liscio bronchiale, che contribuisce a determinare la condizione di iperreattività bronchiale, rappresenta uno tra i principali fattori implicati nella patogenesi dell'ostruzione bronchiale.

Nel contesto dei meccanismi fisiopatologici dell'asma bronchiale, un ruolo centrale è svolto dalla citata condizione di iperreattività bronchiale, disordine funzionale caratterizzato da una maggiore sensibilità delle vie aeree a stimoli di diversa natura. La condizione di iperreattività bronchiale si caratterizza per la comparsa di bronco-ostruzione per livelli di intensità di stimolo inferiori a quelli efficaci nei soggetti non iperreattivi; gli individui iperreattivi vanno incontro ad una ostruzione del flusso aereo in risposta a stimoli che risultano del tutto innocui nella popolazione non iperreattiva. L'iperreattività bronchiale può riconoscere diversi meccanismi patogenetici (Diapositiva 45)⁶. Il muscolo liscio bronchiale costituisce l'effettore principale della risposta bronchiale agli stimoli esterni. I mediatori dell'infiammazione bronchiale possono agire direttamente sulle fibre muscolari lisce inducendo un incremento della capacità contrattile che si traduce in una maggiore e/o più rapida broncocostrizione. D'altro canto, i fenomeni di

desquamazione epiteliale, che si accompagnano alla flogosi bronchiale, espongono le terminazioni nervose agli stimoli esterni con innesco di meccanismi riflessi che si traducono in aumentata reattività del muscolo liscio. L'ipereccitabilità della fibra muscolare liscia può essere ulteriormente esaltata dai fenomeni di iperplasia e di ipertrofia muscolare che si associano alle alterazioni strutturali delle vie aeree⁷. Infine, occorre sottolineare che l'ispessimento della parete bronchiale, per i fenomeni di rimodellamento e la conseguente riduzione del calibro delle vie aeree, può determinare una esagerata risposta bronchiale a stimoli broncocostrittori per pure ragioni geometriche⁸. L'ispessimento della parete bronchiale, inoltre, si oppone alla distensione delle vie aeree in seguito alle manovre di inspirazione profonda, che, in condizioni normali, svolge un ruolo protettivo nei confronti dell'ostruzione bronchiale⁹.

Come sottolineato nella definizione, l'ostruzione bronchiale è solitamente reversibile: ciò implica che l'ostruzione bronchiale può variare nel tempo ma può, talvolta, mostrarsi irreversibile; quest'ultima condizione si verifica per il sovrapporsi di alterazioni strutturali a carico delle pareti delle vie aeree, comunemente note col termine di rimodellamento bronchiale. Pertanto, sul piano clinico, la ridotta o assente reversibilità dell'ostruzione bronchiale da un lato non esclude la diagnosi di asma, dall'altro descrive un quadro di particolare gravità della malattia stessa.

In questo contesto, vanno citate le alterazioni fisiologiche della funzione polmonare associate all'invecchiamento¹⁰. Nei pazienti affetti da asma bronchiale in età avanzata il fisiologico decadimento funzionale può complicare il quadro clinico favorendo la perdita di reversibilità dell'ostruzione bronchiale ed esaltando la condizione di iperreattività bronchiale, con conseguenze sia sul piano diagnostico che sull'approccio terapeutico¹¹.

4.2 PATOGENESI

Gli aspetti patogenetici ed anatomo-patologici relativi all'asma bronchiale sono caratterizzati soprattutto da due fenomeni coesistenti a livello delle grandi e piccole vie aeree, rappresentati dall'infiammazione cronica e dal rimodellamento strutturale.

4.2.1 Infiammazione cronica delle vie aeree

La patogenesi dell'asma origina da complesse interazioni tra fattori genetici predisponenti e molteplici agenti ambientali (allergeni, virus respiratori, inquinanti atmosferici, fattori occupazionali, farmaci), cui conseguono varie connotazioni dell'infiammazione bronchiale che coinvolge diverse cellule immuno-flogistiche e strutturali delle vie aeree (Diapositiva 46)¹². Nei campioni biotipici bronchiali prelevati da individui affetti da asma di grado non severo, è presente un'infiltrazione di cellule attivate, comprendente principalmente eosinofili, mastociti e linfociti CD4+/Th2.

La flogosi allergica Th2-mediata deriva da articolati rapporti patogenetici che si instaurano tra la componente innata e quella acquisita adattativa della risposta immunitaria^{13,14}. In particolare, l'asma di natura allergica è innescato dagli aeroallergeni, che all'interno delle vie aeree vengono catturati dalle protrusioni citoplasmatiche delle cellule dendritiche intraepiteliali. Queste ultime processano gli antigeni inalatori mediante meccanismi proteolitici che generano frammenti peptidici allergenici, i quali vengono esposti a livello della superficie cellulare in associazione con le molecole HLA del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC-II). Le cellule dendritiche migrano, quindi, nelle aree T-dipendenti dei linfonodi regionali toracici, dove presentano gli antigeni ai linfociti T. L'interazione dei peptidi allergenici con i rispettivi specifici "T-cell receptors" induce la progressione dell'immunoflogosi responsabile dell'asma allergico. In seguito alla presentazione degli antigeni, la differenziazione dei linfociti T "naive" verso la linea Th2 è promossa dalla IL-4 verosimilmente prodotta da mastociti, eosinofili e basofili¹⁵. Inoltre, un'importante citochina dell'immunità innata, denominata linfopoietina stromale timica (Thymic Stromal Lymphopoietin – TSLP) e secreta in grandi quantità dalle cellule epiteliali bronchiali e dai mastociti dei pazienti asmatici, favorisce lo sviluppo della risposta Th2. Di conseguenza, i linfociti Th2 attivati sintetizzano notevoli quantità di citochine, codificate dal "cluster" genico localizzato nel braccio lungo del cromosoma 5 e comprendenti le interleuchine (IL) 3, 4, 5, 9 e 13. In particolare, la IL-4 e la IL-13 orientano la sintesi anticorpale dei linfociti B verso la produzione delle IgE ("switching isotipico"), che legandosi ai loro recettori ad alta affinità (FcεRI) stimolano a livello dei mastociti il rilascio di mediatori

preformati (istamina) e neoformati (cisteinil-leucotrieni, prostaglandina D₂), unitamente all'attivazione trascrizionale dei geni codificanti varie citochine, chemochine e fattori di crescita (IL-3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, RANTES, GM-CSF)¹⁶. La IL-5 induce la differenziazione e maturazione degli eosinofili, di cui stimola pure l'attivazione e la chemiotassi agendo sinergicamente con le chemochine eotassina e RANTES (regulated on activation normal T-cell expressed and secreted), secrete da varie cellule infiammatorie e dalle cellule epiteliali bronchiali. La IL-9, prodotta da un ulteriore sottotipo di linfociti T helper (Th9) derivati dalle cellule Th2, promuove la differenziazione e l'attivazione dei mastociti (Diapositiva 47)¹⁷.

Tale scenario flogistico si complica ulteriormente nelle forme gravi di asma, nelle riacutizzazioni virali della malattia, negli asmatici fumatori ed in alcuni casi di asma occupazionale. In tutte queste situazioni può verificarsi un coinvolgimento anche dei neutrofili, così come può riscontrarsi, in aggiunta al ruolo predominante dei Th2, l'attivazione dei linfociti Th1-IL-12-dipendenti e soprattutto dei Th17. I linfociti Th1 possono produrre tumornecrosisfactor- α (TNF- α), una citochina secreta anche dai monociti/macrofagi e da altri elementi cellulari, che esplica effetti pleiotropici sulle cellule infiammatorie e strutturali delle vie aeree, risultando particolarmente implicata nella patogenesi della flogosi neutrofila che caratterizza alcuni fenotipi di asma grave¹⁸. I linfociti Th17 rappresentano un'altra linea di cellule T CD4+, che si differenziano in seguito all'azione della IL-6 e del "transforming growth factor-beta" (TGF- β) e producono IL-17A ed IL-17F^{19,20} (Diapositiva 48). A livello delle cellule epiteliali bronchiali e dei fibroblasti sub-epiteliali, queste citochine stimolano il rilascio delle chemochine CXCL8 (IL-8) e CXCL1 ("growth-related oncoprotein-alfa" – GRO- α), dotate di un potente effetto chemiotattico nei confronti dei neutrofili. Nelle biopsie bronchiali dei pazienti affetti da asma grave si rileva un significativo aumento dell'espressione di IL-17A e IL-17F, soprattutto nei casi di asma neutrofilo steroide-resistente.

Pertanto, è ragionevole ipotizzare che le forme lievi e moderate di asma allergico siano caratterizzate da un'infiltrazione eosinofila bronchiale prevalentemente mediata dalla risposta immuno-flogistica Th2-dipendente, mentre una concomitante attivazione dei linfociti Th2 e Th17 verosimilmente caratterizza il fenotipo infiammatorio misto eosinofilo-neutrofilo, frequentemente associato alle forme più gravi della malattia. Lo sviluppo di entrambe le componenti Th2 e Th17 dell'immunità acquisita è notevolmente facilitato da un deficit della funzione immunomodulatrice dei linfociti T regolatori (Treg)¹⁷. Infatti, la disfunzione dei linfociti Treg può verificarsi nell'ambito di tutto l'ampio spettro di severità dell'asma.

In base all'importante ruolo patogenetico svolto dai linfociti Th2 nei fenotipi allergici, l'asma eosinofilo è considerato ad alto profilo Th2 ("Th2-high"), mentre l'asma a predominante pattern neutrofilo è definito a bassa caratterizzazione Th2 ("Th2-low")¹⁶. In realtà, le dizioni "Th2-high" e "Th2-low" sono state recentemente sostituite dalle rispettive definizioni "Tipo-2" e "Tipo-non 2"²¹. Infatti, l'asma eosinofilo non allergico, spesso ad esordio tardivo ("late-onset asthma"), non è coordinato dai linfociti Th2, ma dal gruppo 2 delle "innate lymphoid cells" (ILC2) (Diapositiva 49)²². In particolare, in seguito alla stimolazione operata dalle citochine dell'immunità innata TSLP, IL-25 e IL-33, prodotte dall'epitelio bronchiale, le ILC2 sintetizzano molta IL-5, ma soltanto scarse quantità di IL-418. L'asma di "Tipo-non 2", in parte dipendente dall'attivazione dei linfociti Th-1, ma soprattutto Th-17, comprende diversi fenotipi quali l'asma associato ad obesità, l'asma neutrofilo correlato al fumo di sigaretta, e l'asma pauci-granulocitico mediato da disfunzioni della muscolatura liscia bronchiale (Diapositiva 50)²³.

4.2.2 Rimodellamento strutturale delle vie aeree

Nell'asma l'infiammazione bronchiale è frequentemente associata a rilevanti modificazioni strutturali (Diapositiva 51), che interessano tutti gli strati delle vie aeree prossimali e distali. Tale rimodellamento tessutale si verifica sia nell'asma di natura allergica che nelle forme non allergiche²⁴. Nel loro insieme, i rimaneggiamenti cito-architettionici riguardano le cellule epiteliali, endoteliali e mesenchimali (fibroblasti, miofibroblasti, fibrocellule muscolari lisce)^{20,21,25,26}. A livello epiteliale le "goblet cells" muco-secerenti risultano aumentate di numero, in seguito agli effetti di citochine e fattori di crescita come la IL-13 e l'"epidermal growth factor" (EGF). Inoltre, l'epitelio bronchiale ciliato subisce un danno di entità variabile, che può essere attribuito a varie cause, come l'azione citotossica di sostanze lesive (proteina basica maggiore, proteina cationica eosinofila) rilasciate principalmente dagli eosinofili.

Sia le cellule infiammatorie che quelle strutturali partecipano alla sintesi di fattori fibrogenetici, come il TGF- β .

In riferimento al TGF- β , nei soggetti asmatici le principali sorgenti cellulari di questo fattore di crescita sono rappresentate dagli eosinofili, dalle cellule epiteliali bronchiali danneggiate e dalle cellule mesenchimali attivate. Attualmente si ritiene che questi ultimi elementi cellulari strutturali operino nell'ambito di complesse interazioni che si stabiliscono tra l'epitelio bronchiale ed il sottostante mesenchima, dando così luogo nei pazienti asmatici ad una patologica riattivazione della cosiddetta unità trofica epitelio-mesenchimale^{23,27}, che nel corso della vita fetale e post-natale è responsabile, durante lo sviluppo fisiologico dell'apparato respiratorio, della morfogenesi bronco-polmonare. La proliferazione dei fibroblasti e miofibroblasti bronchiali si associa all'incremento della deposizione di proteine della matrice extracellulare (collagene, fibronectina, tenascina). Ciò dà origine ad una fibrosi sub-epiteliale che istologicamente è evidenziabile come ispessimento dello strato reticolare della membrana basale. La muscolatura liscia bronchiale si caratterizza nell'asma per una tendenza all'ipertrofia e soprattutto all'iperplasia, che rappresentano un aspetto di rilevante importanza nel rimodellamento delle vie aeree. L'aumentato spessore della muscolatura liscia delle vie aeree, che è particolarmente evidente nei rilievi autoptici effettuati in soggetti morti per attacchi di asma fatale, sembra essere direttamente correlato alla durata ed alla gravità della malattia^{22,28}. Nell'asma anche i vasi bronchiali contribuiscono al rimodellamento strutturale delle vie aeree. In particolare, il numero, le dimensioni e l'area complessiva degli elementi vascolari aumentano nella parete bronchiale dei pazienti asmatici in seguito a fenomeni di neo-angiogenesi, principalmente indotti dal "vascular endothelial growth factor" (VEGF) prodotto sia dall'endotelio che dalle cellule infiammatorie coinvolte nell'asma^{24,29}.

Tutte queste alterazioni sono osservabili nelle sezioni istologiche di bronchi di medio e di piccolo calibro ottenute da pazienti deceduti per asma (Diapositive 52 e 53), ed in misura minore da soggetti asmatici deceduti per altre cause. A livello delle vie aeree, le principali caratteristiche anatomo-patologiche dell'asma sono rappresentate da: desquamazione dell'epitelio; iperplasia delle ghiandole mucose e delle cellule mucipare caliciformi; tappi di muco endobronchiali; ispessimento della membrana basale reticolare; edema della mucosa e della sottomucosa con infiltrazione di eosinofili, linfociti T CD4+, mastociti e neutrofili; ipertrofia ed iperplasia della muscolatura liscia, vasodilatazione e neoangiogenesi³⁰.

Bibliografia

1. Holgate, S.T. (2008). Pathogenesis of Asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 38; 872-897
2. Macklem, P.T. (1998). The physiology of small airways. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.157 (5 Pt 2): S181-3
3. Braidò, F., Scichilone, N., Lavorini, F., Usmani, O.S., Dubuske, L., Boulet, L.P., et al. (2016). Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association - GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). *World Allergy Organization Journal*., 28; 9(1):37
4. Kraft, M., Pak, J., Martin, R.J., Kaminsky, D. & Irvin, C.G. (2001). Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(7):1551-6
5. in 't Veen, J.C., Beekman, A.J., Bel, E.H. & Sterk, P.J. (2000). Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*,161(6):1902-6
6. Busse, W.W. (2010). The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*, 138 (2 Suppl):4S-10S, 2010
7. Hirst, S.J., Martin, J.G., Bonacci, J.V. et al. (2004). Proliferative aspects of airway smooth muscle. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(2 Suppl):S2-17

8. Wang, L., McParland, B.E. & Pare, P.D. (2003). The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest*, 123 (3 Suppl):356S- 62S
9. Scichilone, N., Permutt, S. & Togias, A. (2001). The lack of the bronchoprotective and not the bronchodilatory ability of deep inspiration is associated with airways hyperresponsiveness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163: 413-419
10. Verbeken, E.K., Cauberghs, M., Mertens, I., Clement, J., Lauweryns, J.M. & Van de Woestijne, K.P. (1992). The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 2. Functional aspects. *Chest*, Mar;101(3):800-9
11. Sklot, G.S., Busse, P.J., Braman, S.S., Kovacs, E.J., Dixon, A.E., Vaz Fragoso, C.A. et al. (2016). An Official American Thoracic Society Workshop Report: Evaluation and Management of Asthma in the Elderly. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(11):2064-2077
12. Pelaia, G., Vatrella, A. & Maselli, R. (2012). The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11:958-972
13. Barrett, N.A. & Austen, K.F. (2009). Innate cells and T helper immunity in airway inflammation. *Immunity*, 31:425-437
14. Holgate, S.T. (2012). Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nature Medicine*, 18:673-683
15. Kaiko, G.E., Horvat, J.C., Beagley, K.W. & Hansbro, P.M. (2007). Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper T-cell response? *Immunology*, 123:326-338
16. Galli, S.J. & Tsai, M. (2012). IgE and mast cells in allergic disease. *Nature Medicine*, 4;18(5):693-704
17. Durrant, D.M. & Metzger, D.W. (2010). Emerging roles of T helper subsets in the pathogenesis of asthma. *Immunological Investigations*, 39:526-549
18. Halvani, R., Al-Muhsen, S. & Hamid, Q. (2013). T helper 17 cells in airway diseases: from laboratory bench to bedside. *Chest*, 143:494-501
19. Brightling, C., Berry, M. & Amrani, Y. (2008). Targeting TNF- α : a novel therapeutic approach for asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121:5-10
20. Wenzel, S.E. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular phenotypes. *Nature Medicine*, 18:716-725
21. Fahy, J.V. (2015). Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology*, 15:57-65
22. Lambrecht, B.N. & Hammad, H. (2015). The immunology of asthma. *Nature Immunology*, 16:45-54
23. Holgate, S.T., Wenzel, S., Postma, D.S., Weiss, S.T., Renz, H. & Sly, P.T. (2015). Asthma. *Nature Reviews Disease Primers*, 1:15025
24. Chung, K.F. (2016). Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *Journal of Internal Medicine*, 279:192-204
25. Jeffery, P.K. (2001). Remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164:S28-S38
26. Pascual, R.M. & Peters, S.P. (2005). Airway remodeling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: an overview. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116:477-486
27. Holgate, S.T., Arshad, H.S., Roberts, G.C., Howarth, P.H., Thurner, P. & Davies, D.E. (2010). A new look at the pathogenesis of asthma. *Clinical Science (London)*; 118:439-450
28. Bai, T.R., Cooper, J., Koelmeyer, T. Paré, P.D. & Weir, T.D. (2000). The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162:663-669
29. Chetta, A., Zanini, A., Torre, O. & Olivieri, D. (2007). Vascular remodeling and angiogenesis in asthma: morphological aspects and pharmacological modulation. *Inflammation & Allergy Drug Targets*, 6:41-45
30. Saetta, M. & Turato, G. (2001) Airway pathology in asthma. *European Respiratory Journal, Supplement*, 34:18s-23s

5. LA DIAGNOSI E VALUTAZIONE DELL'ASMA

A cura di Caterina Bucca* e Nunzio Crimi**

*S.C. Pneumologia Universitaria, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino; Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino.

**U.O. Pneumologia Riabilitativa ed Allergologia A.O.U. Policlinico, Catania; Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Catania

La diagnosi di asma si basa sull'insieme di caratteristiche cliniche (sintomi, esame obiettivo) e sulla dimostrazione di limitazione al flusso aereo che risulta ampiamente variabile nel tempo.

I sintomi sui quali si fonda il *sospetto clinico di asma*, sono la dispnea accessoriale e/o variabile, il respiro sibilante, il senso di costrizione toracica, spesso associati a tosse, in relazione a fattori scatenanti noti. Importanti fattori di rischio sono la presenza di atopia e la familiarità.

Tra i vari metodi disponibili per la misura della limitazione al flusso, i più diffusi sono la spirometria e la misura del picco di flusso espiratorio. La dimostrazione di iperreattività bronchiale non specifica è un utile mezzo per aumentare il sospetto diagnostico di asma in soggetti osservati in fase intercritica, ma da sola non permette di porre con certezza la diagnosi di asma.

Altre indagini sono utili per la individuazione dei fattori di rischio e per fenotipizzare il paziente da un punto di vista clinico, funzionale e biologico (Diapositiva 55).

5.1 SINTOMI E SEGNI DELL'ASMA

I sintomi suggestivi dell'asma (dispnea accessoriale e/o variabile nel tempo, accompagnata da respiro sibilante, sensazione di costrizione toracica e tosse scarsamente produttiva) non sono esclusivi di questa malattia, essendo comuni anche ad altre malattie respiratorie. Tuttavia la loro contemporanea presenza, la loro ampia variabilità nel tempo (con possibilità anche di periodi più o meno lunghi di remissione spontanea o dovuta alla terapia) e la loro comparsa in relazione a fattori scatenanti ben definiti (sia specifici, in relazione ad eventuale sensibilizzazione ad allergeni comuni o di origine professionale, che non specifici, come l'iperventilazione in corso di esercizio fisico o fragorose risate, esposizione ad agenti irritanti o fattori climatici, stress) o in determinati periodi dell'anno (in coincidenza con l'esposizione a specifici aereoallergeni) rendono la probabilità diagnostica di asma molto elevata.

La registrazione dei sintomi è fondamentale non solo per la diagnosi di asma ma anche per valutare il controllo clinico della malattia. Esistono vari questionari quali il Test di controllo dell'asma (ACT) e il Questionario di controllo dell'asma (ACQ). L'ACT è il più semplice dei questionari testati, con buona correlazione con il giudizio clinico.

L'esame obiettivo del torace può non evidenziare alterazioni di rilievo se il paziente è osservato in fase intercritica, come può rivelare la presenza di reperti auscultatori di rumori continui a medio-alta tonalità, in genere espiratori e specie nelle espirazioni forzate, e modestamente variabili con la tosse. Non è dimostrata una stretta correlazione tra sintomi, reperti auscultatori e alterazioni spirometriche.

5.2 VALUTAZIONI FUNZIONALI

Sebbene i test funzionali non correlino in modo stretto con i sintomi e con altri indicatori del controllo dell'asma né negli adulti né nei bambini, la loro determinazione fornisce informazioni complementari su vari aspetti del controllo dell'asma. Infatti i pazienti con asma, soprattutto se questa è di lunga durata, spesso hanno una scarsa percezione della gravità della loro limitazione al flusso^{1,2}.

5.2.1 La spirometria

La *spirometria* è un esame fondamentale per valutare la presenza e l'entità della limitazione al flusso aereo e della sua reversibilità ed è un buon predittore della prognosi e in particolare della remissione della malattia anche a distanza di anni (Diapositiva 56). Poiché molte pneumopatie possono causare una riduzione del FEV1, i documenti internazionali raccomandano di identificare l'ostruzione sulla base del rapporto fra FEV1 e capacità vitale forzata (FEV1/FVC); esso deve essere inferiore a 0,75-0,80 negli adulti e 0,90 nei bambini ³. Meglio usare la VC lenta e valutare la presenza di ostruzione bronchiale sulla base dell'indice di Tiffeneau (FEV1/VC), perché l'impiego della VC forzata (FVC) rende meno sensibile il test ^{4,3}. Studi su ampie popolazioni, anche multiethniche ⁵ hanno stabilito i valori di riferimento di FEV1, VC e PEF basati su età, sesso e altezza.

La spirometria consente anche di valutare la reversibilità dell'ostruzione delle vie aeree. Il *test di reversibilità* si esegue mediante somministrazione di salbutamolo per via inalatoria in 4 dosi successive da 100 mcg via MDI con spaziatore, ripetendo la spirometria dopo 15 minuti. La risposta al broncodilatatore si considera positiva quando si osserva un incremento del FEV1 e/o della FVC di almeno 12% e di almeno 200 ml rispetto al relativo valore basale (Diapositiva 56). È bene tener presente che è possibile riscontrare una significativa broncodilatazione anche in assenza di ostruzione al flusso aereo. È consigliabile ripetere il test anche a successivi controlli o dopo sospensione dei broncodilatatori, quando sia necessario confermare la diagnosi di asma. La sensibilità del test di reversibilità non è molto buona perché molti soggetti con asma non presentano risposta acuta al broncodilatatore, particolarmente quelli già in trattamento o in fase intercritica.

Ripetere la spirometria in diverse occasioni cliniche (in presenza e in assenza di sintomi) può permettere di confermare la diagnosi di asma, quando si osservi una ampia variabilità nel tempo nella presenza e nel grado di ostruzione bronchiale, concordante con la presenza o meno dei sintomi.

Lo studio delle piccole vie aeree con la misura delle resistenze oscillometriche può dare informazioni sulla presenza di alterazioni a carico del distretto bronchiale più periferico, che negli ultimi anni si è dimostrato essere particolarmente coinvolto nell'asma, specialmente in alcuni sottogruppi di pazienti con alta frequenza di riacutizzazioni e scarso controllo di malattia ^{6,10}.

5.2.2. La misurazione del Picco di Flusso Espiratorio (PEF)

La misura del *Picco di Flusso Espiratorio (PEF)* può essere utilizzata per documentare la variabilità dell'ostruzione bronchiale nell'asma. Purtroppo il PEF non è correlato ai valori del FEV1 e può sottostimare il grado di limitazione al flusso aereo e l'intrappolamento gassoso, soprattutto quando questi stanno peggiorando. poiché i valori di PEF variano a seconda del misuratore utilizzato, è consigliabile paragonare il suo valore con il migliore valore personale (ottenuto in fase di controllo della malattia o durante trattamento massimale) usando sempre lo stesso misuratore. Il PEF "personal best" si è rivelato utile nel migliorare l'andamento dell'asma ⁶. Bisogna istruire molto bene il paziente perché le misure sono sforzo dipendenti. Le misure vanno fatte al risveglio, quando i valori dovrebbero essere minimi, e al pomeriggio o alla sera, quando dovrebbero essere massimi. In base alle registrazioni, si possono valutare (Diapositiva 57) ⁷.

1. variabilità diurna = $(PEF_{max} - PEF_{min}) / PEF_{medio}$, calcolato nel corso di una settimana: normalmente è circa 8% negli adulti, 9,3% negli adolescenti e 12,3% nei bambini sani.
2. PEF minimo del mattino pre broncodilatatore per una settimana, espresso come percentuale del valore personale migliore.

Il monitoraggio del PEF due volte al giorno per 2-4 settimane è di ausilio nei seguenti contesti:

1. Confermare la diagnosi di asma (anche se la spirometria è il metodo preferibile, in quanto indagine effettuata sotto la supervisione di personale sanitario), quando: a) dopo broncodilatatore il PEF migliora di 60 l/min o del 20% del suo valore basale; b) le due misurazioni circadiane variano di più del 10%
2. Stabilire la risposta al trattamento
3. Stabilire un valore di riferimento per il trattamento delle riacutizzazioni. Il valore "personal best" del PEF si raggiunge entro due settimane dall'inizio della terapia con steroidi inalatori (ICS).
4. Per aiutare la valutazione soggettiva nei pazienti scarsi percettori
5. Per identificare le cause ambientali di asma, incluse quelle lavorative

5.2.3 Misura della responsività bronchiale

Nei pazienti con sintomi suggestivi di asma, ma normale spirometria, la diagnosi di asma può essere formulata in base al *test di provocazione bronchiale aspecifico* verso stimoli diretti (es. metacolina o istamina)⁷ o indiretti (es. mannitolo, esercizio fisico, aria fredda, AMP). Questo test esprime la sensibilità delle vie aeree a fattori in grado di scatenare sintomi e bronco-costrizione. Il risultato del test si esprime come la concentrazione (o dose) di agonista che causa una data caduta del FEV1 (in genere 15-20%; 10% per il test da sforzo)([Diapositiva 58](#)) Il più comunemente utilizzato per lo studio della reattività bronchiale è il test di provocazione bronchiale con metacolina, per scarsità di effetti collaterali e buona riproducibilità.

Riguardo alla diagnosi di asma, questi test sono sensibili ma hanno scarsa specificità. Infatti, l'iperresponsività bronchiale può essere presente anche in pazienti con rinite allergica, o in condizioni di limitazione al flusso causata da fibrosi cistica, bronchiectasie e BPCO. Un test negativo è utile per escludere la diagnosi di asma in soggetti con spirometria normale e sintomi simili all'asma. Un test positivo è tanto più utile per confermare la diagnosi di asma quanto maggiore è la probabilità clinica (sulla base dei sintomi e dei fattori di rischio)⁸.

I test di broncostimolazione con stimoli indiretti (corsa libera, aria fredda, nebbia ultrasonica, inalazione di soluzioni saline ipertoniche) sono meno sensibili ma più specifici nei confronti dell'asma dei test diretti⁹. I test indiretti sono standardizzati, discretamente sicuri ma richiedono cautela e competenza in quanto inducono una infiammazione acuta delle vie aeree. Nei bambini o nei giovani adulti con asma indotta dall'esercizio fisico, il test da sforzo è raccomandato in quanto può essere l'unico modo di documentare la comparsa di broncospasmo.

L'algoritmo per la diagnosi funzionale per l'asma in un paziente con sintomi suggestivi è riportato nella [Diapositiva 59](#).

5.3 LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Numerose condizioni possono causare sintomi suggestivi di asma ([Diapositiva 60](#)). Una scrupolosa anamnesi e la dimostrazione di ostruzione variabile delle vie aeree sono fondamentali nel confermare la diagnosi di asma. Tra le condizioni che possono simulare l'asma si distinguono quelle che causano sintomi simil-asmatici e quelle che producono ostruzione delle vie aeree alla spirometria.

Condizioni che causano sintomi similasmatici (respiro sibilante, tosse, dispnea)

- **Sibili respiratori** — sono generati da ostruzione del lume a qualunque livello del tratto respiratorio, inclusi narici, faringe, laringe, trachea e bronchi. Lo stridore inspiratorio prodotto da ostruzione delle vie aeree extratoraciche, come quello da disfunzione delle corde vocali (VCD) è generalmente ben distinguibile. La VCD può causare anche sibili espiratori che possono anche trasmettersi ai campi polmonari inferiori e simulare l'asma.
- **Tosse** — in pazienti con spirometria e Rx torace normali, la tosse può essere causata da rinite, rinosinusite, reflusso gastroesofageo, bronchite eosinofila, farmaci (ACE-inibitori, betabloccanti), o infezioni (pertosse, tosse post virale).
- **Dispnea** — è causata da numerose condizioni, ma quelle che comunemente entrano in diagnosi differenziale con l'asma sono BPCO, scompenso cardiaco, embolia polmonare, sarcoidosi.

Condizioni che producono un quadro spirometrico di tipo ostruttivo

L'ostruzione bronchiale non è una condizione esclusiva dell'asma ([Diapositiva 60](#))

- La **BPCO** si presenta tipicamente in pazienti fumatori, attuali o pregressi. La presenza di dispnea e tosse può simulare l'asma, soprattutto nei casi che rispondono parzialmente al broncodilatatore.
- **Bronchiectasie**, causano infiammazione delle vie aeree e ostruzione al flusso. Sono però caratterizzate da produzione cronica di espettorato mucopurulento e da spiccato ispessimento delle pareti bronchiali con dilatazione del lume.
- **Bronchiolite costrittiva**, caratterizzata da fibrosi sottomucosa e peribronchiolare che causa ostruzione concentrica del lume bronchiolare. È dovuta a malattie virali, inalazione di agenti nocivi,

trapianto (midollo, polmone) e può manifestarsi in presenza di polmone reumatoide o di malattia intestinale infiammatoria.

- **Processi benigni e maligni a crescita endoluminale.**

Le principali diagnosi differenziali che devono essere considerate nella valutazione dell'asma sono rappresentate dalle patologie delle vie aeree superiori non associate all'asma, dalla BPCO e dalle bronchiectasie (Diapositiva 61). La distinzione fra asma e BPCO in soggetti con aspetti clinici e funzionali particolari (come l'asma con ostruzione non completamente reversibile, l'asma nei fumatori, l'asma con frequenti riacutizzazioni) può richiedere ulteriori indagini funzionali e radiologiche (Diapositiva 62). In particolare il test della diffusione polmonare del CO può aiutare a distinguere il soggetto con asma da quello con enfisema, come pure l'imaging toracico può confermare la presenza di enfisema o di bronchiectasie^{10,19}.

Altre condizioni meno frequentemente sono da considerare nella diagnosi differenziale. Particolare considerazione meritano alcune condizioni patologiche che spesso coesistono con l'asma e possono causarne un peggioramento, quali: rinite, rinosinusite, gocciolamento nasale posteriore; reflusso gastroesofageo; obesità. Infine, nei casi di asma che necessitano di terapia glucocorticoide sistemica, vanno considerate patologie particolari quali la sindrome di Churg-Strauss e l'eosinofilia polmonare.

Lo studio delle piccole vie aeree con la misura delle resistenze oscillometriche può dare informazioni sulla presenza di alterazioni a carico del distretto bronchiale più periferico, che negli ultimi anni si è dimostrato essere particolarmente coinvolto nell'asma, specialmente in alcuni sottogruppi di pazienti con alta frequenza di riacutizzazioni e scarso controllo di malattia¹².

5.4 INDAGINI PER IDENTIFICARE I FATTORI DI RISCHIO

Fondamentale nel processo diagnostico dell'asma è identificare i *fattori di rischio* che aumentano la probabilità della malattia in pazienti con sintomi suggestivi, quali la dimostrazione dello stato atopico, la presenza di rinite o rinosinusite, l'intolleranza ad aspirina o a conservanti alimentari (v. capitolo sulle comorbidità) (Diapositiva 63).

L'atopia si diagnostica mediante valutazione allergologica con-skinprick test come indagine di primo livello, utilizzando estratti allergenici standardizzati. Oltre ad utilizzare una serie standard di allergeni inalanti, la ricerca allergologica deve orientarsi sulla storia clinica e la presenza di specifiche esposizioni ad allergeni noti (animali domestici, etc). Una valutazione allergologica accurata (talora anche con l'aiuto della diagnostica molecolare) può essere indicata in soggetti in cui il ruolo dell'esposizione a specifici allergeni, sulla base della storia clinica, è determinante nell'origine e nella progressione dell'asma, anche in previsione di un possibile trattamento di Immunoterapia Allergene-Specifica.

Il dosaggio delle IgE specifiche sieriche è considerato un esame di secondo livello, specie in relazione ad eventuali indicazioni terapeutiche (ad es. Omalizumab).

Il test di provocazione bronchiale specifico con il sospetto allergene o agente responsabile dell'asma è da riservarsi a scopi di ricerca o per la conferma diagnostica dell'asma professionale o dell'asma indotta da aspirina; questi test vanno effettuati solo in centri specialistici con elevata esperienza, in quanto potenzialmente rischiosi di reazioni asmatiche anche gravi.

La valutazione di eventuale patologia delle vie aeree superiori (rinite allergica, rinosinusite cronica con o senza polipi nasali) è sempre opportuna perché da una parte rappresenta un noto fattore di rischio per la comparsa dell'asma e dall'altra può essere elemento di aggravamento dell'asma, richiedendo quindi interventi terapeutici aggiuntivi^{1,3}. Oltre alla valutazione endoscopica rinologica, la TAC del maxillo-facciale può essere necessaria per confermare il sospetto di rinosinusite. Infine, recentemente l'esame citologico del secreto nasale si è affermato come test utile per differenziare i vari modelli infiammatori delle vie aeree superiori, che trovano diversa associazione con l'asma^{14,2}.

Infine vanno considerate altre indagini per individuare possibili fattori (esposizioni professionali a sensibilizzanti o irritanti, assunzione di farmaci o allergeni alimentari) o comorbidità (reflusso gastroesofageo, disturbi respiratori del sonno, bronchiectasie o aspergilloso broncopolmonare allergica)

potenzialmente responsabili di scarso controllo dell'asma e quindi possibile oggetto di intervento terapeutico.

5.5 INDAGINI PER LO STUDIO DELL'INFIAMMAZIONE BRONCHIALE

La diagnosi di asma può richiedere in alcuni casi di difficile definizione anche altre indagini aggiuntive, tra cui la valutazione della presenza e tipizzazione dell'infiammazione (eosinofila o neutrofila) delle vie aeree, che può essere effettuata utilizzando marker non invasivi, quali la conta degli eosinofili nel sangue periferico e la misura dell'ossido nitrico esalato, o minimamente invasivi, come l'analisi dell'espettorato indotto (Diapositiva 64).

5.5.1 Analisi dell'eosinofilia nel sangue periferico

E' un indicatore poco sensibile di infiammazione eosinofila bronchiale. Infatti vari studi, pur mostrando una certa correlazione tra eosinofilia ematica e bronchiale, hanno dimostrato una maggiore sensibilità della ricerca degli eosinofili nell'espettorato indotto o nel liquido di lavaggio broncoalveolare rispetto alla ricerca degli eosinofili nel sangue periferico ^{15,16}.

I valori soglia utilizzati nei vari studi con i nuovi farmaci biologici per definire la presenza di una significativa eosinofilia ematica sono molto differenti (200, 250, 300 o 400 cellule/ul). Comunque, alcune di queste soglie hanno permesso di distinguere i pazienti per alcuni indicatori clinici (come sintomi, funzione, riacutizzazioni e qualità della vita ^{17,18}, ed i soggetti definiti eosinofili secondo alcune di queste soglie hanno mostrato una certa stabilità nei valori di eosinofilia ematica nel tempo ^{19,20}.

5.5.2 Analisi dell'eosinofilia nell'espettorato indotto

L'analisi dell'espettorato prodotto spontaneamente o indotto dall'inalazione di soluzione salina ipertonica è utile per valutare il tipo di infiammazione, eosinofila o neutrofila ²¹. L'analisi dell'espettorato non è utile per la diagnosi di asma, perché da una parte l'eosinofilia nell'espettorato può essere presente anche nella bronchite eosinofila, nella BPCO e nelle sindromi ipereosinofile, mentre dall'altra l'asma può avere un pattern infiammatorio neutrofilo o misto ²². Comunque l'eosinofilia dell'espettorato è associata a maggior rischio di esacerbazioni durante riduzione o sospensione dei corticosteroidi ^{23, 21}. L'aggiustamento della terapia basato sulla monitorizzazione degli eosinofili nell'espettorato è risultato utile nel ridurre le esacerbazioni ²⁴, nel valutare la risposta a breve termine alla terapia con steroidi inalatori ²⁵.

La neutrofilia nell'espettorato può essere osservata in corso di riacutizzazioni asmatiche (specie quelle a rapida insorgenza), in una parte dei pazienti con asma grave ^{26,4}, e in seguito ad esposizione a endotossine, inquinanti atmosferici, o agenti professionali ^{27,5}.

5.5.3 Concentrazione frazionale di ossido nitrico nell'aria esalata

L' *ossido nitrico esalato* (FE_{NO}) è un indicatore di infiammazione delle vie aeree, prevalentemente di quella eosinofila e può essere utile, in pazienti non fumatori, per confermare la diagnosi di asma e per predire una risposta positiva agli steroidi soprattutto in presenza di sintomi e di ostruzione bronchiale. Il monitoraggio del FE_{NO} permette di valutare se l'asma è ben controllata soprattutto nei pazienti che non hanno mai ricevuto terapia corticosteroidica ed in coloro che sono in trattamento con dosaggi medio-bassi di steroidi inalatori ^{28,29,7}. Valori di FE_{NO} <25-30 ppb si associano di norma ad un buon controllo, anche se il valore soglia che definisce l'asma non è ancora ben definito. Valori superiori ai 50 ppb sono in genere associati a scarso controllo dell'asma ³⁰. La misura del FE_{NO} è influenzata da fattori costituzionali e ambientali.

Inoltre, il FE_{NO} può aiutare a predire le riacutizzazioni nei pazienti ben controllati dalla terapia nei quali gli steroidi vengono ridotti o sospesi ³¹. L'uso del FE_{NO} per adeguare la terapia antinfiammatoria non è stato confermato ³²; solo in uno studio condotto su asmatiche in gravidanza il monitoraggio del FENO ha permesso di mantenere un buon controllo della malattia, tenendo basse le dosi dei CSI ^{33,1}.

Bibliografia

1. Magadle, R., Berar-Yanay, N. & Weiner, P. (2002). The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest*, 121(2):329-33.
2. Serrano, J., Plaza, V., Sureda, B., de Pablo, J., Picado, C., Bardagí, S. et al. (2006). Spanish High Risk Asthma Research Group. Alexithymia: a relevant psychological variable in near-fatal asthma. *European Respiratory Journal*, 28(2):296-302..
3. Global Initiative for Asthma, update 2014, www.ginasthma.org
4. Miller, M.R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A. et al. (2005). Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*, 26(2):319-38
5. Hankinson, J.L., Kawut, S.M., Shahar, E., Smith, L.J., Stukovsky, K.H. & Barr, R.G. (2010). Performance of American Thoracic Society-recommended spirometry reference values in a multiethnic sample of adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) lung study. *Chest*, 137(1):138-45.
6. Scichilone, N., Contoli, M., Paleari, D., Pirina, P., Rossi, A., Sanguinetti, C.M., et al. (2013). Assessing and accessing the small airways; implications for asthma management. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 26(2):172-9
7. Reddel, H.K., Vincent, S.D. & Civitico, J. (2005). The need for standardization of Peak Flow charts, *Thorax*, 60:164-7
8. Cockcroft, D.W. (2010). Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*, 138(2 Suppl):18S-24S
9. Cockcroft, D.W. & Davis, B.E. (2009). Diagnostic and therapeutic value of airway challenges in asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 9(3):247-53.
10. Enright, Md. P. (2016). Office-based DLCO tests help pulmonologists to make important clinical decisions. *Respiratory Investigation*, 54(5):305-11.
11. Kitaguchi, Y., Yasuo, M. & Hanaoka, M. (2016). Comparison of pulmonary function in patients with COPD, asthma-COPD overlap syndrome, and asthma with airflow limitation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 9;11:991-7.
12. Bickel, S., Popler, J., Lesnick, B. & Eid, N. (2014). Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest*, 146(3):841-847
13. Jarvis, D., Newson, R., Lotvall, J., Hastan, D., Tomassen, P., Keil, T. et al. (2012). Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: The GA2LEN survey in Europe. *Allergy*, 67: 91–98.
14. Gelardi, M., Iannuzzi, L., Quaranta, N., Landi, M. & Passalacqua, G. (2016). NASAL cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clinical & Experimental Allergy*, 46(6):785-92.
15. Pizzichini, E., Pizzichini, M.M., Kidney, J.C., Efthimiadis, A., Hussack, P., Popov, T. et al. (1998). Induced sputum, bronchoalveolar lavage and blood from mild asthmatics: inflammatory cells, lymphocyte subsets and soluble markers compared. *European Respiratory Journal*, 11(4):828-34
16. Bacci, E., Cianchetti, S., Ruocco, L., Bartoli, M.L., Carnevali, S., Dente, F.L. et al. (1998). Comparison between eosinophilic markers in induced sputum and blood in asthmatic patients. *Clinical & Experimental Allergy*, 28(10):1237-43
17. Casciano, J., Krishnan, J.A., Small, M.B., Buck, P.O., Gopalan, G., Li, C. et al. (2016). Burden of asthma with elevated blood eosinophil levels. *BMC Pulmonary Medicine*, 16(1):100.
18. Hastie, A.T., Moore, W.C., Li, H., Rector, B.M., Ortega, V.E., Pascual, R.M. et al. (2013). National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(1):72-80
19. Katz, L.E., Gleich, G.J., Hartley, B.F., Yancey, S.W. & Ortega, H.G. (2014). Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(4):531-6
20. FitzGerald, J.M., Bleecker, E.R., Nair, P., Korn, S., Ohta, K., Lommatzsch, M. et al.; CALIMA study investigators. (2016). Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 29;388(10056):2128-2141

21. Djukanović, R., Sterk, P.J., Fahy, J.V. & Hargreave, F.E. (2002). Standardised methodology of sputum induction and processing. *European Respiratory Journal*, 20 (37 suppl) 1s-2s
22. Douwes, J., Gibson, P., Pekkanen, J. & Pearce, N. (2002). Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*, 57:643-8
23. Jatakanon, A., Lim, S. & Barnes, P.J. (2000). Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161:64-72
24. Green, R.H., Brightling, C.E., McKenna, S., Hargadon, B., Parker, D., Bradding, P. et al. (2002). Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*, 360(9347):1715-21
25. Bacci, E., Cianchetti, S., Bartoli, M., Dente, F.L., Di Franco, A., Vagaggini, B. et al. (2006). Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest*, 129:565-72.
26. Wenzel, S.E., Schwartz, L.B., Langmack, E.L., Halliday, J.L., Trudeau, J.B., Gibbs, R.L. et al. (1999). Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 160(3):1001-8.
27. Fabbri, L.M., Picotti, G. & Mapp, C.E. (1991). Late asthmatic reactions, airway inflammation and chronic asthma in TDI sensitized subjects. *European Respiratory Journal Supplement*, 13:136s-138s
28. Berry, M.A., Shaw, D.E., Green, R.H., Brightling, C.E., Wardlaw, A.J. & Pavord, I.D. (2005). The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 35:1175-9
29. Smith, A.D., Cowan, J.O., Brassett, K.P., Filsell, S., McLachlan, C., Monti-Sheehan, G. et al. (2005). Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172:453-9
30. Dweik, R.A., Boggs, P.B., Erzurum, S.C., Irvin, C.G., Leigh, M.W., Lundberg, J.O. et al; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. (2011). An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1;184(5):602-15.
31. Gelb, A.F., Flynn Taylor, C., Shinar, C.M., Gutierrez, C. & Zamel, N. (2006). Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest*, 129:1492-9
32. Petsky, H.L., Kew, K.M., Turner, C. & Chang, A.B. (2016). Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1;9.
33. Powell, H., Murphy, V.E., Taylor, D.R., Hensley, M.J., McCaffery, K., Giles, W., Clifton, V.L. et al. (2011). Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 10;378(9795):983-90.

6. COMORBILITA' ED ETEROGENEITA' DELL'ASMA

A cura di Mario Malerba*, Fabio Ricciardolo **, Gianenrico Senna***

*Dipartimento Medicina Interna – Università di Brescia e ASST Spedali Civili di Brescia

**Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche - Università di Torino e Ospedale San Luigi Orbassano (TO)

***Unità Operativa di Allergologia, Centro di riferimento regionale per la prevenzione, la diagnosi e la cura delle malattie allergiche, Azienda Ospedaliera Universitaria, Verona.

Nel paziente con asma, in particolare non controllato, il *work-up* diagnostico deve considerare le potenziali comorbidità (Diapositiva 66). Il termine definisce fattori e/o condizioni patologiche che possono coesistere con l'asma, contribuire alla sua gravità e renderne difficoltoso il controllo. Per il paziente ciò significa un aumentato rischio di riacutizzazioni, un maggior ricorso ai farmaci sintomatici, un globale peggioramento della qualità di vita¹.

L'asma stesso, in questo senso, può direttamente causare o contribuire all'insorgenza di comorbidità. Ad uno scarso controllo di malattia possono correlarsi limitazioni all'attività fisica e alterazioni del sonno con conseguente sviluppo di obesità e disturbi psichiatrici. La stessa terapia steroidea cronica nell'asmatico può determinare una maggior suscettibilità alle infezioni. Altre comorbidità, tra cui l'allergia, possono invece condividere con l'asma un comune *back-ground* di interazioni genotipo-ambiente, o, come la rinite e la rinosinusite, favorirne l'insorgenza e determinarne una maggiore gravità. Recenti osservazioni rilevano inoltre una maggior frequenza nella popolazione degli asmatici di patologie apparentemente prive di un nesso fisiopatologico diretto con l'asma, tra cui disordini endocrinologici, metabolici, ed ematologici¹.

Le comorbidità dell'asma, oltre che partecipare alla patogenesi della malattia e modularne l'espressione clinica, possono rappresentare entità indipendenti da considerare attentamente nella diagnosi differenziale.

6.1 LE COMORBILITA' DELL'ASMA

6.1.1 Rinite e rinosinusite

Dal punto di vista epidemiologico rinite e rinosinusite costituiscono per tutte le età le comorbidità dell'asma più frequenti, trattandosi, secondo il concetto della *united airway disease*, di differenti manifestazioni del medesimo substrato fisiopatologico. I pazienti con rinite allergica a carattere persistente hanno un maggior rischio di sviluppare asma. L'impatto della rinite allergica e non allergica sui sintomi dell'asma è sovrapponibile; la rinite allergica sembra tuttavia associarsi a un aumentato rischio di riacutizzazioni asmatiche². La rinosinusite cronica si riscontra in più della metà dei pazienti con asma, e in particolare in quelli con asma grave, dato che ne suggerisce un ruolo nel contribuire alla gravità di malattia. La contemporanea presenza di rinite allergica ne amplifica l'impatto. La rinosinusite cronica, in assenza di rinite allergica sembra invece associarsi a una forma di asma a insorgenza tardiva. Nei pazienti con poliposi associata, è stato osservato un deficit di T-reg favorente una flogosi cronica prevalentemente caratterizzata da pattern eosinofilo di tipo Th2, dato che potrebbe correlarsi all'aumentata prevalenza di asma in questa popolazione. Un'altra caratteristica tipica di questi pazienti sembra essere la presenza nel tessuto polipoide di IgE specifiche per enterotossine dello *Stafilococco* (SE-IgE) che, favorite da un *background* di tipo Th2, agirebbero da superantigeni amplificando la risposta immunoflogistica. Una analoga ipotesi patogenetica può essere considerata per l'asma grave senza rinosinusite cronica con poliposi; il 60-80% di questi pazienti presentano infatti SE-IgE nel siero³.

6.1.2 Disturbi del sonno

Una condizione di crescente riscontro nei soggetti asmatici riguarda i disturbi del sonno, con inevitabili ripercussioni sulla performance diurna e sulla qualità di vita in generale. Si ipotizza che le fluttuazioni circadiane del cortisolo endogeno e dei mediatori pro-infiammatori, inversamente proporzionali tra loro, favoriscano l'insorgenza dei sintomi stessi dell'asma, come tosse e dispnea, nelle

ore notturne^{1,15}. Altri disturbi della respirazione notturna (SDB), quali russamento, apnee, ipossia intermittente sono considerati marker di scarso controllo dell'asma. D'altro canto tali condizioni sembrano costituire un fattore di rischio per asma grave con frequenti riacutizzazioni, in particolare nel bambino. L'ostruzione delle vie aeree superiori, tipica dei SDB, determina una respirazione orale potenzialmente associata a una secchezza mucosale di tutto l'albero respiratorio che sembra condizionare un'aumentata reattività bronchiale. Anche il reflusso gastroesofageo, peggiorato dall'ostruzione delle vie aeree superiori, può scatenare broncocostrizione. Varie alterazioni metaboliche, tra cui insulinemia e dislipidemia, sono inoltre associate ai SDB soprattutto nei soggetti con obesità, condizione che pure rientra nella patogenesi dei disturbi della respirazione notturna⁴.

6.1.3 Obesità

L'asma nei soggetti obesi è in genere caratterizzata da sintomi più gravi, una funzionalità polmonare maggiormente compromessa e un maggior impatto sulla qualità della vita. Il tessuto adiposo a livello del tronco riduce il volume degli spazi intratoracici e il movimento delle pareti toraciche, mentre in regione addominale limita l'escursione diaframmatica durante la respirazione. La differente distribuzione della massa grassa nel sesso maschile e femminile renderebbe ragione delle differenze di genere nell'ambito della meccanica respiratoria, normale e patologica. Oltre all'effetto meccanico, l'obesità avrebbe un ruolo nel determinare uno stato di flogosi sistemico. Secondo alcune evidenze l'obesità si associa allo sviluppo di un pattern infiammatorio neutrofilico, di aumentati livelli sierici di leptina e diminuiti livelli di adiponectina, connessi con una peggiore funzionalità polmonare nei soli pazienti asmatici di sesso femminile. La leptina è secreta prevalentemente dal tessuto adiposo sottocutaneo e aumenta la proliferazione e attivazione di linfociti T e neutrofili attraverso il TNF- α . Nel genere maschile, nuovi recenti dati suggeriscono un'associazione tra obesità, insulino-resistenza e infiammazione bronchiale eosinofilia; d'altro canto l'incremento della massa magra intratoracica sembrerebbe preservare la funzione polmonare statica⁵.

6.1.4 Reflusso Gastro-Esofageo

Recenti evidenze suggeriscono il reflusso gastroesofageo (GER) cronico come condizione favorente lo sviluppo di patologie respiratorie, asma e sindrome delle apnee notturne, raddoppiandone il rischio di insorgenza. Non si tratterebbe di una semplice associazione epidemiologica ma di una vera e propria comorbidità. Secondo le attuali ipotesi patogenetiche le secrezioni gastriche, per microaspirazione o come trigger di un riflesso vagale a partire dall'esofago distale, causerebbero broncocostrizione determinando sintomi respiratori e predisponendo all'insorgenza di asma. D'altro canto il trattamento farmacologico del reflusso gastroesofageo sembra migliorare la funzionalità polmonare e la qualità della vita negli asmatici. Un ruolo del GER è ipotizzato anche nella patogenesi della Sindrome delle apnee notturne (OSA), in relazione all'edema mucosale infiammatorio delle alte vie aeree indotto dal reflusso di secrezioni gastriche⁶. Anche tale aspetto potrebbe contribuire al complesso quadro delle comorbidità dell'asma.

6.1.5 Fattori psico-sociali

L'impatto di fattori psicosociali sull'asma, e viceversa, è riportato da tempo. Tali variabili possono influenzare la percezione di malattia e l'aderenza al trattamento ma anche determinare variazioni oggettive dei parametri immunologici e funzionali dell'asma. Il fenomeno più noto riguarda l'incremento della reattività bronchiale indotta dall'attivazione vagale, o da un'aumentata sensibilità ai mediatori vagali, in risposta a un trigger emotivo. Analogo effetto è causato dall'iperventilazione, che espone le vie aeree al contatto con aria fredda e secca stimolando recettori irritativi. Dati da confermare suggeriscono anche un ruolo del simpatico e delle tachichinine secrete dalle terminazioni sensitive a livello bronchiale, secondario all'attivazione dell'asse ipotalamo-pituitario stress-indotta. Condizioni di stress psichico sono state associate inoltre ad aumentata suscettibilità alle infezioni, e a steroide-resistenza⁷.

I fattori psicologici, e in particolare le sindromi ansiose, sono la comorbidità maggiormente associata, insieme a rinite e GER, a *dysfunctional breathing* (DB) e *vocal cord dysfunction* (VCD) nei pazienti asmatici. La definizione DB indica alterazioni ricorrenti o croniche del respiro tra cui dispnea, costrizione e dolore toracici, iperventilazione, privi di una causa organica. Benché si tratti di una diagnosi

si esclusione, tale condizione può coesistere con l'asma e determinarne un più difficile controllo, sia nei bambini che negli adulti⁸. Le attuali evidenze necessitano di ulteriori conferme e indagini in ambito fisiopatologico, tuttavia in associazione al trattamento farmacologico gli interventi neuropsicologici ed educazionali sembrano avere ampia prospettiva.

6.1.6 Disturbi ormonali

In merito al ruolo patogenetico degli ormoni, l'ipotesi deriva da varie osservazioni epidemiologiche sulla maggior incidenza di asma nel sesso femminile dopo la pubertà e con la menopausa. D'altro canto maschi adolescenti obesi hanno maggior probabilità di sviluppare una sindrome metabolica se affetti da asma. L'ipertiroidismo sembra avere una maggiore prevalenza negli asmatici rispetto alla popolazione generale ed associarsi ad un'aumentata frequenza di riacutizzazioni⁹. La base fisiopatologica di queste interazioni è ancora oggetto di studio.

6.1.7 Allergia alimentare

Nella popolazione pediatrica asma e allergia alimentare spesso coesistono. L'allergia alimentare presenta un'aumentata prevalenza nei bambini asmatici e può precedere lo sviluppo di asma costituendone un fattore di rischio per una più precoce insorgenza. L'associazione delle due patologie incrementa il rischio di reazioni gravi o fatali agli alimenti da un lato e di asma severo dall'altro¹⁰. Benché il nesso fisiopatologico sia da chiarire, le attuali osservazioni epidemiologiche suggeriscono di considerare e trattare asma e allergia alimentare come comorbidità.

6.2 ETEROGENEITÀ DELL'ASMA

Negli ultimi anni è stata posta molta attenzione alla individuazione di specifici fenotipi dell'asma, definibili sulla base di diversi fattori clinici, funzionali e biologici¹¹ (Diapositiva 67). In alcuni pazienti asmatici l'identificazione di questi diversi fenotipi ha la funzione di personalizzare l'approccio terapeutico e di suggerire scelte terapeutiche specifiche anche diverse da quelle raccomandate come di prima scelta¹². Tuttavia, attualmente non è stato ancora possibile identificare per ogni fenotipo fisiopatologico un'ipotesi di trattamento specifico e pertanto sarà ancora necessario investigare ulteriormente per identificare la reale utilità clinica della classificazione dell'asma in diversi fenotipi¹³.

I fenotipi definibili sulla base delle abitudini di vita (ad es. gli asmatici fumatori) o delle comorbidità (obesità, rinosinusite, reflusso gastroesofageo) dovrebbero giovare degli interventi diretti verso il miglioramento di queste condizioni associate, e in qualche caso potrebbero suggerire un trattamento diverso da quello di prima scelta (come esempio, l'uso del montelukast associato ai corticosteroidi nei pazienti con asma e rinite). Anche l'asma da sforzo (inteso come unico fattore scatenante l'asma) risente positivamente del trattamento con antileucotrieni.

I fenotipi basati sul livello di gravità sono quelli più conosciuti. Mentre non è dimostrata l'esistenza di un fenotipo di asma lieve o moderato (dato che questa definizione di gravità è molto variabile nel tempo nello stesso paziente), il fenotipo di asma grave o di difficile controllo rappresenta un fenotipo stabile che richiede una gestione terapeutica appropriata. In questo gruppo di pazienti, studi di analisi fattoriale hanno permesso di distinguere diversi fenotipi in base a indicatori clinici, funzionali e biologici¹⁴.

Anche l'asma con persistente broncostruzione non più completamente reversibile rappresenta un fenotipo specifico, in quanto associato a sintomi cronici persistenti e spesso ingravescenti (dispnea da sforzo ricorrente). Questi pazienti possono richiedere strategie di intervento differenti, più simili a quelle impiegate nei pazienti con BPCO, come ad esempio l'impiego di più broncodilatatori e della riabilitazione respiratoria.

Inoltre, sono stati dimostrati differenti fenotipi in base al tipo di infiammazione bronchiale misurabile con metodi non invasivi, come l'espettorato indotto: una forma eosinofila, una neutrofila, una mista e una paucigranulocitica¹⁵. Sebbene la stabilità nel tempo di questi diversi fenotipi infiammatori non sia stata del tutto dimostrata, questi fenotipi possono avere conseguenze sulla risposta ai corticosteroidi (i pazienti con eosinofilia rispondono meglio e più rapidamente al trattamento con

corticosteroidi). Anche nell'asma grave sono stati descritti un fenotipo eosinofilo e uno non-eosinofilo. Queste osservazioni sottolineano la eterogeneità dei meccanismi fisiopatologici alla base della sindrome clinica "asma" che può avere quindi basi biomolecolari differenti.

Più recentemente è stata meglio definita la possibilità di distinguere due diversi "endotipi" (che individuano le basi biomolecolari associate a specifici fenotipi clinici): il modello ad alta espressione Th2 (dove il meccanismo biomolecolare è sostenuto da una altra attività della cascata infiammatoria che vede l'attivazione IgE-dipendente dei linfociti Th2 oppure non-IgE-dipendente con attivazione delle cellule ILC-2, con elevata espressione di citochine specifiche, come la IL-4, IL-13, IL-5 e GM-CSF, con conseguente reclutamento, proliferazione ed attivazione degli eosinofili) e quello a bassa espressione Th2 (dove i meccanismi dell'immunità innata/acquisita hanno un ruolo preminente, e che si concretizza nell'attivazione di mediatori e di popolazioni cellulari differenti e meno responsive ai corticosteroidi inalatori come i Th17/Tc17) ¹⁶. Seguendo questa classificazione possiamo distinguere alcuni dei fenotipi clinici dell'asma più comuni caratterizzabili sulla base della espressione Th2: (Diapositiva 68)

Fenotipi con alta espressione Th2

- Asma allergico: è il fenotipo più diffuso e conosciuto, spesso ad esordio giovanile (la cosiddetta "earlyonsetasthma") associato a storia clinica di allergia (eczema, rinite allergica, allergia a cibo o farmaci). A livello della cellularità delle vie aeree si osserva un infiltrato prevalentemente eosinofilo. Questo fenotipo di asma risponde assai efficacemente alla terapia con corticosteroidi inalatori e sistemici. Una quota minore di questi pazienti potrebbe sviluppare una forma di asma grave Th2 dipendente ¹⁷.
- Asma ad insorgenza tardiva: alcuni pazienti, in particolare di sesso femminile, presentano sintomi asmatici per la prima volta in età adulta, non presentano altri sintomi allergici, scarsa risposta ai corticosteroidi. Persiste tuttavia eosinofilia nell'espettorato, associato a sinusopatia ¹⁸.
- Asma indotta da esercizio fisico: l'aumentata ventilazione indotta dall'esercizio fisico provoca un'aumentata osmolarità del fluido che riveste le vie aeree. Questo fenomeno può favorire la degranulazione dei mastociti ed il rilascio di mediatori quali i leucotrieni D4 che inducono broncocostrizione ¹⁹. In alcuni atleti il ripetersi frequentemente di questi episodi può indurre un danno dell'epitelio bronchiale che può favorire lo sviluppo, nel corso di alcuni anni, di iperreattività bronchiale e successivamente di asma persistente.
- Asma associato ad intolleranza all'utilizzo di aspirina: questo fenotipo è associato ad una intolleranza agli inibitori della ciclo-ossigenasi 1 ed un aumentato del rilascio dei cistenil-leucotrieni generata dall'incrementata espressione di leukotriene C4 e PGD2 nei mastociti ed negli eosinofili bronchiali con elevata eosinofilia periferica/vie aeree refrattaria alle basse/medie dosi di corticosteroidi inalatori ²⁰.

Fenotipi con scarsa espressione Th2

- Asma non allergico: si tratta di un asma ad insorgenza non giovanile, non associata ad atopia. Il profilo di cellularità di infiammazione delle vie aeree può presentare un pattern prevalentemente neutrofilo (talora con profilo citochinico Th17/Tc17), o contenere scarsa quantità di cellule (pauci-granulocitico) ed inoltre, risponde assai meno efficacemente all'utilizzo dei corticosteroidi.
- Asma associato ad obesità: alcuni pazienti obesi in età non giovanile presentano sintomi tipicamente respiratori con scarso infiltrato infiammatorio eosinofilo nelle vie aeree e assenza di altri sintomi riferibili ad allergia (21).

- Asma da fumo: il fumo svolge un effetto complesso sulla genesi dell'asma, associandosi a deterioramento della funzione respiratoria con neutrofilia delle vie aeree e resistenza al trattamento con corticosteroidi. Non è noto se si tratti di un fenotipo di asma neutrofila o un endotipo indipendente con meccanismi bio-molecolari a se stanti. Dal momento che non tutte le asme indotte da fumo sono associate a neutrofilia questo fenotipo è più verosimilmente correlato ad un parziale overlap tra asma neutrofilia e asma indotta da fumo.
- Asma di difficile controllo: le ragioni per cui alcuni pazienti sviluppano un asma difficile da trattare e relativamente poco sensibile ai corticosteroidi non sono ancora note con precisione. E' verosimile che alcuni pazienti presentino specifici pattern genetici alla base di questo fenotipo che tende a manifestarsi con crisi asmatiche gravi fin dall'esordio. A livello cellulare presentano maggiori fenomeni di rimodellamento delle vie aeree con infiltrati cellulari prevalentemente di tipo neutrofilico²².
- Asma con ostruzione bronchiale fissa: alcuni pazienti dopo una lunga storia di asma bronchiale non presentano più una reversibilità significativa al broncodilatatore probabilmente a seguito di fenomeni di rimodellamento delle vie aeree. Tipicamente si associa a sintomi cronici persistenti ed ingravescenti.

Bibliografia

1. Gershon, A.S., Guan, J., Wang, C., Victor, J.C. & To, T. (2012). Describing and quantifying asthma comorbidity: a population study. *PLoS One*, 7.
2. Chiang, W.C., Chen, Y.M., Tan, H.K., Balakrishnan, A., Liew, W.K., Lim, H.H. et al. (2012). Allergic rhinitis and non-allergic rhinitis in children in the tropics: Prevalence and risk associations. *Pediatric Pulmonology*, 47: 1026-33
3. Bachert, C. & Zhang, N. (2012). Chronic rhinosinusitis and asthma: novel understanding of the role of IgE 'above atopy. *Journal of Internal Medicine*, 272: 133-43
4. Koinis-Mitchell, D., Craig, T., Esteban, C.A. & Klein, R.B. (2012). Sleep and allergic disease: A summary of the literature and future directions for research. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130: 1275-81
5. Scott, H.A., Gibson, P.G., Garg, M.L., Pretto, J.J., Morgan, P.J., Callister, R. et al. (2012). Relationship between body composition, inflammation and lung function in overweight and obese asthma. *Respiratory Research*, 13:10
6. Emilsson, O.I., Bengtsson, A., Franklin, K.A., Torén, K., Benediktsdóttir, B., Farkhooy, A. et al. (2013). Nocturnal gastroesophageal reflux, asthma and symptoms of obstructive sleep apnoea: a longitudinal, general population study. *European Respiratory Journal*, 41(6):1347-54.
7. Ritz, T. (2012). Airway responsiveness to psychological processes in asthma and health. *Frontiers in Physiology*, 3:343
8. De Groot, E.P., Duiverman, E.J. & Brand, P.L. (2013). Dysfunctional breathing in children with asthma: a rare, but relevant comorbidity. *European Respiratory Journal*, 41(5):1068-73.
9. Boulet, L.P. & Boulay, M.E. (2011). Asthma-related comorbidities. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 5: 377-93
10. Wang, J. & Liu, A.H. (2011). Food allergies and asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 11: 249-54
11. Wenzel, S.E. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*, 18: 716-25
12. Drazen, J.M. (2012). Asthma: the paradox of heterogeneity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129: 1200-1

13. Anderson, G.P. (2008). Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*, 20;372: 1107-19
14. Moore, W.C., Meyers, D.A., Wenzel, S.E., Teague, W.G., Li, H., Li, X., et al., National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. (2010). Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181: 315-23
15. Gibson, P.G. (2009). Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. *Clinical Respiratory Journal*, 3: 198-206
16. Fahy, J.V. (2015). Th2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nature Reviews. Immunology*, 15: 57-65
17. Lotvall, J., Akdis, C.A., Bacharier, L.B., Bjermer, L., Casale, T.B., Custovic, A. et al. (2011). Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127:355-360.
18. Wenzel, S.E. (2006). Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*, 368(9537):804-813.
19. Hallstrand, T.S.(2012). New insights into pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 12: 42-8.
20. Farooque, S.P. & Lee, T.H. (2009). Aspirin-sensitive respiratory disease. *Annual Review of Physiology*, 71:465-87
21. Boulet, L.P. (2013). Asthma and obesity. *Clinical & Experimental Allergy*, 43: 8-21
22. Barnes, P.J. (2013). Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131: 636-45

7. IL CONTROLLO DELL'ASMA E LA DEFINIZIONE DI GRAVITA'

A cura di Maria Pia Foschino Barbaro* e Giovanna Elisiana Carpagnano**

*Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia.

**Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia.

7.1 INTRODUZIONE

Nella valutazione della patologia asmatica bisogna considerare per ciascun paziente:

- il controllo dell'asma inteso non solo come controllo dei sintomi ma anche come rischio di eventi future (Diapositiva 70)
- l'aderenza alla terapia e le tecniche inalatorie
- le comorbidità che possono contribuire al peggioramento dei sintomi e ad una scarsa qualità di vita.

7.2 CHE COSA SIGNIFICA CONTROLLO DELL'ASMA?

Il controllo dell'asma è determinato dal background genetico del paziente, dai sottostanti meccanismi patogenetici della malattia, dalle terapie assunte, dall'ambiente e dai fattori psicosociali. Il controllo dell'asma comprende due ambiti: **il controllo dei sintomi** (precedentemente definito come “ controllo clinico attuale”) e **il rischio futuro di eventi avversi**. (Tabella 7.1)

Tabella 7.1 Valutazione del controllo dell'asma

1. Valutazione del controllo dell'asma: controllo dei sintomi e rischio di eventi futuri • Valutare il controllo dei sintomi nelle ultime 4 settimane • Identificare ogni altro fattore di rischio di riacutizzazione, limitazione fissa del flusso aereo ed effetti collaterali • Valutare la funzionalità respiratoria alla diagnosi/inizio del trattamento, dopo 3-6 mesi e poi periodicamente
2. Valutazione dei fattori associati al trattamento • Documentare l'attuale step di trattamento del paziente • Verificare la tecnica inalatoria, valutare aderenza ed effetti collaterali • Verificare se il paziente ha un piano d'azione scritto per l'asma • Conoscere atteggiamenti ed obiettivi del paziente riguardo il trattamento
3. Valutare le comorbidità • Rinite, rinosinusite, reflusso gastroesofageo, obesità, apnea ostruttiva del sonno, depressione e ansia possono contribuire al peggioramento dei sintomi, alla riduzione della qualità di vita e, a volte, ad uno scarso controllo dell'asma

7.2.1.Valutazione del controllo dei sintomi dell'asma

I sintomi dell'asma, quali wheezing , senso di oppressione toracica, fiato corto e tosse tipicamente variano per frequenza e intensità e contribuiscono alla gravità della malattia. Uno scarso controllo dei sintomi è anche fortemente associato con un elevato rischio di riacutizzazioni asmatiche. E' importante formulare delle domande precise, in quanto la percezione dei sintomi in termini di frequenza e severità può variare da paziente a paziente.

Per valutare il controllo dei sintomi bisogna considerare le ultime quattro settimane: la frequenza dei sintomi dell'asma (giorni/settimana) , risvegli notturni legati all'asma o limitazioni nell'attività fisica o uso di farmaci al bisogno per il sollievo dei sintomi. In generale non si includono i farmaci broncodilatatori al bisogno assunti prima dell'attività fisica, in quanto questo è praticato di routine (Diapositiva 71).

7.2.2 Strumenti utilizzati per il controllo dei sintomi negli adulti e negli adolescenti

Strumenti di semplice screening: questi possono essere utilizzati in medicina generale per identificare i pz che necessitano di una ulteriore valutazione, per es includono il "consensus – based Royal College of Physicians three questions" che valuta la difficoltà di dormire, i sintomi diurni e la limitazione dell'attività dovuta all'asma nel mese precedente. Un ulteriore test include anche le assenze lavorative o scolastiche correlate all'asma.

Strumenti per il controllo dei sintomi: la classificazione del controllo dei sintomi dell'asma può essere usata insieme alla valutazione del rischio futuro per la scelta del trattamento più appropriato. Questa classificazione correla con la valutazione fatta utilizzando scale numeriche. (Tabella 7.2)

Scale numeriche: queste valutazioni forniscono dei punteggi e dei valori soglia per distinguere i differenti livelli di controllo dei sintomi e devono essere criticamente valutate dal medico . Sono disponibili più versioni. Le scale numeriche sono più sensibili nel valutare il cambiamento dei sintomi rispetto alla classificazione riportata nella tabella 2 . Esempi sono:

Questionario di controllo dell'asma (ACQ) il punteggio varia da 0 a 6 (il più alto è il peggiore). Un punteggio di 0.0-0.75 è indicativo di un asma ben controllato; 0.75-1.5 rappresenta una zona "grigia"; > 1.5 indica un asma poco controllato . L'ACQ è calcolato come la media di 5-6 o 7 item: tutte le versioni dell'ACQ includono domande su 5 sintomi; ACQ-6 include l'uso di farmaci broncodilatatori al bisogno; nell'ACQ-7 un punteggio per il FEV1 basale viene considerato insieme ai sintomi e all'uso dei farmaci al bisogno . La differenza minima clinicamente significativa è 0.5.

Test di controllo dell'asma (ACT) : il punteggio varia da 5 a 25 (il più alto è il migliore). I punteggi tra 20 e 25 sono espressione di asma ben controllato, 16-20 come asma non ben controllato e 5-15 come asma poco controllato. L'ACT include 4 domande sui sintomi e l'utilizzo dei farmaci al bisogno più un'autovalutazione da parte del pz sul livello di controllo. La differenza minima clinicamente importante corrisponde a 3 punti.

Quando sistemi differenti sono utilizzati per valutare il controllo dei sintomi dell'asma i risultati sono ampiamente concordanti ma non identici. I sintomi respiratori possono non essere specifici, quindi quando si valutano i cambiamenti nel controllo dei sintomi è importante sottolineare che i sintomi sono dovuti all'asma .

Nella Tabella 7.3 sono riportati esempi di domande per indagare il livello di controllo dell'asma nei bambini e adolescenti.

Tabella 7.2 Valutazione del controllo

Devono essere valutati entrambi i domini, ovvero il controllo dei sintomi ed il rischio di eventi futuri

A. <u>Controllo dei sintomi dell'asma(nelle ultime 4 settimane)</u>	Ben controllato	Parzialmente controllato	Non controllato
- Sintomi diurni dell'asma piu' di due volte/settimana? Si↑No↑ - Risvegli notturni per asma? Si↑No↑ - Uso di broncodilatatori al bisogno piu' di due volte/settimana? Si↑No↑ - Limitazioni delle attività dovute all'asma Si↑No↑	nessuno		3-4 di questi
	1-2 di questi		

B. Fattori di rischio per una prognosi sfavorevole

Valutare i fattori di rischio alla diagnosi e periodicamente, specialmente per i frequenti riacutizzatori: misurare il FEV1 all'inizio del trattamento, dopo 3-6 mesi dall' inizio del trattamento, poi periodicamente per la valutazione dei rischi

Fattori di rischio indipendenti per riacutizzazione, potenzialmente modificabili:

- Sintomi non controllati
- Eccessivo uso di SABA (> 1 device da 200 dose/mese)
- Inadeguati ICS: ICS non prescritti, scarsa aderenza, errata tecnica inalatoria
- Basso FEV1, soprattutto <60% del predetto
- Problemi psicologici o socioeconomici
- Esposizione: fumo, allergeni
- Comorbidità: obesità, rinosinusite, allergia alimentare
- Eosinofilia ematica o nell'espettorato
- Gravidanza

Presentare uno o piu di questi fattori di rischio aumenta il rischio di riacutizzazione anche con un buon controllo dei sintomi

Altri fattori di rischio maggiori, indipendenti, per riacutizzazione: • Intubazione o ricovero a causa dell'asma presso unità di terapia intensiva Almeno una riacutizzazione grave negli ultimi 12 mesi
Fattori di rischio per lo sviluppo di limitazione fissa del flusso aereo: • Assenza di trattamento con ICS • Esposizione: fumo di sigaretta, agenti chimici nocivi, esposizione occupazionale Basso FEV1 basale, ipersecrezione cronica di muco, eosinofilia ematica o nell'espettorato
Fattori di rischio per effetti collaterali del trattamento: • Sistemici: uso frequente di OCS; assunzione di ICS per lunghi periodi, ad alti dosaggi, assunzione di inibitori del citocromo P450 Locali: ICS ad alti dosaggi, inadeguata tecnica inalatoria

Tabella 7.3 Domande specifiche per la valutazione del controllo dell'asma in bambini tra 6-11 anni

Controllo dei sintomi

Sintomi giornalieri	Valuta la frequenza di sintomi quali tosse, wheeze, dispnea o ha fiato corto (numero di volte per settimane o giorni)? Cosa scatena i sintomi? Come li gestisce?
Sintomi notturni	Presenta tosse, risvegli notturni, stanchezza durante il giorno? (se l'unico sintomo e' la tosse, considera la rinite o il GER)
Uso di farmaci al bisogno	Quanto spesso usa i farmaci al bisogno (verificare la data dell'inalatore o dell'ultima prescrizione). Distinguere tra uso prima dell'esercizio fisico (sport) e uso per sollievo dai sintomi
Livello di attività	Quanti sport/hobbies/interessi ha il bambino a scuola e nel suo tempo libero? Quanto il livello di attività del bambino influenza la sua malattia? Prova a farti dare dal bambino, senza interruzione da parte dei genitori o tutori, una descrizione accurata della sua giornata

Fattori di rischio futuro

Esacerbazioni	Quanto le infezioni virali hanno influenzato l'asma del bambino?
Funzionalità polmonare	I sintomi hanno interferito con la scuola o lo sport? Quanto tempo fa si è presentato l'ultimo sintomo? Quanti sintomi ha avuto dall'ultimo controllo clinico? Ha avuto accessi al PS o ospedalizzazioni? Ha un piano terapeutico scritto?
Effetti collaterali	Verifica le tecniche inalatorie. Monitora nel tempo il FEV1 e FEV1/FVC % del predetto. Verifica l'altezza del bambino negli ultimi anni. Chiedi la frequenza e la dose impiegata di ICS e OCS

Fattori legati al trattamento

Tecniche inalatorie	Verifica come il bambino usa il suo inalatore. Confronta con la checklist del device.
Aderenza	Quante volte al giorno il bambino usa il farmaco controller in una settimana (per esempio 0,2,4,7 giorni)? È più facile ricordarsi di usarlo al mattino o la sera. Usa accorgimenti per non dimenticarsi di prenderlo? Verifica la data dell'inalatore.
Obiettivi/dubbi	Hanno il bambino o i parenti dubbi sull'asma (per es paura dei farmaci, degli effetti collaterali, dell'interferenza con l'attività fisica?) quali sono gli obiettivi del trattamento per bambino/parente/tutore?

Comorbidità

Rinite allergica

Prurito, starnutazione, ostruzione nasale? Riesce il bambino a respirare dal naso? Che medicine assume per i sintomi nasali?

Eczema

Ha disturbi notturni, assume corticosteroidi topici?

Allergia alimentare

Il bambino è allergico a qualche alimento? (la allergia alimentare confermata è un fattore di rischio per mortalità legata ad asma)

Altri esami

Diario bi-settimanale

Chiedi al bambino, al genitore o al tutore di compilare un diario dei sintomi dell'asma, dell'uso di farmaci al bisogno, e di riportare del picco di flusso espiratorio (il migliore di 3) per due settimane

Test da sforzo respiratorio

Fornisci informazioni sull'ipereattività bronchiale ed esercizio fisico. Esegui un test da sforzo solo se è difficile valutare il controllo dell'asma.

7.3 VALUTAZIONE DEL RISCHIO FUTURO

L'altra componente per valutare il controllo dell'asma è rappresentata dall'identificazione di fattori di rischio di scarsi risultati nel futuro, in particolare riacutizzazioni, limitazione fissa del flusso aereo e reazioni avverse ai farmaci.

Riacutizzazioni

Uno scarso controllo dei sintomi asmatici di per sé aumenta il rischio di riacutizzazioni (Diapositiva 72). Tuttavia diversi fattori di rischio addizionali indipendenti sono stati identificati. Questi fattori di rischio includono: una storia di ≥ 1 riacutizzazione nell'anno precedente, scarsa aderenza alla terapia, non corretto uso degli inalatori e fumo.

Limitazione del flusso aereo

Il declino medio del FEV1 in soggetti adulti sani, non fumatori è 15-20 ml/anno. Gli asmatici possono avere un declino più rapido della funzione polmonare e sviluppare una limitazione del flusso aereo che non è completamente reversibile. Ciò è spesso associato con una dispnea più persistente. Fattori di rischio indipendenti che sono stati identificati per la limitazione fissa del flusso aereo includono l'esposizione a fumo di sigaretta o agenti nocivi, ipersecrezione cronica e riacutizzazioni asmatiche in pazienti che non assumono ICS (Diapositiva 73).

Effetti collaterali dei farmaci

Gli effetti collaterali sistemici possono essere osservati in pazienti trattati per lungo tempo con alte dosi di ICS ed includono ritardo di cicatrizzazione, incremento del rischio di osteoporosi, cataratta, glaucoma e soppressione adrenergica. Gli effetti collaterali locali degli ICS, dovuti a tecniche inalatorie non corrette includono disфонia e candidosi orale (Diapositiva 73).

7.4 RUOLO DELLA FUNZIONE POLMONARE NELLA VALUTAZIONE DEL CONTROLLO DELL'ASMA

Relazione tra la funzione polmonare e altre misure di controllo dell'asma

La funzione polmonare dovrebbe essere valutata al momento della diagnosi o all'inizio del trattamento; dopo 3-6 mesi di trattamento e, successivamente, periodicamente. Un basso FEV1 è un forte fattore prognostico negativo indipendente per il rischio di riacutizzazioni, nonostante il buon controllo dei sintomi.

Interpretazione della funzione polmonare nell'asma

Un basso valore di FEV1 rispetto al predetto:

- identifica i pazienti a rischio di riacutizzazioni asmatiche, indipendentemente dalla gravità dei sintomi, soprattutto se il FEV1 è < 60% del predetto
- è un fattore di rischio per il declino della funzione polmonare indipendentemente dalla gravità dei sintomi
- se il paziente è paucisintomatico, suggerisce una limitazione dello stile di vita o una scarsa percezione della limitazione del flusso aereo che può essere dovuta ad un mancato trattamento dell'infiammazione delle vie aeree

Un FEV1 nella norma o elevato in un paziente con frequenti sintomi respiratori suggerisce una diversa origine della sintomatologia (ad es. malattie cardiache, tosse da gocciolamento retro-nasale o malattia da reflusso gastro-esofageo)

Una costante reversibilità post-broncodilatatore, ovvero un incremento del FEV1 > 12% e un aumento di > 200 ml rispetto al valore basale in un paziente che assume farmaci per il controllo dell'asma o che ha assunto un SABA nelle 4 ore precedenti l'esame o un LABA nelle 12 ore precedenti la spirometria suggerisce un asma non controllato.

L'interpretazione nella pratica clinica delle variazioni della funzione polmonare

A seguito di un trattamento di fondo con i CSI, il FEV1 comincia a migliorare nell'arco di giorni e raggiunge un plateau dopo circa 2 mesi. Il più alto valore di FEV1 del paziente (personal best) dovrebbe essere documentato, perché nella pratica clinica rappresenta un indice più utile rispetto alla percentuale del predetto.

In alcuni pazienti si può avere un più rapido declino della funzione polmonare e lo sviluppo di una limitazione fissa, irreversibile, del flusso aereo. Alti dosaggi di CSI/LABA o corticosteroidi sistemici possono essere somministrati per valutare un eventuale miglioramento del FEV1, ma non si consiglia un'assenza di risposta.

Monitoraggio del picco di flusso (PEF)

Una volta posta diagnosi di asma, il monitoraggio a breve termine del PEF può essere utilizzato per valutare la risposta al trattamento, l'esposizione a fattori scatenanti (anche in ambito occupazionale),

il peggioramento dei sintomi, o per stabilire un piano d'azione di partenza. Dopo aver iniziato il trattamento con ICS, il risultato migliore del PEF (valutato due volte al dì) viene raggiunto, mediamente, nel giro di due settimane. La media del PEF continua ad aumentare e la variabilità diurna si riduce per circa 3 mesi. Una eccessiva variazione del PEF suggerisce un controllo non ottimale dell'asma e aumenta il rischio di riacutizzazione.

Un monitoraggio a lungo termine del PEF è generalmente raccomandato solo per i pazienti con asma severo e/o con scarsa percezione dei sintomi. Nella pratica clinica, la rappresentazione grafica dei risultati del PEF migliora l'accuratezza dell'interpretazione dei dati.

7.5 LA VALUTAZIONE DELLA GRAVITA' DELL'ASMA

7.5.1 Come valutare la gravità dell'asma nella pratica clinica

Quando il paziente è osservato per la prima volta, in assenza di terapia regolare, la gravità dell'asma a quel momento (nell'ultimo mese) può essere stabilita secondo una valutazione combinata della frequenza dei sintomi diurni e notturni, l'uso del farmaco del bisogno, il grado di limitazione nella vita quotidiana, la frequenza di riacutizzazioni ed il livello della funzione polmonare. Tale valutazione è puramente indicativa perché non predice il livello di controllo raggiungibile nel singolo paziente una volta iniziata la terapia: soggetti che si presentano con un livello di asma grave persistente possono raggiungere un buon controllo dell'asma anche con minima terapia farmacologica. Pertanto il livello di gravità dell'asma definito alla prima osservazione non è predittivo del reale livello di gravità osservato dopo un appropriato periodo di monitoraggio e trattamento.

La gravità dell'asma è valutata in modo retrospettivo in relazione al livello di trattamento richiesto per il controllo dei sintomi e riacutizzazioni e può modificarsi nel corso dei mesi o anni. Pertanto il giudizio di gravità dell'asma non può essere fatto al momento della prima osservazione, in quanto pazienti che si presentano con elevata frequenza di sintomi, molte riacutizzazioni e marcate limitazioni nella vita quotidiana possono essere messi in buon controllo anche con livelli di terapia medio-bassa. Il giudizio di gravità dell'asma può essere quindi dato solo dopo aver visto il paziente varie volte, adattando la terapia al livello di controllo, fino a definire il livello di terapia minimo necessario per mantenere il controllo (Diapositiva 74).

La gravità dell'asma può essere valutata quando il paziente assume regolarmente la terapia per un tempo sufficientemente lungo (Diapositiva 75)

- L'asma lieve è l'asma controllato con lo step 1 o 2 di trattamento, ad esempio con i soli farmaci al bisogno o con ICS a basse dosi, cromoni o antileucotrienici.
- L'asma moderato è l'asma che è ben controllato con lo step 3 di trattamento, es. basse dosi di ICS/LABA.
- L'asma grave è l'asma che richiede lo step 4 o 5 di trattamento, es. alte dosi di ICS/LABA, per evitare che diventi "non controllato", oppure l'asma che rimane non controllato nonostante trattamento. Molti pazienti presentano un asma non controllato a causa di una terapia inadeguata o inappropriata, o per scarsa aderenza o per presenza di comorbidità quali rinosinusite cronica o obesità. Le linee guida ERS/ATS per il trattamento dell'asma severo, riservano questa definizione di asma severo ai pazienti con asma refrattario e quelli in cui la risposta al trattamento delle comorbidità è incompleto.

7.5.2 Come distinguere l'asma grave da quello non controllato

E' importante distinguere tra asma grave e asma non controllato, in quanto il secondo è la causa più frequente della persistenza dei sintomi e delle riacutizzazioni, e può essere più facilmente trattato. Le più comuni problematiche che devono essere escluse prima di una diagnosi di asma non controllato sono (Diapositiva 76):

- tecnica inalatoria errata (80% dei pazienti)
- scarsa aderenza alla terapia
- diagnosi errata di asma, con sintomi dovuti a situazioni alternative quali disfunzione delle corde vocali, patologie cardiache, carenza di allenamento;

- comorbidità e situazioni complicanti come rinosinusite, reflusso gastroesofageo, obesità e OSA
- persistenza dell'esposizione ad agenti sensibilizzanti o irritanti negli ambienti domestici o lavorativi.

Tabella 7.4 Valutazione di un paziente non controllato o con riacutizzazioni in corso di trattamento

Verificare l'uso del device inalatorio Discutere con il paziente di aderenza e barriere	• Osservare il paziente mentre utilizza l'inalatore; Mostrare al paziente l'uso corretto e riverificarlo sino a 3 volte. Verificare la tecnica ad ogni visita. • Discutere con il paziente al fine di identificare una scarsa aderenza. Nelle ultime 4 settimane, quanti giorni a settimana hai usato l'inalatore? 0,1,2, 3 giorni?; oppure "Riesci più facilmente a ricordare di usare l'inalatore la mattina o la sera?" Chiedere, inoltre, le convinzioni sul trattamento dell'asma, sul costo dei farmaci e sulla frequenza con cui li acquistano.
---	---



Confermare la diagnosi di asma	Se non vi è evidenza di una limitazione variabile al flusso aereo alla spirometria o altri test funzionali, dimezzare la dose di ICS e ripetere la funzionalità respiratoria dopo 2-3 settimane; verificare che il paziente abbia un piano d'azione scritto. Considerare il test di provocazione bronchiale.
--	---



Se possibile rimuovere i fattori di rischio potenziali Identificare e gestire le comorbidità	• Verificare la presenza di fattori di rischio come fumo, betabloccanti, FANS, esposizione ad allergeni in ambito occupazionale o domestico. • Riconoscere e gestire le comorbidità (rinite, obesità, GERD, OSAS, depressione/ansia) che possono contribuire ai sintomi
--	--





Considerare uno step-up del trattamento	• Considerare uno step up o scegliere un'opzione alternativa prevista nell'ambito dell'attuale livello di trattamento • Condividere le decisioni bilanciando i potenziali rischi con i benefici
--	---



Inviare il paziente da uno specialista o presso un centro idoneo per il trattamento dell'asma grave	• Se l'asma è ancora non controllato dopo 3-6 mesi di trattamento con alte dosi di ICS/LABA o vi sono fattori di rischio subentranti, inviare il paziente ad uno specialista o ad un centro specializzato per il trattamento dell'asma severo.
--	--

Bibliografia

1. Caminati, M, Magnoni, M.S., Rizzi, A., Braido, F., Foresi, A., Bettoncelli, G. et al. (2014). Asthma management among different specialists: results from a national Italian survey. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, 46(2):74-82.
2. Kim, M.A., Ye, Y.M., Park, J.W., Lee, J.H., Lee, S.K., Kim, C.W. et al.; Premier Researchers Aiming New Era in Asthma and Allergic Diseases (PRANA) Study Group. (2014). A computerized asthma-specific quality of life: a novel tool for reflecting asthma control and predicting exacerbation. *International Archives of Allergy and Immunology*, 163(1):36-42.
3. Braido, F., Brusselle, G., Ingrassia, E., Nicolini, G., Price, D., Roche, N. et al. on behalf of the LIAISON study group. (2013). International cross sectional and longitudinal assessment on asthma control in European adult patient – the LIAISON study protocol. *BMC Pulmonary Medicine*, 13-18.
4. Blakey, J.D., Woolnough, K., Fellows, J., Walker, S., Thomas, M. & Pavord I.D. (2013). Assessing the risk of attack in the management of asthma: a review and proposal for revision of the current control-centred paradigm. *Primary Care Respiratory Journal*, 22(3):344-52.

8. PREVENZIONE E RIDUZIONE DEI FATTORI SCATENANTI DELL'ASMA

A cura di Francesca Santamaria* e Alessandro Vatrella**

* Cattedra di Pediatria Generale e Specialistica, Università degli Studi di Napoli

** Cattedra di Malattie Respiratorie, Università degli Studi di Salerno.

Sebbene il trattamento farmacologico dell'asma sia estremamente efficace nel controllo della malattia, andrebbero sempre adottate tutte quelle misure indirizzate alla prevenzione dello sviluppo dell'asma, dei sintomi e delle riacutizzazioni, evitando o riducendo l'esposizione ai fattori di rischio.

8.1 LA PREVENZIONE PRIMARIA

La prevenzione primaria e secondaria sono di difficile attuazione in quanto lo sviluppo della malattia è complesso e, per molti versi, ancora poco conosciuto. Le misure preventive attualmente raccomandabili sono poche e non sempre sono supportate da evidenze ampiamente provate (Diapositiva 78). Tali misure possono essere indirizzate alla prevenzione della sensibilizzazione allergica (sviluppo di atopia) ed alla prevenzione di sviluppo di asma in soggetti sensibilizzati.

Il solo intervento che ha dimostrato una certa efficacia preventiva è l'abolizione dell'esposizione al fumo di sigaretta sia in utero che dopo la nascita. Per gli altri interventi non esistono attualmente chiare evidenze a supporto della loro efficacia. La sensibilizzazione allergica si realizza verosimilmente in epoca prenatale con meccanismi e tempi ancora poco conosciuti, per cui non disponiamo di strategie volte alla prevenzione di questa condizione.

Per quanto concerne il ruolo della dieta, è emerso che l'allattamento materno esclusivo nei primi mesi dopo la nascita protegge dallo sviluppo di asma solo nella prima infanzia. L'allattamento materno associato ad una ridotta esposizione allergenica alla polvere domestica nei primi mesi di vita riduce la comparsa di asma nella prima infanzia e tale effetto protettivo persiste fino all'età adulta¹.

Relativamente alla problematica molto discussa dell'efficacia preventiva del contatto con animali domestici nei primi anni di vita, questo non sembra aumentare o diminuire il rischio di sviluppare asma nei bambini². Pertanto, sulla base dei dati disponibili non appare opportuno consigliare l'esposizione ad animali domestici al fine di prevenire l'asma o altre patologie allergiche. In ogni caso, in individui sensibilizzati l'esposizione a cani e gatti costituisce un fattore di rischio per l'aggravamento dell'asma.

8.2 LA PREVENZIONE SECONDARIA

La prevenzione secondaria dell'asma fa riferimento alla possibilità di diagnosticare precocemente la malattia, al fine di garantire una prognosi migliore (Diapositiva 79).

Mentre studi retrospettivi hanno suggerito che iniziare la terapia antiasmatica precocemente dall'inizio dei sintomi porta ad un miglior controllo a lungo termine della malattia e riduce il rischio di deterioramento della funzione respiratoria³, un solo studio prospettico dimostra come iniziare un regolare trattamento con corticosteroidi inalatori entro due anni dall'inizio dei sintomi si associa ad una sensibile riduzione degli eventi acuti asma-correlati⁴ e ad una riduzione del declino funzionale nel tempo, in associazione ad una riduzione del tasso di riacutizzazioni⁵.

Una diagnosi precoce e un tempestivo inizio della terapia è particolarmente importante nel periodo infantile dell'adolescenza, quando la crescita della funzione polmonare è più rilevante (in particolare tra i 10 e i 20 anni di età). Lo studio delle "traiettorie" della funzione polmonare in funzione dell'età suggerisce che un'asma non controllata in periodo infantile e adolescenziale può determinare un mancato raggiungimento dei valori migliori di VEMS (che abitualmente si ottengono tra i 18 e i 25 anni), condizionando così valori funzionali più bassi in età adulta⁶.

Il modello dell'asma professionale dà supporto alla teoria che una diagnosi precoce, e conseguentemente un tempestivo allontanamento dall'agente sensibilizzante presente nell'ambiente di lavoro, si associa ad una prognosi positiva, in quanto la cessazione tempestiva dell'esposizione allo

specifico agente che ha iniziato l'asma può portare ad una "guarigione" dell'asma in una alta percentuale dei soggetti asmatici ⁷.

8.3 LA PREVENZIONE TERZIARIA

La prevenzione terziaria si attua riducendo l'esposizione ai fattori in grado di scatenare i sintomi e le riacutizzazioni asmatiche (allergeni, infezioni virali, inquinanti ambientali, fumo di tabacco, irritanti in genere e farmaci) (Diapositiva 80). Abolire completamente l'esposizione ai fattori di rischio rappresenta un obiettivo difficilmente raggiungibile in quanto la maggior parte dei pazienti asmatici reagisce a molteplici fattori che sono ubiquitari nell'ambiente ⁸.

Per quanto concerne la possibilità di ridurre l'esposizione agli allergeni negli ambienti confinati, le misure di prevenzione finalizzate al controllo della carica allergenica ed in particolare l'esposizione agli acari della polvere non sembrano produrre una significativa riduzione dei sintomi ed un miglioramento funzionale negli asmatici allergici, soprattutto negli adulti. Ancora più difficile risulta la possibilità di ridurre significativamente l'esposizione agli allergeni dell'ambiente esterno. Una ridotta esposizione ai pollini può essere ottenuta chiudendo porte e finestre, rimanendo a casa nei periodi di maggiore concentrazione pollinica ed utilizzando l'aria condizionata. I pazienti con asma dovrebbero evitare l'esposizione ad inquinanti degli ambienti interni ed esterni.

La più importante misura nel controllo degli inquinanti ambientali interni è l'abolizione dell'esposizione al fumo attivo e passivo. Il fumo attivo e passivo è infatti associato a:

- maggior rischio di comparsa dell'asma;
- maggior gravità dell'asma;
- minor risposta alla terapia antiasmatica.

Nell'asma professionale, l'allontanamento dall'agente responsabile dell'asma porta in una alta percentuale di casi al miglioramento e talora alla "guarigione" dell'asma, mentre la persistenza dell'esposizione professionale è causa di aggravamento dell'asma.

La riduzione di peso nei pazienti obesi con asma ha dimostrato di migliorare la funzionalità polmonare e lo stato di salute con riduzione dei sintomi e della morbilità.

Bibliografia

1. Scott, M., Roberts, G., Kurukulaaratchy, R.J., Matthews, S., Nove, A. & Arshad, S.H. (2012). Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax*, 67:1046-51
2. Lodrup Carlsen, K.C., Roll, S., Carlsen, K., Mowinckel, P., Wijga, A.H., Brunekreef, B. et al. (2012). Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 european birth cohorts. *Plos One* 7(8):e43214. Epub 2012 Aug 29
3. Haahtela, T., Selroos, O. & O'Byrne, P.M. (2015). Revisiting early intervention in adult asthma. *ERJ Open Research*. 1(1): 00022-2015
4. Pauwels, R.A., Pedersen, S., Busse, W.W., Tan, W.C., Chen, Y.Z., Ohlsson, S.V. et al. (2003). START Investigators Group.. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 361(9363):1071-6
5. O'Byrne, P.M., Pedersen, S., Busse, W.W., Tan, W.C., Chen, Y.Z., Ohlsson, S.V., et al. (2006). START Investigators Group.. Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma. *Chest*, 129(6):1478-85

6. McGeachie, M.J., Yates, K.P., Zhou, X., Guo, F., Sternberg, A.L., Van Natta, M. et al.; CAMP Research Group. (2016). Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *New England Journal of Medicine*, 12;374(19):1842-52.
7. Rachiotis, G., Savani, R., Brant, A., MacNeill, S.J., Newman Taylor, A. & Cullinan, P. (2007). Outcome of occupational asthma after cessation of exposure: a systematic review. *Thorax*, 62(2):147-52.
8. www.ginasthma.org, update 2017

9. LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'ASMA NELL'ADULTO

A cura di Bianca Beghè*, Stefano Del Giacco**, Luigi Macchia*** e Pierluigi Paggiaro****

*Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Modena e Reggio Emilia

** Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari ***Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari - Unita' Dipartimentale di Allergologia ed Immunologia Clinica

****Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e Area Critica, Università di Pisa

La terapia dell'asma include strategie farmacologiche e non farmacologiche, e presuppone una accurata valutazione del paziente al momento della diagnosi, sia in termini di definizione del livello di gravità che di identificazione dei diversi fenotipi e endotipi, e una periodica rivalutazione dei risultati ottenuti sia in termini di raggiungimento del controllo che di riduzione del rischio futuro (Diapositiva 74). Indipendentemente dal livello di terapia da cui si decide di iniziare il trattamento (dipendente dal livello di gravità dell'asma al momento della prima osservazione), il paziente va rivalutato periodicamente, con l'obiettivo di: a) valutare se il controllo dei sintomi è stato raggiunto o no; b) se il paziente è stato aderente al piano di trattamento e se sa usare correttamente gli inalatori suggeriti; c) se le eventuali comorbidità sono state appropriatamente identificate e trattate; d) se rimangono indicatori di rischio futuro che possono suggerire una possibile prognosi non favorevole. Ad ogni visita il paziente dovrebbe essere valutato clinicamente e se possibile anche funzionalmente, adeguando il livello di terapia sia in step-up che in step-down, fino al raggiungimento del controllo.

Il processo di aggiustamento del livello di terapia e delle modalità di intervento è quindi un processo dinamico, che deve nel tempo portare a definire la terapia farmacologica minima e la strategia ottimale di gestione che permette il miglior risultato possibile (spesso, un quasi completo controllo della malattia).

9.1 I FARMACI ANTIASMATICI

I farmaci antiasmatici sono tradizionalmente distinti in farmaci per il controllo dell'asma e farmaci per il sollievo dei sintomi (Diapositiva 82)¹. Tra i primi, distinguiamo quelli di maggior uso [(corticosteroidi inalatori (CSI), combinazioni di corticosteroidi inalatori e beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA: salmeterolo, formoterolo e più recentemente vilanterolo), e antileucotrieni come il montelukast, e quelli che vengono usati in gruppi selezionati di pazienti [omalizumab, mepolizumab e/o corticosteroidi orali nei pazienti più gravi, tiotropio e teofillina, in aggiunta alle combinazioni CSI/LABA, cromoni in monoterapia nei pazienti più lievi, specie se bambini e con asma allergico]. Tra i farmaci per il sollievo dei sintomi, i beta2-agonisti a rapida azione [a breve durata (salbutamolo, terbutalina) o a lunga durata (formoterolo)] sono quelli comunemente raccomandati per l'uso al bisogno (il formoterolo solitamente in combinazione con CSI, nell'ambito della strategia SMART o "Mantenimento e bisogno"), mentre i corticosteroidi orali sono utilizzati per brevi periodi per il trattamento delle riacutizzazioni, e gli anticolinergici a breve durata d'azione (ipratropio) sono consigliati quasi esclusivamente per il trattamento delle gravi crisi asmatiche, in genere in associazione con il salbutamolo.

L'uso dei soli LABA in monoterapia non associati a CSI è controindicato, per il rischio di gravi riacutizzazioni². Non ci sono dati che dimostrino che in pazienti con asma non eosinofilico la sola terapia con broncodilatatori (in assenza di CSI) sia efficace.

Ad oggi, i corticosteroidi inalatori sono i più efficaci farmaci per il controllo dell'asma e sono raccomandati per l'asma persistente ad ogni livello di gravità³. Infatti, essi riducono la mortalità per asma, prevengono le riacutizzazioni, controllano i sintomi e riducono il ricorso ai farmaci al bisogno, migliorano la funzione polmonare e riducono l'infiammazione bronchiale, anche se non ci sono chiare evidenze che modifichino la storia naturale dell'asma. I corticosteroidi inalatori sono capaci di modificare parametri morfologici suggestivi di rimodellamento⁴, e riducono il declino nel tempo della funzione polmonare attraverso la prevenzione delle riacutizzazioni⁵. Tuttavia studi pediatrici non hanno confermato la possibilità dei CSI di modificare le variazioni nel tempo del FEV1 post-broncodilatatore⁶.

Le dosi dei CSI sono arbitrariamente distinte in basse, medie e alte (Diapositiva 83). L'equivalenza tra i diversi corticosteroidi è stata valutata attraverso studi comparativi, anche se tale equivalenza non è da tutti

riconosciuta valida. Recentemente, oltre ai primi corticosteroidi inalatori [beclometasone (disponibile come MDI sia sia nella formulazione HFA non-extrafine, detta anche “fine” che nella formulazione HFA “extra-fine”, e anche in forma di polvere inalatoria “extra-fine”), budesonide e fluticasone propionato, FP], sono disponibili il fluticasone furoato, la ciclesonide e il mometasone. Questi ultimi tre corticosteroidi inalatori sono utilizzabili in dose unica giornaliera con potenziale miglioramento della aderenza alla terapia, ma mentre la ciclesonide e il mometasone possono essere assunti singolarmente, il fluticasone furoato è in commercio solo in combinazione con il vilaterolo (7) . Tutte tre le molecole hanno mostrato una ottima tollerabilità e una efficacia pari a dosi medio-alte dei primi corticosteroidi. Inoltre la ciclesonide, come il beclometasone nelle formulazioni extrafine, hanno la potenzialità di raggiungere le vie aeree più periferiche grazie alla fine granulometria della formulazione (MMDA attorno ad 1 μ m), e di avere un ottimo profilo di tollerabilità in quanto vengono attivati a livello delle vie aeree.

9.2 STABILIRE PIANI PER IL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DELL'ASMA

Un approccio progressivo (a gradini o “step”) alla terapia farmacologica è consigliato, scegliendo le opzioni migliori (per quel paziente) all'interno del livello di terapia prescelto sulla base della gravità o del livello di controllo. Il concetto è quello di un progressivo incremento del livello di terapia dallo “step 1” allo “step 5”, con la possibilità di scegliere ad ogni livello tra l'opzione principale (quella che negli studi clinici controllati ha mostrato la maggiore efficacia comparativa) e le opzioni secondarie o alternative (Diapositiva 84). La possibilità di raggiungere il controllo dell'asma, definito come indicatore composito, attraverso un approccio progressivo di incremento della terapia (“step-up”) con le opzioni terapeutiche principali è stato dimostrato dallo studio GOAL in cui il controllo è stato raggiunto, con differenti livelli di terapia, in quasi l'80% dei pazienti (in relazione al livello di gravità iniziale dell'asma)⁸.

Oltre alla scelta della terapia farmacologica a livello dei diversi step, in ogni paziente deve essere raccomandato: a) l'uso del farmaco d'emergenza (salbutamolo o le combinazioni contenenti formoterolo, in particolare budesonide/formoterolo e beclometasone /formoterolo, nei pazienti in terapia regolare con le stesse combinazioni) in relazione alla comparsa di eventuali sintomi; b) l'impostazione di un piano personalizzato di educazione, rinforzando i messaggi circa l'uso corretto dei farmaci e alla verifica delle modalità di uso degli inalatori; c) il controllo ambientale, consistente nell'allontanamento, ove possibile, dagli allergeni o altre sostanze responsabili della malattia, inclusa la possibilità di evitare fattori scatenanti non specifici delle crisi asmatiche; d) l'immunoterapia specifica quando indicato, e sulla base dei più recenti studi clinici ottenuti con prodotti altamente purificati e standardizzati; e) il trattamento appropriato delle comorbidità (tra cui specialmente la patologia delle vie aeree superiori, il reflusso gastroesofageo, e l'obesità).

La decisione di iniziare un trattamento regolare alla prima osservazione del paziente dipende dalla gravità dell'asma a quel momento, e dalla frequenza e gravità delle eventuali riacutizzazioni. Si suggerisce di iniziare con una terapia da “step 2 o 3”: mentre il controllo a lungo termine può non essere differente iniziando la terapia con lo step 2 o lo step 3⁹, si può ottenere un più rapido raggiungimento del controllo iniziando con lo step 3. Altri elementi che dovrebbero essere considerati nella scelta della terapia nel singolo paziente sono: a) considerazioni relative all'efficacia e agli effetti collaterali dei singoli farmaci; b) valutazione della aderenza del paziente al piano di trattamento; c) la presenza di eventuali comorbidità e/o fattori aggravanti.

L'adeguamento della terapia nel tempo si deve basare sul raggiungimento del controllo dell'asma, e prevede variazioni di trattamento tra livelli diversi di terapia (sia in “step-up” che in “step-down”) o all'interno dello stesso livello. Lo scopo è di raggiungere gli obiettivi della terapia con la minore quantità possibile di farmaci e con gli schemi terapeutici più semplici. Qualunque sia il livello di terapia che il paziente sta effettuando, ad ogni visita successiva si dovrà valutare il grado di controllo dell'asma, secondo quanto indicato (Diapositiva 71). In presenza di un buon controllo dell'asma, le indicazioni sono di mantenere lo stesso livello di terapia o di pensare ad un possibile “step-down”, mentre se il paziente è giudicato del tutto non controllato si suggerisce di modificare il livello di terapia con un incremento di livello (“step-up”). In caso di asma non controllato o di controllo parziale, si suggerisce, prima di decidere su un immediato “step-up”, di valutare possibili fattori che possono spiegare il mancato raggiungimento del buon controllo: valutare il grado di aderenza del paziente alla terapia, verificare la corretta modalità di uso degli inalatori, considerare la possibile persistente esposizione a fattori causali e/o scatenanti dell'asma, in particolare il fumo di sigaretta, la presenza di comorbidità non

adeguatamente trattate, ed il rischio insito nell'aumento delle dosi e del numero di farmaci. Tutti questi elementi dovrebbero essere corretti prima di decidere sull'incremento della terapia farmacologica. In caso di riacutizzazione, trattare la riacutizzazione e poi considerare uno "step-up" ([Diapositiva 74 e 85](#)).

9.3 LE OPZIONI TERAPEUTICHE AI DIVERSI STEP

Step 1

Questo step non contempla l'uso regolare di farmaci per il controllo dell'asma, raccomandando solamente l'uso dei beta2-agonisti a rapida azione per il sollievo dei sintomi ([Diapositiva 86](#)). Questo step viene raccomandato per i pazienti con sintomi occasionali e di modesta entità, o indotti solo da specifici e ben conosciuti fattori scatenanti (come l'asma da sforzo). Alla luce di alcuni studi^{10,11}, nei pazienti con sintomi occasionali può essere consigliato l'uso al bisogno di una combinazione che contenga un beta2-agonista a rapida azione e un corticosteroide inalatorio, al posto del solo salbutamolo, anche se tale strategia è stata studiata in pazienti definiti come affetti da asma lieve persistente.

Tuttavia nei pazienti con asma lieve intermittente e con sintomi occasionali, l'infiammazione delle vie aeree (eosinofilia nell'espettorato, ossido nitrico esalato) e l'iperreattività bronchiale sono talora presenti, e l'efficacia del trattamento regolare in termini di controllo dei sintomi, prevenzione delle riacutizzazioni e della cronicizzazione della malattia non è stata sufficientemente studiata¹².

Nei pazienti con asma lieve intermittente che non fanno terapia regolare ma che hanno presentato anche isolati episodi di grave riacutizzazione asmatica (con accesso al PS o ospedalizzazione), e quindi a rischio di ulteriori gravi riacutizzazioni anche se sporadiche, un trattamento regolare con corticosteroidi inalatori deve essere considerato¹.

In ogni caso, il giudizio di gravità dell'asma in questi pazienti deve essere periodicamente riconsiderato con metodi oggettivi (funzione polmonare, monitoraggio del PEF, anche eventualmente con l'impiego di biomarcatori) per evitare il rischio della sottostima dei sintomi da parte del paziente.

Step 2

Questo step prevede l'impiego di una terapia regolare con un unico farmaco antinfiammatorio (corticosteroidi inalatori a bassa dose, antileucotrieni, o cromoni) ([Diapositiva 87](#)).

In numerosi studi, le basse dosi di corticosteroidi inalatori sono risultate più efficaci delle altre opzioni terapeutiche^{13,14}. Esiste tuttavia una eterogeneità di risposta al trattamento con i diversi farmaci antiasmatici, anche in relazione a polimorfismi genetici, da valutare in ogni singolo caso con metodi oggettivi¹⁵; in tal caso, le altre opzioni terapeutiche possono essere considerate in alternativa all'opzione principale. Come esempio, alcuni tipi di asma (asma da sforzo, asma del bambino, asma con rinite) rispondono bene agli antileucotrieni. Criteri relativi al grado di aderenza del paziente possono anche essere tenuti in considerazione, in quanto uno studio di tipo pragmatico condotto "in real life" dimostra un simile controllo dell'asma (misurato con l'ACQ) e una simile qualità della vita nei pazienti trattati con montelukast rispetto a quelli trattati con i CSI a bassa dose, probabilmente grazie a una maggiore aderenza alla terapia orale che a quella inalatoria¹⁵.

La somministrazione precoce (entro 12 mesi dall'esordio clinico) di budesonide nell'asma lieve-moderato determina negli anni successivi una riduzione delle riacutizzazioni e previene il declino della funzione respiratoria^{5,17}, suggerendo la possibilità che un trattamento precoce con i CSI possa modificare la storia naturale della malattia attraverso la prevenzione delle riacutizzazioni.

Step 3

Questo step prevede l'uso di una combinazione tra corticosteroidi inalatori a dosi basse + un beta2-agonista a lunga durata d'azione ([Diapositiva 88](#)). Questa viene considerata l'opzione principale, in quanto si è dimostrata più efficace, rispetto alle altre opzioni, su vari indicatori di controllo dell'asma (sintomi, funzione polmonare, riacutizzazioni). Ciò vale particolarmente nel confronto tra le combinazioni CSI/LABA e i soli CSI a dosi più elevate^{18,19}, anche se per il controllo delle riacutizzazioni alcuni dati suggeriscono che i CSI a dosi più elevate possono mostrare vantaggi sulle combinazioni contenenti dosi basse di CSI²⁰. In ogni caso, l'aggiunta di un beta2-agonista a lunga durata d'azione a dosi differenti di CSI ha sempre mostrato una migliore efficacia dei soli

corticosteroidi inalatori alle stesse dosi usate nelle combinazioni, sia sulla funzione polmonare che sul controllo dell'asma che sulla frequenza di riacutizzazioni²¹.

Le combinazioni precostituite disponibili (FP/Salmeterolo, Budesonide/Formoterolo, BDP/Formoterolo in formulazione extrafine, FP/formoterolo e FF/Vilanterolo) sono ritenute ugualmente efficaci su vari indici di controllo dell'asma, quando usate a dosi equivalenti di CSI. Solo pochi studi hanno confrontato diverse combinazioni ICS/LABA, mostrando in genere una efficacia analoga^{22,23}.

La combinazione precostituita FP/salmeterolo ha dimostrato nello studio GOAL la capacità di mantenere a lungo il controllo dell'asma, con ricadute positive in termini di qualità della vita, riduzione delle riacutizzazioni e prolungato mantenimento del controllo dell'asma^{24,25}. Inoltre, uno studio della durata di 3 anni ha dimostrato che i pazienti asmatici in trattamento con la combinazione fluticasone/salmeterolo avevano una minore probabilità di ricorrere ad un incremento terapeutico a causa del cattivo controllo dell'asma rispetto a quelli trattati con il solo CSI, ed inoltre mostravano un progressivo miglioramento della reattività bronchiale²⁶.

La combinazione precostituita Budesonide/formoterolo è risultata efficace come terapia di fondo rispetto alla sola budesonide anche a dosi più elevate²⁰ e può essere usata anche al bisogno, in aggiunta alla terapia regolare con la stessa combinazione, secondo la strategia SMART ("single inhaler maintenance and reliever therapy"). Questo approccio ha determinato una riduzione delle riacutizzazioni di asma, con un miglioramento dei sintomi e delle alterazioni funzionali sia negli adulti che negli adolescenti, permettendo anche una riduzione della dose media di corticosteroidi inalatori rispetto alla strategia tradizionale (ICS/LABA per uso regolare più salbutamolo al bisogno)²⁷. La strategia SMART si è dimostrata efficace in soggetti con asma di diversa gravità (da moderato a grave)^{28,29} e non ha dimostrato una perdita di controllo nel tempo dell'infiammazione bronchiale³⁰. Sulla base dell'efficacia di questa strategia specie nel ridurre il numero di riacutizzazioni asmatiche, anche se talora il livello complessivo di controllo dell'asma può non essere del tutto soddisfacente, l'uso delle combinazioni CSI/formoterolo viene particolarmente raccomandato nei pazienti con frequenti riacutizzazioni¹.

BDP/Formoterolo nella formulazione HFA-"extrafine" è stata valutata in due studi a 3 mesi, mostrando simile efficacia rispetto alle altre combinazioni relativamente a indicatori clinici e funzionali^{31,32} e migliore efficacia rispetto ai due componenti usati assieme ma con inalatori separati³³. Per le caratteristiche del formoterolo (beta2-agonista inalatorio a rapida azione), anche questa combinazione è stata testata in uno studio randomizzato e controllato, dimostrando l'efficacia della combinazione BDP/formoterolo HFA-"extrafine" per uso regolare ed al bisogno, rispetto all'uso della stessa combinazione per uso regolare con salbutamolo al bisogno³⁴. Rispetto alla formulazione che eroga 100 ug di BDP e 6 ug di formoterolo ad ogni attuazione, da poco è disponibile anche la formulazione che eroga 200 ug di BDP e 6 ug di formoterolo ad ogni erogazione, utilizzabile nei pazienti che richiedono dosi più elevate di CSI³⁵.

La combinazione Fluticasone propionato/formoterolo (FP/FF) è disponibile in varie combinazioni di dosaggio dei due componenti, permettendo quindi un adeguamento della terapia sulla base del livello di controllo, senza modificare la tipologia dell'inalatore e lo schema di somministrazione. Tale combinazione si è dimostrata efficace in soggetti asmatici di diversa gravità^{36,37}.

Infine, la nuova combinazione Fluticasone Furoato/Vilanterolo (FF/Vilanterolo), che unisce i vantaggi della alta efficacia nel nuovo fluticasone furoato (maggiore affinità intrinseca e più lunga permanenza nelle vie aeree rispetto al fluticasone propionato) e del vilanterolo (un beta2-agonista a rapida azione e a durata d'azione molto prolungata), si è dimostrata efficace in asmatici di diversa gravità utilizzando due diversi dosaggi di FF^{38,39}. La monosomministrazione giornaliera con un unico inalatore di facile utilizzo può permettere di migliorare l'aderenza del paziente al piano di trattamento, e quindi indirettamente di migliorare il controllo dell'asma.

Un'opzione alternativa in questo step è rappresentata dall'aggiunta di antileucotrieni a basse dosi di corticosteroidi inalatori. Tale opzione, che pure negli studi controllati e randomizzati si è dimostrata inferiore rispetto alle combinazioni CSI/LABA sugli indici clinici e funzionali, si è dimostrata efficace più efficace dei soli CSI a dosi più elevate nei soggetti con asma e concomitante rinite allergica⁴⁰. Inoltre, in studi randomizzati controllati a lungo termine, e in uno studio pragmatico in "real life" la combinazione CSI/montelukast si è dimostrata ugualmente efficace rispetto alla combinazione CSI/LABA, specie nel controllo delle riacutizzazioni^{16, 41}. 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.

Uno studio ha dimostrato che esiste una eterogeneità di risposta alle diverse strategie terapeutiche applicabili in pazienti non controllati sotto bassa dose di CSI (aumento della dose di CSI, aggiunta di salmeterolo, aggiunta di montelukast), in assenza di chiari fattori predittivi di risposta⁴².

Recentemente alcuni studi hanno valutato l'efficacia dell'aggiunta del tiotropio ai soli CSI a dosi medio-basse, come possibile alternativa alle combinazioni CSI/LABA in pazienti non adeguatamente controllati con i soli CSI. L'aggiunta di tiotropio in questi soggetti ha indotto un miglioramento significativo della funzione polmonare e del controllo dell'asma^{43,44}. Una precisa identificazione dei pazienti maggiormente indicati a questo tipo di combinazione rispetto alla combinazione CSI/LABA non è al momento disponibile.

Step 4

In questo livello di terapia, la prima scelta è rappresentata dalla combinazione di una dose media di CSI associati a un LABA, con l'aggiunta di antileucotrieno o teofillina a lento rilascio (Diapositiva 89). Le combinazioni CSI/LABA con dosi medio-alte di CSI hanno dimostrato una efficacia maggiore rispetto alle combinazioni contenenti una dose più bassa di CSI²⁰. 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.

L'aggiunta di antileucotrieno alla combinazione con dosi medio-alte di CSI può migliorare il controllo, specialmente nei pazienti con concomitante rinite, e può migliorare la qualità della vita⁴⁵.

In questo livello di terapia può essere raccomandata l'aggiunta del tiotropio alle combinazioni CSI/LABA medio-alto dosaggio, estendendo anche ai pazienti meno gravi i risultati dello studio registrativo del tiotropio nell'asma grave⁴⁶. Ciò è giustificato dalla necessità di aggiungere i farmaci inalatori attualmente disponibili nei pazienti non controllati dalle combinazioni CSI/LABA, prima di considerare l'utilizzo dell'omalizumab e dei nuovi farmaci biologici.

Step 5

In questo step, che comprende pazienti con asma grave di difficile controllo, è raccomandato l'utilizzo di tutte le opzioni terapeutiche, aggiungendo alle combinazioni CSI/LABA ad alte dosi gli altri farmaci, in maniera progressiva e in ordine di relativa maggiore efficacia, in relazione anche allo specifico fenotipo/endotipo di asma (Diapositiva 90). I corticosteroidi sistemici per uso regolare dovrebbero essere inseriti per ultimi, e possibilmente limitati a brevi periodi, per i noti effetti collaterali⁴⁷.

In pazienti con asma non controllato nonostante terapia con CSI ad alte dosi, LABA e altri farmaci, l'aggiunta di tiotropio (formulazione Respimat, 5 mcg al mattino) è capace di determinare un significativo miglioramento della funzione polmonare e una riduzione significativa delle riacutizzazioni asmatiche⁴⁶. L'uso del tiotropio nell'asma non controllato da alte dosi di combinazioni CSI/LABA è stato da tempo autorizzato dalle autorità regolatorie europee (EMA) e più recentemente dall'AIFA.

Gli anticorpi monoclonali anti-IgE (omalizumab) sono raccomandati in questi pazienti con asma allergico grave non sufficientemente controllati con alte dosi di corticosteroidi 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 malattia⁴⁸. Le indicazioni da Gazzetta Ufficiale includono i soggetti in cui la terapia con CSI ad alte dosi e LABA, spesso associati ad altri farmaci, non riesce a tenere sotto controllo l'asma, e che presentano asma allergico da allergeni perenni, con un determinato livello di IgE sieriche (30-1500 U/L) e un peso corporeo che permetta di usare il farmaco secondo tabelle prestabilite. Il farmaco è prescrivibile dagli specialisti, e l'efficacia del trattamento dovrebbe essere verificata dopo almeno 16 settimane, per decidere sul prolungamento della terapia. Esperienze internazionali in "real life" hanno confermato la estrema efficacia in questo gruppo ristretto di pazienti molto gravi nel ridurre le riacutizzazioni e le ospedalizzazioni legate all'asma, e nel migliorare la qualità della vita^{49,50}. Anche in Italia, studi osservazionali hanno confermato la estrema efficacia dell'omalizumab specie nella riduzione marcata delle riacutizzazioni e nella possibilità di ridurre il livello della restante terapia inalatoria⁵¹, anche se l'efficacia dell'omalizumab sembra lievemente minore nei soggetti con comorbidità che possono contribuire alla gravità dell'asma⁵². Numerose osservazioni negli ultimi anni hanno dimostrato l'efficacia dell'omalizumab su molteplici punti della cascata infiammatoria innescata dall'attivazione delle IgE, individuando un cosiddetto "effetto pleiotropico" dell'omalizumab che potrebbe spiegare la sua efficacia sui diversi aspetti clinici, funzionali e biologici della malattia⁵³. Ad oggi non sono disponibili dati che suggeriscano se e quando sia opportuno interrompere la terapia con omalizumab, che comunque rappresenta attualmente l'unico farmaco biologico da tempo disponibile per il trattamento dell'asma allergico grave.

Nei pazienti con asma grave persistente con un'inflammatione eosinofila e frequenti riacutizzazioni, l'uso di anticorpi monoclonali diretti contro l'interleuchina-5 (IL5) circolante o contro il suo recettore sulle cellule

infiammatorie (specie eosinofili e basofili) ha dimostrato in vari studi clinici di fase 2 e 3 di ridurre marcatamente il numero di riacutizzazioni e di permettere la riduzione fino alla interruzione dell'uso dello steroide sistemico⁵⁴⁻⁵⁶. Il mepolizumab è già in commercio in vari paesi del mondo e da alcuni mesi è stato autorizzato anche dall'AIFA, ed è quindi disponibile anche in Italia: le indicazioni sono "asma non controllata da alte dosi di corticosteroidi inalatori più altri farmaci per il controllo, frequenti riacutizzazioni e uso frequente o continuo di corticosteroidi orali, e che mostrino un livello di eosinofili nel sangue circolante superiore a 150 cell/ μ l oltre ad un valore storico di eosinofilia nell'ultimo anno superiore a 300 cell/ μ l". Altri anticorpi monoclonali diretti contro l'interleuchina 5 circolante (reslizumab) o contro il recettore cellulare per l'interleuchina 5 (benralizumab) sono stati approvati dalle autorità internazionali ma non ancora in Italia, oppure sono in fase avanzata di sperimentazione^{57,58} (v. capitolo asma grave).

Un'altra categoria di anticorpi monoclonali diretti verso le interleuchine 4 e 13 (IL-4 e IL-13), che hanno un ruolo centrale nell'attivazione delle cellule linfocitarie orchestranti la cascata infiammatoria del modello Th2, è in fase avanzata di sperimentazione. Mentre il lebrikizumab, anticorpo monoclonale diretto contro l'interleuchina 13 (IL-13), non ha confermato nello studio di fase 3 l'efficacia clinica e funzionale precedentemente dimostrata negli studi di fase 2, specialmente nei pazienti con elevati valori di periostina sierica^{59,60}, altri composti come il tralokinumab e il dupilumab (anti IL-4/13) stanno dimostrando negli studi di fase 2 una alta efficacia in termini di riduzione delle riacutizzazioni, specie nei pazienti caratterizzati da alti livelli di biomarcatori (periostina, PPD-4, eosinofili, ossido nitrico) misurabili nel sangue periferico o nell'aria esalata^{62,63}.

Altri composti sono stati studiati nei pazienti con asma grave e modello infiammatorio a bassa espressione Th2 con prevalente infiammazione neutrofilica e non eosinofila. In questi pazienti, il trattamento con l'anticorpo monoclonale anti-TNF α , golimumab, non è indicato in quanto è associato ad un aumentato rischio di comparsa di neoplasie⁶⁴. Un altro farmaco biologico, il brodalumab, attivo contro la citochina IL-17 che ha un ruolo nell'immunità innata, ha mostrato in uno studio di fase 2 modesta attività, limitata ad un sottogruppo di pazienti con elevata reversibilità dell'ostruzione bronchiale⁶⁵.

9.3.1 Altri interventi e farmaci

La termoplastica bronchiale, procedura riconosciuta valida dalla FDA, ha dimostrato limitata efficacia nel ridurre le riacutizzazioni e migliorare la qualità della vita nei pazienti con asma grave persistente⁶⁶, ed ha quindi la potenzialità di diventare una nuova opzione terapeutica per i pazienti non controllati dal trattamento con alte dosi di steroidi inalatori e broncodilatatori a lunga durata d'azione (Diapositiva 91). Studi di sorveglianza a lungo termine dei pazienti sottoposti a trattamento di termoplastica bronchiale hanno confermato la persistenza degli effetti positivi e la mancanza di effetti collaterali⁶⁷. Lo studio delle biopsie bronchiali prima e dopo la procedura sembrano confermare che il principale meccanismo d'azione della termoplastica è proprio la marcata riduzione della muscolatura liscia bronchiale⁶⁸. Tuttavia una precisa caratterizzazione dei pazienti candidati a tale trattamento non è ancora stabilita, anche se i soggetti potenzialmente candidabili sembrano essere quelli con marcata variabilità dell'ostruzione bronchiale in corso di riacutizzazione asmatica. L'esperienza italiana riguarda attualmente un numero limitato di centri che hanno maturato esperienza su numeri comunque ancora ridotti di pazienti asmatici.

L'indacaterolo (beta2-agonista a durata d'azione di 24 ore ed usabile in mono-somministrazione giornaliera) si è dimostrato efficace nel migliorare la funzione polmonare meglio degli altri LABA nell'asma lieve-moderato⁶⁹. La sua approvazione in Italia è per il momento limitata alla BPCO, anche se sono in corso studi che ne valuteranno l'efficacia in una triplice combinazione CSI/LABA/LAMA nell'asma moderato-severo.

Altre triplici combinazioni CSI/LABA/LAMA (fluticasone furoato/vilanterolo/umeclidinio, o beclometasone/formoterolo/glicopirronio) sono in corso di valutazione come opzione terapeutica in pazienti non controllati con le combinazioni CSI/LABA.

9.3.2 Altri interventi da considerare in ogni livello di terapia

L'intervento terapeutico, ad ogni livello di terapia farmacologica, deve sempre comprendere anche le seguenti strategie (Diapositiva 91):

- a) Verificare sempre l'aderenza del paziente al piano di trattamento, e rinforzare ogni volta i messaggi educazionali a questo proposito

- b) Verificare la modalità di assunzione della terapia e rinforzare le istruzioni per un corretto utilizzo dei dispositivi inalatori
- c) Rinforzare i messaggi di prevenzione secondaria per la comparsa di riacutizzazioni (esposizione ad allergeni evitabili, eventuali farmaci o additivi alimentari, infezioni respiratorie, esposizione professionale e/o ambientale a broncoirritanti)
- d) Verificare il controllo delle condizioni che possono essere responsabili di rischio futuro di deterioramento nel tempo dell'asma (comorbidità rino-sinusitiche, reflusso gastro-esofageo, patologie psichiatriche, etc) o di sviluppo di ostruzione bronchiale non completamente reversibile (fumo di sigaretta, esposizione professionale o ambientale, etc), ed eventualmente intervenire in tal senso

9.4 MONITORARE PER MANTENERE IL CONTROLLO

Il monitoraggio della malattia è essenziale per raggiungere il controllo, attraverso un approccio progressivo di adattamento graduale della terapia (incremento o “step-up” verso riduzione o “step-down”) e per mantenere il controllo dell'asma, al fine di stabilire il livello di terapia capace di mantenere il controllo con la dose minima di trattamento, anche per minimizzare i costi ed aumentare la sicurezza. Almeno all'inizio del periodo di osservazione, è essenziale che il paziente sia rivalutato frequentemente, aggiustando il livello di terapia e rinforzando i messaggi educazionali e di intervento sulle comorbidità o fattori di rischio, per arrivare quindi a stabilire la terapia verosimilmente ottimale per quel singolo paziente. Lo schema riportato nella Diapositiva 74 (valutazione → aggiustamento del trattamento → rivalutazione della risposta) dovrebbe essere percorso più di una volta, allo scopo di trovare il livello di terapia ottimale per quel singolo paziente. Il livello di gravità dell'asma al momento della prima osservazione non è predittivo dell'andamento della malattia una volta iniziato ed aggiustato il trattamento farmacologico e non farmacologico.

I pazienti dovrebbero essere rivisti almeno entro 3 mesi dopo la visita iniziale, e più o meno ogni 3-6 mesi successivamente, dipendendo dalla gravità e della maggiore o minore difficoltà nel raggiungimento del controllo. Dopo una riacutizzazione, il follow-up dovrebbe essere programmato entro due - quattro settimane, per poi riprendere secondo la frequenza abituale.

Il monitoraggio è necessario anche dopo che il controllo sia stato raggiunto, poiché l'asma è una malattia variabile. Il trattamento deve essere aggiustato periodicamente in relazione alla perdita di controllo come indicato dal peggioramento dei sintomi o dallo sviluppo di una riacutizzazione (“step-up”), come pure potrebbe essere ridotto dopo un lungo periodo di controllo dell'asma (“step-down”).

Step-up

L'assenza di controllo della malattia a qualsiasi livello deve determinare una rivalutazione del livello della terapia di base, secondo le variazioni previste tra i diversi step di terapia (Diapositiva 84). In ogni caso, prima di decidere su un eventuale “step-up” di terapia, è necessario valutare l'aderenza del paziente e le modalità di utilizzo degli inalatori, per accertarsi se la perdita di controllo sia attribuibile non ad inefficienza della terapia farmacologica già prescritta ma ad uno scorretto utilizzo dei farmaci raccomandati. In alternativa al passaggio all'opzione primaria del livello superiore di terapia, va comunque considerata la possibilità di scegliere opzioni alternative a quella principale per lo stesso livello, in base a considerazioni di fenotipizzazione, di aderenza e di preferenza del paziente (ad es. passare da una dose bassa di CSI al montelukast in caso di scarsa aderenza alla terapia inalatoria non modificabile con i messaggi educazionali).

Nei pazienti con asma lieve persistente e moderato, la terapia con corticosteroidi inalatori, da soli o in associazione con i LABA (preferibilmente in associazione precostituita), può essere incrementata (almeno di 4 volte per i CSI) per brevi periodi in caso di incremento dei sintomi, nell'ipotesi di ottenere una riduzione delle riacutizzazioni gravi e permettendo di mantenere bassa la dose di corticosteroidi inalatori usati per la terapia di base¹. Tuttavia alcuni studi non hanno confermato l'utilità di tale approccio⁷⁰, ed anche l'effetto sul controllo dell'asma non è stato dimostrato.

In alcuni pazienti può non essere possibile raggiungere un buon controllo dell'asma, nonostante ripetute rivalutazioni del paziente includenti anche le strategie volte a migliorare l'aderenza e l'individuazione e trattamento di eventuali comorbidità. In questi casi l'obiettivo è comunque ottenere il miglior controllo possibile, in relazione anche al rischio di utilizzare più farmaci, spesso ad alte dosi e quindi con potenziale rischio di effetti

collaterali. In ogni caso, ricorrere all'uso prolungato regolare dei corticosteroidi orali deve essere ritenuta come l'ultima opzione disponibile, dopo aver tentato tutte le altre strategie o combinazioni dei farmaci disponibili, inclusi i farmaci biologici.

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. La riduzione della terapia nei pazienti in trattamento con la combinazione CSI inalatori + LABA dovrebbe essere effettuata riducendo progressivamente la dose di CSI nella combinazione fino a basse dosi di CSI, mantenendo il LABA. Studi condotti in pazienti controllati con fluticasone/salmeterolo hanno dimostrato che questa strategia si è dimostrata più efficace, rispetto alla eliminazione del LABA mantenendo inalterata e poi riducendo la dose dei CSI, nel mantenere il controllo dell'asma^{71,72}. Quando il controllo è mantenuto per 3-6 mesi con una combinazione CSI+LABA a dosi basse, è possibile sospendere il LABA e passare alla monoterapia con CSI, rivalutando successivamente il mantenimento del controllo. Una opzione alternativa, dimostrata efficace solo da pochi studi, è quella di utilizzare le vecchie combinazioni CSI/LABA una sola volta al giorno¹.

Uno studio recente ha dimostrato che la combinazione BDP/formoterolo HFA extrafine può essere utile nello step-down di pazienti in trattamento con alte dosi di CSI/LABA, essendo capace di mantenere il controllo anche con dosi molto più basse di CSI⁷³.

La terapia regolare può essere interrotta se l'asma rimane controllato con la dose più bassa dei farmaci di fondo e non compaiono sintomi di asma per almeno un anno. I pazienti devono comunque essere monitorati per cogliere una eventuale ripresa dell'asma, che comunque rimane una eventualità ampiamente probabile. In questa decisione deve essere considerato il livello di rischio futuro, sia per fattori scatenanti le riacutizzazioni (esposizione imprevista ad allergeni noti, potenziali rischi lavorativi, comorbidità) che favorenti il declino funzionale (fumo di sigaretta, etc). La valutazione della capacità del paziente di riconoscere tempestivamente i primi sintomi di ripresa di malattia è comunque essenziale per non correre il rischio di comparsa di gravi riacutizzazioni alla sospensione della terapia. L'addestramento del paziente a gestire la ricomparsa, talora occasionale, dei sintomi respiratori, tramite l'uso al bisogno o per brevi periodi di combinazioni CS/LABA contenenti formoterolo, può rappresentare una valida strategia in una minoranza di pazienti.

9.5 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)^{8,20}. La modulazione nel tempo della terapia regolare con CSI o con la combinazione FP/salmeterolo in base alle variazioni del controllo ha dimostrato elevata efficacia nel mantenere a lungo e stabilmente il controllo dell'asma, con miglioramento a lungo termine dell'iperreattività bronchiale²⁶. Questa strategia si adatta particolarmente alla prevenzione del "rischio futuro" nei soggetti ad elevato rischio di riacutizzazioni, di instabilità della malattia, e di accelerato declino della funzione respiratoria.

Le combinazioni Budesonide/formoterolo (polvere inalatoria) e BDP/formoterolo HFA-extrafine (sia come MDI che DPI) usate come terapia di mantenimento, possono essere usate anche al bisogno. 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^{27,34}. Per la dimostrata efficacia nel ridurre il numero e la gravità delle riacutizzazioni, la strategia SMART è consigliata specialmente nei pazienti più gravi con elevato rischio futuro di riacutizzazioni^{1,29}.

Pochi studi hanno valutato l'efficacia della terapia intermittente o al bisogno con CSI o con combinazioni di CSI e beta2-agonisti^{9,10,74,75}, dimostrando comunque una sostanziale non inferiorità di questa strategia rispetto alla strategia tradizionale di trattamento regolare con CSI, specialmente in termini di prevenzione delle riacutizzazioni. Questa strategia potrebbe essere utile in pazienti con asma lieve, anche in fase di step-down, e in quei pazienti con lunghi periodi di apparente remissione clinica dell'asma che porta spesso all'interruzione spontanea della terapia regolare. Invece, in pazienti definibili come affetti da asma moderato (non controllati da CSI a medio dosaggio o da CSI/LABA a basso dosaggio), la strategia con l'uso solo al bisogno della combinazione

Budesonide/Formoterolo, in confronto alla strategia di trattamento regolare con la stessa combinazione con l'uso al bisogno di salbutamolo, ha mostrato minore efficacia nel prevenire gli eventi di aggravamento dell'asma e nel controllo dei sintomi, specialmente quelli notturni ⁷⁶.

La scelta della strategia deve dipendere anche da considerazioni relative alle caratteristiche della malattia e del paziente (percezione dei sintomi, storia di gravi riacutizzazioni, comorbidità, volontà di autogestione, ecc.).

9.6 IMMUNOTERAPIA ALLERGENE-SPECIFICA

L'Immunoterapia specifica (ITS) è stata da tempo utilizzata allo scopo di modulare il sistema immunitario nell'asma allergico in cui l'esposizione ad uno specifico allergene non evitabile è considerato un determinante importante nell'origine e nella progressione dell'asma. Mentre i risultati di questa terapia nella rinite allergica sono stati nel complesso positivi, i numerosi studi condotti negli anni in pazienti asmatici hanno comunque dato risultati discordanti, dipendendo dal tipo e composizione degli estratti allergenici utilizzati, e dal tipo di parametro clinico utilizzato per valutare l'efficacia (sintomi vs funzione polmonare vs uso di altri farmaci).

L'effetto clinico dell'ITS è duplice: a) riduzione dell'impatto clinico (es. attenuazione dei sintomi e del consumo dei farmaci) sia nel corso del trattamento sia per alcuni anni dopo la sua sospensione; b) interferenza sulla storia naturale dell'allergopatia respiratoria riducendo nei pazienti rinitici il rischio di evoluzione ad asma.

L'efficacia dell'immunoterapia allergene-specifica sui sintomi e sul consumo dei farmaci dell'asma è stata confermata da varie revisioni sistematiche e da studi di metanalisi ^{77,78}. Le prove di efficacia più consistenti sono per l'ITS sottocutanea utilizzata per singoli allergeni (in particolare acari, pollini e derivati allergenici di animali). Vari studi clinici indicano che gli effetti dell'immunoterapia iniettiva (SCIT) possono essere ottenuti con la via di somministrazione sublinguale (SLIT), ma l'entità dell'effetto clinico nell'asma bronchiale e la capacità di indurre modificazioni nella storia naturale della allergopatia respiratoria sono, al momento, meno consistenti. Non è ancora disponibile un indicatore predittivo di efficacia dell'ITS. L'ITS e il trattamento farmacologico non sono mutuamente esclusivi.

L'ITS può essere indicata nei pazienti con asma allergico da lieve a moderato, specie se associato a rinite, in cui sia evidente una chiara relazione tra sintomatologia ed esposizione all'allergene, verso cui è presente sensibilizzazione (Diapositiva 92). L'ITS non trova indicazione nell'asma grave persistente, in cui il ruolo dell'allergene appare marginale e lo scarso controllo dei sintomi possa favorire l'insorgenza di effetti indesiderati dall'ITS. L'ITS deve essere somministrata solo da medici esperti, in grado di riconoscere e trattare adeguatamente eventuali reazioni sistemiche, anche gravi.

Recentemente sono stati prodotti estratti allergenici del polline di graminacee e dell'acaro domestico che hanno dimostrato una precisa caratterizzazione del contenuto allergenico e una elevata stabilità e consistenza allergenica nelle diverse confezioni del prodotto ⁷⁹. Con tali estratti, sono stati condotti studi clinici randomizzati che hanno utilizzato una metodologia di valutazione analoga a quella utilizzata per valutare l'efficacia delle terapie inalatorie nell'asma (tasso di riacutizzazioni asmatiche, livello di controllo, funzione polmonare). Relativamente all'ITS con estratti allergenici dell'acaro domestico, due studi recenti hanno dimostrato la capacità di questo trattamento di ridurre le dosi di corticosteroidi inalatori, mantenendo un buon controllo della malattia ⁸⁰, e di ridurre il tasso di riacutizzazioni asmatiche quando i CSI venivano progressivamente ridotti e poi sospesi ⁸¹. E' quindi verosimile ritenere che la ITS possa rappresentare un altro aspetto della cosiddetta "terapia personalizzata" in sottogruppi ben caratterizzati di pazienti.

9.7 ALTRI INTERVENTI NON FARMACOLOGICI

Negli asmatici che fumano, la cessazione del fumo deve essere fortemente raccomandata, anche con il ricorso ad interventi di cessazione più strutturati come quelli offerti dai Centri Antifumo, sottolineando al paziente il rischio di progressione della malattia e di scarsa risposta alla terapia inalatoria. Negli adolescenti con asma è necessario sottolineare la necessità di non iniziare a fumare e di evitare anche il fumo passivo.

L'attività fisica è consigliata per il miglioramento del benessere generale, anche se specifici effetti sulla fisiopatologia e clinica dell'asma non sono stati dimostrati. Se è presente asma da esercizio fisico, è opportuno dare al paziente le indicazioni su come prevenire questo evento (v. casi particolari).

Nei pazienti obesi, la perdita di peso è fortemente raccomandata, anche ricorrendo talora alla chirurgia bariatrica, in quanto l'obesità è un fattore di induzione, aggravamento e scarsa risposta alla terapia antiasmatica.

I dati sull'effetto della dieta sull'asma sono scarsi e contraddittori, per cui al momento non esistono raccomandazioni specifiche, se non quelle di favorire genericamente una dieta ricca di frutta e verdure. Alimenti noti per indurre episodi di asma o di anafilassi, o contenenti additivi alimentari in pazienti con ipersensibilità a questi composti, dovrebbero essere evitati. Farmaci antinfiammatori non steroidei (come l'aspirina) non dovrebbero essere evitati se il paziente non riferisce manifestazioni asmatiche in relazione alla loro assunzione, ma comunque dovrebbero essere assunti con cautela negli asmatici con asma grave associata a poliposi nasale.

La vaccinazione antiinfluenzale dovrebbe essere raccomandata nei pazienti con forme moderato-gravi di asma, mentre non ci sono dati sull'efficacia della vaccinazione antipneumococcica nel prevenire le infezioni pneumococciche, più frequenti nei bambini e negli anziani con asma.

9.8 TERAPIE ALTERNATIVE

Molte terapie alternative non tradizionali sono proposte per la cura dell'asma:

- Agopuntura
- Omeopatia
- Fitoterapia
- Tecniche fisiche (chiropratica, tecniche respiratorie, yoga, ecc.)
- Sistemi medici (cinese, giapponese, indiano, ecc.)
- Tecniche dietetiche
- Altre tecniche (ipnosi, speleoterapia, ecc.)

Nessuna di queste ha dimostrato efficacia, secondo i criteri della Medicina basata sulle Prove di Efficacia. In ogni caso, si raccomanda di non sospendere la terapia farmacologica tradizionale se si intraprende una terapia alternativa.

Bibliografia

1. Global Initiative for Asthma, update 2017, <http://www.ginasthma.org>
2. Levenson, M. (2008). Long-acting beta-agonists and adverse asthma events meta-analysis statistical briefing package for joint meeting of the pulmonary-allergy drugs advisory committee, drug safety and risk management advisory committee and pediatric advisory committee on December 10,11,2008. Quantitative safety and pharmaco epidemiology group, United States Food and Drug Administration.
3. Barnes, P.J. (2010). Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals (Basel)*, 3(3):514-540
4. Ward, C. & Walters, H. (2005). Airway wall remodelling: the influence of corticosteroids. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 5(1):43-8
5. O'Byrne, P.M., Pedersen, S., Lamm, C.J., Tan, W.C., Busse, W.W; START Investigators Group. (2009). Start Investigators Group, Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179(1):19-24
6. Strunk, R.C., Sternberg, A.L., Szefer, S.J. & Zeiger, R.S. (2009). Childhood Asthma Management Program (CAMP) Research Group, Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents. *Journal of Pediatrics*, 154(5):682-7.
7. Syed, Y.Y. (2015). Fluticasone furoate/vilanterol: a review of its use in patients with asthma. *Drugs*, 75:407-18

8. Bateman, E.D., Boushey, H.A. & Bousquet, J. (2004). Goal Investigators Group, Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 15;170(8):836-44
9. Powell, H. & Gibson, P.G. (2004). Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. *Thorax*, 59(12):1041-5
10. Boushey, H.A., Sorkness, C.A., King, T.S., Sullivan, S.D., Fahy, J.V., Lazarus, S.C. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. (2005). Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *New England Journal of Medicine*, 14;352(15):1519-28
11. Papi, A., Canonica, G.W., Maestrelli, P., Paggiaro, P., Olivieri, D., Pozzi, E. et al. (2007). Best Study Group Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *New England Journal of Medicine*, 17;356(20):2040-52.
12. Dusser, D., Montani, D., Chanez, P., de Blic, J., Delacourt, C., Deschildre, A., Devillier, P. et al. (2007). Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*, 62(6):591-604
13. Creticos, P.S. (2003). Treatment options for initial maintenance therapy of persistent asthma: a review of inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists. *Drugs*, 63 Suppl 2:1-20
14. Guevara, J.P., Ducharme, F.M., Keren, R., Nihtianova, S. & Zorc, J. (2006). Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 19;(2)
15. Szeffler, S.J., Phillips, B.R., Martinez, F.D., Chinchilli, V.M., Lemanske, R.F., Strunk, R.C. et al. (2005). Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(2):233-42
16. Price, D., Musgrave, S.D., Shepstone, L., et al. (2011). Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *New England Journal of Medicine*, 5;364(18):1695-707
17. Pauwels, R.A., Pedersen, S., Busse, W.W., Tan, W.C., Chen, Y.Z., Ohlsson, S.V. et al. (2003). Start Investigators Group, Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 361(9363):1071-6
18. Greening, A.P., Ind, P.W., Northfield, M. & Shaw, G. (1994). Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet*, 344(8917):219-24
19. Woolcock, A., Lundback, B., Ringdal, N. & Jacques, L.A. (1996). Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 153(5):1481-8
20. Pauwels, R.A., Löfdahl, C.G., Postma, D.S., et al. (1997). Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *New England Journal of Medicine*, 13;337(20):1405-11
21. Ducharme Chroinin, M., Greenstone, I. & Lasserson, T.J. (2010). Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12;(5)
22. Dahl, R., Chuchalin, A., Gor, D., Yoxall, S. & Sharma, R. (2006). EXCEL: A randomised trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma. *Respiratory Medicine*, 100(7):1152-62
23. Lasserson, T.J., Ferrara, G. & Casali, L. (2011). Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Review*, 7;(12):CD004106.
24. Bateman, E.D., Bousquet, J., Keech, M.L., Busse, W.W., Clark, T.J. & Pedersen, S.E. (2007). The correlation between asthma control and health status: the Goal study. *European Respiratory Journal*, 29(1):56-62
25. Bateman, E.D., Bousquet, J., Busse, W.W., Clark, T.J., Gul, N., Gibbs, M. et al.; GOAL Steering Committee and Investigators. (2008). Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study. *Allergy*, 63(7):932-8
26. Lundbäck, B., Rönmark, E., Lindberg, A., et al. (2009). Asthma control over 3 years in a real-life study. *Respiratory Medicine*, 103(3):348-55
27. Humbert, M., Andersson, T.L. & Buhl, R. (2008). Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy in the management of moderate to severe asthma. *Allergy*, 63(12):1567-80

28. Rabe, K.F., Atienza, T., Magyar, P., Larsson, P., Jorup, C., Laloo, U.G. (2006). Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*, 368(9537):744-53
29. Bousquet, J., Boulet, L.P., Peters, M.J., Magnussen, H., Quirarte, J., Martinez-Aguilar, N.E. et al. (2007). Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respiratory Medicine*, 101(12):2437-46
30. Sears, M.R., Boulet, L.P., Laviolette, M., Fitzgerald, J.M., Bai, T.R. & Kaplan, A. (2008). Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: impact on airway inflammation in asthma. *European Respiratory Journal*, 31(5):982-9
31. Papi, A., Paggiaro, P., Nicolini, G., Vignola, A.M. & Fabbri, L.M.; ICAT SE study group.(2007). Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy*, 62(10):1182-8
32. Papi, A., Paggiaro, P.L., Nicolini, G., Vignola, A.M. & Fabbri, L.M. (2007). Inhaled Combination Asthma Treatment versus SYmbicort (ICAT SY) Study Group. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *European Respiratory Journal*, 29(4):682-9
33. Huchon, G., Magnussen, H., Chuchalin, A., Dymek, L., Gonod, F.B. & Bousquet, J. (2009). Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respiratory Medicine*, 103(1):41-9
34. Papi, A., Corradi, M., Pigeon-Francisco, C., Baronio, R., Sierjeico, Z., Petruzzelli, S. et al. (2013). Beclomethasone formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine*, 1: 23-31
35. Paggiaro, P., Corradi, M., Latorre, M., Raptis, H., Muraro, A., Gessner, C., et al. (2016). High strength extrafine pMDI beclomethasone/formoterol (200/6 µg) is effective in asthma patients not adequately controlled on medium-high dose of inhaled corticosteroids. *BMC Pulmonary Medicine*, 16(1):180
36. McKeage, K. (2013). Fluticasone propionate/formoterol Fumarate: a review of its use in persistent asthma. *Drugs*, 73(2):195-206.
37. Corren, J., Mansfield, L.E., Pertseva, T., Blahzko, V. & Kaiser, K. (2013). Efficacy and safety of fluticasone/formoterol combination therapy in patients with moderate-to-severe asthma. *Respiratory Medicine*, 107: 180-193
38. Busse, W.W., O'Byrne, P.M., Bleecker, E.R., Lötvall, J., Woodcock, A., Andersen, L. et al. (2013). Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the β_2 agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients ≥ 12 years old with asthma: a randomised trial. *Thorax*, 68(6):513-20
39. Dwan, K., Milan, S.J., Bax, L., Walters, N. & Powell, C. (2016). Vilanterol and fluticasone furoate for asthma. *Cochrane Database of Systematic Review*, 9
40. Price, D.B., Swern, A., Tozzi, C.A. Philip, G. & Polos, P. (2006). Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy*, 61(6):737-42
41. Bjermer, L., Bisgaard, H., Bousquet, J., Fabbri, L.M., Greening, A.P., Haahtela, T. et al. (2003). Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ*, 327(7420):891
42. Lemanske, R.F. Jr, Mauger, D.T., Sorkness, C.A., Jackson, D.J., Boehmer, S.J., Martinez, F.D. et al. (2010). Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *New England Journal of Medicine*, 362(11):975-85
43. Kerstjens, H.A., Casale, T.B., Bleecker, E.R., Meltzer, E.O., Pizzichini, E., Schmidt, O. et al. (2015). Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respiratory Medicine*, 3(5):367-76.
44. Paggiaro, P., Halpin, D.M., Buhl, R., Engel, M., Zubeck, V.B., Blahova, Z. et al. (2016). The Effect of Tiotropium in Symptomatic Asthma Despite Low- to Medium-Dose Inhaled Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *Journal Allergy Clinical Immunology Practice*, 4(1):104-13.

45. Virchow, J.C., Mehta, A., Ljungblad, L. & Mitfessel, H.; MONICA study group. (2010). Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTelukast In Chronic Asthma (MONICA) study. *Respiratory Medicine*, 104(5):644-51.
46. Kerstjens, H.A., Engel, M., Dahl, R., Paggiaro, P., Beck, E., Vandewalker, M. et al. (2012). Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *New England Journal of Medicine*, 367(13):1198-207.
47. Lefebvre, P., Duh, M.S., Lafeuille, M.H., Gozalo, L., Desai, U., Robitaille, M.N. et al. (2011). Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(6):1488-1495
48. Rodrigo, G.J., Neffen, H., Castro-Rodriguez, J.A. (2011). Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*, 139(1):28-35
49. Braunstahl, G.J., Chen, C.W., Maykut, R., Georgiou, P., Peachey, G. & Bruce, J. (2013). The eXpeRIence registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respiratory Medicine*, 107(8):1141-51.
50. Abraham, I., Alhossan, A., Lee, C.S., Kutbi, H. & MacDonald, K. (2016) 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy*, 71(5):593-610
51. Cazzola, M., Camiciottoli, G., Bonavia, M., Gulotta, C., Ravazzi, A., Alessandrini, A. et al. (2010). Italian real-life experience of omalizumab. *Respiratory Medicine*, 104(10):1410-6
52. Novelli, F., Latorre, M., Vergura, L., Caiaffa, M.F., Camiciottoli, G., Guarnieri, G. et al.; Xolair Italian Study Group (2015). Asthma control in severe asthmatics under treatment with omalizumab: a cross-sectional observational study in Italy. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 31:123-9.
53. Pelaia, G., Canonica, G.W., Matucci, A., Paolini, R., Triggiani, M. & Paggiaro, P. (2017). Targeted therapy in severe asthma today: focus on immunoglobulin E. *Drug Design, Development and Therapy*, 11:1979-1987
54. Pavord, I.D., Korn, S., Howarth, P., Bleecker, E.R., Buhl, R., Keene, O.N. et al. (2012). Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 380(9842):651-9
55. Ortega, H.G., Liu, M.C., Pavord, I.D., Brusselle, G.G., FitzGerald, J.M., Chetta, A. et al.; MENSA Investigators. (2014). Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine*, 371(13):1198-207
56. Bel, E.H., Wenzel, S.E., Thompson, P.J., Prazma, C.M., Keene, O.N., Yancey, S.W. et al.; SIRIUS Investigators. (2014). Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine*, 371(13):1189-97
57. Castro, M., Zangrilli, J., Wechsler, M.E., Bateman, E.D., Brusselle, G.G., Bardin, P. et al. (2015). Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respiratory Medicine*, 3(5):355-66.
58. Bleecker, E.R., FitzGerald, J.M., Chanez, P., Papi, A., Weinstein, S.F., Barker, P. et al.; SIROCCO study investigators. (2016). Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 388(10056):2115-2127
59. Corren, J., Lemanske, R.F., Hanania, N.A., et al. (2011). Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *New England Journal of Medicine*, 365(12):1088-98
60. Hanania, N.A., Korenblat, P., Chapman, K.R., Bateman, E.D., Kopecky, P., Paggiaro, P. et al. (2016). Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respiratory Medicine*, 4(10):781-796
61. Brightling, C.E., Chanez, P., Leigh, R., O'Byrne, P.M., Korn, S., She, D. et al. (2015). Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respiratory Medicine*, 3(9):692-701
62. Wenzel, S., Ford, L., Pearlman, D., Spector, S., Sher, L., Skobieranda, F. et al. (2013). Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *New England Journal of Medicine*, 368(26):2455-66.
63. Wenzel, S., Castro, M., Corren, J., Maspero, J., Wang, L., Zhang, B. et al. (2016). Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled

- corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*, 388(10039):31-44
64. Wenzel, S.E., Barnes, P.J., Bleecker, E.R., Bousquet, J., Busse, W., Dahlén, S.E. et al. (2009). T03 Asthma Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179(7):549-58
 65. Busse, W.W., Holgate, S., Kerwin, E., Chon, Y., Feng, J., Lin, J. et al. (2013). Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(11):1294-302
 66. Castro, M., Rubin, A.S., Laviolette, M., Fitterman, J., De Andrade Lima, M., Shah, P.L. et al.; AIR2 Trial Study Group. (2010). Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181(2):116-24
 67. Wechsler, M.E., Laviolette, M., Rubin, A.S., Fitterman, J., Lapa e Silva, J.R., Shah, P.L. et al.; Asthma Intervention Research 2 Trial Study Group. (2013). Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(6):1295-302
 68. Pretolani, M., Bergqvist, A., Thabut, G., Dombret, M.C., Knapp, D., Hamidi, F. et al. (2016). Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: Clinical and histopathologic correlations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(4):1176-1185
 69. LaForce, C., Alexander, M., Fabbri, L.M., Fabbri, L.M., Aisanov, Z., Cameron, R. et al. (2008). Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study. *Allergy*, 63(1):103-11
 70. Harrison, T.W., Osborne, J., Newton, S. & Tattersfield, A.E. (2004). Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet*, 363(9405):271-5.
 71. Godard, P., Greillier, P., Pigearias, B., Nachbaur, G., Desfougeres, J.L. & Attali, V. (2008). Maintaining asthma control in persistent asthma: comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomised study. *Respiratory Medicine*, 102(8):1124-31
 72. Bateman, E.D., Jacques, L., Goldfrad, C., Atienza, T., Mihaescu, T. & Duggan, M. (2006). Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(3):563-70
 73. Papi, A., Nicolini, G., Crimi, N., Fabbri, L., Olivieri, D., Rossi, A. et al. (2012). Step-down from high dose fixed combination therapy in asthma patients: a randomized controlled trial. *Respiratory Research*, 13:54
 74. Lemanske, R.F. Jr, Mauger, D.T., Sorkness, C.A., Jackson, D.J., Boehmer, S.J., Martinez, F.D. et al.; Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. (2010). Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *New England Journal of Medicine*, 362(11):975-85
 75. Turpeinen, M., Nikander, K., Pelkonen, A.S., Syvänen, P., Sorva, R., Raitio, H., et al. (2008). Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study). *Archives of Disease in Childhood*, 93(8):654-9
 76. Papi, A., Marku, B., Scichilone, N., Maestrelli, P., Paggiaro, P., Saetta, M. et al.; AIFASMA Study Group (2015). Regular versus as-needed budesonide and formoterol combination treatment for moderate asthma: a non-inferiority, randomised, double-blind clinical trial. *Lancet Respiratory Medicine*, 3(2):109-19.
 77. Passalacqua, G. & Canonica, G.W. (2011). Specific immunotherapy in asthma: efficacy and safety. *Clinical & Experimental Allergy*, 41(9):1247-55.
 78. Lin, S.Y., Erekosima, N., Kim, J.M., Ramanathan, M., Ramanathan, M., Suarez-Cuervo, C., Chelladurai, Y. et al. (2013). Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA*, 309(12):1278-88
 79. Henmar, H., Frisenette, S.M., Grosch, K., Nielsen, K., Smith, G., Sponderkær, S. et al. (2016). Fractionation of Source Materials Leads to a High Reproducibility of the SQ House Dust Mite SLIT-Tablets. *International Archives of Allergy and Immunology*, 169(1):23-32.
 80. Mosbech, H., Deckelmann, R., de Blay, F., Pastorello, E.A., Trebas-Pietras, E., Andres, L.P. et al. (2014). Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled

corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(3):568-575

81. Virchow, J.C., Backer, V., Kuna, P., Prieto, L., Nolte, H., Villesen, H.H. et al. (2016).. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(16):1715-25

10. LE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE

Federico L. Dente* e Michele Giovannini**

*Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e Area Critica, Università di Pisa

**UOC di Pneumologia , Azienda USL Modena

Le riacutizzazioni asmatiche costituiscono il più forte rischio per i pazienti in quanto causa di preoccupazione per gli asmatici e i loro familiari, del maggiore impegno per i sanitari che devono curare gli asmatici, del maggior costo per il sistema sanitario¹. Le riacutizzazioni sono spesso la più comune manifestazione clinica dei pazienti con asma grave, ed è noto che aumentano il rischio di morte². Al di fuori dell'asma grave, anche nei soggetti con asma lieve possono presentarsi gravi riacutizzazioni in misura maggiore di quanto sospettato³. In diversi studi è stato rilevato che il maggior predittore di riacutizzazioni è l'aver avuto recentemente una riacutizzazione³, ma anche la ampia variabilità della funzione respiratoria nel tempo sembra rappresentare un fattore di rischio per successive riacutizzazioni⁴. Le riacutizzazioni possono influenzare il corso naturale della malattia. E' stato provato che almeno nei soggetti che hanno frequenti gravi riacutizzazioni asmatiche, queste influenzano il 'rimodellamento' delle vie aeree attraverso probabilmente la liberazione di mediatori di infiammazione nelle vie aeree, il che può portare ad ostruzione bronchiale non più completamente reversibile e di conseguenza ad un accelerato declino della funzione respiratoria negli anni seguenti⁵.

Quindi le riacutizzazioni asmatiche influenzano il corso naturale della malattia, possono determinare morte o rischio di morte negli asmatici, determinano un picco di spesa nel sistema sanitario. Per questi motivi, almeno dal 1997 le riacutizzazioni asmatiche costituiscono un obiettivo primario nelle ricerche di efficacia dei trattamenti dall'asma⁶. Le riacutizzazioni asmatiche sono diventate parte della valutazione del controllo di malattia e della valutazione del rischio futuro. In conseguenza di questi motivi la prevenzione delle riacutizzazioni asmatiche è stata inserita in tutte le raccomandazioni per il trattamento dell'asma come importante componente dell'ideale controllo di malattia.

10.1 DEFINIZIONI

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 terapia corrente (Diapositiva 94)⁷.

La gravità delle riacutizzazioni è definita sulla base dell'intensità dell'intervento terapeutico richiesto:

- Gravi: se richiedono accesso al Pronto Soccorso o ospedalizzazione (tra queste, vanno considerate quelle molto gravi a rischio di morte)
- Moderate: se richiedono un breve periodo di terapia con corticosteroidi orali, oltre eventualmente ad altra terapia (ad es. antibiotici)
- Lievi: se richiedono solo un rafforzamento della terapia inalatoria o dell'uso dei SABA.

Nelle riacutizzazioni lievi e moderate, la durata del trattamento aggiuntivo deve essere di almeno 2 giorni, ma in genere è raccomandato un periodo di trattamento di 1-2 settimane.

Le definizioni di riacutizzazione o attacco d'asma o esacerbazione asmatica sono state elaborate in diversi documenti dando rilievo talvolta alla funzione respiratoria, misurata con FEV1 e/o PEF, all'impiego di terapia aggiuntiva, al ricorso urgente al ricovero ospedaliero o al Pronto Soccorso. Nell'attuale documento si privilegia la valutazione clinica, in cui sono fattori cardine la durata dei sintomi (almeno 2 giorni) e l'impiego di corticosteroidi per via generale o il ricorso all'ospedalizzazione. Da notare che alcuni documenti suggeriscono che, per indicare una riacutizzazione moderato-grave, ci deve essere un minimo di 3 giorni di uso di corticosteroidi per via generale⁷.

10.2 FATTORI IN GRADO DI INDURRE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE

I fattori capaci di indurre riacutizzazioni sono molteplici (Diapositiva 95), e tra questi le infezioni respiratorie di origine virale e l'esposizione ad allergeni rappresentano le cause più frequenti⁸. Negli ultimi anni è stata riconosciuta una maggiore importanza alle infezioni respiratorie nell'indurre le riacutizzazioni⁹. I virus, e tra questi soprattutto i Rhinovirus, sono associati alle riacutizzazioni asmatiche in frequenza che varia dal 40 al 90%. I batteri, soprattutto Mycoplasma e Chlamydia pneumoniae, sono spesso presenti nell'asma cronico, ma possono anche scatenare riacutizzazioni. Alcuni dati suggeriscono che batteri comuni possono essere coinvolti nell'indurre riacutizzazioni. Per quanto riguarda l'allergia, questa è un importantissimo fattore causale di malattia, ma interviene raramente in maniera diretta nelle riacutizzazioni, potrebbe essere più facilmente fattore di rischio per infezioni soprattutto virali¹⁰.

Altri fattori coinvolti come cause di riacutizzazioni di asma sono: scarsa aderenza alla terapia soprattutto con ICS¹¹, fattori di inquinamento ambientale, fattori legati al lavoro, cause iatrogene (ad es. ipersensibilità ad ASA)¹².

10.3 TERAPIA DELLE RIACUTIZZAZIONI

Innanzitutto è necessario definire il livello di gravità di ogni riacutizzazione, in quanto la strategia di intervento sarà diversa (Diapositiva 96). Le riacutizzazioni a rischio di morte vanno tempestivamente diagnosticate e trattate.

La gestione ha come obiettivo principale quello di indicare quali pazienti hanno necessità di ricovero e tra questi quali hanno bisogno di supporto rianimatorio. Esistono diverse indicazioni elaborate da tutte le principali linee-guida che concordano con la valutazione dei segni vitali come elementi più utili per valutare come gestire la riacutizzazione¹³⁻¹⁵.

10.3.1. Le riacutizzazioni lievi o moderate

Nella definizione clinica su ricordata è già compreso anche il trattamento: le forme moderate sono definite dall'aggiunta di CS per via generale, le forme lievi dall'uso (per almeno 2 giorni) di SABA o di inalatori all'occorrenza piuttosto che da incremento delle dosi dei farmaci di controllo dell'asma già in uso⁷ (Diapositiva 96). È da ricordare che utilizzare la definizione di tipo clinico proposta o definizioni più circostanziate nelle forme lievi (ad esempio con misura della funzione o di altri parametri) non modifica la probabilità di progressione verso le forme più gravi.

10.3.2 Le riacutizzazioni gravi

Nella gestione delle riacutizzazioni gravi trattate in Pronto Soccorso o in corso di ricovero ospedaliero assumono importanza fattori di valutazione come la funzione respiratoria, il livello di terapia, la risposta alla terapia^{16,17}. Pertanto gli algoritmi devono tenere in considerazione (Diapositiva 96):

1. i segni clinici respiratori e generali
 - a. rapida anamnesi
 - b. segni respiratori: frequenza respiratoria, segni di bronco-ostruzione, livello basale di terapia anti-asmatica
 - c. segni generali: segni emodinamici (FC, PA), febbre, malessere generale, eloquio, eventuale disorientamento/confusione mentale
2. la funzione respiratoria
 - a. Curva flusso-volume, in alternativa valutazione del PEF
 - b. Pulsiossimetria ed Emogasanalisi arteriosa
3. la risposta alla terapia
 - a. risposta clinica e funzionale: nel giro di 1 ora, se c'è miglioramento o meno (in base alla clinica, ai valori del PEF/FEV1, della pulsiossimetria, e dell'EGA)

- b. risposta nel tempo (se migliorato in breve tempo): diario PEF/Sintomi, in alternativa valutazione clinica

Sulla base di questi fattori la gestione della riacutizzazione si compone in sintesi di 3 tempi, ogni volta con albero decisionale (Diapositive 97 e 98):

1. valutazione della gravità della riacutizzazione (gestione senza o con ricovero, invio a ricovero in UTIR o UTI o in reparti normali)
2. carico di terapia e osservazione della risposta: impiego di cortisonici per via generale, broncodilatatori inalatori, cortisonici inalatori ad alta dose (in relazione anche alla terapia già normalmente in atto), eventuale ossigeno, eventuali broncodilatatori per via generale (salbutamolo, solfato di magnesio); valutazione della risposta in breve tempo (entro 1 ora) ed ulteriore decisione (invio a ricovero o no)
3. in base alla risposta terapeutica a breve termine, considerazione sulla necessità di invio in terapia subintensiva o intensiva, e della necessità di intubazione (l'uso della ventilazione meccanica non invasiva è discutibile per il rischio di rapido peggioramento delle condizioni cliniche)
4. se stabilizzato o migliorato, gestione domiciliare / ambulatoriale a breve tempo

Una riacutizzazione grave è indice di scarso controllo dell'asma, e richiede pertanto che, una volta risolta, il paziente venga valutato in ambito specialistico con indagini appropriate, allo scopo di valutare possibili fattori responsabili dello scarso controllo (mancanza di aderenza al trattamento, modalità di uso degli inalatori, persistente esposizione a fattori scatenanti, presenza di comorbidità o di fattori aggravanti la malattia). Numerose esperienze hanno dimostrato che la presa in carico di pazienti afferenti al Pronto Soccorso per crisi asmatica grave e il loro inserimento in un piano di educazione e di sorveglianza si associa ad una drastica riduzione della frequenza di riacutizzazioni¹⁶.

10.4 PREVENZIONE DELLE RIACUTIZZAZIONI DI ASMA

Gli studi si sono concentrati sulla prevenzione delle forme gravi di riacutizzazione, ma in parte sono applicabili anche alle forme meno gravi. Si può sintetizzare come segue:

- nelle forme con ricovero, alla dimissione prevedere un monitoraggio in tempi adeguati presso ambulatorio specialistico pneumologico, di solito si raccomanda entro 1 mese
- individuare i fattori di rischio riconoscibili: esposizione a fumo attivo o passivo o di III intenzione, esposizione a fattori causali sul luogo di lavoro, esposizione a fattori connessi all'inquinamento (inquinamento veicolare o altro), esposizione massiva ad allergeni, altri fattori (ipersensibilità a farmaci, patologia nasale, ecc)
- laddove possibile ridurre la esposizione a fattori causali o concausali
- verificare l'adeguatezza della terapia, in rapporto al riconoscimento di fenotipo di asma
- valutare la opportunità di consigliare la terapia SMART
- verificare la aderenza alla terapia
- indicare un piano scritto di trattamento regolare e di adeguamento in caso di crisi asmatica

Bibliografia

1. Lane, S., Molina, J. & Plusa, T. (2006). An international observational prospective study to determine the cost of asthma exacerbations (COAX). *Respiratory Medicine*, 100:434–450
2. Jorgensen, I.M., Jensen, V.B., Bulow, S., Dahm, T.L., Prahl, P. & Juel, K. (2003). Asthma mortality in the Danish child population: risk factors and causes of asthma death. *Pediatric Pulmonology*, 36:142–147
3. Miller, M.K., Lee, J.H., Miller, D.P., Wenzel, S.E., for the TENOR Study Group.(2007). Recent asthma exacerbations: A key predictor of future exacerbations. *Respiratory Medicine*, 101:481–489
4. Frey, U., Brodbeck, T., Majumdar, A. Taylor, D.R, Town, G.I, Silverman, M. et al. (2005). Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature*, 438: 667-670
5. Bai, T.R., Vonk, J.M., Postma, D.S. & Boezen, H.M. (2007). Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *European Respiratory Journal*, 30: 452–456
6. Pauwels, R.A., Lofdahl, C-G., Postma, D.S., Tattersfield, A.E., O'Byrne, P., Barnes, P.J. et al. (1997) Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *New England Journal of Medicine*, 337:1405–1411
7. ATS/ERS Task Force on Asthma Control and Exacerbations, An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. 2009Asthma Control and Exacerbations. Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180:59–99.
8. Cairns, C.B. (2006). Acute asthma exacerbations: phenotypes and management. *Clinics in Chest Medicine*, 27:99–108
9. Papadopoulos, N.G., Christodoulou, I., Rohde, G., Agache, I., Almqvist, C., Bruno, A. et al., (2011). Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations. A GA2LEN-DARE systematic review. *Allergy*; 66: 458–468
10. Custovic, A., Simpson, A., Bardin, P.G. & Le Souëf, P. (2010). Allergy is an important factor in asthma exacerbation: A Pro/Con Debate. *Respirology*, 15:1021–1027
11. Williams, L.K., Peterson, E.L., Wells, K., Ahmedani, B.K., Kumar, R., Burchard, E.G. et al. (2011). Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128:1185-91.
12. Singh, A.M. & Busse, W.W. (2006). Asthma exacerbations 2: Aetiology. *Thorax*, 61;809-816.
13. National Heart Lung and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP), Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2007. Available on <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>
14. Lemiere, C., Bai, T., Balter, M., Bayliff, C., Becker, A., Boulet, L.P., et al. (2004). Adult Asthma Consensus Guidelines Update 2003. *Canadian Respiratory Journal*, 11:9A–18A
15. Global Initiative for Asthma (GINA), Global strategy for asthma management and prevention. Update 2016. Available on www.ginasthma.org
16. Griffiths, C., Foster, G., Barnes, N., Eldridge, S., Tate, H., Begum, S., et al. (2004). Specialist nurse intervention to reduce unscheduled asthma care in a deprived multiethnic area: the east London randomised controlled trial for high risk asthma (ELECTRA). *BMJ*, 328: 144.
17. FitzGerald, J.M., Becker, A., Sears, M.R., Mink, S., Chung, K. & Lee, J. (2004). Canadian Asthma Exacerbation Study Group. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax*, 59:550–556

11. EDUCAZIONE DEL PAZIENTE E SOMMINISTRAZIONE DELLE CURE

Fulvio Braido* e Sandra Frateiaci**

*Dipartimento di Medicina Interna e specialità mediche (DIMI), Università degli Studi di Genova

** Federasma, Prato.

Nonostante sia stato ampiamente dimostrato che l'uso regolare dei farmaci determini una prolungata remissione dell'asma, ne migliori i meccanismi fisiopatologici di base e prevenga le riacutizzazioni, la compliance al trattamento tra i pazienti asmatici è limitata. Le cause di una scarsa aderenza al trattamento derivano da fattori svariati, mentre le conseguenze dello scarso controllo dell'asma, complessivamente ben documentate, affliggono aspetti diversi della malattia (i suoi costi, diretti ed indiretti, il suo "peso" in termini di morbidità) e hanno un impatto notevole sulla qualità di vita.

In quest'ottica l'educazione del paziente è una priorità per il medico non inferiore a quella della prescrizione del trattamento. Essa si deve basare su di un rapporto di fiducia e collaborazione ("partnership") tra paziente e operatore sanitario. Il messaggio deve mirare alla sua responsabilizzazione progressiva nei confronti della malattia e del trattamento, con l'obiettivo dell' "autogestione guidata" (Diapositiva 100).

L'efficacia degli interventi di educazione è stata documentata da lavori in cui gli interventi erano in grado di ridurre la morbidità dell'asma sia nei bambini sia negli adulti e dove il livello di conoscenza della malattia correlava con il controllo^{1,2}. Le informazioni più importanti da trasmettere in un programma di educazione sono quelle inerenti la natura della malattia (perché si sviluppa, fattori predisponenti o scatenanti..), la possibilità di poterne prevenire l'evoluzione o l'insorgenza ed i fattori che ne determinano l'aggravamento. Un elemento ulteriore può essere infine la difficoltà a sottrarsi ai fattori di rischio ambientali (lavoro, scuola, domicilio..) e comportamentali (tabagismo e altre dipendenze). E' inoltre importante per il paziente essere informato sulle possibilità di trattamento, sulle caratteristiche dei farmaci prescritti e dei loro eventuali effetti collaterali³, sulle corrette modalità di utilizzo degli inalatori e ricevere informazioni relative alla prognosi ed il possibile decorso della malattia.

Non ci sono evidenze di maggiore efficacia di specifici interventi educativi (individuali, di gruppo, mediante strumenti cartacei, video, informatici, pratici..). Nel paziente con asma, le modalità di intervento possono essere quindi molte ed è necessario adattarle ogni volta al contesto in cui si opera⁴, e' tuttavia indispensabile che l'intervento fornisca informazioni generali utili per tutti i pazienti, ma che risponda anche a delle esigenze più mirate e che sia quindi personalizzato.

Sono fondamentali le informazioni relative a come affrontare eventi particolari (come gli interventi chirurgici, la gravidanza, i cambiamenti caratteristici della menopausa..), gestire le comorbidità, ridurre i fattori di rischio individuali (obesità, tabagismo..) e quelli ambientali (inquinanti, irritanti, allergeni, condizioni climatiche)^{5,6}.

E' molto sentito dal paziente il bisogno di essere informato sulle modalità corrette per riconoscere la perdita di controllo della malattia (anche mediante l'uso del PEF e del diario giornaliero), la necessità di eseguire visite mediche programmate e su come fare fronte al peggioramento dei sintomi, ad esempio gestire un attacco di asma^{7,8}, richiedere l'intervento medico e come usare un piano scritto di gestione dell'asma⁹.

Insieme a queste ultime è importante infine fornire informazioni relative all'opportunità di svolgere attività fisica, (indicata comunque, secondo modalità corrette, in tutti i pazienti), riabilitativa e sportiva^{10,11} e sulla necessità di un supporto psicologico del paziente, aspetto che dovrebbe essere incoraggiato.

Chi si occupa di educazione del paziente dovrebbe tener presenti i fattori di rischio per la non-aderenza al trattamento e cercare di verificarne la presenza, uno per uno, per risolverli; è infatti dimostrato che eventuali incomprensioni nella comunicazione medico paziente¹² sono fra i motivi più gravi di scarsa aderenza al trattamento (Diapositiva 101). I fattori di rischio più importanti per la scarsa aderenza sono la mancanza di informazioni e di dimostrazioni pratiche adeguate, soprattutto

nell'utilizzo del dispositivo di inalazione, la proposta di un regime terapeutico eccessivamente complicato, la comparsa di effetti collaterali dopo l'assunzione della terapia e poi una serie di elementi psicologici e culturali fra i quali la diffidenza o paura dei farmaci, che si manifesta principalmente per la classe degli antiinfiammatori steroidei e, durante la gravidanza, il rifiuto della malattia o dell'approccio medico "tradizionale"¹³⁻¹⁵.

Alcuni casi particolari nell'educazione del paziente asmatico meritano una trattazione a sé stante: uno di questi è la gestione dell'asma in gravidanza, un periodo particolarmente a rischio per la sospensione della terapia. In questo caso i messaggi fondamentali da trasmettere riguardano l'assiduità nell'assunzione del trattamento e l'esposizione al fumo da sigaretta: le evidenze scientifiche confermano che è più rischioso per la madre e per il nascituro interrompere la terapia rispetto che mantenere l'assunzione della dose minima efficace di farmaci, concetto che vale anche per il trattamento con ITS, se fino a quel momento non ha comportato reazioni avverse¹⁵. Per il fumo, è fondamentale ricordare invece che, se l'esposizione al tabacco determina in tutti i soggetti asmatici un peggioramento della gravità della malattia e una minore risposta alla terapia farmacologica, in gravidanza è correlato anche all'esposizione del nascituro a un rischio maggiore di insorgenza di wheezing, allergia ed asma. Esiste una ricca letteratura riguardo ai rischi connessi all'obesità: un BMI elevato, infatti, è stato dimostrato, si associa a maggiore gravità dell'asma e a un rischio più elevato di riacutizzazioni gravi. Quindi, abitudine al fumo ed obesità dovrebbero essere argomenti di educazione sanitaria in ogni paziente asmatico.

La scelta dell'inalatore è un momento cruciale che può determinare la reale compliance al trattamento ed il successo della terapia (Diapositiva 102). Non ci sono indicazioni univoche per la scelta del dispositivo, ma è comunque necessario prendere in considerazione una serie di elementi¹⁶. In pazienti ospedalizzati o in pronto soccorso, ad esempio, le modalità di assunzione del farmaco di emergenza (β 2-agonisti a breve durata d'azione) per eccellenza sono tramite nebulizzatori e inalatori pressurizzati (MDIs) con distanziatore, e le due modalità di somministrazione si sono dimostrate equivalenti¹⁷, mentre invece sono da evitare gli inalatori di polvere secca (DPIs), gli MDIs senza distanziatori e MDIs attivati dal respiro. Negli asmatici in fase stabile invece l'uso di MDIs (con o senza distanziatore) è equivalente in termini di efficacia a quello dei DPI sia per i β 2-agonisti a breve durata d'azione sia per i CSI. In generale gli elementi da considerare nella scelta del device riguardano il quadro clinico e le caratteristiche del paziente, le sue capacità ed esperienze nell'uso del device, la disponibilità di tempo da parte dell'educatore per istruirlo e monitorarne l'uso ed infine la disponibilità di una particolare combinazione farmaco/device ed il costo del trattamento.

Bibliografia

1. Cote, J., Cartier, A., Robichaud, P., Boutin, H., Malo, J.L., Rouleau, M. et al. (1997). Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155(5):1509-14
2. Lahdensuo, A., Haahtela, T., Herrala, J. Kava, T., Kiviranta, K., Kuusisto, P. et al. (1996). Randomised comparison of guided self-management and traditional treatment of asthma over one year. *BMJ*, 312(7033):748-52
3. Fishwick, D., D'Souza, W. & Beasley, R. (1997). The asthma self-management plan system of care: what does it mean, how is it done, does it work, what models are available, what do patients want and who needs it? *Patient Education and Counseling*, 32(1 Suppl):S21-33
4. Patel, M.R., Valerio, M.A., Janevic, M.R., Gong, Z. M., Sanders, G., Thomas, L.J. et al. (2013). Long-term effects of negotiated treatment plans on self-management behaviors and satisfaction with care among women with asthma. *Journal of Asthma*, 50(1):82-9
5. Platts-Mills, T.A. (2003). Allergen avoidance in the treatment of asthma and rhinitis. *New England Journal of Medicine*, 349(3):207-8

6. Morgan, W.J., Crain, E.F., Gruchalla, R.S., Gruchalla, R.S., O'Connor, G.T., Kattan, M. et al. (2004). Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *New England Journal of Medicine*, 351(11):1068-80
7. Reddel, H.K. & Barnes, D.J. (2006). Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *European Respiratory Journal*, 28(1):182-99
8. Harrison, T.W., Osborne, J., Newton, S. & Tattersfield, A.E. (2004). Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet*, 363(9405):271-5
9. Patel, M.R., Valerio, M.A., Sanders, G. Thomas, L.J. & Clark, N.M. (2012). Asthma action plans and patient satisfaction among women with asthma. *Chest*, 142(5): 1143--1149
10. Tantisira, K.G., Litonjua, A.A., Weiss, S.T. & Fuhlbrigge, A.L.; Childhood Asthma Management Program Research Group. (2003). Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax*, 58(12):1036-41
11. Mancuso, C.A., Choi, T.N., Westermann, H., Wenderoth, S., Wells, M.T. & Charlson, M.E. (2013). Improvement in asthma quality of life in patients enrolled in a prospective study to increase lifestyle physical activity. *Journal of Asthma*, 50(1):103-7.
12. Canonica, G.W., Baena-Cagnani, C.E., Blaiss, M.S., Dahl, R., Kaliner, M.A- & Valovirta, E.J.; GAPP Survey Working Group (2007). Unmet needs in asthma: Global Asthma Physician and Patient (GAPP) Survey: global adult findings. *Allergy*; 62(6):668-74
13. Melani, A.S., Bonavia, M., Cilenti, V., Cinti, C., Lodi, M., Martucci, P. et al.; Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (2011). Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respiratory Medicine*, . 105(6):930-8.
14. Partridge, M.R., Van Der Molen, T., Myrseth, S.E. & Busse, W.W. (2006). Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulmonary Medicine*, ;6:13
15. Murphy, V.E., Clifton, V.L. & Gibson, P.G. (2006). Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax*, 61(2):169-76
16. Dolovich, M.B., Ahrens, R.C., Hess, D.R., Anderson, P., Dhand, R., Rau, J.L. et al.; American College of Chest Physicians; American College of Asthma, Allergy, and Immunology. (2005). Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines. *Chest*, 127(1):335-71
17. Turner, M.O., Patel, A., Ginsburg, S. & Fitzgerald, J.M. (1997). Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* , 157(15):1736-44

12. ASMA IN PEDIATRIA

A cura di Francesca Santamaria*, Giorgio Piacentini**, Eugenio Baraldi***, Carlo Capristo **** e Renato Cutrera*****

* Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università Federico II, Napoli.

** Clinica Pediatrica, Università di Verona

*** Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

**** Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli

***** Dipartimento Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS - Roma

12.1 FENOTIPI EPIDEMIOLOGICI E PREVALENZA DEL RESPIRO SIBILANTE (WHEEZING) IN ETÀ PEDIATRICA

Numerosi studi epidemiologici hanno suggerito che in età pediatrica esistono diversi fenotipi di respiro sibilante ed asma, tra cui il fenotipo del wheezing precoce transitorio (con sintomi fino e non oltre 3 anni di vita), quello del wheezing non atopico (tipico del bambino in età prescolare e primi anni di vita scolare), e quello del wheezing/asma IgE-associati ¹.

12.1.1. Wheezing in età prescolare: fenotipi clinici

Una Task Force della European Respiratory Society ha proposto in base alle caratteristiche temporali degli episodi due diversi fenotipi: il “wheezing virale episodico” e il “wheezing da fattori multipli (multi-trigger)” ² (Diapositiva 104). Con il termine wheezing virale episodico vengono identificati episodi che si verificano soprattutto in autunno-inverno, generalmente preceduti da un’infezione virale delle prime vie aeree e intervallati da periodi di benessere. Il wheezing multi-trigger, invece, si caratterizza per essere indotto da vari stimoli, tra cui esposizione al fumo di tabacco, allergeni, freddo, pianto/riso, attività fisica. Anche in questa condizione un importante fattore scatenante è rappresentato dalle infezioni virali, ma, a differenza della forma virale episodica, il bambino può presentare sintomi anche al di fuori degli episodi acuti. La risposta broncostruttiva agli stimoli è tanto più probabile quanto più la malattia non è controllata.

In una revisione aggiornata del documento della Task Force sono stati sottolineati i limiti della distinzione temporale del wheezing³ sia perché molti bambini risultano difficilmente inquadrabili in uno dei due fenotipi sia perché è possibile che il wheezing virale nel tempo diventi multi-trigger. Per quanto in molti casi i sintomi si riducono fino a scomparire in età scolare ⁴, la prognosi dei due fenotipi è diversa: mentre il wheezing multi-trigger più frequentemente evolve in asma, la forma virale episodica, in genere, declina nel tempo, sebbene sia descritta la progressione di alcuni casi severi verso l’asma nelle età successive ⁵.

12.2 FATTORI DI RISCHIO IN BAMBINI DI ETÀ PRESCOLARE PER LO SVILUPPO DI ASMA

Molte ipotesi sono state proposte per spiegare il possibile switch fenotipico. Alcuni studi chiamano in causa l’atopia quale fattore favorente il passaggio dal wheezing virale episodico al wheezing multi-trigger. Per una più facile identificazione dei fattori di rischio per lo sviluppo di asma è stato proposto un indice predittivo, sulla base dei dati ottenuti dal follow-up di una ampia coorte di bambini americani in età prescolare ⁶.

≥ 4 episodi di wheezing nell’ultimo anno, più

- 1 criterio maggiore
 - un genitore con asma diagnosticato da un medico
 - dermatite atopica
 - sensibilizzazione ad aeroallergeni

- oppure 2 criteri minori
 - sensibilizzazione ad alimenti
 - wheezing al di fuori di episodi infettivi
 - eosinofilia periferica (>4%)

Sebbene la sensibilizzazione allergica sia uno dei fattori di rischio per asma, finora nessun intervento si è dimostrato in grado di prevenirne lo sviluppo o modificarne la storia naturale a distanza.

L'abilità di predire la persistenza di wheezing in età scolare è stata ampiamente valutata in letteratura con il duplice intento di indirizzare gli sforzi terapeutici a bambini con maggiori necessità e di rassicurare i genitori di bambini con forme più lievi. Un sistema ideale non esiste, ma recentemente è stato descritto un metodo semplice, non invasivo e a basso costo che prevede la valutazione di 10 elementi predittivi, proponibili anche a livello ambulatoriale ⁴. Sfortunatamente, questa iniziativa è complicata dall'evidenza scientifica secondo cui la scomparsa dei sintomi non necessariamente correla con l'assenza di sequele respiratorie ⁷.

12.3 LA DIAGNOSI DI ASMA NEL BAMBINO IN ETÀ PRESCOLARE

L'assenza di test diagnostici certi in questa fascia di età, fa sì che la diagnosi di asma nei bambini piccoli sia largamente basata sulle caratteristiche dei sintomi e sulla loro frequenza, in presenza di storia familiare ed obiettività fisica positive (Tabella 12.1) (Diapositiva 105).

Tabella 12.1. Caratteristiche suggestive della diagnosi di asma in bambini di età ≤ 5 anni

Tosse	Ricorrente/persistente, non produttiva, può essere associata a wheezing/dispnea o peggiorare di notte. Scatenata da sforzo, pianto, riso, fumo passivo, in assenza di apparente infezione respiratoria
Wheezing	Ricorrente, può comparire di notte o essere scatenato da raffreddore virale, sforzo, pianto, riso, fumo passivo, o inquinanti ambientali (indoor, outdoor)
Dispnea o fiato corto	Compare in associazione con raffreddore virale, sforzo, pianto, riso
Attività fisica limitata	Il bambino non corre, gioca o ride con la stessa intensità dei coetanei. Si stanca a camminare (chiede di essere preso in braccio)

**Storia familiare
remota o recente**

Altre malattie allergiche (dermatite, rinite).
Asma nei parenti di 1^a grado (genitori, fratelli)

**Risposta a trial con
steroidi inalatori a
bassa dose e
broncodilatatore
all'occorrenza**

Miglioramento clinico durante 2-3 mesi di trattamento
con farmaci di fondo, e peggioramento alla sospensione

In caso di incertezza diagnostica, la presenza di uno qualsiasi dei seguenti quadri clinici può far sospettare una diagnosi alternativa all'asma, da confermare con ulteriori indagini:

- inizio dei sintomi in età neonatale o in epoca precoce (soprattutto se associato a crescita insoddisfacente)
- vomito associato a sintomi respiratori
- crescita insoddisfacente
- wheezing continuo
- risposta insoddisfacente ai farmaci antiasmatici
- sintomi non associati a stimoli tipici (quali raffreddore virale)
- segni focali polmonari o cardiovascolari, o ippocratismo digitale
- ipossiemia al di fuori di malattia virale

12.4 DIAGNOSI DIFFERENZIALE NEI BAMBINI CON WHEEZING RICORRENTE NEI PRIMI ANNI DI VITA

Nel wheezing ricorrente dei primi anni di vita, oltre a differenziare l'asma dal respiro sibilante transitorio di natura virale, è necessario considerare come cause alternative le infezioni respiratorie (TBC); malattie ereditarie (fibrosi cistica, discinesia ciliare primitiva, immunodeficienze) o congenite (ad es. cardiache e/o delle vie aeree), la displasia broncopolmonare, masse mediastiniche (ad es. tumori, linfadenopatie) ed alcuni problemi che possono causare ostruzione (aspirazione di corpi estranei)⁸ ([Diapositive 106 e 107](#)).

12.5 IL RIMODELLAMENTO DELLE VIE AEREE IN ETÀ PEDIATRICA

Numerosi studi hanno dimostrato che il rimodellamento delle vie aeree è presente nei bambini asmatici già dall'età di 3-4 anni, ma non è stato evidenziato in bambini di età inferiore a 2 anni con broncoostruzione reversibile⁹.

12.6 DIAGNOSI DI ASMA NEL BAMBINO: LE PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

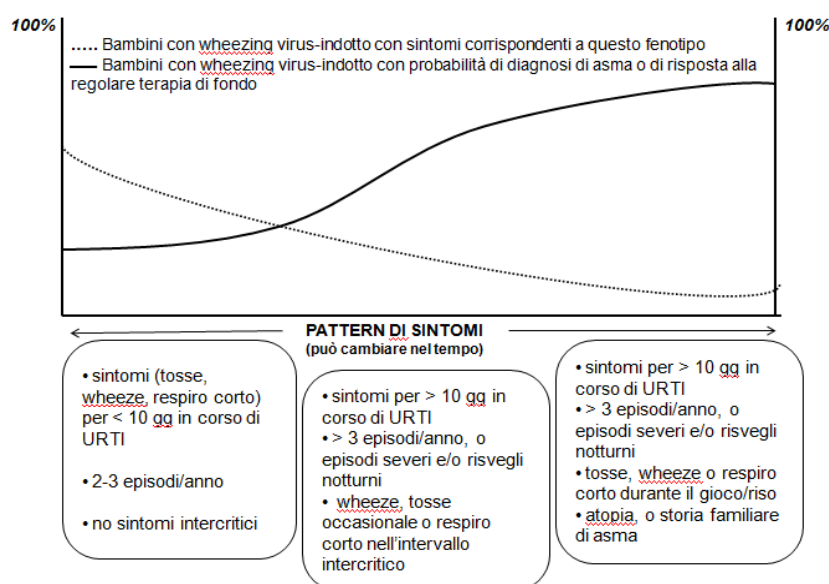
Le prove di funzionalità respiratoria utili per la diagnosi di asma includono:

- spirometria (possibile anche in bambini di 3-5 anni); in alternativa RINT per i bambini non collaboranti;
- test di reversibilità bronchiale (incremento $FEV_1 \geq 12\%$ rispetto al valore basale); è da effettuare sempre, anche in soggetti con FEV_1 nella norma;
- test da sforzo; è più specifico, ma meno sensibile rispetto al test con metacolina, ed è facilmente applicabile in età pediatrica.

12.7 TERAPIA DEL WHEEZING IN ETÀ PRESCOLARE

Obiettivo della terapia del wheezing deve essere non solo la risoluzione dei sintomi durante l'attacco acuto, ma anche il controllo dei sintomi intercritici e la prevenzione delle ricadute ¹⁰. La terapia della riacutizzazione, indipendentemente dal fenotipo, si fonda principalmente sull'utilizzo di beta2 agonisti a breve durata d'azione per via inalatoria. Al di là del trattamento dell'episodio acuto vi è indicazione a intraprendere una terapia di fondo nei bambini con sintomi respiratori non controllati tra gli episodi, nei bambini con episodi ricorrenti scatenati dalle infezioni con frequenza superiore a 1 ogni 6 settimane e nei bambini che hanno avuto episodi gravi con accesso in PS e/o ricovero ². Per la terapia di mantenimento, frequenza e severità dei sintomi sono i principali determinanti nella decisione di trattare o non trattare ^{3,11}. Nel wheezing virale episodico si suggerisce l'uso quotidiano di steroidi inalatori (CSI) o montelukast se gli episodi sono frequenti o severi, o se si sospetta che i sintomi nel periodo intercritico non siano stati adeguatamente valutati dai genitori ³. Nei bambini con episodi molto frequenti, può essere considerata l'associazione di montelukast e CSI. Nel wheezing multi-trigger è suggerito l'uso di CSI alla dose massima di 400 mcg/die di beclometasone equivalente per 3 mesi ². In caso di sintomi persistenti nonostante la terapia con CSI, può essere considerata l'associazione con montelukast. Un trial terapeutico va sempre effettuato ³. In caso di inefficacia, il trattamento va sospeso e il caso rivalutato criticamente, tenendo presente che la probabilità di asma o di risposta alla terapia varia in relazione al pattern dei sintomi (Tabella 12.2) (Diapositiva 104)

Tabella 12.2. Probabilità di asma o di risposta alla terapia antiasmatica nel wheeze prescolare



Una nuova strategia, alternativa alla terapia di mantenimento, è la terapia intermittente con CSI ad alto dosaggio oppure con montelukast associati al salbutamolo per aerosol¹²⁻¹⁴, da avviare ai primi segni di infezione respiratoria e da proseguire per 7-10 giorni.

In considerazione della variabilità clinica nel tempo, la gestione deve essere basata sul controllo dei sintomi nelle 4 settimane precedenti (Tabella 12.3) (Diapositiva 108).

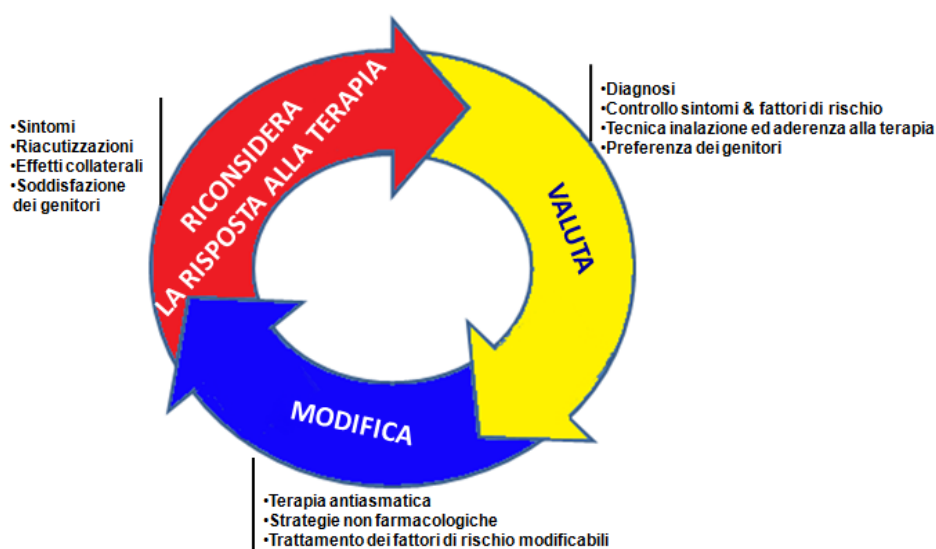
Tabella 12.3. Valutazione del controllo dell'asma in bambini in età prescolare

Livello di controllo dei sintomi			
Nelle ultime 4 settimane il bambino ha avuto	Ben controllato	Parzialmente controllato	Non controllato
Sintomi di giorno della durata > pochi minuti più di una volta/settimana?	Nessuno di questi	1-2 di questi	3-4 di questi
Attività limitata per l'asma? (gioca/corre meno dei coetanei/si stanca facilmente)			
Necessità di farmaci all'occorrenza più di una volta/settimana?			
Risvegli o tosse di notte per asma?			

Oltre al livello di controllo attuale, devono essere valutati, ed appropriatamente corretti se possibile, i fattori di rischio per l'insorgenza di future riacutizzazioni, sviluppo di ostruzione bronchiale non più completamente reversibile, e la comparsa di eventi avversi legati all'uso dei farmaci (Diapositive 109).

La gestione dell'asma in età prescolare può richiedere continuamente rivalutazione della diagnosi e della risposta al trattamento, ed eventuali modifiche terapeutiche (Tabella 12.4) (Diapositiva 110).

Tabella 12.4. Gestione basata sul controllo del wheezing in età prescolare



12.8 TRATTAMENTO DELL'ASMA NEL BAMBINO IN BASE AL LIVELLO DI CONTROLLO

Per i pazienti con una diagnosi di asma l'obiettivo del trattamento è raggiungere e mantenere il controllo della malattia. Il monitoraggio della malattia è essenziale per mantenerne il controllo, usando il minimo livello di trattamento possibile, al fine di limitare i costi del trattamento ed aumentarne la sicurezza. Ogni riacutizzazione dovrebbe comportare la verifica del trattamento in atto per confermare che sia adeguato.

Le raccomandazioni per i diversi step di terapia sono riportate nelle Diapositive 111-117.

Si raccomanda:

- step-up farmacologico, previa valutazione dell'uso del "device", compliance, comorbidità e controllo ambientale, se non si raggiunge il controllo dopo 1–3 mesi di terapia
- step-down farmacologico, una volta acquisito il controllo per almeno 3 mesi¹⁵.

I dosaggi comparativi devono essere valutati anche in considerazione dei diversi sistemi di erogazione disponibili per ciascun composto (spray predosato, inalatore per polveri, nebulizzatore) e delle caratteristiche fisiche del composto e del propellente utilizzato negli spray predosati (Diapositiva 117).

Per bambini di qualunque età, se l'asma non è controllato con il solo trattamento al bisogno con i beta2-agonisti a breve durata di azione, è indicata la terapia con una dose bassa di CSI o, in alternativa, l'antileucotrieno.

Se al termine di un periodo di almeno 3 mesi il trattamento non permette il controllo dei sintomi (in presenza di un corretto uso del device e di un'adeguata aderenza alla terapia), si consiglia di raddoppiare la dose di CSI oppure di aggiungere un antileucotrieno, oppure di utilizzare CSI a dose bassa in associazione con un beta2-agonista a lunga durata di azione (LABA: salmeterolo dopo i 4 anni; formoterolo dopo i 6 anni); solo nei bambini di età superiore a 5 anni può essere considerata l'aggiunta della teofillina ritardo ai CSI. Se ancora non si ottiene il controllo dei sintomi, si raccomanda di utilizzare un LABA o, in bambini di età superiori a 5 anni, la teofillina ritardo in aggiunta alla dose doppia di CSI. In caso di persistente controllo non ottimale, per età inferiore a 5 anni è consigliabile riferire il paziente ad un centro specialistico, mentre nel bambino di età superiore a 5 anni si raccomanda di aggiungere uno steroide orale e/o anticorpi anti-IgE^{16, 17}. A qualsiasi età è fondamentale ridurre gradualmente la terapia se il controllo è mantenuto per almeno tre mesi (step-down farmacologico), con l'obiettivo di somministrare la quantità minima di farmaco necessario per mantenere la malattia sotto controllo.

Step-down nell'asma lieve persistente

In bambini con asma lieve persistente controllato e candidati alla interruzione del trattamento continuativo, l'uso di CSI + salbutamolo al bisogno può costituire un'efficace opzione step-down nel prevenire la ricorrenza delle riacutizzazioni, in alternativa all'uso del salbutamolo al bisogno^{12, 18}.

Scelta del dispositivo per inalazione nel bambino

A tutte le età la modalità da preferire è lo spray con erogatore predosato (o MDI), da inalare tramite camera di espansione e maschera facciale (in età prescolare) o boccaglio (nelle età successive). Nel bambino non collaborante l'unica tecnica possibile di inalazione è il respiro a volume corrente (generalmente sono sufficienti 5-10 respiri per ogni inalazione) (Diapositiva 118). L'uso dell'erogatore di polvere può essere considerato in bambini di età superiore a 6 anni che dimostrino buona collaborazione. La terapia con nebulizzatore pneumatico, preferibilmente con boccaglio, è una buona alternativa; gli apparecchi ad ultrasuoni non sono indicati. I dispositivi vanno prescritti solo dopo aver adeguatamente educato bambini e genitori relativamente al loro impiego e manutenzione; la tecnica di inalazione va verificata con regolarità.

Altre strategie per la terapia dell'asma nel bambino

Ci sono recenti evidenze che:

- l'uso della combinazione Formoterolo/Budesonidespray in occasione di riacutizzazioni, in aggiunta al trattamento regolare, comporta significativi benefici in bambini di età superiore a 6 anni con asma di grado moderato¹⁹;
- l'uso intermittente del montelukast ai primi segni di una riacutizzazione asmatica o di una infezione delle vie aeree superiori comporta un risparmio della utilizzazione di risorse sanitarie¹⁴.

Una sintesi della gestione dell'asma nel bambino in età prescolare nell'ambito delle cure primarie è riportata nelle Diapositive 119-121.

Effetti dei CSI sulla crescita in altezza del bambino

In età prepubere l'uso continuativo di CSI riduce la velocità di crescita in altezza durante i primi 1-2 anni di terapia²⁰. Il decremento, sebbene non progressivo né cumulativo, persiste fino all'età adulta²¹. In età pediatrica si raccomanda, pertanto, di usare la più bassa dose di CSI efficace per il controllo dei sintomi, allo scopo di ridurre gli effetti sull'altezza finale da adulti.

Trattamento delle riacutizzazioni asmatiche

Lo schema di valutazione e trattamento delle riacutizzazioni asmatiche nel bambino con età inferiore a 5 anni è riportato nelle Diapositive 122-125,

Bibliografia

1. Martinez, F.D. (2002). Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*, 109(2 Suppl):362-7.
2. Brand, P.L., Baraldi, E., Bisgaard, H., Boner, A.L., Castro-Rodriguez, J.A., Custovic, A. & et al. (2008). Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *European Respiratory Journal*, 32: 1096-110.
3. Brand, P.L., Caudri, D., Eber, E., Gaillard, E.A., Garcia-Marcos, L., Hedlin, G.. et al. (2008). Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since. *European Respiratory Journal*, 43: 1-6.

4. Pescatore, A.M., Dogaru, C.M., Duembgen, L., Silverman, M., Gaillard, E.A., Spycher, B.D. et al. (2014). A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *Journal Allergy and Clinical Immunology*, 133: 111-118
5. Kappelle, L. & Brand, P.L. (2012). Severe episodic viral wheeze in preschool children: High risk of asthma at age 5-10 years. *European Journal of Pediatrics*, 171:947-54.
6. Guilbert, T.W., Morgan, W.J., Zeiger, R.S., Bacharier, L.B., Boehmer, S.J., Krawiec, M. et al. (2004). Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *Journal Allergy and Clinical Immunology*, 114:1282-7.
7. Grad, R. & Morgan, W.J. (2012). Long-term outcomes of early-onset wheeze and asthma. *Journal Allergy and Clinical Immunology*, 130:299–307
8. Ducharme, F.M., Tse, S.M. & Chauhan, B. (2014). Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *Lancet*, 383:1593–604.
9. Bush, A., Grigg, J. & Saglani, S. (2014). Managing wheeze in preschool children. *BMJ*, 348:g15.
10. de Benedictis, F.M. & Bush, A. (2014). Happy wheezers, happy parents, and happy doctors? *Lancet Respiratory Medicine*, 2: 600-602.
11. Montella, S., Baraldi, E., Bruzzese, D., Mirra, V., Di Giorgio, A. & Santamaria, F. on behalf of the group of Primary Care Pediatricians. (2013). What Drives Prescribing of Asthma Medication to Preschool Wheezing Children? A Primary Care Study. *Pediatric Pulmonology*, 48: 1160-1170.
12. Papi, A., Nicolini, G., Baraldi, E., Boner, A.L., Cutrera, R., Rossi, G.A. et al.; BEclomethasone and Salbutamol Treatment (BEST) for Children Study Group.(2009). Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. *Allergy*, 64 :1463-71.
13. Zeiger, R.S., Mauger, D., Bacharier, L.B., Guilbert, T.W., Martinez, F.D., Lemanske, R.F. Jr, et al; CARE Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. (2011). Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *New England Journal of Medicine*, 365: 1990-2001.
14. Robertson, C.F., Price, D., Henry, R., Mellis, C., Glasgow, N., Fitzgerald, D. et al. (2007). Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175: 323-9.
15. Papadopoulos, N.G., Arakawa, H., Carlsen, K.H., Custovic, A., Gern, J., Lemanske, R. et al. (2012). International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*, 67 :976-97.
16. Deschildre, A., Marguet, C., Salleron, J., Pin, I., Rittié, J-L., Derelle, J. et al. (2013). Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: A 1-year real life survey. *European Respiratory Journal*, 42: 1224-1233.
17. Chung, K.F., Wenzel, S.E., Brozek, J.L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P.J. et al. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 43: 343-373.
18. Martinez, F.D., Chinchilli, V.M., Morgan, W.J., Boehmer, S.J., Lemanske, R.F. Jr, Mauger, D.T., et al. (2011). Use of beclomethasonedipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 377: 650-7.
19. Bisgaard, H., Le Roux, P., Bjamer, D., Dymek, A., Vermeulen, J.H. & Hultquist, C. (2006). Budesonide/formoterol maintenance plus relievertherapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*, 130:1733–1743.
20. The Childhood Asthma Management Program Research Group. (2000). Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *New England Journal of Medicine*, 1054-63.
21. Kelly HW, CAMP Research Group. (2012). Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *New England Journal of Medicine*, 367: 904-12.

13. ASMA GRAVE

Manuela Latorre*, Federico Dente* e Fabio Ricciardolo**

*Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare ed Area Critica, Università di Pisa;

**Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino

13.1 INQUADRAMENTO GENERALE

L'asma grave è uno degli argomenti di interesse pneumologico/allergologico di più ampio dibattito e interesse. Si tratta infatti di una condizione morbosa non rara, per la quale studi epidemiologici attuali stimano una prevalenza variabile dal 5 al 10 % dei quadri di asma; inoltre, gli alti costi che la malattia richiede per la gestione medica del paziente e per la spesa legata al mancato controllo della malattia rendono l'asma grave un problema sanitario emergente¹. Proprio per questo un numero sempre maggiore di dati riguardanti questa forma morbosa è oggi disponibile grazie alla realizzazione di registri nazionali che rispondono all'esigenza di descrivere la malattia nelle sue diverse manifestazioni cliniche (fenotipi) e meccanismi patogenetici di base (endotipi) al fine di poter indirizzare la scelta terapeutica in modo personalizzato e mirato². In questo senso il trattamento dell'asma grave rappresenta l'espressione più autentica della *personalized therapy* e *precision medicine*.

13.2 DEFINIZIONE

La definizione di asma grave resta tutt'ora uno dei punti più critici. L'alternarsi nel tempo di numerose definizioni proposte da documenti internazionali ha reso difficile ottenere dati di letteratura da popolazioni omogenee che permettessero di descrivere l'asma grave secondo quadri clinici/funzionali/biologici univoci rendendo oggi necessari ulteriori studi per chiarire il perché di scelte terapeutiche indirizzate¹⁻⁶.

La definizione attualmente accettata è quella proposta in un documento congiunto ERS/ATS 2014¹ (Diapositiva 127) secondo cui la gravità dell'asma si giudica sulla base del livello di trattamento che è necessario introdurre per cercare di ottenere il controllo di malattia; in tal senso definiamo grave un'asma che abbia richiesto nel corso dell'anno precedente trattamento con:

- Alte dosi di CSI + un farmaco sintomatico (LABA, anti-leucotrieni o teofillina) oppure
- Corticosteroidi orali per un periodo > 6 mesi/anno

Possiamo quindi definire come affetto da asma grave un paziente che abbia necessitato di tale livello di terapia per evitare di perdere il controllo dell'asma o che persista 'non controllato' nonostante il trattamento.

I principali outcomes che ci permettono di definire il controllo dell'asma sono:

- 1) Controllo attuale dei sintomi, valutato con questionari di auto-somministrazione come l'Asthma Control Test (ACT) e Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) dove un ACT < 20 e un ACQ > 1,5 indicano un cattivo controllo dell'asma;
- 2) Controllo delle riacutizzazioni asmatiche, definendo non controllato un paziente che abbia avuto più di 2 episodi di riasacerbazione dell'asma che abbiano richiesto un trattamento con corticosteroidi orali per più di 3 giorni o un episodio di riacutizzazione grave con ospedalizzazione o ricovero in terapia intensiva,

- 3) Funzione polmonare, definendo una limitazione del flusso aereo come una riduzione del FEV1 al di sotto dell'80% predetto (dopo broncodilatatore).

La definizione attuale supera il tentativo proposto nel documento WHO 2010⁴ di distinguere fra "asma grave difficile da trattare", in cui fattori associati (aderenza al trattamento, comorbidità, scarso accesso a risorse sanitarie) giocano un ruolo essenziale nel mancato conseguimento del controllo di malattia e "l'asma grave resistente al trattamento". La valutazione dei fattori associati rientra come elemento imprescindibile dell'iter diagnostico dell'asma grave, diagnosi che richiede la valutazione e correzione di tutti i possibili fattori che concorrano al mancato raggiungimento del controllo dell'asma. Inoltre, non viene più contemplato l'aspetto dell'asma grave non trattato che assume la connotazione di un fenotipo inquadrabile nell'eterogeneità dei quadri clinici di asma.

13.3 PRESENTAZIONI CLINICHE

Vista l'estrema eterogeneità dell'asma, anche per l'asma grave la definizione così proposta può includere diversi quadri clinici:

- "Brittle" asma: letteralmente 'asma instabile', caratterizzata dall'insorgenza improvvisa, in pieno benessere, di broncospasmo senza evidenti fattori scatenanti; PEF variabile/caotico; rischio di eventi potenzialmente fatali.
- Asma potenzialmente fatale: soggetto asmatico che abbia presentato una crisi respiratoria grave con rischio di morte, con grave compromissione degli scambi respiratori fino all'insufficienza respiratoria ipercapnica con acidosi respiratoria e necessità di supporto con NIV o IOT con ricovero in terapia intensiva.
- Asma steroide-dipendente: necessità di corticosteroidi sistemici, oltre alla massimale terapia anti-asmatica (compresi broncodilatatori, steroidi inalatori ad alta dose ed altro) per mantenere il controllo della malattia, con quindi possibile rischio di effetti collaterali da uso regolare di alte dosi di farmaci, in particolare i corticosteroidi orali
- Asma steroide-resistente: soggetti che richiedono trattamento inalatorio massimale, spesso associato a terapia corticosteroidica per via generale, senza ottenere un buon controllo di malattia, come da ridotta risposta al trattamento corticosteroidico
- Asma con ostruzione bronchiale persistente: funzione respiratoria che non si normalizza nonostante la terapia ottimale; rischio di deterioramento della malattia nel tempo.

13.4 IMMUNOLOGIA ED ANATOMIA PATOLOGICA DELL'ASMA GRAVE

Studi di cluster analisi condotti su grosse popolazioni di pazienti asmatici hanno permesso di individuare cluster distinti di pazienti asmatici⁷ e di ipotizzare per ciascun fenotipo clinico i meccanismi patogenetici che permettano di individuare l'endotipo molecolare che sottende la malattia e che rappresenta il bersaglio della terapia target (Diapositiva 128)⁸. Questo è tanto più necessario quanto più si tratti di quadri di asma grave.

Oggi è ben accetto come almeno il 50% dei pazienti asmatici presenti una forma di infiammazione legata all'attivazione della risposta immune di tipo 2 con attivazione delle sottopopolazioni linfocitarie CD4+ Th2 e produzione di specifiche citochine come interleukina 4-5-13⁹.

Le risposte immunitarie di tipo 2 sono mediate da trigger diversi ma con ruolo preminente della componente allergica, che agiscono a monte, a livello dell'epitelio delle vie aeree, con l'innescamento di vari regolatori come la linfopoietina stromale (TSLP), l'IL-25 o IL-33 che comportano una maggiore produzione di citochine di tipo 2 che guidano una cascata di eventi a valle principalmente mediate

dagli eosinofili, mast cellule, basofili, cellule linfoide innate del gruppo 2 (ILC2s) e cellule B che producono IgE.

Ciascuno dei punti di attivazione della cascata proinfiammatoria della linea Th2 rappresenta oggi un ben riconosciuto o potenziale bersaglio per le nuove terapie biologiche.

D'altro canto numerosi studi di letteratura sottolineano come in circa la metà dei pazienti asmatici non vi sia eosinofilia, indicando un meccanismo patogenetico tipo *Th2 low profile*. Questo può essere tanto più vero in soggetti con asma grave che non mostrino una buona risposta al trattamento con corticosteroidi. In questi soggetti è possibile ipotizzare meccanismi patogenetici multifattoriali legati a prodotti di attivazione neutrofilica, all'azione dell' interleuchina 17 o prodotti dello stress ossidativo.

Anche gli studi anatomo-patologici effettuati in pazienti con asma grave hanno confermato la presenza di diversi modelli di infiammazione bronchiale, i principali sono: infiammazione neutrofilica, eosinofila e pauci-granulocitica. In un sottogruppo, è stata dimostrata nelle vie aeree una predominanza di neutrofili rispetto ad altri tipi cellulari (eosinofili, linfociti T, mastociti) ed un profilo citochinico con aumentata espressione di IL-8 e IFN- γ e ridotta espressione di IL-4¹⁰. Nell'asma grave è stato dimostrato un chiaro incremento della massa di muscolo liscio e della membrana basale reticolare a differenza dell'asma moderato e della BPCO¹⁰.

Ad ogni modo la reale prevalenza del fenotipo non eosinofilo nei pazienti con asma grave resta ancora argomento molto dibattuto. Se nella cluster analysis proposta da Moore et al, nell'ambito del programma SARP, i pazienti con asma grave presentavano un pattern citologico nell'ispettorato "non eosinofilo" nell'83% dei casi, di questi il 45% presentava un profilo cellulare paucigranulocitico e solo il 38% aveva un pattern cellulare neutrofilico; anche il *cut-off* del 40%, scelto per definire come neutrofilico l'ispettorato di questi pazienti, non trova consenso unanime. D'altro verso, la cluster analisi condotta su soggetti partecipanti ai programmi ADEPT¹¹ e UBIOPRED⁶ identificava nel cluster di soggetti con asma grave la prevalenza di un pattern cellulare misto eosinofilo/neutrofilico, considerando come *cut-off* per la neutrofilia valori superiori al 60% della conta cellulare totale.

13.5 ALGORITMO PER L'INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

Nell'inquadramento dell'asma grave è necessario procedere ad una serie di valutazioni seriate, che hanno lo scopo innanzi tutto di confermare la diagnosi di asma e di escludere quindi altre condizioni patologiche diverse dall'asma, di verificare l'aderenza del paziente alla terapia e la corretta modalità di assunzione dei farmaci (Diapositiva 129)⁵. Successivamente, sarà importante verificare se esistono condizioni che possano essere responsabili del mancato controllo della malattia, come la persistenza di fattori aggravanti (fumo di sigaretta, esposizione persistente ad irritanti ambientali o professionali, o ad allergeni) o di comorbidità (in particolare, la patologia rinosinusitica, il reflusso gastro-esofageo e l'obesità) o l'uso di farmaci aggravanti l'asma; queste condizioni dovrebbero essere appropriatamente trattate al meglio prima di definire il paziente come affetto da asma grave. Infine, dopo aver escluso o tentato di correggere tutte le possibili condizioni potenzialmente responsabili dello scarso controllo, il paziente dovrebbe essere monitorato per un periodo di alcuni mesi per confermare che la condizione di gravità persista. Solo a questo punto è possibile parlare di asma grave. Il paziente non controllato che non risponde alla usuale terapia, anche se massimale, è un paziente da candidare a trattamento con nuove terapie biologiche o termoplastica bronchiale.

In sintesi, la diagnosi di asma grave richiede un periodo, talora anche prolungato di vari mesi, di osservazione e di progressivo aggiustamento della terapia, per poter realmente stabilire che quel singolo paziente è veramente affetto da asma grave e richiede quindi una valutazione per l'impiego dei vecchi o nuovi farmaci biologici o di altri possibili interventi terapeutici, tra cui la termoplastica bronchiale.

Una volta definito che il paziente è affetto da asma grave, può essere utile fenotipizzare il paziente, anche in base alla identificazione di biomarcatori che possono guidare la terapia, specie con i vecchi o nuovi farmaci biologici (Diapositiva 130). La storia di asma di insorgenza precoce (più tipico delle forme su base allergica) e/o la dimostrazione di una allergia clinicamente rilevante ad allergeni perenni può rappresentare una prima selezione, in cui è ipotizzabile l'uso dell'omalizumab. Successivamente, la ricerca di facili biomarcatori collegati all'infiammazione eosinofila (la misurazione dell'ossido nitrico esalato e la misura degli eosinofili nel sangue circolante) può far sospettare la presenza di asma eosinofilo, che può avere l'indicazione all'uso dei nuovi inibitori della IL-5. In caso contrario, il fenotipo di asma eosinofilo non può essere del tutto escluso, e quindi può essere utile la ricerca dell'eosinofilia nell'espettorato spontaneo o indotto, metodo certamente più sensibile del sangue circolante per la dimostrazione di infiammazione eosinofila delle vie aeree. In alternativa, una elevata percentuale di neutrofili nell'espettorato con una normale conta eosinofila può far sospettare un asma neutrofilico, mentre normali valori di cellule infiammatorie nell'espettorato possono portare alla diagnosi di asma paucigranulocitico.

13.5.1 Diagnosi differenziale

Molto sono le condizioni patologiche che entrano in diagnosi differenziale nell'adulto apparentemente affetto da asma grave:

- BPCO
- Fibrosi Cistica
- Disfunzione delle corde vocali
- Sindrome da ostruzione laringea da sforzo
- Sindrome da iperventilazione ("dysfunctional breathing")
- Sindrome delle apnee nel sonno
- Sindromi polmonari eosinofile, in particolare Sindrome di Churg-Strauss
- Bronchiectasie (quando non siano la conseguenza di asma)
- Tubercolosi
- Tracheo-broncomalacia
- Ricorrenti aspirazioni intrapolmonari
- Tumori (soprattutto delle vie aeree centrali)
- Polmoniti da ipersensibilità
- Amiloidosi bronchiale
- Aspergillosi broncopolmonare allergica (può essere considerata causa di asma)
- Insufficienza cardiaca congestizia

Tutte queste condizioni devono essere considerate ed escluse prima di concludere per la diagnosi di asma grave. Va comunque ricordato che molte di queste si associano all'asma (come la disfunzione delle corde vocali, la sindrome delle apnee notturne, o la sindrome di Churg Strauss) ed anzi ne rappresentano elemento di gravità e di difficoltà di trattamento.

13.6 TRATTAMENTO

Come da definizione, la terapia prevista per questi pazienti è quella dello STEP 4/5 secondo linee guida GINA (vedi capitolo 13, Terapia dell'asma) utilizzando quindi i corticosteroidi inalatori ad alte dosi associati a beta2-agonisti a lunga durata d'azione, e spesso altre categorie di farmaci controller come antileucotrieni e teofillina orale. (Diapositiva 131). Più recente è l'approvazione da parte dell'EMA e poi dell'AIFA, del tiotropio, con formulazione Respimat, già a partire dallo Step 4 di trattamento, in particolare per quei soggetti con asma non controllato con l'associazione ICS/LABA specie se associato a limitazione al flusso aereo¹².

Lo step 5 di terapia è indirizzato a pazienti non controllati nonostante trattamento massimale con la terapia usuale. La possibilità di utilizzare per questi pazienti cicli di terapia con corticosteroidi orali, basse dosi di corticosteroidi assunti cronicamente o dosi superiori a quelle raccomandate di corticosteroidi per via inalatoria dovrebbero essere considerate solo per brevi periodi di tempo essendo gravate da significativi effetti collaterali¹³ (Diapositive 132 e 133).

Questi pazienti dovrebbero essere valutati per la possibilità di trattamento con farmaci biologici, selettivi verso punti specifici del processo infiammatorio che rappresenta la base patogenetica dell'asma. Gli studi registrativi hanno dimostrato per buona parte di questi farmaci una significativa efficacia nel ridurre gli episodi di riacutizzazione, gli accessi al pronto soccorso e permesso di ridurre l'utilizzo di corticosteroidi per via generale.

Sino ad oggi la disponibilità del solo Omalizumab (anticorpo monoclonale umanizzato anti IgE) ha limitato la possibilità di trattamento ai soggetti con asma grave allergico. L'efficacia di questo trattamento, quando applicabile, si è comunque dimostrata molto elevata, come dimostrato dai numerosissimi studi osservazionali in real-life¹⁴

Dai primi mesi del 2017, la disponibilità anche in Italia di Mepolizumab e a breve anche di Reslizumab, anticorpi monoclonali umanizzati diretti contro l'interleuchina 5, ha permesso di estendere l'indicazione anche al soggetto con asma grave eosinofilo e frequenti riacutizzazioni respiratorie. Anche questi farmaci, negli studi registrativi, si sono dimostrati efficaci nel controllare le riacutizzazioni e ridurre il ricorso al trattamento con corticosteroidi per via generale. Da scheda tecnica, può essere candidato al trattamento con anti-IL5 un soggetto con asma non controllato da alte dosi di corticosteroidi inalatori più altri farmaci, frequenti riacutizzazioni e uso ricorrente o continuo di corticosteroidi orali, per il quale sia dimostrato un livello di eosinofili nel sangue circolante superiore a 150 cell/ul oltre ad un valore storico di eosinofilia nell'ultimo anno superiore a 300 cell/ul.

Altri farmaci target diretti verso le citochine proinfiammatorie nell'asma, come l'anti recettore per l'IL-5 (Benralizumab) e anti IL4-13 (Dupilumab) sono in fase avanzata di registrazione (Diapositiva 134). L'ampliarsi delle opzioni terapeutiche per una categoria di pazienti in cui la sola possibilità di trattamento fino a pochi anni fa, era la terapia con corticosteroidi per via generale, apre un nuovo capitolo nella gestione del paziente asmatico.

Emerge ora l'esigenza di realizzare studi su ampie casistiche che permettano di individuare le caratteristiche ottimali dei pazienti da indirizzare a specifici trattamenti nell'ottica di definire fattori prognostici di possibile efficacia e risposta alla terapia. Sarà inoltre necessario realizzare studi prospettici, di real life, nel tentativo di comprendere nel lungo periodo, quale possa essere la durata ottimale del trattamento stesso e la persistenza o meno dell'efficacia della terapia nel lungo termine. I primi dati in tal senso sono ora disponibili per il solo omalizumab.

Altra opzione da considerare nel paziente asmatico non controllato con terapia usuale e che faccia frequente ricorso a corticosteroidi per via generale è la termoplastica bronchiale. L'esperienza ancora limitata e l'assenza di un registro nazionale che convogli i dati raccolti dalle singole esperienze non permette al momento di definire chiaramente quale sia il paziente ottimale da candidare alla procedura e soprattutto come collocare questa opzione terapeutica nell'algoritmo decisionale di trattamento del paziente con asma grave rispetto ai nuovi farmaci biologici.

13.7 IL MONITORAGGIO

Questi pazienti devono essere inseriti in un piano di monitoraggio attento e frequente, con controlli clinico-funzionali presso centri specialistici. E' fortemente raccomandato consegnare al paziente un piano scritto per la gestione delle riacutizzazioni.

Si raccomanda fortemente di ricorrere a tutte le indagini aggiuntive per individuare, trattare e monitorare le comorbidità, di usare tutte le indagini necessarie per caratterizzare al meglio il paziente dal punto di vista funzionale, infiammatorio, di imaging, ed escludere con tutte le indagini necessarie le patologie che entrano in diagnosi differenziale (Diapositiva 135).

L'aderenza al trattamento dovrebbe essere periodicamente verificata ed incentivata.

E' opportuna l'iscrizione di questi pazienti in un apposito registro dell' Asma Grave, ad oggi disponibile anche nel nostro territorio grazie al progetto SANI (Severe Asthma Network Italy, <http://www.sani-asma.org/>) Si tratta di una rete di centri con alto livello di expertise nella gestione del paziente con asma grave che lavorano su una piattaforma comune per l'inserimento di dati clinici, funzionali e biologici di pazienti con asma grave seguiti nel tempo e trattati secondo l'usual care e le nuove opzioni terapeutiche disponibili ¹⁵.

Bibliografia

1. Chung, K.F. et al. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*, 43: 343–373
2. Chipps, B.E., Zeiger, R.S., Dorenbaum, A., Borish, L., Wenzel, S.E., Miller, D.P. et al. (2012). Assessment of asthma control and asthma exacerbations in the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) observational cohort. *Current Respiratory Care Reports*, 1(4): 259–269
3. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma, Current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. (2000). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162: 2341-51
4. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma, The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma.(2003). *European Respiratory Journal*, 22: 470-7
5. Bousquet, J., Mantzouranis, E., Cruz, A.A., Ait-Khaled, N., Baena-Cagnani, C.E., Bleecker, E.R. et al. (2010). Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126: 926-38
6. Bel, E.H., Sousa, A., Fleming, L., Bush, A., Chung, K.F., Versnel, J. et al. (2011). Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus Generation, Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*, 66: 910-7
7. Moore, W.C., Hastie, A.T., Li X et al, (2014). National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(6):1557-63
8. Wenzel, S.E. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*, 18, 716-725
9. Fahy, J.V. (2015). Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology*, 15(1): 57–65.
10. Brightling, C.E., Gupta, S., Gonem, S. & Siddiqui, S. (2012). Lung damage and airway remodelling in severe asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 42(5):638-49.
11. Loza, M.J., Djukanovic, R., Chung, K.F., Horowitz, D., Ma, K., Braniganet, P. al; for the ADEPT (Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics) and U-BIOPRED (Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome Consortium) investigator. (2016). Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respiratory Research*, 17: 165
12. Abadoglu, O. & Berk, S. (2016). Tiotropium may improve asthma symptoms and lung function in asthmatic patients with irreversible airway obstruction: the real-life data. *Clinical Respiratory Journal*, 10(4):421-7.
13. Sweeney, J., Patterson, C.C., Menzies-Gow, A., Niven, R.M., Mansur, A.H., Bucknall, C. et al. (2016). Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data

from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*, 71(4):339-46.

14. Abraham, I., Alhossan, A., Lee, C.S., Kutbi, H. & MacDonald, K. (2016). 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy*, 71(5):593-610

15. Senna, G., Guerriero, M., Paggiaro, P.L., Blasi, F., Caminati, M., Heffler, E. et al., on Behalf of SANI. (2017). SANI-Severe Asthma Network in Italy: a way forward to monitor severe asthma. *Clinical and Molecular Allergy*, 15:9.

14. ASPETTI PARTICOLARI

Elena Bacci*, Matteo Bonini**, Manuela Latorre*, Gennaro Liccardi***

* Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e Area Critica, Università di Pisa;

**National Heart and Lung Institute, Royal Brompton Hospital & Imperial College London, UK

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, "Sapienza" Università di Roma

***Dipartimento di Malattie Respiratorie, Divisione di Pneumologia ed Allergologia Azienda Ospedaliera ad Alta Specialità, Ospedale "A. Cardarelli", Napoli.

Numerose condizioni particolari devono essere considerate, in quanto richiedono valutazioni e strategie di gestione differenti dal normale standard diagnostico e terapeutico (Diapositiva 137).

14.1 ASMA IN GRAVIDANZA

Durante la gravidanza, l'asma può migliorare, oppure peggiorare, o ancora restare invariato con uguale probabilità, e al momento attuale non si conoscono fattori predittivi dell'andamento dell'asma in questa condizione, anche se le pazienti con asma di grado severo hanno maggiori probabilità di peggiorare ulteriormente durante la gravidanza¹. Per questo motivo, è di fondamentale importanza che la paziente venga seguita con ancora maggiore attenzione e sia rassicurata sul fatto che la maggior parte dei farmaci utilizzati per la cura dell'asma non aumentano il rischio teratogenico per il feto²; al contrario, l'asma scarsamente controllato con conseguente ipossiemia può determinare anomalie fetali quali basso peso alla nascita e dimensioni fetali inferiori rispetto all'età gestazionale, un aumento della mortalità perinatale, parto pretermine, preeclampsia³. Pertanto, l'uso di farmaci allo scopo di ottenere un controllo ottimale dell'asma è giustificato anche quando non siano disponibili dati inequivocabili riguardo alla loro sicurezza in gravidanza.

Infatti, la prognosi perinatale complessiva di bambini nati da madri che hanno avuto una buona gestione dell'asma durante la gravidanza è paragonabile a quella di bambini nati da madri non asmatiche⁴.

Nella donna gravida con asma, uno stretto monitoraggio delle condizioni cliniche e funzionali è opportuno, allo scopo di evitare sia il rischio di abbandono del trattamento che di mantenere il trattamento al livello minimo necessario. Il monitoraggio dell'ossido nitrico esalato si è dimostrato una buona strategia per mantenere il controllo dell'asma riducendo al minimo il dosaggio dei corticosteroidi inalatori⁵.

14.2 INTERVENTI CHIRURGICI E INDAGINI DIAGNOSTICHE CON MEZZO DI CONTRASTO

La presenza di iperreattività bronchiale, ostruzione delle vie aeree e ipersecrezione di muco predispongono il paziente asmatico a complicazioni intra- e postoperatorie. Le probabilità che le complicazioni si presentino dipendono dalla gravità dell'asma al momento dell'intervento, dal tipo di intervento, in quanto gli interventi chirurgici a carico del torace e/o dell'addome superiore costituiscono un rischio maggiore, e dal tipo di anestesia, con rischio maggiore per l'anestesia generale con intubazione.

Per ridurre il rischio di eventi avversi connessi ad interventi chirurgici, è necessaria una valutazione preoperatoria clinica e funzionale, possibilmente eseguita con un buon margine di anticipo in modo da poter modificare, se necessario, la terapia (Diapositiva 138). Se il FEV1 misurato in tale occasione fosse inferiore all'80% del miglior valore personale, occorrerà considerare la possibilità di trattare il paziente con un breve ciclo di corticosteroidi orali per ridurre l'ostruzione delle vie aeree⁶. Inoltre, i pazienti che siano stati trattati con corticosteroidi sistemici nei 6 mesi

precedenti dovrebbero avere una copertura steroidea durante l'intervento, da ridurre poi rapidamente nei giorni successivi per non compromettere la guarigione della ferita.

È opportuno che anche l'utilizzo di mezzo di contrasto per indagini diagnostiche sia preceduto da una valutazione delle condizioni respiratorie del paziente, in modo da modificare adeguatamente il trattamento per l'asma considerando anche l'eventuale rischio di anafilassi⁷.

In generale, un buon controllo dell'asma in "real life" è un fattore di sicurezza in caso di interventi chirurgici o indagini diagnostiche con mezzo di contrasto eseguiti in regime di urgenza.

15.3 ASMA PROFESSIONALE

L'asma di origine professionale rappresenta circa il 10% dei casi di asma bronchiale, e la possibilità di un'origine professionale va sempre ricercata in caso di asma insorto in età adulta (Diapositiva 139).

La diagnosi di asma professionale si basa su un'anamnesi suggestiva e su esami strumentali. L'iter diagnostico prevede, in prima istanza, la dimostrazione dell'esistenza di asma, e successivamente la dimostrazione del nesso causale fra attività lavorativa e sintomi, anche se si può talvolta osservare asma professionale in assenza di iperreattività bronchiale aspecifica. Quando possibile, il sospetto di asma professionale andrebbe confermato con il test di provocazione specifica, considerato il "gold standard" per la diagnosi, che consiste nell'esporre il paziente, in laboratorio, all'agente ritenuto responsabile della sintomatologia respiratoria⁸. In molti casi, però, il test non è eseguibile per problemi tecnici, come l'impossibilità di reperire l'agente allo stato puro, o di monitorarne i livelli ambientali durante l'esposizione in modo da evitare effetti aspecifici di tipo irritativo. In tal caso, ci si può avvalere di dimostrazioni indirette quali il test arresto-ripresa, misurando non solo gli indici spirometrici, ma anche l'iperreattività bronchiale, alla fine di un periodo adeguatamente lungo di astensione dal lavoro e di nuovo dopo la ripresa dell'attività lavorativa, oppure monitorando il Picco di Flusso Espiratorio nei giorni lavorativi e non^{9,10}.

La necessità di porre diagnosi di asma professionale ha diverse implicazioni. Infatti, il trattamento dell'asma professionale prevede, come primo provvedimento, l'allontanamento dall'agente causale. Purtroppo, per motivi economici ciò non sempre è possibile; in tal caso, il trattamento farmacologico, che è simile agli altri casi di asma, può aiutare a migliorare le condizioni respiratorie del paziente, anche se spesso il persistere dell'esposizione all'agente responsabile può essere causa di scarso controllo dell'asma nonostante la terapia, con rischio di esacerbazioni anche gravi e di alterazioni irreversibili della funzione respiratoria^{11,12}.

La sintomatologia asmatica può persistere anche per anni dopo la cessazione dell'attività lavorativa a rischio, soprattutto se il paziente è rimasto esposto a lungo all'agente sensibilizzante anche dopo la comparsa dei sintomi di asma¹³. Inoltre, il riconoscimento dell'asma come malattia professionale ha conseguenze medico-legali e socioeconomiche, che possono comprendere un risarcimento per il danno subito¹⁴.

14.4 ASMA E RINOPATIE

Nel 70-80% dei pazienti con asma è presente rinite, che spesso precede la comparsa dell'asma; la rinite rappresenta quindi un fattore di rischio per lo sviluppo dell'asma ed è frequentemente associata con maggiore gravità della malattia¹⁵ (Diapositiva 140). Entrambe le patologie sono sostenute da un comune processo infiammatorio delle vie aeree, con differenze che condizionano le manifestazioni cliniche e l'approccio terapeutico. Quando le due patologie coesistono, è necessaria una strategia terapeutica combinata; in generale, il trattamento della rinite può migliorare i sintomi di asma¹⁶, e l'utilizzo di antileucotrienici e anti-IgE può efficacemente controllare entrambe le patologie^{17,18}.

La sinusite, acuta e cronica, rappresenta un'altra causa di peggioramento dell'asma; la diagnosi clinica può essere imprecisa, e una conferma mediante TC dei seni paranasali è senz'altro utile. Poiché la causa è solitamente di natura infettiva, è indicato un trattamento antibiotico prolungato associato a farmaci che riducano la congestione della mucosa nasale.

La poliposi nasale si osserva generalmente dopo i 40 anni di età, ed è spesso associata ad intolleranza ad acido acetilsalicilico (Diapositiva 141). È presente nel 7-15% dei pazienti con asma, mentre in un'elevata percentuale, fino al 70%, di pazienti con poliposi nasale si può avere asma¹⁹. La poliposi nasale può essere causa di scarso controllo dell'asma. Il trattamento steroideo topico ha un ruolo consolidato nella poliposi, e contribuisce al miglioramento della sintomatologia asmatica. In casi selezionati, non responsivi alla terapia medica locale, può essere indicato il trattamento chirurgico. Il trattamento con i nuovi biologici indicati per l'asma grave (mepolizumab e dupilumab) stanno dimostrando efficacia anche nel trattamento della poliposi nasale.

14.5 ASMA NELL'ANZIANO

L'asma nell'anziano è spesso scarsamente percepito, e ciò riduce nel paziente la consapevolezza del problema respiratorio; spesso il paziente anziano considera “normale” avere dispnea a quell'età, e la scarsa attività fisica riduce le probabilità che i sintomi respiratori vengano messi in evidenza (Diapositiva 142). La presenza dell'asma nell'anziano è quindi spesso sottostimata, con la conseguenza di un inadeguato trattamento; in particolare, la scarsa percezione dell'ostruzione delle vie aeree può ritardare il riconoscimento, e quindi il trattamento, di riacutizzazioni anche gravi. La prevalenza dell'asma dopo i 64 è di circa il 5%, e rappresenta una causa importante di dispnea e limitazione funzionale nell'anziano. Circa il 40% dei casi di asma in età geriatrica è ad esordio tardivo, dopo i 64 anni. Un'anamnesi di allergia si riscontra nella metà dei casi ad esordio precoce, ma solo in un paziente su 5 nelle forme ad esordio tardivo. Alcuni studi orientano verso una maggiore gravità dell'asma ad esordio tardivo, indipendentemente dal livello di percezione dell'ostruzione. I casi ad esordio tardivo sono spesso misconosciuti, o frequentemente interpretati come BPCO o come conseguenza di scompenso cardiaco. La distinzione tra asma e BPCO nell'anziano può rappresentare un difficile problema diagnostico, che può richiedere un trattamento di prova con broncodilatatori e cortisonici, inalatori o sistemici. Le forme di asma interpretate come BPCO sono caratterizzate da minore prevalenza di sintomi notturni e, durante il giorno, di crisi dispnoiche e sensazione di costrizione toracica.

Il forte incremento dei disturbi del sonno nell'anziano in generale e nello pneumopatico in particolare riduce comunque la specificità dei sintomi notturni. La terapia non ha elementi di specificità farmacologica, ma è condizionata da variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, dalla maggiore incidenza di eventi avversi, anche per interazioni con farmaci usati per malattie concomitanti; può inoltre essere più difficoltoso l'uso degli inalatori, e quindi l'adesione allo schema terapeutico può essere ridotta. È più che mai fondamentale che la prescrizione sia semplice, chiara, motivata e spiegata per iscritto, con periodiche verifiche dell'adesione allo schema terapeutico e della correttezza dell'utilizzo dei dispositivi per la terapia inalatoria.

14.6 ASMA E REFLUSSO GASTROESOFAGEO

Il reflusso gastroesofageo è più frequente nei pazienti asmatici che nella popolazione generale; è spesso causa di tosse secca, e ciò può rappresentare in fattore di confondimento nella diagnosi di asma. Nonostante l'elevata prevalenza nei pazienti asmatici, il reflusso gastroesofageo non è ritenuto essere una causa importante di scarso controllo dell'asma, e la terapia con inibitori di pompa protonica non migliora il controllo dell'asma²⁰.

14.7 ASMA DA ESERCIZIO FISICO

Sebbene sia ampiamente riconosciuto come un'attività sportiva regolare e moderata, possa essere di beneficio per il soggetto asmatico²¹, e' tuttavia noto come l'esercizio fisico possa scatenare sintomi respiratori nel 90% dei soggetti asmatici non adeguatamente controllati²². Broncocostrizione da esercizio (exercise-induced bronchoconstriction – EIB) può inoltre verificarsi in soggetti non asmatici, particolarmente nei bambini, negli atleti, nei soggetti atopici o con rinite ed in seguito ad infezioni respiratorie²³⁻²⁶. Le più recenti linee guida dell'American Thoracic Society raccomandano pertanto di utilizzare il termine EIBa per definire gli episodi broncostruttivi scatenati dall'esercizio fisico nei soggetti con documentata storia di asma e di riservare il termine EIBwa per indicare l'iperreattività bronchiale all'esercizio fisico in assenza di asma clinico²⁷. La broncocostrizione indotta da esercizio fisico e' caratterizzata da tosse, sibili espiratori e sensazione di costrizione toracica; tipicamente si sviluppa 5-15 minuti dopo la fine dell'attività fisica e si risolve spontaneamente nell'arco 30-90 minuti²⁸. L'EIB appare di più frequente riscontro nei nuotatori (a causa della ripetuta esposizione al cloro) e negli sportivi che praticano discipline di endurance o in condizioni climatiche particolarmente fredde e secche²⁹.

L'aumento di osmolarità dovuto alla disidratazione delle vie aeree e la vasodilatazione associata al ricondizionamento termico bronchiale vengono considerati i principali meccanismi fisiopatologici alla base dell'EIB³⁰. Al fine di stabilire una diagnosi di EIB e' fortemente raccomandata l'esecuzione di un test di broncoprovocazione²⁷. La misurazione spirometrica del FEV1 prima e dopo un challenge con esercizio costituisce il metodo più comunemente adottato per documentare la presenza di EIB. In alternativa, possono essere utilizzati altri test di broncoprovocazione indiretta, quali l'iperventilazione volontaria eucapnica, il test al mannitolo e le soluzioni iperosmolari. La diagnosi differenziale di EIB deve tenere in considerazione le disfunzioni laringee e l'anafilassi indotte da esercizio, l'ansia, l'iperventilazione, l'ipossiemia e la dispnea causata da decondizionamento fisico o da altre patologie cardiorespiratorie²⁷.

Il trattamento dell'EIB si basa fondamentalmente sull'utilizzo dei beta-2 agonisti a breve durata d'azione²⁷. Le opzioni terapeutiche farmacologiche per prevenire efficacemente l'EIB sono molteplici (broncodilatatori, corticosteroidi, antileucotrienici, cromoni), sebbene particolare attenzione debba essere posta al fine di evitare l'insorgenza di tolleranza³¹ e di effetti collaterali³² (in particolare per i beta-2 agonisti) e di rispettare, negli atleti agonisti, le normative della World Anti-Doping Association (www.wada-ama.org). Le misure preventive non-farmacologiche includono invece l'evitamento dell'attività fisica in ambienti ad alto rischio, un progressivo riscaldamento e defaticamento, l'utilizzo di maschere facciali per riscaldare ed umidificare l'aria respirata e l'educazione del paziente all'autogestione²⁷.

14.8 INFEZIONI RESPIRATORIE

Le infezioni respiratorie hanno una relazione importante con l'asma in quanto provocano la comparsa di sibili al respiro e aggravano i sintomi di asma in molti pazienti, e sono una causa comune di esacerbazione dell'asma nei bambini. Le infezioni virali sono più frequentemente associate al peggioramento dell'asma rispetto alle infezioni batteriche. Il virus respiratorio sinciziale è la causa più comune di respiro sibilante nell'infanzia, mentre nell'adulto i rhinovirus sono più frequentemente coinvolti nelle esacerbazioni asmatiche. Altri virus, quali il parainfluenzale, influenzale, adenovirus e coronavirus, possono essere associati a peggioramento della sintomatologia asmatica. Inoltre i pazienti asmatici adulti sono a maggiore rischio per lo sviluppo di infezione pneumococcica grave.

I meccanismi attraverso i quali si ipotizzava che le infezioni virali possano innescare i sintomi di asma includono il danno epiteliale delle vie aeree, la produzione di IgE virus-specifiche, un aumentata liberazione di mediatori di infiammazione, e la comparsa di risposta ritardata

all'allergene; l'infezione virale agirebbe quindi potenziando l'infiammazione delle vie aeree. Oggi si ritiene tuttavia che la esagerata risposta all'infezione virale sia dovuta al difetto costituzionale delle cellule epiteliali del soggetto asmatico di rispondere all'infezione virale con una produzione adeguata di interferoni, non riuscendo quindi a contenere l'infezione.

Poiché i sintomi spesso persistono anche per settimane dopo l'eradicazione dell'agente infettivo, è consigliabile proseguire il trattamento antiinfiammatorio fino alla ripresa del controllo dell'asma.

Il ruolo dell'infezione cronica da *Chlamydia pneumoniae* e da *Mycoplasma pneumoniae* nella patogenesi e nelle riacutizzazioni dell'asma non è del tutto chiaro, e il beneficio derivato dall'aggiunta di macrolidi al trattamento di questi pazienti è a tutt'oggi incerto.

14.9 ASMA INDOTTO DA ASPIRINA

Fino al 28% dei pazienti adulti affetti da asma riferisce esacerbazione dei sintomi respiratori in seguito all'assunzione di aspirina o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS); questo fenomeno è più frequente nei pazienti affetti da asma grave, mentre è raro nei bambini. Il quadro clinico e il decorso sono caratteristici³³. I sintomi compaiono in genere nella terza o quarta decade di vita, possono includere rinite vasomotoria e rinorrea profusa, e spesso si osserva la presenza di poliposi nasale. L'asma e l'ipersensibilità all'aspirina in genere si presentano successivamente, con gravi crisi di broncospasmo accompagnate da rinorrea, ostruzione nasale, irritazione congiuntivale e vasodilatazione al volto e al collo; nei casi più gravi, si può arrivare a shock, perdita di coscienza, e persino all'arresto respiratorio³⁴. Le vie aeree dei pazienti affetti da asma da aspirina presentano marcata infiammazione eosinofila persistente, danno epiteliale, aumentata produzione di citochine e di molecole adesive, con iperespressione di IL-5, coinvolta nel reclutamento e nella sopravvivenza degli eosinofili^{35,36}. Si osserva inoltre un'attivazione della cascata dei cisteinil-leucotrieni, che può essere in parte spiegata dal polimorfismo della LTC₄-synthase presente in circa il 70% dei pazienti³⁷, ma l'esatto meccanismo attraverso il quale l'aspirina scatena i sintomi di asma rimane sconosciuto.

La capacità di un FANS di indurre broncospasmo dipende dalla potenza inibitoria del farmaco nei confronti della cicloossigenasi e dalla suscettibilità individuale del paziente.

Un'anamnesi caratteristica è considerata sufficiente per intraprendere una strategia di allontanamento dall'allergene. Poiché non esistono test diagnostici in vitro, la diagnosi può essere confermata solo dal test di provocazione con aspirina, che tuttavia è generalmente sconsigliato per le gravi reazioni, potenzialmente fatali, che il test può scatenare. Se ritenuto necessario, il test inalatorio, bronchiale o nasale, è ritenuto più sicuro rispetto al test orale^{38,39}.

Poiché l'ipersensibilità all'aspirina persiste per la vita, è opportuno riuscire ad individuare farmaci antiinfiammatori che il paziente possa tollerare, quando ne sia necessaria l'assunzione; una categoria di farmaci da considerare è quella degli inibitori della cicloossigenasi 2 (COX-2)⁴⁰. Anche se i corticosteroidi rimangono i farmaci di base per il trattamento anche di questa forma di asma, l'associazione con inibitori dei leucotrieni possono essere di aiuto^{40,41}. Se l'assunzione di FANS è indispensabile per le eventuali comorbidità presenti, può essere tentata una terapia desensibilizzante, da eseguire in ambiente ospedaliero, sotto stretto controllo medico⁴². Quando possibile, tuttavia, ai pazienti con asma da aspirina dovrebbero essere raccomandato l'uso di farmaci alternativi quali il paracetamolo.

14.10 ANAFILASSI

L'anafilassi è una condizione potenzialmente fatale che può simulare o complicare l'asma di grado severo. Per un efficace trattamento dell'anafilassi è di fondamentale importanza la diagnosi precoce. Reazioni anafilattiche possono essere scatenate dall'assunzione di materiale biologico, specialmente se somministrato per via parenterale, come estratti allergenici per l'immunoterapia

specifica, oppure alimenti, vaccini, punture di insetti, contatto con latex o assunzione di particolari farmaci (antibiotici beta-lattamici, FANS, ACE-inibitori) e dall'esercizio fisico.

La reazione anafilattica si presenta con vasodilatazione cutanea, prurito, orticaria e angioedema; il coinvolgimento delle vie aeree, superiori ed inferiori, può manifestarsi con stridore, dispnea, sibili al respiro, o apnea; vertigini o sincope, non necessariamente associata a ipotensione; nausea, vomito, crampi addominali, diarrea. L'anafilassi da esercizio fisico è spesso associata ad allergia a farmaci o ad alimenti, e dovrebbe essere differenziata dal broncospasmo indotto da esercizio fisico.

L'anafilassi può essere responsabile dell'esordio improvviso di crisi asmatiche nell'asma grave e della relativa resistenza di questi attacchi ad alte dosi di beta2-agonisti. Se si sospetta che una reazione anafilattica sia alla base di un attacco di asma, il broncodilatatore di prima scelta è rappresentato dall'adrenalina, da accompagnare alla somministrazione di ossigeno, corticosteroidi, antistaminici, e liquidi per via endovenosa. La prevenzione è basata principalmente sul riconoscimento della causa scatenante, istruendo il paziente alle tecniche di allontanamento dall'allergene ed al trattamento di emergenza con adrenalina, disponibile in siringhe pre riempite per autosomministrazione.

14.11 ASMA IN CORSO DI MALATTIE SISTEMICHE

L'asma può essere una manifestazione clinica nel corso di malattie sistemiche, come le vasculiti. L'esempio classico è rappresentato dalla Granulomatosi Eosinofilica con Poliangite (EGPA, ex sindrome di Churg-Strauss), dove le manifestazioni asmatiche, assieme all'interessamento delle vie aeree superiori e a segni di vasculite e/o infiltrazione eosinofilica tissutale sistemica, sono parte integrante della malattia.

L'analisi di una larga casistica di pazienti con EGPA ha mostrato che, nonostante la sostanziale remissione delle manifestazioni sistemiche sotto terapia corticosteroidica o immunomodulatrice, la componente asmatica di tipo eosinofilico è ancora presente e spesso non controllata⁴³.

Bibliografia

1. Namazy, J.A. & Schatz, M. (2011). Asthma and pregnancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128:1384-1385.
2. Tata, L.J., Lewis, S.A., McKeever, T.M., Smith, C.J., Doyle, P., Smeeth, L., et al. (2008). Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. *Thorax*, 63:981-7.
3. Murphy, V.E., Namazy, J.A., Powell, H., Schatz, M., Chambers, C., Attia, J. et al. (2011). A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG*, 118:1314-23.
4. Bakhireva, L.N., Schatz, M., Jones, K.L. & Chambers, C.D.; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. (2008). Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 101:137-43.
5. Powell, H., Murphy, V.E., Taylor, D.R., Hensley, M.J., McCaffery, K., Giles, W. et al. (2011). Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 378(9795):983-90.
6. Kingston, H.G. & Hirshman, C.A. (1984). Perioperative management of the patient with asthma. *Anesthesia & Analgesia*, 63:844-55.
7. Liccardi, G., Lobefalo, G., Di Florio, E., Di Iorio, C., Occhiochiuso, L., Romano, L. et al.; Cardarelli Hospital Radiocontrast Media and Anesthetic-Induced Anaphylaxis Prevention Working

- Group. (2008). Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 18:1-11.
8. Tarlo, S.M. (2003). Laboratory challenge testing for occupational asthma. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 111:692-4.
 9. Côté, J., Kennedy, S. & Chan-Yeung, M. (1990). Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 85:592-8.
 10. Bright, P. & Burge, P.S. (1996). Occupational lung disease. The diagnosis of occupational asthma from serial measurements of lung function at and away from work. *Thorax*, 51:857-63.
 11. Fabbri, L.M., Danieli, D., Crescioli, S., Bevilacqua, P., Meli, S., Saetta, M. et al. (1988). Fatal asthma in a subject sensitized to toluene diisocyanate. *American Review Respiratory Disease*, 137:1494-8.
 12. Lin, F.J., Dimich-Ward, H. & Chan-Yeung, M. (1996). Longitudinal decline in lung function in patients with occupational asthma due to western red cedar. *Occupational and Environmental Medicine*, 53:753-6.
 13. Mapp, C.E., Corona, P.C., De Marzo, N. & Fabbri, L. (1988). Persistent asthma due to isocyanates. A follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI). *American Review Respiratory Disease*, 137:1326-9.
 14. Malo, J.L. (1999). Compensation for occupational asthma in Quebec. *Chest*; 98(5 Suppl):236S-239S.
 15. Leynaert, B., Bousquet, J., Neukirch, C., Liard, R. & Neukirch, F. (1999). Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 104(2 Pt 1):301-4.
 16. Adams, R.J., Fuhlbrigge, A.L., Finkelstein, J.A. & Weiss, S.T. (2002). Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109:636-42.
 17. Wilson, A.M., O'Byrne, P.M. & Parameswaran K. (2004) Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medicine*, 116:338-44.
 18. Vignola, A.M., Humbert, M., Bousquet, J., Boulet, L.P., Hedgecock, S., Blogg, M. et al. (2004). Therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*, 59:709-17.
 19. Larsen, K. (1996). The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy and Asthma Proceedings*, 17:243-9.
 20. Mastrorade, J.G., Anthonisen, N.R., Castro, M., Holbrook, J., Frank T. Leone, F.T. Teague W.G., et al. (2009). Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *New England Journal of Medicine*, 360:1487-99.
 21. Del Giacco, S.R., Garcia-Larsen, V. (2016) Aerobic exercise training reduces bronchial hyper-responsiveness and serum proinflammatory cytokines in patients with asthma. *Evidence- Based Medicine*, 16;21:70
 22. Weiler, J.M., Brannan, J.D., Randolph, C.C., Hallstrand, T.S., Parsons, J., Silvers, W., et al. (2016). Exercise-induced bronchoconstriction update-2016. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 138(5):1292-1295.e36
 23. Lødrup Carlsen, K.C., Håland, G., Devulapalli, C.S., Munthe-Kaas, M., Pettersen, M., Granum, B. et al. (2006) Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study. *Allergy*;61(4):454-60
 24. Bonini, M., Gramiccioni, C., Fioretti, D., Ruckert, B., Rinaldi, M., Akdis, C. et al. (2015). Asthma, allergy and the Olympics: a 12-year survey in elite athletes. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*;15(2):184-92.
 25. Bonini, S., Bonini, M., Bousquet, J., Brusasco, V., Canonica, G.W., Carlsen, K.H. et al. (2006). Rhinitis and asthma in athletes: an ARIA document in collaboration with GA2LEN. *Allergy*;61(6):681-92.

26. Fields, K.B., Thekkekandam, T.J. & Neal, S. (2012). Wheezing after respiratory tract infection in athletes. *Current Sports Medicine Reports*;11(2):85-9.
27. Parsons, J.P., Hallstrand, T.S., Mastronarde, J.G., Kaminsky, D.A., Rundell, K.W., Hull, J.H. et al. (2013). An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 187(9):1016-27.
28. Smoliga, J.M., Weiss, P. & Rundell, K.W. (2016) Exercise induced bronchoconstriction in adults: evidence based diagnosis and management. *BMJ*;352:h6951.
29. Boulet, L.P. & O'Byrne, P.M (2015). Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *New England Journal of Medicine*;372(7):641-8. doi: 10.1056/NEJMra1407552.
30. Anderson, S.D. & Daviskas, E. (2000). The mechanism of exercise-induced asthma is ... *Journal of Allergy and Clinical Immunology*;106(3):453-9.
31. Bonini, M., Permaul, P., Kulkarni, T., Kazani, S., Segal, A., Sorkness, C.A., et al. (2013). Loss of salmeterol bronchoprotection against exercise in relation to ADRB2 Arg16Gly polymorphism and exhaled nitric oxide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*;188(12):1407-12.
32. Bonini, M., Di Mambro, C., Calderon, M.A., Compalati, E., Schünemann, H., Durham, S. et al. (2013) Beta₂-agonists for exercise-induced asthma. *Cochrane Database of Systematic Review*.;(10):CD003564
33. Szczeklik, A., Nizankowska, E. & Duplaga, M. (2000). Natural history of aspirin-induced asthma. AIAE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *European Respiratory Journal*, 16:432-6.
34. Szczeklik, A. , Sanak, M., Nizankowska-Mogilnicka, E. & Kiełbasa, B. (2004). Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 10:51-6.
35. Nasser, S.M., Pfister, R., Christie, P.E., Sousa, A.R., Barker, J., Schmitz-Schumann, M. et al. (1996). Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 153:90-6.
36. Szczeklik, A. & Sanak, M. (2000). *Genetic mechanisms in aspirin-induced asthma American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161:S142-6.
37. Sampson, A.P., Cowburn, A.S., Sladek, K., Adamek, L., Nizankowska, E., Szczeklik A, et al. (1997). Profound overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from aspirin-intolerant asthmatic patients. *International Archives of Allergy and Immunology* , 13:355-7.
38. Szczeklik, A, & Stevenson, D.D. (1999). Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 104:5-13.
39. Milewski, M., Mastalerz, L., Nizankowska, E. & Szczeklik, A. (1998). Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 101:581-6.
40. El Miedany, Y., Youssef, S., Ahmed, I. & El Gaafary, M. (2006). Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 97:105-9.
41. Drazen, J.M. (1999). Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action. *Proceedings of the Association of American Physicians*, 111:547-59.
42. Pleskow, W.W., Stevenson, D.D., Mathison, D.A., Simon, R.A., Schatz, M. & Zeiger, R.S. (1982). Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 69(1 Pt 1):11-9.
43. Latorre, M., Baldini, C., Seccia, V., Pepe, P., Novelli, F., Celi, A. et al. (2016). Asthma Control and Airway Inflammation in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 4(3):512-9