

# IL MANCATO CONTROLLO DELL'ASMA E L'ASMA GRAVE

Giancarlo Santonocito

Azienda Ospedaliera Villa Sofia Cervello, Palermo

UOC di Pneumologia, Dirigente ambulatorio di Pneumologia Allergologia

L'ultima definizione di asma bronchiale, riportata sulle linee guida GINA, la considera una malattia eterogenea, caratterizzata normalmente da un'infiammazione cronica delle vie aeree.

Viene definita dalla storia dei sintomi respiratori come sibili, dispnea (respiro corto), costrizione toracica e tosse che variano nel tempo e nell'intensità associati ad una limitazione al flusso aereo.

Sempre dalle linee guida riportiamo alcune considerazioni:

L'asma è un malattia cronica comune e potenzialmente grave che può essere controllata ma non curata.

L'asma è causa di sintomi come il respiro sibilante, la dispnea (respiro corto), la costrizione toracica e la tosse, che possono variare nel tempo nella loro comparsa, frequenza ed intensità.

I sintomi sono associati ad un flusso espiratorio variabile, ovvero la difficoltà nell'espellere l'aria fuori dai polmoni a causa di:

- Broncostrizione (restringimento delle vie aeree)
- ispessimento della parete delle vie aeree
- Aumento del secreto mucoso.

I sintomi possono essere scatenati o peggiorati da fattori come infezioni virali, allergeni, fumo di tabacco, esercizio fisico e stress.

La diagnosi di asma solitamente è facile ma bisogna tenere conto di alcune situazioni cliniche che possono trarre in inganno.

È imprescindibile eseguire un esame funzionale in cui confermare la presenza di limitazione al flusso aereo e confermare che la variabilità della funzionalità polmonare è maggiore rispetto a quella dei soggetti sani (Figura 1).

Razionalizzare la terapia è fondamentale per ottenere il controllo dell'asma.

*Nella gestione dell'asma il controllo tiene conto di due aspetti:*

- Valutare il controllo dei sintomi delle ultime 4 settimane
- Valutare i fattori di rischio dovuti ad outcomes alterati, inclusa una funzionalità polmonare bassa.

*Naturalmente si deve tenere conto di alcune problematiche nel trattamento:*

- Controllare la tecnica inalatoria e l'aderenza terapeutica
- Chiedere di eventuali effetti avversi
- Accertarsi che il paziente abbia un piano terapeutico scritto
- Determinare quali sono le abitudini e gli obiettivi per ogni singolo paziente asmatico.

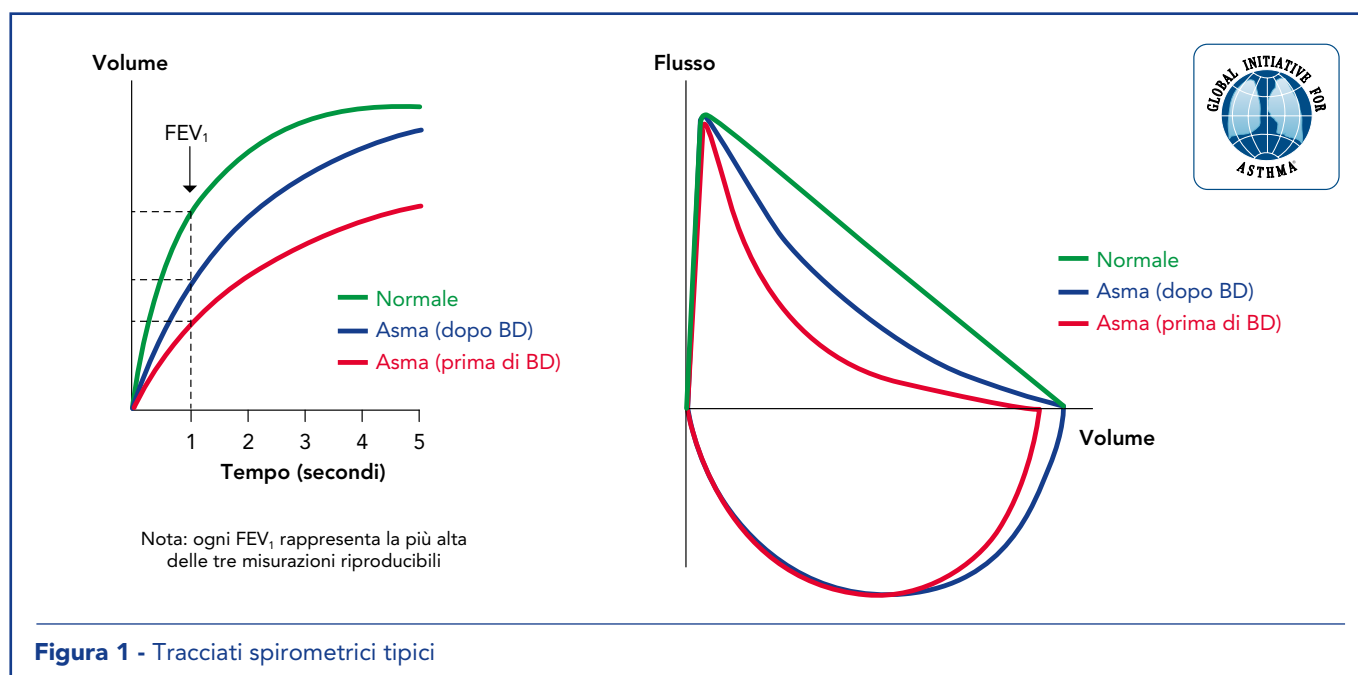


Figura 1 - Tracciati spirometrici tipici



#### Tenere conto delle comorbidità:

- Considerare la presenza di rinosinusite, MRGE (malattia da reflusso gastro-esofageo), obesità, apnea ostruttiva del sonno, depressione, ansia.

Possono questi contribuire alla sintomatologia e alla scarsa qualità di vita.

L'asma viene definito GRAVE (o severo) quando necessita per mantenerne il controllo di un uso regolare di alte dosi di steroidi inalatori oppure di frequenti cicli di cortisonici orali in pazienti che comunque assumono regolarmente la terapia.

L'asma grave ha una prevalenza pari al 5-15% della globalità delle forme asmatiche. Ma questi dati epidemiologici non devono trarci in inganno, perché accanto a forme di asma realmente grave, esistono molti casi di difficile controllo dovuti soltanto alla scarsa aderenza alla terapia, allo scorretto utilizzo dei device o alla priorità delle comorbidità.

Ecco allora l'importanza di un trattamento personalizzato proprio per la possibile eterogeneità dei meccanismi patogenetici e l'espressione di diversi fenotipi clinici.

Quando ci troviamo in presenza di un paziente con asma non controllato oltre ad accertarsi se questi assume correttamente la terapia dobbiamo valutare se esistono fattori aggravanti l'asma stessa, ad esempio: fumo di tabacco, obesità, assunzione di farmaci (beta bloccanti, FANS, Ace-inibitori, altri), esposizione ad allergeni inalanti ai quali il soggetto è sensibile o in ambito lavorativo.

Inoltre non dobbiamo escludere la possibilità di patologie che possono simulare un asma grave (Figura 2); fra queste si pone attenzione sulla Churg-Strauss patologia di non sempre facile diagnosi dove gli episodi di asma bronchiale sono determinanti (*American College of Rheumatology*) (Figura 3).

*Seguendo le linee guida GINA in definitiva:* la gravità dell'asma viene valutata retrospettivamente attraverso il grado di trattamento richiesto per controllare i sintomi e le riacutizzazioni.

Quindi valutare la gravità dell'asma dopo che il paziente è stato sottoposto per alcuni mesi a trattamento di controllo.

Ricordarsi che la gravità non è statica - può cambiare nei mesi o negli anni, oppure grazie alla disponibilità di nuove terapie.

Un test semplice ed affidabile, ormai in uso da parecchi anni, è l'ACT (*Asma Control Test*) in cui vengono formulate 5 domande sulle limitazioni di attività e qualità di vita, nonché sull'utilizzo dei farmaci. Il punteggio ottenuto normale tra 20 e 25, ci dà la misura del controllo della malattia (Figura 4).

L'asma si può definire ben controllata quando il paziente può:

- Non presentare più sintomi né diurni né notturni
- Ridurre o eliminare la terapia al bisogno
- Avere una vita produttiva e fisicamente attiva
- Avere una funzione polmonare normale
- Evitare attacchi d'asma gravi (chiamati anche riacutizzazioni o crisi asmatiche).

#### Categorie di gravità dell'asma

- **Asma lieve:** Ben controllato mediante gli step 1 o 2 (SABA al bisogno o basse dosi di ICS)
- **Asma moderato:** Ben controllata mediante lo step 3 (basse dosi di ICS/LABA)
- **Asma grave:** richiede step 4/5 (moderate o alte dosi di ICS/LABA ± terapie aggiuntive), oppure rimane non controllato nonostante il trattamento (Figura 5). Gli step 4 e 5 della terapia delle linee guida GINA, sono dedicati all'asma severo.

Nello step 4 per quanto concerne gli Adulti/adolescenti: la prima linea è la combinazione di ICS a basse dosi/formoterolo come farmaco di controllo e farmaci al bisogno, oppure una combinazione di ICS a dosi medie/LABA associate a SABA al bisogno

Sono utilizzabili altre opzioni:

- Tiotropio somministrato con inalatore *soft-mist*, può essere usato come trattamento aggiuntivo nei pazienti adulti con storia di riacutizzazioni

#### Possono simulare asma grave

- BPCO
- Asma cardiaco
- Sindrome delle apnee del sonno
- Sindrome di Churg-Strauss e sindromi ipereosinofile
- Malattie fungine apparato respiratorio
- Patologie infiammatorie e sovrainfezioni polmonari
- Alcune neoplasie e sindrome carcinoide

Figura 2

#### Diagnosi di sindrome di Churg-Strauss

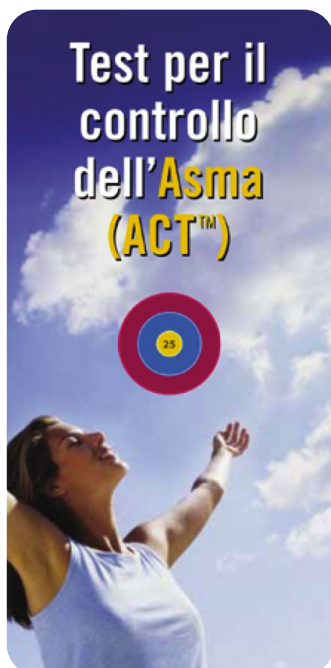
(Criteri dell'Accademy College of Rheumatology)

- Asma bronchiale persistente
- Eosinofilia periferica (>10% della conta leucocitaria)
- Mononeuropatia o polineuropatia
- Infiltrati polmonari fugaci
- Alterazioni dei seni paranasali
- Almeno una biopsia con eosinofili extravascolari

Il paziente con vasculite documentata che soddisfa 4 o più di questi criteri diagnostici

Figura 3





Nelle **ultime 4 settimane**, quanto spesso l'**asma** ti ha impedito di fare tutto ciò che avresti fatto di solito al lavoro, a scuola/università o a casa?

**Domanda 1**

Sempre	1	Molto spesso	2	A volte	3	Raramente	4	Mai	5	Punti
--------	---	--------------	---	---------	---	-----------	---	-----	---	-------

Nelle **ultime 4 settimane**, quanto spesso hai avuto il fiato corto?

**Domanda 2**

Più di una volta al giorno	1	Una volta al giorno	2	Da 3 a 6 volte la settimana	3	Una o due volte la settimana	4	Mai	5	Punti
----------------------------	---	---------------------	---	-----------------------------	---	------------------------------	---	-----	---	-------

Nelle **ultime 4 settimane**, quanto spesso i sintomi dell'**asma** (fischio, tosse, fiato corto, costrizione o dolore al petto) ti hanno svegliato/a di notte o più presto del solito al mattino?

**Domanda 3**

4 o più notti la settimana	1	Da 2 a 3 notti la settimana	2	Una volta la settimana	3	Una o due volte	4	Mai	5	Punti
----------------------------	---	-----------------------------	---	------------------------	---	-----------------	---	-----	---	-------

Nelle **ultime 4 settimane**, quanto spesso hai usato il farmaco di emergenza per inalazione o per aerosol (come Salbutamolo)?

**Domanda 4**

3 o più volte al giorno	1	1 o 2 volte al giorno	2	2 o 3 volte la settimana	3	Una volta la settimana o meno	4	Mai	5	Punti
-------------------------	---	-----------------------	---	--------------------------	---	-------------------------------	---	-----	---	-------

Nelle **ultime 4 settimane**, quanto credi di aver tenuto sotto controllo la tua asma?

**Domanda 5**

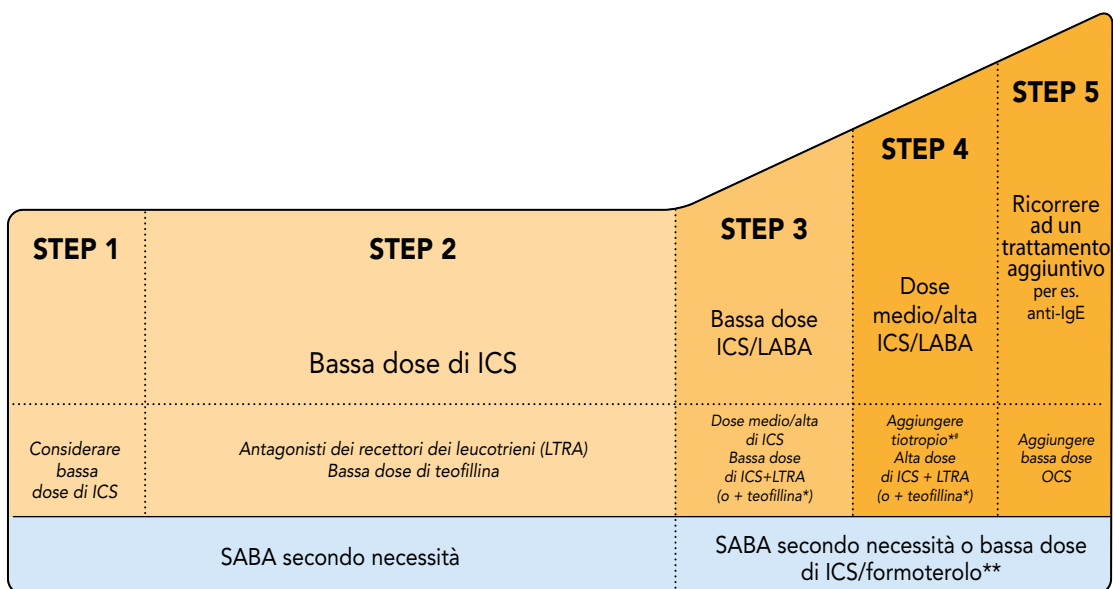
Per niente sotto controllo	1	Scarsamente sotto controllo	2	Abbastanza sotto controllo	3	Ben sotto controllo	4	Completamente sotto controllo	5	Punti
----------------------------	---	-----------------------------	---	----------------------------	---	---------------------	---	-------------------------------	---	-------

Figura 4 - Asma Control Test

FARMACI DI CONTROLLO DI PRIMA SCELTA

Altre opzioni di controllo

FARMACI AL BISOGNO



\* Nei bambini da 6 a 11 anni non è raccomandata la teofillina e il farmaco di prima scelta allo «step 3» è la dose media di ICS  
 \*\* Nei pazienti in terapia di controllo con budesonide/formoterolo o Beclometasone formoterolo è raccomandato come farmaco al bisogno ICS/formoterolo a basso dosaggio.  
 # Tiotropio somministrato con inalatore soft-mist, è raccomandato come trattamento aggiuntivo nei pazienti adulti con storia di riacutizzazioni

Figura 5 - Terapia dell'Asma



MOLECOLA	Dove agisce	Utilizzo	
OMALIZUMAB	Anti IgE	IgE 30-700 U/l	In commercio
MEPOLIZUMAB	Anti IL -5	Eosinofili >300	In vendita a breve
DUPILUMAB	Anti IL -4Ra	Eosinofili >300	Prossima uscita
RESLIZUMAB	Anti IL-5	Eosinofili >400	Prossima uscita

Tabella 1

- Trial di alte dosi di ICS/LABA, ma i benefici sono minimi a discapito di un aumento del rischio di effetti avversi
- Aumentare la frequenza del dosaggio (in caso di uso di inalatori con budesonide)
- Aggiungere LTRA o basse dosi di teofillina.

Nello step 5 se non si controllano i sintomi oppure persistono le riacutizzazioni nonostante lo Step 4, si devono considerare terapie aggiuntive di trattamento, verificata la tecnica inalatoria e l'aderenza terapeutica. Aggiungere Omalizumab (anti-IgE) consigliabile in pazienti con asma allergico moderato o grave che non viene controllata con uno step 4 di trattamento

Altri trattamenti aggiuntivi di Step 5 includono:

- Tiotropio somministrato con inalatore soft/misto, può essere usato come trattamento aggiuntivo nei pazienti adulti con storia di riacutizzazioni.
- Il trattamento basato dell'escreato: disponibile in centri specializzati riduce le riacutizzazioni e/o le dosi di corticosteroidi.
- Aggiungere corticosteroidi orali a basse dosi ( $\leq 7.5$  mg/dia di un equivalente del prednisone): possono beneficiare di ciò alcuni pazienti ma vi sono considerevoli effetti avversi sistemici. Monitorare per il rischio di osteoporosi.

Nonostante la terapia alcuni casi più rari, vanno valutati singolarmente per la possibilità di essere avviati alla termoplastica.

La "terapia personalizzata" dell'asma la fa sempre più assimilare a quel concetto introdotto pochi anni fa di "medicina di precisione"; ossia identificato il meccanismo patogenetico di una malattia, messa a punto una metodica per identificare questo meccanismo e, quindi lo sviluppo di un farmaco destinato ad annullare il meccanismo patogenetico stesso. Un esempio è dato dalle IgE specifiche nell'asma di cui conosciamo il meccanismo patogenetico, il test diagnostico con il dosaggio in laboratorio, la cura con l'anti-IgE.

L'identificazione di un meccanismo molecolare differente per i diversi fenotipi dell'asma, ha determinato la produzione di altri farmaci biologici per il presupposto di un blocco selettivo dei mediatori patogenetici.

Nella tabella 1 si riportano le principali molecole in uso o di prossima uscita in Italia.

La presa di coscienza dei diversi fenotipi dell'asma e le maggiori conoscenze sull'asma grave daranno nei prossimi anni un impulso a sempre maggiori novità ed alla uscita di molecole sempre più specifiche atte ad ottenere il totale controllo della malattia.

#### Bibliografia

- Linee guida GINA 2015.
- Canonica GW, Bacherct C, Hellings P, Ryan D, Valovirta E, Wickman M, De Beaumont O, Bousquet J. Allergy immunotherapy (AIT) a prototype of Precision Medicine. World Allergy Organization J. 2015 8(1): 31.
- Pepe C et al. Difference in airway remodeling between subject with severe moderate asthma. J Allergy Clin Immunol 2005 35(11) 1437-2.
- Bagnasco D, Fernando M, Bernardo S, Passalacqua G, Canonica GW. The Path to personalized medicine in asthma. Exper Rev Respir Med. 2016 Sep, 10(9): 957-65.

