



**Percorso di Salute e Diagnostico
Terapeutico Assistenziale
(PSDTA)**

**ASMA
e
ASMA GRAVE**

Rete clinico - assistenziale Pneumologica

SOMMARIO

SOMMARIO	i
INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO	1
REDAZIONE.....	2
LISTA DI DISTRIBUZIONE	2
SCOPO	3
GLOSSARIO, TERMINOLOGIA, ABBREVIAZIONI	3
GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO	5
SEZIONE 1: ASMA	8
DEFINIZIONE.....	8
DIAGNOSI	8
Sintomi	9
Obiettività polmonare.....	9
Valutazione funzionale.....	10
Spirometria globale e test di broncodilatazione.....	10
Test di provocazione bronchiale	11
Conferma diagnostica in pazienti già in trattamento farmacologico	11
Come ridurre la terapia di controllo per confermare la diagnosi di asma.....	12
Altri accertamenti	13
FENOTIPIZZAZIONE	15
ANALISI DELLE COMORBIDITÀ	17
DIAGNOSI DI ASMA IN CONTESTI PARTICOLARI	18
Paziente con tosse non produttiva come unico sintomo respiratorio	18
Asma professionale.....	18
Asma in gravidanza	19
Paziente anziano	19
Paziente fumatore o ex-fumatore	19
Tabella 7: Caratteristiche dei pazienti con acos	20
Paziente obeso	20
Asma in corso di malattie sistemiche	21
VALUTAZIONE	21

VALUTAZIONE DEL CONTROLLO DEI SINTOMI DELL'ASMA	21
VALUTAZIONE DEL RISCHIO FUTURO DI EVENTI AVVERSI	22
Valutazione del rischio di riacutizzazioni	22
Valutazione del rischio di sviluppare una limitazione persistente al flusso aereo	23
Valutazione del rischio di effetti collaterali da terapia antiasmatica	23
Ruolo delle prove di funzionalità respiratoria e del monitoraggio del PEF	24
DEFINIZIONE DELLA GRAVITA' DELL'ASMA.....	25
TRATTAMENTO	26
GESTIONE DELL'ASMA BASATA SUL CONTROLLO DI MALATTIA.....	27
FARMACI UTILIZZATI NELLA TERAPIA DELL'ASMA	27
APPROCCIO TERAPEUTICO INIZIALE	28
GESTIONE TERAPEUTICA SUCCESSIVA	29
FOLLOW-UP.....	31
Step up e step down	31
ALTRE TERAPIE	31
IMMUNOTERAPIA	31
VACCINI	32
TERMOPLASTICA BRONCHIALE	32
ALTRE TERAPIE NON FARMACOLOGICHE	32
INDICAZIONI PER INVIO A CENTRI DI SPECIALISTICI/DI SECONDO LIVELLO.....	32
SELF- MANAGEMENT	33
RIACUTIZZAZIONI	34
Riconoscimento precoce delle riacutizzazioni	34
Trattamento dell'asma bronchiale acuto nell'adulto	35
Trattamento domiciliare della crisi asmatica.....	35
Indicazioni all'immediato ricovero in ospedale	36
RIVALUTAZIONE DEL PAZIENTE DOPO RIACUTIZZAZIONE	36
SEZIONE 2: ASMA GRAVE	37
DEFINIZIONI.....	37
Asma non controllato.....	37
Asma di difficile trattamento ("difficult to treat asthma").....	37
Asma grave.....	37
Confermare la diagnosi di asma grave.....	38
Verificare la corretta diagnosi di asma	39
Identificare e trattare le comorbidità e i fattori aggravanti.....	40
Verificare aderenza terapeutica e tecnica di utilizzo dei dispositivi inalatori	41

Ottimizzare il trattamento farmacologico	41
Follow-up e studi aggiuntivi	42
Algoritmo gestionale del paziente con asma grave	44
Fenotipizzazione dell'asma grave	45
Valutazione e indicazione a farmaci biologici	45
Monitoraggio	47
Monitoraggio e valutazione della risposta dei pazienti trattati con biologici	47
Ulteriori considerazioni.....	48
Bibliografia	49

INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO

L'asma è una delle patologie croniche più diffuse: si stima che, a livello mondiale, ne siano affette 300 milioni di persone. Nell'Unione Europea la prevalenza varia, a seconda del Paese considerato, dal 4 al 7% della popolazione generale e in Italia si attesta intorno al 4,5%, che corrisponde ad un totale di 2,6 milioni di persone asmatiche. La prevalenza dell'asma è, inoltre, in lieve ma costante aumento, soprattutto nei giovani.

Stante il considerevole impatto di questa malattia sulla salute pubblica, la gestione dell'asma è oggetto di documenti e linee guida internazionali e nazionali, costantemente aggiornati sulla base delle più recenti evidenze scientifiche, che ne indicano l'approccio diagnostico e terapeutico. In particolare l'utilizzo di criteri diagnostici aggiornati condivisi e puntuali permette la corretta identificazione dei soggetti malati in cui un approccio terapeutico appropriato e moderno consente di ottenere un buon controllo di malattia, vale a dire un buon controllo dei sintomi, l'assenza di limitazioni dovute all'asma nello svolgimento delle attività di tutti i giorni, la minimizzazione del rischio di riacutizzazioni, ricoveri e morte per asma. Altri obiettivi importanti del trattamento dell'asma sono la riduzione del rischio di deterioramento persistente o progressivo della funzione polmonare e delle complicanze dovute alla malattia o a trattamenti non appropriati.

Al momento attuale i farmaci disponibili e le strategie di intervento non farmacologico (stile di vita, riduzione dei fattori scatenanti, educazione sanitaria) permettono di raggiungere il controllo dell'asma nella maggior parte degli affetti ma, nonostante la disponibilità di farmaci efficaci abbia permesso una significativa riduzione del numero di ricoveri e di decessi per asma, il peso della malattia sullo stato di salute generale della popolazione è però ancora rilevante, sia in termini di scarsa qualità della vita che in termini di perdita di ore produttive/lavorative, per diverse ragioni. Sul territorio regionale, ad esempio, esistono ancora significative difformità nel recepimento delle indicazioni provenienti dalle linee guida per quanto riguarda l'accesso alla diagnosi, i criteri diagnostici utilizzati, l'educazione e l'informazione del paziente nei confronti della patologia, la gestione terapeutica farmacologica e non, incluse le strategie di alleanza terapeutica e self-management. Per quest'ordine di problemi, interventi di ottimizzazione organizzativa-gestionale permetterebbero il raggiungimento di un buon controllo di malattia nella maggior parte dei soggetti asmatici ricorrendo a interventi di base e farmaci tradizionali.

Esiste inoltre un significativo gruppo di pazienti affetti da asma grave, in cui il controllo della malattia rimane comunque difficile, impossibile oppure ottenuto solo con trattamenti farmacologici che comportano rilevanti effetti collaterali; questo gruppo di pazienti è, inoltre, caratterizzato da un elevato rischio di riacutizzazioni gravi. Tali eventi, oltre a rappresentare un persistente rischio di morte per asma, costituiscono un importante costo per la comunità sia in termini di mancata salute, sia in termini monetari, per costi diretti dovuti ad accessi al sistema d'emergenza e ricoveri ospedalieri, sia per costi indiretti, di più difficile quantificazione.

L'identificazione dei pazienti affetti da asma grave - che rappresentano il 4-5 % del totale dei soggetti asmatici - e la loro corretta caratterizzazione sta diventando via via più importante in relazione alla recente disponibilità di approcci farmacologici innovativi, la cui impressionante efficacia clinica è strettamente dipendente da una accurata selezione del paziente. Visto l'alto costo appare essenziale individuare correttamente i soggetti che possono beneficiare di questi nuovi approcci farmacologici massimizzando l'appropriatezza della spesa farmaceutica ed il beneficio clinico.

Alla luce di quanto esposto emerge la necessità di un Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale Regionale sull'asma che ottimizzi l'identificazione ed il trattamento dei pazienti asmatici e che permetta di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida o riferimenti presenti in letteratura e alle risorse disponibili, allo scopo di raggiungere un continuo miglioramento dell'efficacia, dell'efficienza e dell'appropriatezza dei singoli interventi.

Risulta inoltre evidente la necessità di un percorso specifico per i pazienti affetti da asma grave che possa garantire l'accesso alle nuove possibilità terapeutiche a tutti i pazienti che ne necessitano mantenendo una particolare attenzione all'appropriatezza prescrittiva ed alla conseguente limitazione della spesa.

Il presente PDTA è rivolto ai pazienti con asma o sospetto asma, di età superiore ai 14 anni.

Il committente del PDTA è la Regione Piemonte

REDAZIONE

Data di stesura del primo documento: 23/12/2019

Numero della revisione: 0

Data della revisione: 23/12/2019

LISTA DI DISTRIBUZIONE

Direttori e responsabili delle AO, ASL, AOU della Regione Piemonte
Strutture di Cure Primarie delle ASL regionali e, per loro tramite, ai MMG
Direzioni delle Professioni Infermieristiche delle ASL
Servizio di Emergenza Territoriale
IRCCS ad indirizzo respiratorio-riabilitativo
Istituti di Ricovero e Cura privati accreditati
Associazioni pazienti asmatici

SCOPO

GLI OBIETTIVI di salute perseguiti dal presente PDTA consistono nel:

1. Migliorare l'appropriatezza diagnostica mediante un corretto utilizzo dei test funzionali e provocativi
2. Proporre ed effettuare un trattamento personalizzato sulla base del fenotipo clinico del singolo soggetto asmatico
3. Ottimizzare il trattamento sulla scorta del controllo sintomatologico ottenuto, del rischio di riacutizzazioni e di peggioramento funzionale utilizzando un approccio a "step" basato sulla minima quantità di farmaco necessaria per ottenere il controllo di malattia
4. Identificare correttamente i pazienti affetti da asma grave in modo da indirizzarli ad un percorso diagnostico-terapeutico dedicato finalizzato all'ottimizzazione degli esiti clinici
5. Identificare correttamente, trattare e rivalutare nel tempo i pazienti con asma grave e indicazione a terapia con farmaci biologici in modo da perseguire la massima appropriatezza prescrittiva, limitando la spesa sanitaria ma garantendo, allo stesso tempo, la migliore terapia indicata
6. Identificare, prevenire e trattare gli effetti collaterali secondari alla terapia (es steroidi orali o steroidi inalatori ad alte dosi)

GLOSSARIO, TERMINOLOGIA, ABBREVIAZIONI

Abbreviazione	Significato
ABPA	Aspergillosi Broncopolmonare Allergica
ACE	Enzima Convertente l'Angiotensina
ACO - ACOS	Asthma COPD Overlap - Asthma COPD Overlap Syndrome
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ACT	Asthma Control Test
AERD	Aspirin Induced Respiratory Disease
AGENAS	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIPO	Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri
ANCA	Anticorpi anti Citoplasma dei Neutrofili
ATS	American Thoracic Society
BAL	Lavaggio Bronco Alveolare
BD	Broncodilatatore
BMI	Body Mass Index, Indice di Massa Corporea
BPCO	BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva
CO	Carbonio Monossido
CTT	Centro per il Trattamento del Tabagismo
DEA	Dipartimento di Emergenza e Accettazione
DLCO	Diffusing capacity of Lung for CO, capacità di diffusione del CO

DPI	Dry Powder Inhaler
EGA	Emogasanalisi
EGPA	Granulomatosi eosinofila con poliangioite
EOS	Eosinofili ematici
ERS	European Respiratory Society
FANS	Farmaci antiinfiammatori non steroidei
FeNO	Frazione Espirata Ossido Nitrico
FEV1	Forced Expiratory Volume nel 1° secondo, VEMS
FiO2	Frazione inspiratoria di O2
FVC	Forced Vital Capacity, Capacità Vitale Forzata
GINA	Global Initiative for Asthma
Hct	Ematocrito
HRTC Torace	TC ad alta risoluzione del torace
ICS	Inhaled Corticosteroid, Corticosteroidi Inalatorio
IgE	Immunoglobuline E
IL	Interleuchina
LABA	Long Acting Beta-2 Agonist
LAMA	Long Acting Muscarinic Antagonist
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza
LLN	Limite inferiore della norma
LTRA	Antileucotrienici
MDI	Metered Dose Inhaler
MMG	Medico di Medicina Generale
mMRC	Modified Medical Research Council, scala della dispnea da sforzo
O2	Ossigeno
OCS	Oral Corticosteroid, Corticosteroidi Orali
PaCO2	Pressione parziale arteriosa di CO2
PaO2	Pressione parziale arteriosa di O2
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PEF	Picco di Flusso Espiratorio
PFR	Prove di Funzionalità Respiratoria
RGE - GERD	Reflusso Gastro-Esofageo
SABA	Short Acting Beta-2 Agonist
SAMA	Short Acting Muscarinic Antagonist
SLIT	Immunoterapia sublinguale
SpO2, SO2	Saturazione Parziale di Ossigeno dell'emoglobina
TLC	Total Lung Capacity, Capacità Polmonare Totale
VC	Vital Capacity, Capacità vitale
VCD	Vocal Cord Dysfunction

GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO

Il PDTA è stato elaborato, su mandato della Regione Piemonte, dalla Commissione Regionale di Coordinamento della Rete Clinico-Assistenziale Pneumologica della Regione Piemonte:

Cognome e Nome	Ruolo	Unità operativa	Sede	Firmato in originale
Prota Roberto	Coordinatore	SC Pneumologia e Unità di Terapia Semi Intensiva Respiratoria, AO Mauriziano Umberto I di Torino	Torino	
Albera Carlo	Componente	SC Pneumologia AOU Città della Salute e della Scienza di Torino	Torino	
Appendini Lorenzo	Componente	Fisiopatologia Respiratoria Ospedale Civile Saluzzo	Saluzzo (CN)	
Balbi Bruno	Componente	SC Pneumologia, IRCCS ICS Maugeri	Veruno (NO)	
Balbo Piero	Componente	SC Pneumologia, AO Maggiore Della Carità	Novara	
Braghiroli Alberto	Componente	SC Pneumologia, IRCCS ICS Maugeri	Veruno (NO)	
Malerba Mario	Componente	SC Pneumologia, Ospedale Sant'Andrea	Vercelli	
Colmo Marco	Componente	SC Pneumologia, AO Santa Croce e Carle	Cuneo	
Paudice Alessandro	Componente	Direzione Sanitaria AO Ordine Mauriziano	Torino	
Piccioni Pavilio	Componente	SC Pneumologia, ASL Città di Torino	Torino	
Salio Mario	Componente	SC Pneumologia, AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo	Alessandria	
Ripa Franco	Componente	Dirigente del Settore Programmazione dei Servizi Sanitari e Socio Sanitari (A1413 B) della	Torino	

		Direzione Sanità Regione Piemonte		
Simonetti Maria Teresa	Componente	Funzionario regionale assegnato al Settore Programmazione dei Servizi Sanitari e Socio Sanitari (A1413 B) della Direzione Sanità Regione Piemonte	Torino	
Alberto Perboni	Componente	SC Pneumologia, AO San Luigi Gonzaga	Orbassano (TO)	

Nello specifico è stato formalizzato il seguente Gruppo di Lavoro dedicato al PDTA in oggetto, coordinato dal Prof. Mario Malerba e il dott Massimo Comune:

Cognome e Nome	Ruolo	Unità operative	Sede	Firmato in originale
Malerba Mario	Coordinatore	SCDU Pneumologia, Università del Piemonte Orientale, Ospedale Sant'Andrea	Vercelli	
Comune Massimo	Coordinatore	SC Pneumologia e Unità Semi Intensiva Respiratoria, AO Mauriziano Umberto I	Torino	
Antonelli Andrea	Partecipante	SC Pneumologia AO Santa Croce e Carle	Cuneo	
Foci Valentina	Partecipante	SCDU Pneumologia, Ospedale Sant'Andrea	Vercelli	
Gallo Valter	Partecipante	SC Pneumologia e Unità Semi Intensiva Respiratoria, AO Mauriziano Umberto I	Torino	
Oliva Alessandro	Partecipante	SC Pneumologia e Unità Semi Intensiva Respiratoria, AO Mauriziano Umberto I	Torino	
Omodeo Pinuccia	Partecipante	SC Pneumologia, AON SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo	Alessandria	
Perboni Alberto	Partecipante	SC Pneumologia, AO San Luigi Gonzaga	Orbassano (TO)	
Pizzimenti Stefano	Partecipante	SC Pneumologia, ASL Città di Torino	Torino	

Ricciardolo Fabio Luigi Massimo	Partecipante	Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, UNITO, AOU San Luigi Gonzaga	Orbassano (TO)	
Sacco Carlo	Partecipante	SC Pneumologia, IRCCS ICS Maugeri	Veruno (NO)	
Sarcoli Maddalena	Partecipante	SC Pneumologia, AOU Maggiore Della Carità	Novara	
Solidoro Paolo	Partecipante	SCDU Pneumologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino	Torino	

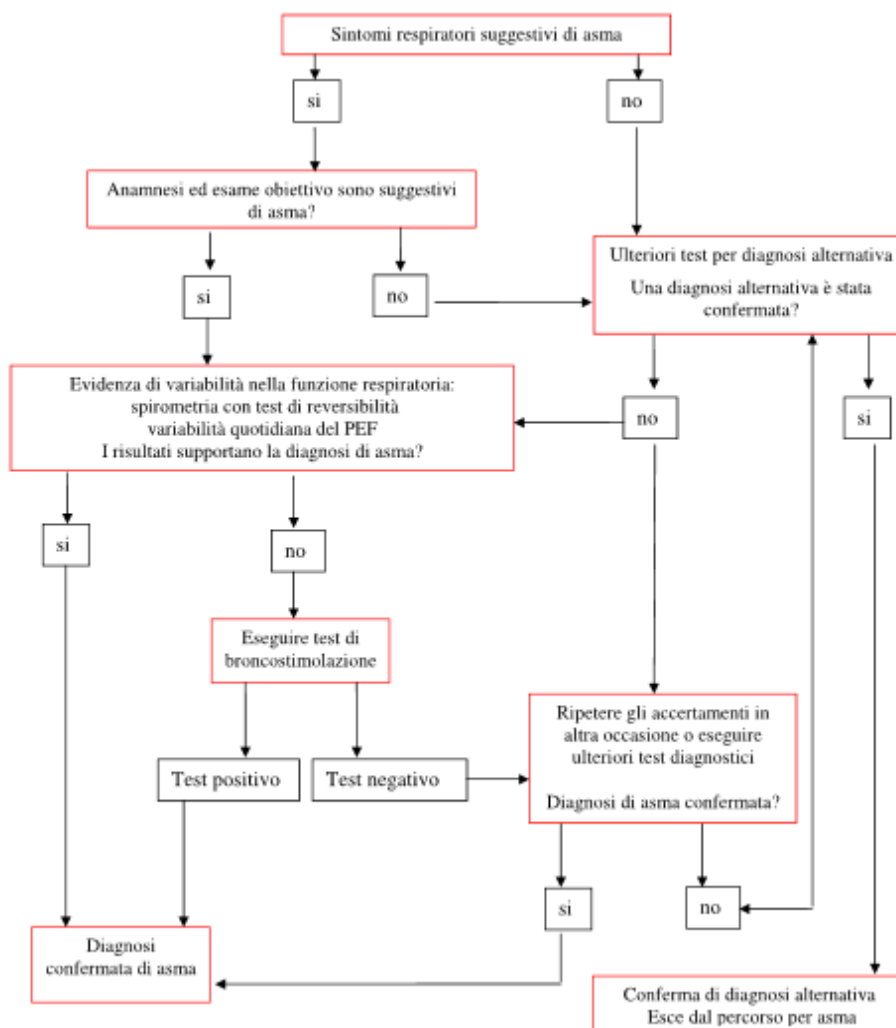
SEZIONE 1: ASMA

DEFINIZIONE

Secondo le ultime linee guida Gina 2019 l'asma è una malattia eterogenea, solitamente caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree. È definita dalla storia di sintomi respiratori come respiro sibilante, dispnea, oppressione toracica e tosse che possono variare nel tempo ed in intensità, associate a limitazione variabile al flusso espiratorio, in genere ampiamente reversibile.

DIAGNOSI

La seguente flow-chart illustra il percorso per la diagnosi di asma



SINTOMI

- I sintomi tipici dell'asma sono: respiro sibilante, dispnea, tosse e senso di costrizione toracica
- Si caratterizzano per variabilità nella frequenza e nell'intensità.
- Si presentano, in genere, variamente combinati tra loro, raramente si manifestano isolati.
- Si manifestano in maniera parossistica, tipicamente scatenati da stimoli aspecifici vari, quali fumi o gas irritanti, aria fredda, iperventilazione indotta da esercizio fisico o dalla risata, oltre che da stimoli specifici nell'asma con componente estrinseca (allergeni, sostanze di uso professionale).
- Possono essere confinati o prevalenti in particolari periodi dell'anno, indicando un possibile ruolo dell'esposizione ad allergeni stagionali.
- Nella raccolta dei sintomi è importante definirne:
 - la frequenza (giornaliera, settimanale o mensile),
 - il ritmo giorno notte e l'intensità, tenendo, tuttavia, presente che alcuni pazienti asmatici hanno una scarsa percezione dei sintomi e tendono a sottostimare sia la frequenza, sia l'intensità delle manifestazioni asmatiche.
 - L'anamnesi deve comprendere anche informazioni quali la familiarità per malattie allergiche o polmonari, la storia personale di malattie atopiche (dermatite atopica del neonato, eczema, orticaria, rinite, intolleranze alimentari), la presenza o meno di abitudine al fumo, l'attività lavorativa.
- La tosse persistente può comparire da sola oppure precedere o scatenare un episodio di broncospasmo. Nel paziente asmatico la tosse è tipicamente secca, ma quando si manifesta al termine di una crisi asmatica può determinare l'emissione di scarse quantità di secrezioni vischiose di colore giallo chiaro, cui consegue la sensazione di un notevole miglioramento della capacità respiratoria

OBIETTIVITÀ POLMONARE

All'auscultazione toracica è possibile rilevare:

- Obiettività polmonare negativa quando il soggetto è osservato al di fuori della crisi respiratorie. Solo occasionalmente l'esecuzione di respiri profondi o l'iperventilazione provocano accessi di tosse secca.
- Presenza di sibili, prevalentemente espiratori, specie se si fa effettuare al paziente un'espiazione forzata.
- Segni di ostruzione e di iperinsufflazione polmonare soprattutto nei pazienti con asma di lunga durata e deficit ostruttivo non reversibile.

VALUTAZIONE FUNZIONALE

È essenziale per la diagnosi e deve dimostrare ampia variabilità nel tempo della funzione respiratoria, che è l'unico elemento sicuro per la diagnosi di certezza (Tab. 1).

La valutazione funzionale comprende:

- spirometria globale
- test di broncodilatazione
- test di provocazione bronchiale con metacolina o altro specifico test di provocazione standardizzato.

In alcuni contesti di medicina di famiglia o di cure primarie è possibile effettuare spirometrie semplici con apparecchi portatili, ma risulta essenziale l'effettuazione di un esame di funzionalità respiratoria completo con test di broncodilatazione in laboratorio di fisiopatologia respiratoria per ottenere la diagnosi.

Importante in caso di spirometrie eseguite al di fuori del laboratorio di fisiopatologia respiratoria, la formazione del personale addetto all'esame con il mantenimento di standard qualitativi nell'esecuzione e nell'interpretazione del test, oltre che un'adeguata manutenzione e calibrazione dell'apparecchiatura.

SPIROMETRIA GLOBALE E TEST DI BRONCODILATAZIONE

La spirometria globale comprende la misurazione dei volumi statici e dinamici al fine di identificare/escludere deficit ostruttivi, misti o restrittivi.

Una riduzione del rapporto FEV1/VC al di sotto del limite inferiore di normalità indica la presenza di un deficit ventilatorio ostruttivo.

Esiste ormai largo consenso in letteratura sull'utilizzo, come limite inferiore di normalità, del 95° percentile del valore predetto, per età, genere e caratteristiche antropometriche, del rapporto FEV1/VC. In un'ottica di miglioramento della sensibilità del test si raccomanda di ottenere (e riportare) sia il rapporto FEV1/FVC che il rapporto FEV1/SVC. Per quanto attiene ai valori teorici di riferimento si raccomanda l'utilizzo di quelli proposti dall'ERS Global Lung Function Initiative (GLI) nel 2012, che propongono valori attesi per soggetti di età compresa tra 3 e 95 anni

Una volta identificato il deficit ostruttivo è essenziale valutarne la reversibilità con test di broncodilatazione. Il test risulta positivo se dopo 10-15 minuti dall'inalazione di 200-400 mcg di salbutamolo, si assiste ad un incremento del FEV1 di almeno il 12% e di almeno 200 ml rispetto al basale. In questo caso la diagnosi di asma viene confermata ed il paziente indirizzato al trattamento.

Anche in assenza di deficit ostruttivo, la presenza di eccessiva variabilità della funzione polmonare in un paziente con sintomi tipici di asma è un elemento fondamentale per effettuare diagnosi di asma. Un incremento del FEV1 di almeno il 12% e di almeno 200 ml rispetto al basale può essere osservato dopo alcuni giorni o settimane di trattamento ed una riduzione si può osservare durante esercizio fisico, mentre una riduzione della funzione respiratoria durante infezione respiratoria non necessariamente indica che il paziente è affetto da asma, dal momento che può essere osservata anche in soggetti sani o persone affette da BPCO.

In alcuni casi di asma di lunga durata il test di broncodilatazione può comunque risultare negativo a causa di persistente ostruzione al flusso aereo per il rimodellamento delle vie aeree, in questi casi è

utile impostare una terapia di base e ripetere il test di broncodilatazione dopo almeno 4 settimane di trattamento. In caso di persistente ostruzione delle vie aeree considerare uno step up di terapia e successiva rivalutazione della sintomatologia e della funzione respiratoria dopo almeno 3 mesi di trattamento. In caso di mancata risposta valutare la possibilità di overlap asma-BPCO.

TEST DI PROVOCAZIONE BRONCHIALE

Il test di provocazione bronchiale permette di valutare la presenza di iperreattività bronchiale in pazienti con spirometria basale di norma e può essere svolto attraverso inalazione di metacolina, istamina, mannitolo, con esercizio fisico o iperventilazione. Questi test sono sensibili, ma poco specifici. Ad esempio un test di provocazione bronchiale con metacolina negativo in un paziente non in trattamento con corticosteroidi inalatori, aiuta ad escludere la diagnosi di asma, ma un test positivo può essere riscontrato oltre che nell'asma anche in caso di rinite allergica, fibrosi cistica, displasia broncopolmonare e BPCO. Quindi altre caratteristiche cliniche devono essere prese in considerazione per la conferma diagnostica.

CONFERMA DIAGNOSTICA IN PAZIENTI GIÀ IN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

In caso di sintomi tipici di asma e ostruzione bronchiale variabile/reversibile la diagnosi di asma è confermata e, occorrerà valutare il livello di controllo di malattia e impostare/rivalutare la terapia.

In alcuni casi il paziente potrebbe presentare sintomi tipici di asma ma non variabilità/reversibilità dell'ostruzione bronchiale; in questi casi è utile ripetere il test in occasione di sintomatologia, oppure ripetere il test di broncodilatazione dopo sospensione della terapia broncodilatatrice (SABA: 4 ore, LABA: 12 o 24 ore). In caso di normalità occorre prendere in considerazione una diagnosi alternativa. In caso non sia rilevata la presenza di ostruzione può essere presa in considerazione l'esecuzione del test di provocazione bronchiale; se negativo, utile eseguire uno step down della terapia ed eseguire una rivalutazione a 2-4 settimane.

In presenza di scarsi sintomi respiratori, normale funzione respiratoria e mancata variabilità nell'ostruzione bronchiale, è indicato da linee guida ripetere il test di broncodilatazione dopo sospensione della terapia broncodilatatrice o in occasione di sintomatologia. Se si conferma una funzione respiratoria normale, considerare una possibile diagnosi alternativa. Considerare quindi uno step down della terapia di base: in caso di comparsa di sintomi asmatici e peggioramento della funzione respiratoria la diagnosi di asma può essere confermata, ed il trattamento incrementato al livello con cui si era ottenuto il controllo. In caso di mancata variabilità nei sintomi e nella funzione respiratoria con il minimo trattamento possibile, prendere in considerazione la sospensione del farmaco monitorizzando il paziente con controlli ravvicinati per almeno un anno.

In caso di persistente dispnea e ostruzione bronchiale, considerare uno step up della terapia per almeno 3 mesi, quindi rivalutare sintomatologia e funzione respiratoria. In caso di mancata risposta riportare la terapia allo step precedente e valutare la possibilità di overlap asma e BPCO.

COME RIDURRE LA TERAPIA DI CONTROLLO PER CONFERMARE LA DIAGNOSI DI ASMA

- Valutare il controllo dei sintomi e la funzione respiratoria del paziente. In caso il paziente avesse fattori di rischio per riacutizzazione asmatica, non ridurre la terapia senza uno stretto monitoraggio.
- Scegliere la tempistica adatta per eseguire lo step down di terapia, ad es. evitare infezioni respiratorie in corso o lo stato di gravidanza.
- Fornire al paziente un adeguato programma terapeutico scritto da attuarsi in caso di peggioramento dei sintomi respiratori. Assicurarsi, inoltre, che il paziente abbia abbastanza farmaco in modo da poter riportare autonomamente la terapia allo step precedente in caso di peggioramento dei sintomi asmatici.
- Mostrare al paziente come ridurre la loro dose di corticosteroidi inalatori del 25-50%, o interrompere eventuali ulteriori terapie di controllo (es. LABA, anti-leucotrieni) e programmare una visita di controllo a 2-4 settimane.
- Ripetere quindi a 2-4 settimane una rivalutazione della sintomatologia e della funzione respiratoria.
- Se i sintomi sono peggiorati e la variabilità della funzione respiratoria confermata dopo lo step down della terapia, la diagnosi di asma è confermata. La dose della terapia di mantenimento dovrebbe essere riportata alla più bassa dose possibile.
- In caso lo step down della terapia non avesse provocato peggioramento dei sintomi o variazione nella funzione respiratoria, considerare la sospensione della terapia di mantenimento e ripetere una valutazione clinica e funzionale a 2-3 settimane. Seguire comunque il paziente per un periodo complessivo di almeno un anno.

Tabella 1: CRITERI PER LA DIAGNOSI DI ASMA	
Anamnesi di sintomi respiratori variabili nel tempo	
Sintomi tipici di asma: dispnea, tosse, respiro sibilante e senso di costrizione toracica	generalmente è presente più di uno di questi sintomi
	si caratterizzano per variabilità nella frequenza e nell'intensità di presentazione
	generalmente insorgono o peggiorano nella notte o al risveglio
	spesso sono stimolati da esercizio fisico, intensa risata, allergeni o aria fredda
	spesso insorgono o peggiorano in occasione di infezioni virali
Conferma della variabilità nella limitazione al flusso espiratorio	
Documentata eccessiva variabilità della funzione respiratoria (in uno o più dei test sottostanti) E Documentata limitazione al flusso espiratorio	- Maggiore è la variabilità e maggiori sono le occasioni in cui è osservata una variabilità della funzione respiratoria, più probabile è la diagnosi

	- In caso di riduzione del FEV1 confermare che anche il rapporto FEV1/VC sia ridotto
Test di broncodilatazione positivo (maggiore attendibilità se il trattamento è stato precedentemente sospeso: SABA \geq 4 ore, LABA \geq 15 ore)	- Nell'adulto incremento del FEV1 > 12% e > 200 ml dal basale, 10-15 min dopo somministrazione di 200-400 mcg di salbutamolo o equivalente (maggiore probabilità diagnostica in caso di incremento del FEV1 > 15% e 400 ml)
Eccessiva variabilità nel PEF eseguito 2 volte al giorno, durante un periodo di 2 settimane Significativo incremento della funzione respiratoria dopo 4 settimane di trattamento antinfiammatorio	- variabilità di > 10% del PEF medio giornaliero nell'adulto - Incremento del FEV1 > 12% e > 200 ml dal basale (o PEF > 20%) dopo 4 settimane di trattamento antinfiammatorio, al di fuori di infezioni respiratorie
Positività del test da sforzo	- Caduta del FEV1 > 10% e 200 ml rispetto al basale
Positività del test di provocazione bronchiale	- Caduta del FEV1 di \geq 20% dal basale con dose standardizzata di metacolina o istamina, o \geq 15% con iperventilazione, inalazioni di soluzione salina o mannitolo, standardizzate
Eccessiva variabilità nella funzione respiratoria tra due visite consecutive	- Variazione del FEV1 > 12% e 200 ml tra due visite, al di fuori di infezioni respiratorie

ALTRI ACCERTAMENTI

In caso di nuova diagnosi di asma oltre ai test di funzione respiratoria è utile eseguire:

- una radiografia del torace per escludere alterazioni radiografiche concomitanti o responsabili della sintomatologia riferita. Nella maggior parte dei pazienti con asma la radiografia del torace risulta normale. È possibile, tuttavia, riscontrare segni di iperinsufflazione polmonare senza appiattimento degli emidiaframmi e in assenza delle alterazioni dei vasi polmonari tipiche della BPCO.
- Emogasanalisi, in caso di riscontro all'esame obiettivo di bassi valori di saturazione arteriosa, (SpO₂ < 92-94%)
- Emocromo per la valutazione del dosaggio degli eosinofili ematici
- dosaggio IgE totali, in caso di asma allergico

in casi selezionati potranno essere valutata l'esecuzione dei seguenti accertamenti

- DLCO
- alfa1 antitripsina, per escluderne il deficit
- dosaggio delle precipitine sieriche
- TC torace in HR per la valutazione del parenchima polmonare
- Inquadramento immunologico (dosaggio ANCA, Fattore reumatoide ed eventuali altri test per la valutazione dell'autoimmunità)
- Broncoscopia con BAL

Dove disponibili:

- Dosaggio del FeNO
- Valutazione dell'espettorato indotto

Il FeNO rappresenta un importante biomarcatore dell'infiammazione TH2/eosinofilia delle vie aeree. La presenza di elevati valori di FeNO, correlando con il grado di infiammazione delle vie aeree di tipo eosinofilo (25-50 ppb grado di infiammazione medio-elevata, \geq 50 ppb elevata), costituisce un mezzo semplice e non invasivo per valutare nel tempo sia l'aderenza alla terapia che la sua efficacia, dando quindi la possibilità di personalizzare il dosaggio degli steroidi inalatori nel trattamento dell'asma, modulando la terapia a seconda della severità dell'infiammazione.

L'analisi cellulare dell'espettorato indotto permette invece di distinguere, in base al pattern infiammatorio individuato, tra fenotipo eosinofilo, neutrofilico o paucigranulocitario, individuando pertanto quei pazienti che meglio risponderanno alla terapia con corticosteroidi inalatori.

Tabella 2: Diagnosi differenziale nel soggetto adulto		
Età	Sintomi	condizioni
Adulto	Dispnea, sibili inspiratori Vertigini, parestesie Tosse, espettorato, dispnea da sforzo, fumo o anamnesi di esposizione ad agenti irritanti Tosse produttiva, infezioni ricorrenti Dispnea da sforzo, sintomi notturni Trattamento con ACE-inibitori Dispnea da sforzo, tosse non produttiva, clubbing digitale Dispnea ad insorgenza improvvisa, dolore toracico Dispnea non rispondente a terapia broncodilatatoria	Disfunzione delle corde vocali Iperventilazione, respiro disfunzionale BPCO Bronchiectasie Insufficienza cardiaca Tosse indotta da farmaci Interstiziopatia polmonare Embolia polmonare Ostruzione delle principali vie aeree
Tutte le età	Tosse cronica, emoftoe, astenia, febbre, sudorazioni notturne, anoressia e calo ponderale	

FENOTIPIZZAZIONE

L'asma è una malattia eterogenea, caratterizzata da una estrema variabilità di espressione e da tipologie distinte di presentazione clinica. A tal proposito negli ultimi anni è emersa l'importanza di tipizzare più approfonditamente i pazienti asmatici identificando sottogruppi accomunati da caratteristiche simili di malattia. Questo procedimento consiste nella fenotipizzazione dell'asma, intendendo per fenotipo le caratteristiche visibili di un organismo risultanti dall'interazione tra il suo corredo genetico e le influenze ambientali.

La fenotipizzazione del singolo soggetto asmatico, oltre a permettere di collocarlo all'interno di un sottogruppo di pazienti caratterizzato da omogenee peculiarità clinico-prognostiche, consente spesso anche di prevedere la risposta a determinati farmaci in modo da effettuare una proposta terapeutica personalizzata, basata sulle caratteristiche della malattia nella singola persona.

Esistono diversi modi per fenotipizzare i pazienti asmatici, in particolare si può utilizzare:

- un **approccio clinico**, che utilizza una definizione a priori del fenotipo basata sull'individuazione di una caratteristica clinica – funzionale – biologica ritenuta prevalente;
- un'**analisi biomolecolare**, che utilizza il pattern biochimico-molecolare per differenziare tipologie differenti di asma
- un'**analisi dei clusters**, cioè un'analisi multivariata che consente di raggruppare i pazienti in clusters (gruppi) secondo diverse variabili impiegate come misure di similarità.

Tabella3: FENOTIPI CLINICI E FISIOPATOLOGICI
Definiti in relazione alla gravità
Ad elevato rischio di riacutizzazione
Con ostruzione non reversibile
Resistenti al trattamento
Definiti in base all'età di insorgenza: early onset – late onset
FENOTIPI CORRELATI AI FATTORI SCATENANTI
Aspirina e FANS
Allergeni ambientali: "asma estrinseca"
Allergeni e/o irritanti professionali
Mestruazioni
Esercizio fisico
Fenotipi infiammatori: Eosinofilico, Neutrofilico, Pauci-granulocitico

Dal punto di vista del tipo di infiammazione e del pattern cellulare e biochimico è molto utile ai fini pratici distinguere un fenotipo con infiammazione tipo **Th2-high** (in cui è evidente la risposta Th2, caratterizzata, sul versante biochimico, da un pattern con alta espressione di IL4, IL13, IL5 e, sul versante cellulare, da un'infiammazione eosinofila) con o senza **componente allergica** (IgE totali e specifiche), da un fenotipo **Th2-low**, spesso neutrofilico o paucigranulocitario.

Questa distinzione risulta essere decisamente rilevante sul piano pratico in quanto permette di individuare i pazienti che meglio risponderanno alla terapia con corticosteroidi (pazienti con infiammazione di tipo Th2/eosinofilia) e che potranno eventualmente essere monitorati mediante l'utilizzo del FeNo o il dosaggio degli eosinofili nell'espettorato indotto al fine di guidare il trattamento. La presenza di un fenotipo eosinofilo o allergico nel caso di asma grave potrà inoltre indirizzare verso un trattamento con farmaci biologici con target su specifiche vie infiammatorie.

Qui sotto si propone una tabella, modificata da quanto proposto da Canonica e De Ferrari, relativa alla fenotipizzazione dell'asma ed alle implicazioni prognostiche, terapeutiche ed alla eventuale disponibilità di biomarcatori.

Fenotipo		Biomarcatori	Risposta alla terapia
Th2-high	Asma allergico Early-onset	IgE totali e specifiche Eosinofili sangue,espettorato FeNO Periostina	Buona risposta a corticosteroidi, spesso a basse dosi anti-IgE eventualmente anti IL5-5R – IL4R
	Asma eosinofilico Late-onset	Eosinofili FeNO Periostina IgE	A volte refrattario ai Corticosteroidi Buona risposta a Anti IL5 – IL5R – IL4R Possibile risposta a LTRA
Th1-low	Associato a obesità		Scarsa risposta a corticosteroidi Risponde a calo ponderale
	Neutrofilico	Neutrofilia nell'espettorato	Spesso refrattario ai corticosteroidi Risposta ai macrolidi

ANALISI DELLE COMORBIDITÀ

Tabella 4: PRINCIPALI COMORBIDITÀ

Rinite e rino-sinusite cronica
RGE
Fumo di sigaretta e patologie correlate
Obesità
Disturbi respiratori del sonno
Disfunzione delle corde vocali
Disturbo d'ansia e depressione

Le comorbidity devono essere identificate e trattate in quanto possono concorrere al controllo dei sintomi ed al peggioramento della qualità di vita.

Una delle condizioni di comorbidity più frequenti è la rinosinusite cronica con poliposi. Tale patologia si associa, in una minoranza di casi, ad AERD (Aspirin Exacerbated Respiratory Disease). La sindrome AERD è caratterizzata da rinosinusite con poliposi, asma e reazione acuta a livello del tratto respiratorio superiore o inferiore dopo ingestione di aspirina o altri FANS.

Il reflusso gastro-esofageo è presente nell'80% dei pazienti arruolati nello studio europeo ENFUMOSA. I trial clinici con inibitori della secrezione gastrica tuttavia non hanno mostrato effetti di rilievo sul livello di controllo della sintomatologia asmatica.

Ulteriori condizioni in grado di aggravare il quadro clinico, anche favorendo ripetuti episodi di riacutizzazioni, sono l'obesità, il fumo di sigaretta e le malattie correlate, la disfunzione delle corde vocali, i disturbi respiratori del sonno e le turbe della personalità come, ad esempio ansia e depressione.

DIAGNOSI DI ASMA IN CONTESTI PARTICOLARI

Tabella 5: Contesti diagnostici particolari
Paziente con tosse non produttiva come unico sintomo respiratorio
Asma professionale
Asma in gravidanza
Paziente anziano
Paziente fumatore o ex-fumatore
Paziente obeso

PAZIENTE CON TOSSE NON PRODUTTIVA COME UNICO SINTOMO RESPIRATORIO

Il paziente con tosse come variante asmatica presentano, come unico sintomo o come sintomo principale, una tosse secca, cronica, associata ad iperreattività bronchiale. La tosse generalmente è presente soprattutto durante la notte. Le prove di funzionalità respiratoria possono essere normali ed è quindi importante la valutazione della variabilità della funzione polmonare.

TABELLA 6: DIAGNOSI DIFFERENZIALE NEL PAZIENTE CON TOSSE NON PRODUTTIVA COME UNICO SINTOMO RESPIRATORIO
Tosse come variante asmatica
Tosse secondaria ad utilizzo di ACE inibitori
Tosse secondaria a reflusso gastro-esofageo
Chronic Upper Airway Cough Syndrome
Sinusite cronica
Ostruzione laringea inducibile
Bronchite eosinofila

ASMA PROFESSIONALE

È stato stimato che una percentuale variabile dal 2 al 15% di tutti i casi di asma sia attribuibile all'esposizione professionale ad agenti sensibilizzanti vari (farine, derivati epidermici animali, vapori di isocianati, lattice di gomma, eccetera). Frequentemente, la relazione tra sintomi ed esposizione professionale non è riconosciuta dal paziente, data l'elevata frequenza di reazioni asmatiche di tipo ritardato, che insorgono varie ore dopo l'esposizione, e solo un'attenta anamnesi può permettere al medico di sospettare l'origine professionale dell'asma. La preesistenza dell'asma all'inizio dell'esposizione lavorativa non è motivo di esclusione del sospetto di asma professionale, in quanto è dimostrato che soggetti atopici, con o senza asma, hanno maggiori probabilità di sensibilizzarsi anche ad allergeni professionali. La conferma strumentale della diagnosi nel laboratorio di fisiopatologia respiratoria dovrebbe avere non solo un mero scopo medico legale o assicurativo, ma soprattutto permettere l'allontanamento del paziente dall'esposizione allo specifico agente sensibilizzante. È

infatti dimostrato che una precoce diagnosi e una precoce rimozione dall'esposizione porta alla scomparsa o a un miglioramento dell'asma in una alta percentuale dei soggetti.

ASMA IN GRAVIDANZA

La gravidanza può essere il momento in cui l'asma insorge. Se la malattia è preesistente lo stato di gravidanza, vi sono uguali possibilità che la malattia si aggravi, migliori o che rimanga invariata. L'asma non controllata durante la gravidanza rappresenta un rischio per la madre (preeclampsia, iperemesi, emorragie vaginali) e per il feto (ritardo di crescita intrauterina, nascita prematura, aumentata mortalità perinatale). I farmaci antiastmatici, invece, se tenuti alle dosi minime efficaci, sono senza rischi rilevanti per il feto e per la madre; solo l'uso di beta2-stimolanti o di steroidi per via generale, ad alte dosi, aumenta il rischio di aborti spontanei e di parto pretermine. Sono da preferire i farmaci inalatori di uso più collaudato e con minore assorbimento sistemico (beclometasone e budesonide). Per evitare il rischio di episodi asmatici gravi con le possibili conseguenze sulla madre e sul feto è importante considerare l'utilizzo di una terapia di fondo regolare.

PAZIENTE ANZIANO

Il paziente anziano può non riferire sintomi asmatici ed attribuire la dispnea al fisiologico invecchiamento o a comorbidità come patologie cardiovascolari ed obesità. I dati sull'efficacia della terapia antiastmatica nel paziente anziano sono limitati dal fatto che questi pazienti sono spesso esclusi dai principali trial clinici. Nella valutazione della scelta del trattamento occorre sempre analizzare la terapia già in corso, comprensiva di colliri, per la valutazione delle possibili interazioni farmacologiche. I possibili effetti collaterali sia dei farmaci β 2-agonisti, come la cardiotoxicità, che dei corticosteroidi, come osteoporosi e cataratta, sono più frequenti nel paziente anziano rispetto al giovane adulto. Inoltre, patologie osteo-articolari, debolezza muscolare, ipovisione e flusso inspiratorio devono essere presi in considerazione al momento della scelta del device, in quanto ne possono rendere difficile l'utilizzo.

PAZIENTE FUMATORE O EX-FUMATORE

Nella pratica clinica può essere difficile distinguere tra Asma e BPCO e queste patologie possono sovrapporsi (sindrome da overlap Asma-BPCO), soprattutto nel soggetto anziano fumatore o ex-fumatore. Secondo le linee guida GOLD la BPCO viene definita sulla base di sintomi respiratori cronici, esposizione a fattori di rischio come il fumo di sigaretta e FEV1/FVC dopo broncodilatatore <0.70 . Una reversibilità clinicamente importante ($>12\%$ e 200 ml) può essere riscontrata nella BPCO, ma in questa condizione, diversamente dall'asma, è spesso associata alla riduzione dei valori di DLCO. La storia clinica e la sintomatologia possono aiutare nel distinguere questi pazienti da quelli con asma inveterato che hanno sviluppato ostruzione respiratoria irreversibile.

La **sindrome da sovrapposizione asma-BPCO (ACOS)** è caratterizzata dall'ostruzione persistente al flusso aereo associata a caratteristiche sintomatologiche suggestive sia per asma che per BPCO.

TABELLA 7: CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON ACOS

Età di insorgenza	Solitamente > 40 anni, ma possono presentarsi sintomi nell'infanzia o nell'età adulta
Sintomi respiratori	Sintomi respiratori persistenti tra cui dispnea da sforzo, ma la variabilità può essere prominente
Funzione polmonare	Limitazione al flusso aereo non completamente reversibile, ma spesso con variabilità attuale o storica
Funzione polmonare tra i sintomi	Limitazione persistente al flusso aereo
Anamnesi personale o familiare	Anamnesi frequente di asma (attuale o precedente) già diagnosticata, allergie e un'anamnesi familiare di asma e/o di esposizione nocive
Durata	I sintomi sono parzialmente o ma considerevolmente ridotti dal trattamento. La progressione è comune e i bisogni di cure alti
Radiografia del torace	Alterazioni simili alla BPCO con segni di iperinflazione polmonare
Riacutizzazioni	Le riacutizzazioni possono essere più comuni nella BPCO ma vengono ridotte dal trattamento. Le comorbidità contribuiscono al peggioramento
Infiammazione delle vie aeree	Generalmente eosinofili e/o neutrofili nell'espettorato

TABELLA 8: CARATTERISTICHE SPIROMETRICI NEI PAZIENTI CON ACOS

Variabili spirometriche	
FEV1/FVC normale pre e post-BD	Non compatibile senza altre prove di limitazione cronica al flusso aereo
FEV1/FVC < 0.70 post-BD	Di solito presente
FEV1 ≥ 80% previsto	Compatibile con la diagnosi di lieve ACOS
FEV1 < 80% previsto	Un indicatore della gravità della limitazione al flusso aereo e rischio di eventi futuri (ad esempio mortalità e riacutizzazioni)
Post-BD aumento del FEV1 ≥ 12% e 200 ml rispetto al basale (limitazione al flusso aereo reversibile)	Più probabile e comuni quando il FEV1 è basso
Post-BD aumento del FEV1 ≥ 12% e 400 ml rispetto al basale (reversibilità notevole)	Compatibile con la diagnosi di ACOS

PAZIENTE OBESO

Nel paziente obeso l'asma è una patologia frequente, ma i sintomi respiratori che possono essere presenti nel soggetto obeso possono mimare i sintomi dell'asma. Nel paziente obeso con dispnea da

sforzo è pertanto importante confermare la diagnosi di asma attraverso la dimostrazione di variabilità nella funzione respiratoria.

ASMA IN CORSO DI MALATTIE SISTEMICHE

Va ricordato che, in una piccola percentuale di casi, l'asma può essere il primo sintomo di affezioni immunologiche sistemiche, quali collagenopatie, alcune vasculiti (ad es. sindrome di Churg-Strauss), sindrome ipereosinofilica idiopatica, aspergillosi broncopolmonare allergica. Il sospetto di una di queste condizioni va posto quando il paziente riferisce sintomi e segni sistemici non correlati all'asma (artralgie, parestesie o alterazioni cutanee), presenta alterazioni biochimiche, funzionali e radiologiche (specialmente a carico del torace, tipo addensamenti polmonari migranti, versamento pleurico, eccetera), oppure un'eosinofilia ematica o nell'espettorato estremamente alta. In queste malattie, oltre al trattamento specifico, il controllo dell'asma spesso richiede l'uso di steroidi per via generale per lunghi periodi di tempo. In ogni caso, tali soggetti vanno valutati in strutture specialistiche performanti nella gestione della patologia.

VALUTAZIONE

Al fine di predisporre un corretto percorso terapeutico e gestionale per il soggetto con asma è necessario effettuare una valutazione approfondita delle caratteristiche della malattia nel singolo paziente. A tal fine occorre:

1. Valutare il controllo di malattia, sia per quanto riguarda il controllo dei sintomi che il rischio futuro di eventi avversi
2. Valutare le problematiche relative alla terapia in atto
3. Valutare e trattare adeguatamente le comorbidità

VALUTAZIONE DEL CONTROLLO DEI SINTOMI DELL'ASMA

La sintomatologia asmatica è tipicamente variabile per presenza e intensità, sia nel breve che nel medio/lungo periodo; per tale ragione risulta fondamentale valutare il carico sintomatologico ad ogni visita/contatto con il paziente asmatico sia per modulare il trattamento in modo da ottimizzare il controllo dei sintomi sia per ridurre il rischio di riacutizzazioni e riacutizzazioni gravi, in quanto uno scarso controllo dei sintomi è fortemente associato con un aumentato rischio di riacutizzazioni.

Durante l'intervista, la frequenza di utilizzo di farmaci al bisogno oltre che la presenza di sintomi notturni, rappresentano elementi chiave da indagare sempre. Particolare attenzione andrà posta nel considerare i sintomi riferibili all'asma relativi al mese precedente la visita, senza dimenticare però tutto il periodo trascorso dall'ultimo controllo e la storia complessiva della malattia asmatica nel soggetto in questione.

Oltre all'intervista "libera" da parte del sanitario è importante utilizzare degli strumenti standardizzati e validati che permettano una più precisa definizione del controllo di malattia, necessaria in quanto costituisce la base per l'adeguamento terapeutico come previsto dagli step "GINA".

A tal fine si consiglia l'utilizzo di:

- Questionario GINA del controllo dei sintomi dell'asma, qui sotto riportato
- Asthma Control Test (disponibile in allegato al PDTA)
- Asthma Control Questionnaire (disponibile in allegato al PDTA)

Tabella 9: Valutazione GINA del Controllo dei sintomi dell'asma:

Controllo dei sintomi dell'asma			Livello di controllo dei sintomi di asma		
Nelle ultime 4 settimane, il paziente ha avuto:			Buon controllo	Parziale controllo	Non controllato
• Sintomi diurni di asma più di due volte a settimana?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Nessuno di questi	1-2 di questi	3-4 di questi
• Risvegli notturni dovuti all'asma?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
• Necessità di usare il farmaco d'emergenza* più di due volte a settimana?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
• Limitazioni alle attività quotidiane dovute all'asma?	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			

VALUTAZIONE DEL RISCHIO FUTURO DI EVENTI AVVERSI

Nella valutazione del paziente asmatico, parallelamente alla gravità della sintomatologia, è necessario stabilire il rischio futuro di eventi avversi, con particolare focalizzazione a determinare:

1. Il rischio di riacutizzazioni e di riacutizzazioni gravi.
2. Il rischio di sviluppare una limitazione persistente al flusso aereo.
3. Il rischio di effetti collaterali dovuti ai farmaci utilizzati.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI RIACUTIZZAZIONI

Uno dei più importanti fattori determinanti il rischio di riacutizzazioni nel singolo soggetto asmatico è lo scarso controllo della sintomatologia; a tale postulato vi sono però importanti eccezioni: alcuni pazienti, pur avendo una sintomatologia solitamente ben controllata sono pronti allo sviluppo di riacutizzazioni, anche gravi; per tale ragione nello stabilire il rischio di riacutizzazioni è necessario considerare anche altri fattori tra i quali segnaliamo l'importanza dei seguenti:

- Anamnesi di una o più riacutizzazioni asmatiche nell'ultimo anno
- Scarsa aderenza / tecnica d'uso dei dispositivi inalatori inadeguata
- Fumo di sigaretta
- Sinusopatia cronica o non ben controllata
- Basso FEV1

Qui sotto vengono riportati i fattori di rischio per riacutizzazioni citati dalle linee guida GINA:

Tabella 10: Fattori di rischio per riacutizzazioni asmatiche

<p>Fattori di rischio per riacutizzazione indipendenti potenzialmente modificabili</p> <ul style="list-style-type: none">• Sintomi di asma non controllati• Uso eccessivo di SABA con aumentata mortalità se si usa >1 confezione da 200-dosi/ mese• ICS inadeguati: non prescritti; scarsa aderenza, tecnica inalatoria non corretta• Basso FEV1, specialmente se <60% predetto• Seri problemi psicologici o socioeconomici• Esposizioni: fumo allergeni se sensibilizzati• Comorbidità: obesità; rinosinusite; allergie alimentari confermate• Eosinofilia nell'espettorato o nel sangue periferico; FENO elevato (in adulti con asma allergico)• Gravidanza <p>Altri importanti fattori di rischio per riacutizzazione indipendenti</p> <ul style="list-style-type: none">• Storia di intubazione o ricovero in terapia intensiva per l'asma• ≥1 riacutizzazione grave di asma negli ultimi 12 mesi	<p>Avere uno o più di questi fattori di rischio aumenta il rischio di riacutizzazione anche in caso di buon controllo dei sintomi</p>
---	--

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI SVILUPPARE UNA LIMITAZIONE PERSISTENTE AL FLUSSO AEREO

Il paziente con asma bronchiale può andare incontro a deterioramento progressivo e irreversibile della funzionalità respiratoria. La prevenzione di questo processo, il suo precoce riconoscimento e trattamento devono essere una delle priorità nella valutazione del singolo soggetto asmatico.

Fattori specifici, oltre alla gravità globale della malattia, che concorrono nello sviluppo di ostruzione fissa e di rimodellamento delle vie respiratorie sono costituiti da:

- mancato o tardivo inizio di terapia con ICS
- esposizione al fumo di tabacco
- spiccata eosinofilia
- basso FEV1 iniziale.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI EFFETTI COLLATERALI DA TERAPIA ANTIASMATICA

Mentre i farmaci antiasmatici inalatori sono dotati di un buon profilo di sicurezza globale, non è possibile affermare lo stesso per gli steroidi orali (OCS), soprattutto nell'uso cronico (sono ben noti i deleteri effetti collaterali secondari al trattamento prolungato con corticosteroidi orali), e per le metilxantine, dato il loro ristretto intervallo terapeutico.

Tra i pochi effetti collaterali dei farmaci antiasmatici inalatori citiamo i possibili effetti dei Beta-2 stimolanti utilizzati a dosaggi elevati sul sistema cardiovascolare (tachicardia, pro aritmogenicità). Per quanto riguarda gli steroidi inalatori è sempre necessario considerare che anche gli ICS, se utilizzati ad alte dosi, sono dotati di possibili effetti collaterali locali e sistemici (cataratta, glaucoma, osteoporosi, soppressione dell'asse ipofisi – corticale del surrene).

Particolare attenzione deve essere posta ai pazienti in cui non è possibile ottenere un controllo accettabile dell'asma senza l'utilizzo in cronico o per lunghi periodi di uno steroide orale. Questi soggetti devono essere sottoposti a valutazione circa le possibili complicanze metaboliche e ossee e, nel caso si preveda che il trattamento superi i 3 mesi è generalmente considerato necessario iniziare un trattamento profilattico per l'osteoporosi da steroide.

RUOLO DELLE PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA E DEL MONITORAGGIO DEL PEF

Nei soggetti asmatici i parametri di funzionalità polmonare non mostrano una stretta correlazione con la sintomatologia riferita dal paziente, ciò nonostante è importante misurare e monitorare i parametri funzionali in quanto un basso FEV1 è, ad esempio, un predittore del rischio di riacutizzazioni e un'ampia variabilità nell'andamento dei dati funzionali è indice di malattia non ben controllata o instabile e può aiutare a identificare quei pazienti che non sono in grado di percepire correttamente la gravità della loro patologia.

I tempi suggeriti per l'esecuzione del controllo spirometrico sono, oltre che alla diagnosi, dopo 3-6 mesi dall'inizio del trattamento con un "controller", in modo da registrare la risposta al trattamento. In condizioni di stabilità i controlli successivi possono essere effettuati ogni 1-2 anni mentre nei pazienti ad alto rischio i controlli spirometrici devono essere più ravvicinati.

Mentre nei controlli di routine è possibile effettuare test funzionali limitati alla spirometria semplice, è auspicabile che alla diagnosi e in caso di successivi eventi specifici venga effettuata una spirometria globale e, possibilmente, la misura della diffusione del CO, oltre ai test provocativi o con broncodilatatore necessari alla diagnosi.

Dopo l'inizio di un trattamento regolare con un ICS il FEV1 dovrebbe aumentare, raggiungendo un plateau dopo circa 2 mesi di trattamento.

Il riscontro di un basso valore percentuale del FEV1 rispetto al predetto

- Identifica i pazienti a rischio di riacutizzazioni, soprattutto se FEV1 < 60%
- Identifica i pazienti a rischio di progressiva perdita di funzione polmonare
- In caso di paucisintomaticità suggerisce che il paziente possa aver messo in atto limitazioni nello stile di vita dovuti all'asma o non abbia una adeguata percezione della gravità della malattia

Il riscontro di un FEV1 normale durante evidente sintomatologia deve spingere il clinico alla ricerca di diagnosi differenziali o comorbilità.

È opportuno segnalare, inoltre, che il riscontro di una bronco-ostruzione significativa dopo somministrazione di broncodilatatore in un paziente in terapia con un controller o che ha assunto da poco un beta-2 agonista, suggerisce la persistenza di asma non controllato.

Il monitoraggio del PEF, una volta ottenuta la diagnosi, può essere considerato in svariate situazioni, come, ad esempio, in pazienti con scarsa percezione dei sintomi e della gravità dell'asma.

DEFINIZIONE DELLA GRAVITA' DELL'ASMA

La gravità dell'asma viene definita su base retrospettiva in base al livello di terapia richiesta per controllare sintomi e riacutizzazioni. Può essere valutata solo una volta che la malattia sia stata stabilizzata, cioè dopo alcuni mesi di terapia con ICS.

Le linee guida GINA distinguono le seguenti forme:

- Asma lieve: ben controllato da step 1 o 2 di terapia
- Asma moderato: ben controllato da step 3 di terapia
- Asma grave: asma che richiede un trattamento come da step 4 o 5 o non è controllato nonostante questa terapia.

Da quanto appena riportato si evince come la definizione di asma grave data da GINA sia differente, meno restrittiva, rispetto a quella enunciata dalle linee guida ERS/ATS, secondo le quali la dizione di asma grave è riservata a pazienti in terapia con ICS ad alta dose e LABA o altro controller per cui sia stata necessaria una terapia con OCS per più di metà dell'anno precedente per mantenere il controllo o che sia rimasto non controllato nonostante detta terapia.

Si segnala inoltre come sia necessario differenziare i pazienti con asma grave rispetto ai soggetti con asma di difficile controllo in cui il miglioramento dell'aderenza, della tecnica di assunzione del farmaco inalatorio o altri interventi similari (educativi, sull'ambiente di lavoro per l'asma lavorativo, trattamento comorbidità) permettono il buon controllo della malattia con livelli di terapia (ICS) non elevati.

TRATTAMENTO

Gli obiettivi del trattamento del paziente affetto da asma sono costituiti da:

- Ottenimento di un buon controllo dei sintomi
- Minimizzazione del rischio di eventi avversi: morte per asma, riacutizzazioni, declino della funzione polmonare con ostruzione persistente, effetti collaterali secondari al trattamento.

Al fine di raggiungere gli obiettivi citati è fondamentale la costituzione di un'alleanza terapeutica tra medico e paziente in cui il sistema sanitario sia al servizio delle esigenze di salute del soggetto asmatico, considerandolo parte attiva nel raggiungimento di tali obiettivi. È fondamentale, quindi, porre in atto strategie finalizzate ad ottenere una buona comunicazione, bidirezionale, tra medico e paziente, in modo da porre attenzione oltre che ai sintomi anche alle difficoltà gestionali ed alle preferenze riferite dal paziente. Allo stesso modo una buona strategia comunicativa permetterà la condivisione degli obiettivi terapeutici e dei rischi legati ad una cattiva gestione complessiva, dovuta a scarsa aderenza o ad altre cause: in tal senso è importante comprendere il livello di competenza del singolo paziente nell'identificare sintomi e segni d'allarme, problemi connessi all'asma e riconoscere capacità gestionali autonome più o meno estese, chiaramente variabili da individuo a individuo.

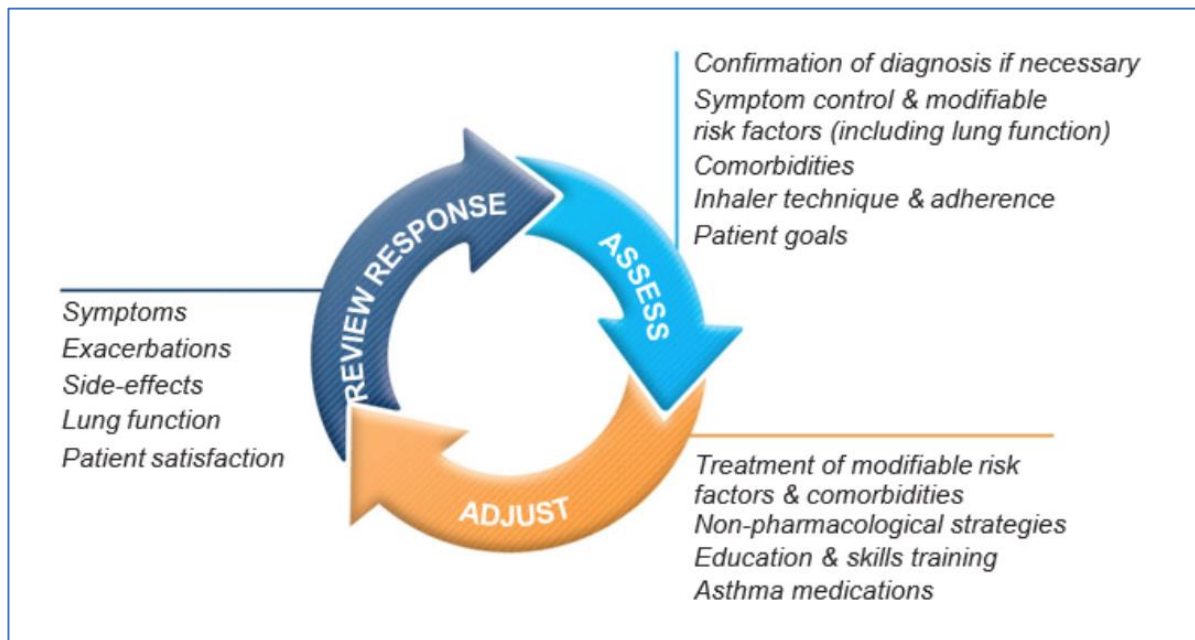
Nella maggior parte dei casi la terapia antiastmatica viene modulata sul dosaggio minimo di farmaci necessario per ottenere un buon controllo di malattia. Accanto a questo tipo di strategia che è denominata "gestione dell'asma basata sul controllo di malattia", esistono anche altri approcci, decisamente meno diffusi ma che possono essere utili in contesti clinico-assistenziali particolari e per soggetti specifici; riconosciamo:

- La gestione terapeutica guidata dalla conta degli eosinofili nell'espettorato: l'utilizzo di questa strategia, che ha dimostrato nella maggior parte dei contesti clinici un'efficacia pari a quella basata sul controllo dei sintomi, è fortemente limitata dal ridotto numero di centri che hanno accesso routinario alla metodica.
- La gestione terapeutica guidata dal FENO; in alcuni studi effettuati su asmatici con elevato numero di riacutizzazioni, questo tipo di approccio ha dimostrato una riduzione della frequenza di riacutizzazioni rispetto al metodo tradizionale.

Anche se queste strategie alternative hanno dimostrato di poter essere utilizzate nella pratica clinica, al momento attuale non vi sono chiari vantaggi - rispetto alla gestione basata sul controllo di malattia - che ne sostengano un uso su larga scala; è però possibile considerarne l'utilizzo in contesti clinici particolari, o a scopo di ricerca, o come aggiunta al metodo clinico usuale.

GESTIONE DELL'ASMA BASATA SUL CONTROLLO DI MALATTIA

La gestione dell'asma basata sul controllo di malattia prevede un continuo processo di valutazione e aggiustamento del livello di terapia in modo da ottenere il controllo dell'asma con il minimo dosaggio di farmaco possibile. Questo approccio è basato su un sistema a scalini in cui, a seconda della sintomatologia, è possibile intensificare (Step Up) o ridurre (Step Down) il livello di terapia antiasmatica.



Schema tratto da GINA

FARMACI UTILIZZATI NELLA TERAPIA DELL'ASMA

I farmaci antiasmatici possono essere differenziati in

- **Controllers**, o farmaci di controllo: utilizzati per ridurre l'infiammazione, controllare i sintomi e ridurre la probabilità di riacutizzazioni future e di declino della funzione
- **Relievers**, o farmaci al bisogno (o d'emergenza, rescue): utilizzabili da tutti i pazienti "pro re nata", al bisogno, per l'emergenza di sintomi e durante le riacutizzazioni. Sono inoltre utili per la prevenzione dell'asma da sforzo. Idealmente l'utilizzo regolare di controller dovrebbe minimizzare o annullare la necessità di farmaci al bisogno
- **Add-on**, terapie aggiuntive per l'asma severo: da considerare in caso di sintomi persistenti o riacutizzazioni nonostante terapia di base ottimizzata.

APPROCCIO TERAPEUTICO INIZIALE

Nei pazienti non ancora trattati per asma viene proposto il seguente schema di trattamento, basato sull'intensità dei sintomi riferiti:

Tabella 11: Trattamento iniziale preferito

SINTOMATOLOGIA DI ESORDIO	TRATTAMENTO INIZIALE PREFERITO
In tutti i pazienti	NON è raccomandato un trattamento solo con SABA (senza ICS)
Sintomi asmatici non frequenti (< 2 volte al mese)	- Bassa dose di ICS-Formoterolo al bisogno (Evidenza B) (oppure assumere ICS ogni volta che si assume SABA a.b.)
Sintomi asmatici o necessità di farmaci al bisogno 2 o più volte al mese	- Bassa dose di ICS continuativa con SABA al bisogno - Bassa dose di ICS-Formoterolo al bisogno (oppure LTRA)
Sintomi asmatici la maggior parte dei giorni o un risveglio notturno per asma a settimana o più, soprattutto se presenza di fattori di rischio	- Bassa dose di ICS-LABA di mantenimento e, al bisogno ICS-Formoterolo o SABA - Media dose di ICS di mantenimento con SABA al bisogno
Sintomatologia grave non controllata o durante una riacutizzazione	- Breve ciclo di OCS + inizio regolare di trattamento con alta dose di ICS o media dose di ICS-LABA

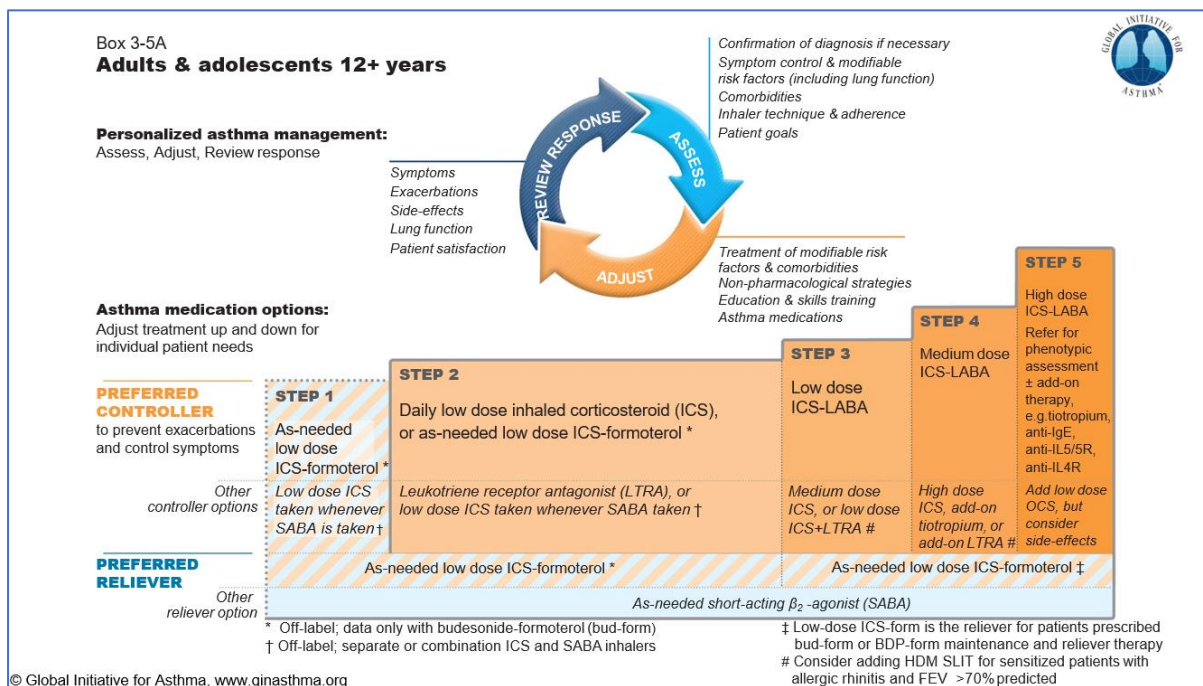
Al momento di iniziare un trattamento con un farmaco controller è necessario:

- Ottenere e registrare la diagnosi di asma, se possibile
- Registrare l'intensità della sintomatologia e i fattori di rischio
- Considerare comorbidità e fattori aggravanti
- Assicurarci del corretto utilizzo del dispositivo inalatorio
- Programmare, se non effettuata, nel più breve tempo possibile le prove di funzionalità respiratoria indicate
- Programmare il controllo successivo

GESTIONE TERAPEUTICA SUCCESSIVA

Una volta stabilita la terapia iniziale del paziente affetto da asma, il percorso gestionale prevede la rivalutazione e l'adeguamento secondo quanto illustrato dallo schema a gradini GINA qui sotto riportato.

Tabella 12: Gestione terapeutica a step. Da GINA 2019



Per quanto riguarda la dose bassa, media o alta dello steroide inalatorio si faccia riferimento allo schema qui sotto allegato:

Tabella 13: Dosaggio ICS

Adulti e adolescenti (>12 anni di età)			
Farmaco	Dose giornaliera (mcg)		
	Bassa	Media	Alta
Beclometasonedipropionato (CFC)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasonedipropionato (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	400-800 >160-320	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	n.a.	>320
Fluticasonefuroato (DPI)	100	>250-500	n.a.
Fluticasone propionato (DPI or HFA)	100-250	>220-440	>500
Mometasonefuroato	110-220	>1000-2000	>440
Triamcinoloneacetoneide	400-1000		>2000

STEP 1:

Prima scelta: bassa dose di una combinazione ICS-Formoterolo al bisogno.

Scelte alternative: SABA e ICS somministrati insieme, al bisogno.

In questi pazienti l'opzione terapeutica che prevede l'assunzione continuativa di basse dosi di ICS si scontra con un'aderenza terapeutica decisamente bassa e, per tale ragione, non è la prima scelta.

STEP 2:

**Prima scelta: - ICS a bassa dose di mantenimento + SABA al bisogno, oppure
- Bassa dose di ICS-Formoterolo al bisogno**

Scelte alternative: - antileucotrieno come farmaco controller + SABA a.b.
- bassa dose di ICS-LABA come controller + SABA a.b.

Pazienti con asma puramente stagionale di grado lieve possono utilizzare ICS come controller + SABA a.b. o ICS-Formoterolo al bisogno appena compaiono i primi sintomi e terminare la terapia 4 settimane dopo la fine della stagione pollinica.

STEP 3:

**Prima scelta: - bassa dose di ICS-LABA di mantenimento + SABA a.b., oppure
- bassa dose di ICS-Formoterolo di mantenimento + al bisogno
- media dose di ICS di mantenimento + SABA a.b.**

Scelte alternative: - media dose di ICS di mantenimento + SABA a.b.
- bassa dose di ICS + LTRA di mantenimento + SABA a.b.

Nota1: in pazienti con rinite allergica e sensibilizzazione a acari della polvere con asma non ben controllato nonostante ICS, considerare l'aggiunta di SLIT se FEV1 > 70% del predetto

Nota 2: prima di effettuare lo step up controllare aderenza, tecnica inalatoria, esposizioni ambientali e lavorative e confermare la diagnosi di asma.

STEP 4:

**Prima scelta: - media dose di ICS-Formoterolo di mantenimento + ICS-Formoterolo a.b.
- media dose di ICS-LABA di mantenimento + SABA a.b.**

Scelte alternative: - aggiungere Tiotropio a ICS-LABA
- media-alta dose di ICS + LTRA di mantenimento + SABA a.b.

Nota1: in pazienti con rinite allergica e sensibilizzazione a acari della polvere con asma non ben controllato nonostante ICS, considerare l'aggiunta di SLIT se FEV1 > 70% del predetto

Nota 2: prima di effettuare lo step up 3 controllare aderenza, tecnica inalatoria, esposizioni ambientali e lavorative e confermare la diagnosi di asma.

STEP 5:

Prima scelta: - fenotipizzazione e valutazione per possibili terapie add-on, eventualmente presso centro di secondo livello per asma grave

Inoltre: - considerare: alta dose di ICS-LABA di mantenimento + SABA (o ICS-Formoterolo)
- considerare: Tiotropio add-on
- considerare: farmaci biologici (anti IgE, IL5/IL5R, IL4R)
- considerare: bassa dose di OCS di mantenimento
- considerare: eritromicina a scopo anti-infiammatorio add-on (3 volte a settimana)
- considerare: strategia di controllo basata sulla conta degli eos. nell'espettorato
- considerare: termoplastica

Nota: controllare aderenza, tecnica inalatoria, esposizioni ambientali e lavorative e confermare la diagnosi di asma

FOLLOW-UP

I pazienti affetti da asma devono essere sottoposti a regolari controlli clinici, modulati sul grado di globale di controllo della malattia, tenendo in considerazione entità dei sintomi, rischio di riacutizzazioni, rischio di riacutizzazioni gravi, aderenza alla terapia, consapevolezza di malattia e capacità di autogestione.

Nel programmare i controlli clinico-funzionali bisogna considerare, inoltre, come gli effetti dei farmaci di fondo utilizzati nella cura dell'asma inizino ad essere evidenti dopo qualche giorno di terapia ma esplicino il massimo risultato solo dopo 3-4 mesi.

Idealmente, un paziente asmatico non grave dovrebbe essere rivalutato a 1-3 mesi dopo l'inizio del trattamento e, successivamente ogni 3-12 mesi, come consigliato dal documento GINA. Dopo una riacutizzazione asmatica dovrebbe essere previsto un controllo entro 1-2 settimane

STEP UP E STEP DOWN

L'asma è una patologia variabile nel tempo e le rivalutazioni periodiche sono fondamentali per rivedere ed eventualmente adeguare la terapia in atto.

Come sopra illustrato, nel caso di controllo non soddisfacente della malattia può essere indicato uno step up di terapia. La durata di questo incremento della terapia di fondo può variare: in caso di infezioni virali intercorrenti o di esposizione ad allergeni specifici si può optare per uno step up di breve durata (1-2 settimane) mentre in situazioni in cui non vi siano cause chiaramente rimuovibili o con effetto limitato nel tempo, la durata dello step-up deve essere, come minimo, di 2-3 mesi. Oltre a questo tipo di modifiche terapeutiche è necessario anche considerare quelle, di fatto, effettuate giorno per giorno con l'assunzione di farmaco al bisogno per quanto riguarda i pazienti trattati con associazione ICS-formoterolo.

Per quanto riguarda la possibilità di effettuare una riduzione della terapia di fondo (step-down) nel caso di malattia asmatica persistentemente ben controllata è necessario che:

- Il controllo di malattia sia buono da almeno 3 mesi
- La funzione polmonare sia normale o, quanto meno, stabile (in caso di step down in pazienti con ostruzione persistente è necessario uno stretto monitoraggio clinico)
- Venga considerata attentamente la presenza di fattori di rischio per riacutizzazione grave (e, nel caso, rivalutata la decisione di step down)
- Formulare chiare istruzioni scritte nel caso vi sia un peggioramento dei sintomi.

ALTRE TERAPIE

IMMUNOTERAPIA

Per pazienti con rinite allergica e sensibilizzazione agli acari della polvere, sintomatologia asmatica persistente nonostante sia già in atto una terapia con bassa-media dose di ICS, considerare l'aggiunta

di SLIT, nel caso in cui il FEV1 sia maggiore del 70% del predetto. A tal fine è necessario soppesare per ogni singolo caso i potenziali benefici versus i rischi di effetti collaterali ed i costi per il paziente ed il sistema sanitario.

VACCINI

La vaccinazione antiinfluenzale annuale è auspicabile nei pazienti con asma di grado moderato o severo. Al momento non vi sono sufficienti raccomandazioni per consigliare la vaccinazione antipneumococcica di routine nei pazienti asmatici.

TERMOPLASTICA BRONCHIALE

La termoplastica bronchiale è una terapia non farmacologica per l'asma grave destinata a pazienti non responsivi al trattamento medico standard. Il trattamento consiste nell'introduzione di un catetere nel canale operativo di un broncoscopio introdotto nelle vie aeree. Questo catetere viene collegato a una macchina che emette radiofrequenze con sviluppo di calore controllato a 65 gradi che si applica alla mucosa bronchiale; è una metodica che si effettua in tre sedute a distanza di un mese l'una dall'altra dove vengono trattati prima il lobo inferiore di destra poi il lobo inferiore di sinistra e in terza seduta i due lobi superiori.

È opportuno considerare l'invio a centri dedicati per valutare l'eventuale utilizzo della termoplastica bronchiale nei pazienti con asma non controllato nonostante ottimizzazione terapeutica. Questa metodica deve essere riservata a pazienti accuratamente selezionati ed effettuata in centri di riferimento con esperienza specifica.

ALTRE TERAPIE NON FARMACOLOGICHE

Considerare, per ogni paziente asmatico:

- Strategie per la cessazione del fumo
- Stimolare un'adeguata attività fisica (trattando l'eventuale broncospasmo da sforzo)
- Strategie per evitare l'esposizione professionale ad allergeni o agenti sensibilizzanti
- Controllare la terapia in corso per patologie non respiratorie e considerare la sospensione di FANS e beta-bloccanti. (Nota i beta-bloccanti cardioselettivi non sono controindicati in maniera assoluta nei pazienti asmatici ma è necessario considerare attentamente il rapporto rischio-beneficio per ogni singolo paziente)
- Eventuali strategie per il calo ponderale (in soggetti obesi) e per una corretta alimentazione
- Strategie di controllo per gli allergeni domestici e ambientali
- Strategie per limitare l'esposizione all'inquinamento atmosferico

INDICAZIONI PER INVIO A CENTRI DI SPECIALISTICI/DI SECONDO LIVELLO

Considerare l'invio del paziente a centri specialistici o di secondo livello in caso di:

- Difficoltà/dubbi nella diagnosi di asma
- Sospetto asma occupazionale (valutazione congiunta pneumologo – medico del lavoro)
- Asma persistentemente non controllato o frequenti riacutizzazioni
- Fattori di rischio per riacutizzazione grave o near fatal asthma

- Utilizzo di 2 o più cicli di steroide orale nell'ultimo anno o utilizzo continuativo di OCS
- Presenza o rischio di effetti collaterali secondari al trattamento
- Sospette complicanze o fenotipi particolari

È inoltre consigliato riferire a centri specialistici le seguenti categorie di pazienti asmatici:

- Gravide
- Pazienti asmatici con indicazione a intervento chirurgico (valutazione preoperatoria)
- Atleti
- Pazienti con broncospasmo indotto da esercizio
- ABPA
- Asma da aspirina

SELF- MANAGEMENT

Nella gestione dell'asma il paziente può giungere ad un certo grado di autonomia che è molto variabile da soggetto a soggetto in base a numerosi fattori che debbono essere adeguatamente valutati dal Curante.

Le componenti essenziali per lo sviluppo di una certa autonomia nella gestione terapeutica dell'asma sono:

- Un'adeguata capacità di riconoscimento e monitoraggio dei sintomi e/o controllo del PEF
- Un'adeguata affidabilità complessiva del paziente, valutata dallo pneumologo
- Un preciso e dettagliato piano d'azione scritto rilasciato dallo pneumologo, da seguire in caso di peggioramento dei sintomi asmatici
- La presenza di un follow-up prefissato e la possibilità di contattare anticipatamente il Curante o lo Pneumologo in caso di difficoltà o scarso controllo di malattia

RIACUTIZZAZIONI

RICONOSCIMENTO PRECOCE DELLE RIACUTIZZAZIONI

Le riacutizzazioni asmatiche rappresentano un evento frequente nella storia naturale dell'asma. Nei vari studi a lungo termine, la loro frequenza risulta essere pari a 0,5-1 episodi per paziente per anno. È interessante ricordare che non sono necessariamente i pazienti più gravi ad avere riacutizzazioni più frequenti e che studi recenti hanno dimostrato un elevato tasso di riacutizzazioni anche in pazienti con asma lieve persistente. Nei pazienti con asma grave, le riacutizzazioni sono spesso molto frequenti e ci sono pazienti che le presentano in maniera subentrante. Anche se solo una piccola parte dei pazienti asmatici, in genere identificabili per vari fattori psicopatologici e sociali, presenta crisi di asma pericolose per la vita (con necessità di trattamento d'emergenza o addirittura con necessità di ventilazione meccanica), ogni riacutizzazione di asma è potenzialmente rischiosa e va quindi prevenuta e trattata tempestivamente e adeguatamente.

È importante che il paziente sappia riconoscere precocemente i segni di deterioramento del controllo della malattia (nella maggior parte dei casi le esacerbazioni incominciano gradualmente con un peggioramento dei sintomi, che può portare in pochi giorni a un'asma grave); il paziente dovrebbe essere istruito a monitorare l'uso del farmaco d'emergenza, la frequenza e la gravità dei sintomi e possibilmente a misurare il picco di flusso espiratorio nei periodi di peggioramento della malattia.

Una strategia che si è dimostrata particolarmente efficace nel ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni asmatiche è quella definita «di mantenimento e al bisogno», che consiste in un trattamento regolare con la combinazione budesonide/formoterolo da utilizzare anche al bisogno. I vantaggi di questa strategia, proposta dalle linee guida GOLD 2019 e validata in numerosi studi, revisionati recentemente, sono riportati nella tabella qui sotto allegata.

Tabella 14: vantaggi della terapia “di mantenimento e al bisogno”

- uso di un unico inalatore per la terapia di fondo e al bisogno
- raggiungimento e mantenimento del controllo dell'asma in molti casi (con dosi regolari diverse)
- controllo della broncocostrizione e dell'infiammazione a ogni inalazione
- accettazione del paziente e facilità d'uso

Un numero troppo elevato di riacutizzazioni deve far riconsiderare l'adeguatezza del trattamento di fondo o la presenza di fattori concomitanti che tendono ad aggravare la malattia (rinite cronica, reflusso gastroesofageo, esposizione ad allergeni, abitudine al fumo, ecc...).

TRATTAMENTO DELL'ASMA BRONCHIALE ACUTO NELL'ADULTO

Le riacutizzazioni di asma (asma acuto) consistono in un marcato e spesso progressivo peggioramento dei sintomi dell'asma e dell'ostruzione bronchiale, compaiono nello spazio di ore o giorni e possono durare fino ad alcune settimane.

Gli scopi del trattamento della crisi asmatica sono:

- risolvere la broncostruzione e/o l'ipossiemia nel più breve tempo possibile;
- pianificare la prevenzione di future recidive.

La crisi asmatica grave rappresenta una situazione potenzialmente fatale. Pertanto, una volta fatta la diagnosi, il trattamento deve essere iniziato al più presto.

La terapia differisce in base alla gravità della crisi e quindi è necessario procedere, preliminarmente, a una rapida valutazione del livello di gravità, per la quale è indispensabile rilevare una serie di sintomi e segni e alcuni parametri oggettivi della funzione respiratoria e dello stato di ossigenazione del paziente (tabella 15).

La valutazione della funzione respiratoria tramite la misurazione del PEF (picco di flusso espiratorio) è di facile esecuzione ed effettuabile dal paziente al proprio domicilio.

Tabella 15: Punti fondamentali nel trattamento della crisi asmatica

- intervento tempestivo: è fondamentale che il paziente venga educato a riconoscere la gravità dell'asma, a intervenire prontamente al proprio domicilio e a cercare l'intervento medico d'urgenza quando necessario
- adeguato trattamento farmacologico: i cardini del trattamento della crisi asmatica sono rappresentati da: somministrazioni ripetute di beta2-agonisti a rapida azione; precoce introduzione dei corticosteroidi per via sistemica; correzione dell'ipossiemia
- monitoraggio delle condizioni del paziente e della risposta al trattamento: il monitoraggio deve essere effettuato tramite valutazione dei sintomi e di parametri oggettivi (misurazioni ripetute della funzione polmonare)

TRATTAMENTO DOMICILIARE DELLA CRISI ASMATICA

Il trattamento domiciliare è possibile per le crisi asmatiche meno gravi, definite dal livello dei sintomi e, in caso di monitoraggio del PEF, da una sua riduzione del 20%, dalla presenza di risvegli notturni e aumentato uso di broncodilatatori beta2-agonisti a breve durata d'azione.

Piano d'azione

Ogni paziente deve avere un piano d'azione scritto, basato sui sintomi e possibilmente anche sulla misurazione del PEF, che stabilisca come riconoscere il peggioramento e valutare la gravità della crisi, quando modificare o aumentare il trattamento e quando richiedere cure specialistiche appropriate: questo permette di iniziare un trattamento adeguato ai primi segni di peggioramento con maggiori possibilità di successo.

Terapia farmacologica

I farmaci di primo impiego sono i beta2-agonisti a rapida azione: salbutamolo spray 2-4 puff, (200-400 microgrammi) ogni 20 minuti per la prima ora con distanziatore (oppure salbutamolo 100/150 microgrammi/Kg max 5 mg in 2-3 ml di soluzione fisiologica, tramite nebulizzatore).

A parità di dose, l'utilizzo di una bomboletta pressurizzata con il distanziatore (se il paziente è in grado di usarla) è in grado di ottenere lo stesso miglioramento di quello con il nebulizzatore. Dopo la prima ora, la dose del beta2-agonista a rapida azione dipende dalla gravità della crisi: 2-4 puff ogni 3-4 ore per uno o due giorni in caso di crisi lieve; nelle crisi più gravi possono essere necessari 6-10 puff ogni 1-2 ore

In alternativa il paziente in terapia di fondo con associazione inalatoria fissa a base di budesonide/formoterolo, potrà incrementare la posologia dello stesso fino al massimo all'utilizzo di 12 inalazioni al giorno (max. 72 mcg di formoterolo/die)

Se il paziente migliora rapidamente e se anche il PEF sale a valori superiori all'80% del predetto o del miglior valore personale e il miglioramento persiste almeno per 3-4 ore, non è necessaria altra terapia. Altrimenti, è utile aggiungere corticosteroidi per via orale per 4 o 5 giorni per accelerare la risoluzione della crisi

È necessario un attento monitoraggio del paziente e un pronto invio in ospedale in caso di mancata risposta.

INDICAZIONI ALL'IMMEDIATO RICOVERO IN OSPEDALE

Il paziente va ricoverato se:

- è a rischio elevato di asma fatale;
- la riacutizzazione è grave (il paziente ha sintomi importanti, non migliora dopo le prime dosi di farmaci, il PEF rimane inferiore al 60% del predetto o migliore personale dopo la terapia con beta2-agonisti);
- la risposta ai beta2-agonisti non è rapida né sostenuta per almeno 3 ore;
- non c'è miglioramento dopo 6 ore dall'inizio del trattamento con corticosteroidi sistemici;
- c'è un ulteriore peggioramento.

RIVALUTAZIONE DEL PAZIENTE DOPO RIACUTIZZAZIONE

Dopo una riacutizzazione asmatica autogestita in paziente dovrebbe essere rivalutato (entro 1-2 settimane) per la conferma del controllo della malattia e per eventuali valutazioni relative ai fattori di rischio dell'esacerbazione.

Adulti e adolescenti con più di 1-2 episodi di riacutizzazione per anno nonostante le terapie di fondo correttamente prescritte e assunte, dovrebbero essere rivalutati presso i Centri Specialistici.

SEZIONE 2: ASMA GRAVE

DEFINIZIONI

Nell'ambito dell'asma grave – asma non controllato o di difficile controllo, distinguiamo:

ASMA NON CONTROLLATO

Scarso controllo di malattia dovuto a una o entrambe le seguenti situazioni:

- i. scarso controllo dei sintomi (sintomi frequenti o frequente utilizzo di relievers, limitazione funzionale o risvegli notturni). Gli strumenti standardizzati più diffusi utilizzabili per valutare il controllo sintomatologico sono rappresentati da ACT, ACQ o questionario GINA
- ii. frequenti o gravi riacutizzazioni: due o più riacutizzazioni/anno che abbiano richiesto l'utilizzo di uno steroide orale o almeno una riacutizzazione grave (con ricovero ospedaliero)

ASMA DI DIFFICILE TRATTAMENTO (“DIFFICULT TO TREAT ASTHMA”)

Asma non controllato da step di terapia GINA 4 o 5 (media o alta dose di ICS + LABA + secondo controller, OCS di mantenimento) o che richiede tale trattamento per mantenere un buon controllo dei sintomi e ridurre il rischio di esacerbazioni.

L'asma di difficile trattamento può essere tale sia per fattori dipendenti dalla gravità della patologia stessa sia a causa di fattori spesso modificabili non direttamente correlati alla malattia: scarsa aderenza alla terapia, tecnica non ottimale di utilizzo degli inalatori, fumo, comorbidità, diagnosi non corretta.

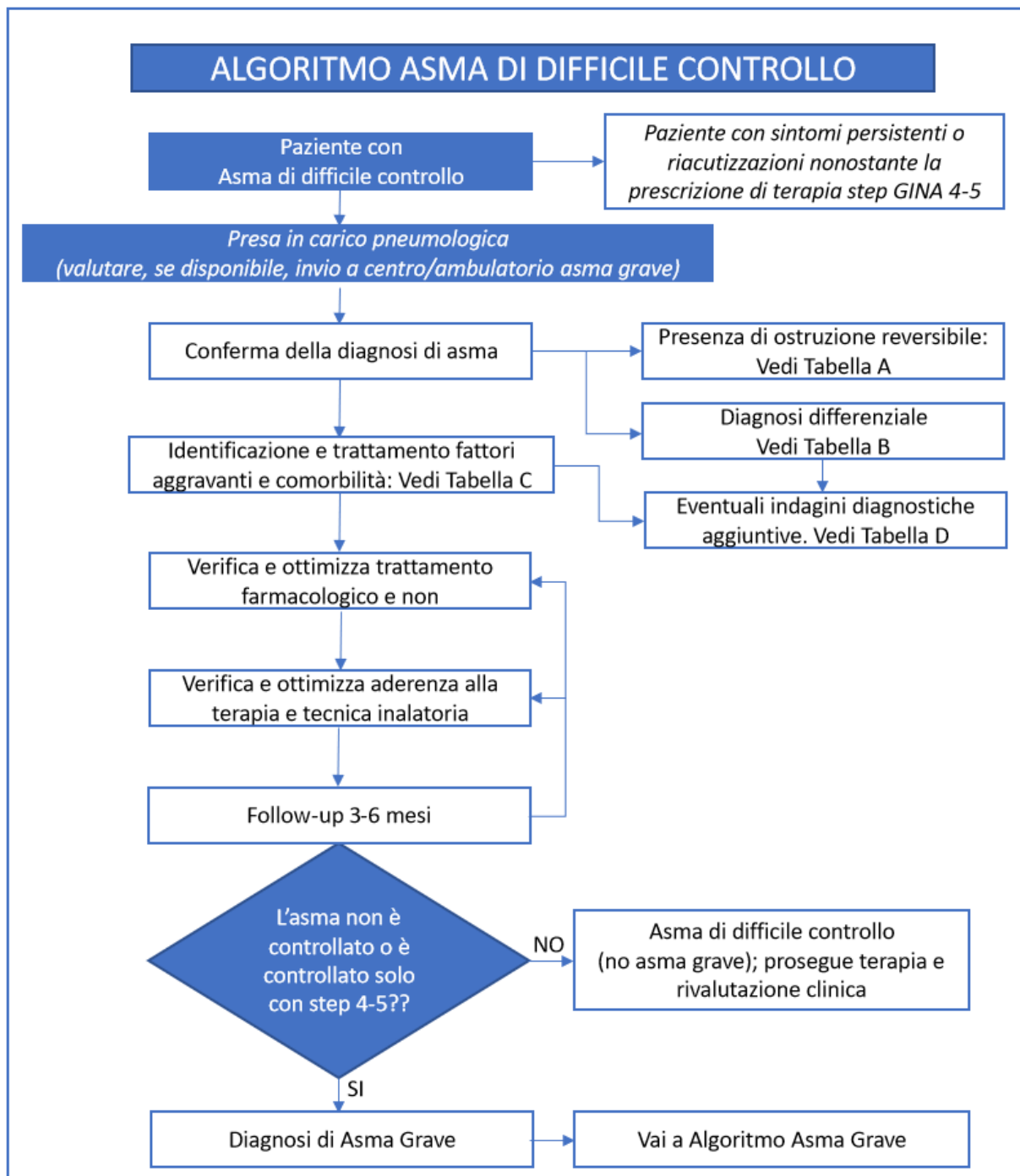
ASMA GRAVE

È un sottogruppo dei pazienti con asma di difficile trattamento: comprende i pazienti con asma che rimane non controllato nonostante una buona aderenza alla massima terapia ottimizzata ed al trattamento dei fattori contribuenti, o che peggiora quando il trattamento viene ridotto.

Al momento l'asma grave è diagnosticabile su base retrospettiva e raggruppa i pazienti con asma di difficile trattamento in cui, ottimizzata la compliance e la tecnica inalatoria e trattati i fattori contribuenti modificabili e le comorbidità, il controllo di malattia è ottenibile solo con una terapia massimale o non è comunque raggiunto.

CONFERMARE LA DIAGNOSI DI ASMA GRAVE

Nella valutazione del paziente con asma di difficile controllo è opportuno procedere per gradi in modo da differenziare i pazienti con asma grave da quelli in cui un'ottimizzazione dell'aderenza



terapeutica e della tecnica di assunzione dei farmaci o un trattamento di comorbidità o fattori aggravanti permette di raggiungere un buon controllo di malattia.

A tal proposito sarà quindi utile: 1. Confermare la diagnosi di asma, 2. Identificare e trattare comorbidità e fattori aggravanti, 3. Verificare aderenza e tecnica di utilizzo dei devices 4. Ottimizzare il trattamento farmacologico.

VERIFICARE LA CORRETTA DIAGNOSI DI ASMA

La diagnosi di asma si basa su criteri anamnestico-sintomatologici, caratterizzati dalla variabilità dei sintomi respiratori e sulla conferma di una limitazione variabile al flusso espiratorio.

Per quanto riguarda la sintomatologia, respiro sibilante, dispnea, oppressione toracica e tosse rappresentano i sintomi tipici per il sospetto di asma; la probabilità di malattia asmatica è sicuramente maggiore quando sono presenti più sintomi associati. Altre caratteristiche tipiche della sintomatologia asmatica sono una certa variabilità nel tempo e nell'intensità dei sintomi che spesso peggiorano al mattino o al risveglio; spesso la sintomatologia può essere slatentizzata da esercizio fisico, allergeni, esposizione all'aria fredda oppure risate. Tipicamente i sintomi compaiono o peggiorano durante infezioni virali delle vie respiratorie.

Per porre diagnosi di asma, oltre alla sintomatologia è necessario ottenere la conferma di una ostruzione variabile del flusso espiratorio. È fondamentale che, soprattutto nella valutazione dei pazienti con sospetto asma grave venga dimostrato il dato funzionale; In particolare deve essere presente:

- un dato spirometrico di ostruzione al flusso
- un dato di eccessiva variabilità della funzione respiratoria (ottenuto spirometricamente, con test provocativo, con broncodilatatore o, in alternativa – seconda scelta – con il monitoraggio del PEF).

TABELLA A: CONFERMA DELLA DIAGNOSI

VERIFICA LA DOCUMENTAZIONE O OTTIENI EVIDENZA DI LIMITAZIONE VARIABILE AL FLUSSO ESPIRATORIO

- A. Almeno in un'occasione evidenza spirometrica di ostruzione
- B. Evidenza di variabilità della funzione polmonare:
 - 1. Reversibilità dell'ostruzione al broncodilatatore
 - 2. Positività del test di provocazione bronchiale
 - 3. In alternativa documentazione di eccessiva variabilità del PEF

La reversibilità dell'ostruzione può essere osservata in acuto, dopo somministrazione di salbutamolo, oppure dopo un mese di terapia inalatoria con ICS (+ eventuale beta2-stimolante). È necessario, inoltre, identificare correttamente, su base clinica, la quota di pazienti asmatici che hanno perso la reversibilità dell'ostruzione anche a causa di un remodeling delle vie respiratorie dovuto a processi infiammatori cronici conseguenti a malattia asmatica di lunga durata: questi soggetti anche se non è evidenziabile la reversibilità all'ostruzione sono comunque affetti da asma bronchiale. Anche durante le riacutizzazioni di asma soprattutto se dovute a infezioni delle vie respiratorie la reversibilità dell'ostruzione bronchiale può essere temporaneamente persa.

Oltre la conferma della diagnosi di asma, nei pazienti valutati per asma di difficile controllo, deve essere considerata la possibilità di diagnosi alternative che possono presentarsi con un quadro sintomatologico simil-asmatico; cfr tabella B, diagnosi differenziale.

TABELLA B

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Identifica diagnosi alternative sulla base del dato clinico/anamnestico:

- Dispnea: BPCO, obesità, scompenso cardiaco, decondizionamento
- Tosse: Vocal Cord Dysfunction, GERD, bronchiectasie, post nasal drip
- Respiro sibilante: obesità, BPCO, tracheomalacia, VCD

Valuta inoltre, sulla base del dato clinico-strumentale la possibilità di:

- Iperventilazione con attacchi di panico
- Bronchiolite obliterante
- Scompenso cardiaco
- Polmonite da ipersensibilità
- Sindromi ipereosinofile
- Embolia polmonare
- Tracheobronchite erpetica
- Lesioni/corpi estranei endobronchiali
- ABPA
- Sindrome di Churg-Strauss
- Immunodeficit

IDENTIFICARE E TRATTARE LE COMORBILITÀ E I FATTORI AGGRAVANTI.

In presenza di asma di difficile controllo è necessario considerare sistematicamente l'eventuale presenza di comorbilità e fattori aggravanti che possano contribuire ad una maggiore gravità di presentazione dell'asma. È indicato rivalutare la storia clinica e l'esame fisico al fine di identificare le condizioni elencate nella tabella C qui sotto allegata

TABELLA C

FATTORI AGGRAVANTI E COMORBILITÀ

- Rinosinusite e poliposi nasale
- Fattori psicosociali
- Vocal cord dysfunction
- Sindrome da iperventilazione
- Obesità
- Fumo
- Disturbi respiratori del sonno
- GERD
- Farmaci: ASA, FANS, Beta bloccanti, ACE-inibitori
- Influenze ormonali (sindrome premenstruale, menarca, menopausa, tiroide)
- ABPA
- Esposizione professionale (allergeni, irritanti) e inquinamento
- Bronchiectasie
- Dermatite atopica

In particolare, dal punto di vista funzionale, oltre alla dimostrazione di una limitazione funzionale ostruttiva variabile, dovrebbero anche essere valutate le curve spirometriche inspiratorie, il volume residuo, la capacità polmonare totale e la diffusione alveolo-capillare. Un appropriato periodo di sospensione dei farmaci può essere richiesto per meglio stabilire la reversibilità dell'ostruzione. Test ulteriori come il test di provocazione bronchiale con metacolina o esercizio fisico possono essere considerati in casi specifici con funzione polmonare conservata soprattutto in presenza di una storia clinica non convincente o discordante dalle prove di funzionalità respiratoria.

Una delle condizioni di comorbidità più frequenti è la **rinosinusite cronica con poliposi**. Tale patologia si associa, in una minoranza di casi, ad **AERD** (Aspirin Exacerbated Respiratory Disease). La sindrome AERD è caratterizzata da rinosinusite con poliposi, asma e reazione acuta a livello del tratto respiratorio superiore o inferiore dopo ingestione di aspirina o altri FANS. Il **reflusso gastro-esofageo** è presente nell'80% dei pazienti arruolati nello studio europeo ENFUMOSA. I trial clinici con inibitori della secrezione gastrica tuttavia non hanno mostrato effetti di rilievo sul livello di controllo della sintomatologia asmatica. Ulteriori condizioni in grado di aggravare il quadro clinico, anche favorendo ripetuti episodi di riacutizzazioni, sono **l'obesità, il fumo di sigaretta** e le malattie correlate, la **disfunzione delle corde vocali**, i disturbi respiratori del sonno, la sindrome da iperventilazione e le turbe della personalità (ansia, depressione, ecc...). Particolare attenzione deve essere posta nell'ottenere la cessazione dell'abitudine tabagica. Anche ambienti lavorativi particolari possono essere responsabili di un difficile controllo dell'asma.

Per ognuna di queste condizioni deve essere proposto, quando possibile, un piano di diagnosi e trattamento preciso avvalendosi, eventualmente, anche della collaborazione di altri specialisti o di test diagnostici ad hoc.

Un altro fattore modificabile responsabile di asma di difficile controllo può essere legato all'assunzione di farmaci; in particolare va verificata e eventualmente eliminata l'assunzione di FANS e di beta-bloccanti, soprattutto se non cardio- (beta1) selettivi.

VERIFICARE ADERENZA TERAPEUTICA E TECNICA DI UTILIZZO DEI DISPOSITIVI INALATORI

Ad ogni visita ambulatoriale, soprattutto in caso di scarso controllo di malattia, considerare la possibilità di un'insufficiente aderenza terapeutica, soprattutto in presenza di soggetti con caratteristiche particolari (adolescenti, scarsa percezione di malattia, difficoltà sociosanitarie) e mettere in atto le misure specifiche a disposizione nella realtà locale per interventi mirati.

In analogo maniera è necessario rivalutare frequentemente, se possibile in maniera regolare e strutturata - ad esempio avvalendosi di personale infermieristico dedicato - la capacità di utilizzo del dispositivo inalatorio prescritto e, se necessario, sostituirlo con uno più congeniale al paziente.

Altresì importanti sono interventi educazionali che favoriscano la conoscenza della patologia e dei farmaci utilizzati oltre che una maggiore consapevolezza dei sintomi riferibili all'asma, soprattutto nei pazienti con scarsa percezione di malattia o difficoltà di altro tipo (ad esempio disagio psicologico o sociale).

OTTIMIZZARE IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Nella gestione del paziente con sospetto asma grave, confermata la diagnosi, trattate le comorbidità e i fattori reversibili, ottimizzate compliance e tecnica inalatoria, è opportuno verificare e ottimizzare la terapia farmacologica in atto.

In particolare:

- Verificare che il paziente sia correttamente trattato con dosi almeno medie di ICS in associazione ad un LABA e un secondo controller (antileucotrieno, tiotropio)
- Considerare l'aggiunta di tiotropio
- Considerare, se non già in atto, un tentativo terapeutico con ICS ad alta dose. Se possibile il trattamento con ICS ad alta dose dovrebbe essere di durata limitata (es 6-9 mesi).
- Verificare che il farmaco utilizzato al bisogno sia un'associazione contenente ICS + formoterolo

FOLLOW-UP E STUDI AGGIUNTIVI

Rivedere il paziente a breve termine per verificare la risposta clinica alla strategia terapeutica utilizzata.

Solitamente non è consigliabile formulare la diagnosi di asma grave prima di 3-6 mesi dalla presa in carico del paziente.

Durante il follow-up se si raggiunge il controllo dell'asma considerare la riduzione della terapia in corso, iniziando a ridurre/sospendere gli steroidi orali, se utilizzati.

Durante questo periodo possono essere presi in considerazione studi aggiuntivi, sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente.

Nella tabella D sono indicati i principali test diagnostici potenzialmente utili.

TABELLA D

INDAGINI DIAGNOSTICHE AGGIUNTIVE

(da valutare caso per caso)

Nota: tutti i pazienti con sospetto asma grave devono aver effettuato le prove di funzionalità respiratoria complete con DLCO e Rx torace 2p.

- Emocromo con formula ed ematochimici di base con
- IgE totali
- HRTC torace
- IgE specifiche o prick test (panel inalanti o allergeni rilevanti)
- Precipitine per Aspergillo e miceti
- Videolaringoscopia
- Broncoscopia
- Indici di flogosi
- ANCA
- TC seni paranasali e valutazione ORL
- Ecocardiogramma, ecg, BNP
- Dosaggio Ig totali e sottoclassi IgG
- Dosaggio A1AT
- Colturale su espettorato
- Ricerca MTB e MAC su espettorato (in caso di dubbio di micobatteriosi, o eventuale inizio di terapia con azitromicina)

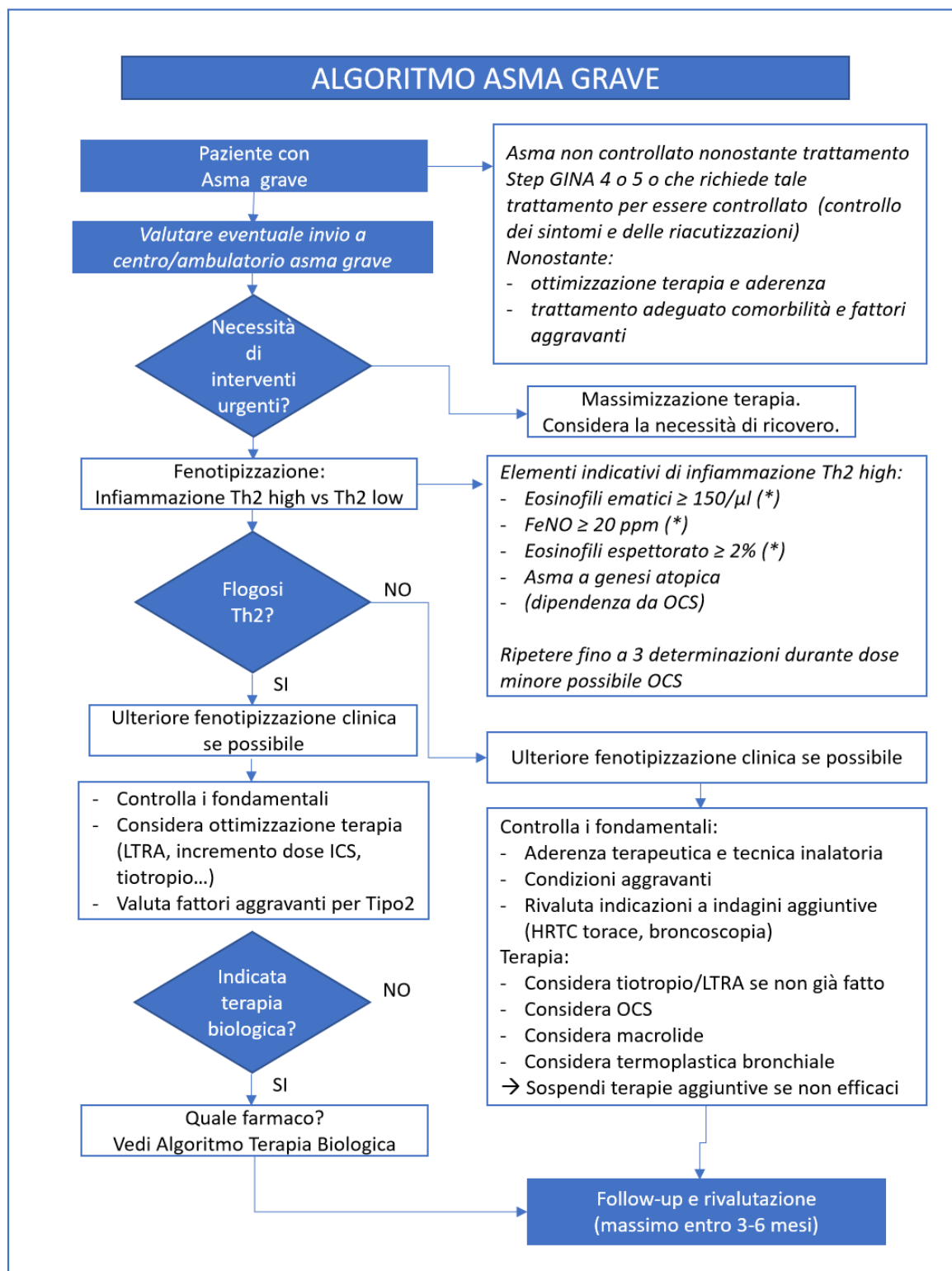
Il profilo minimo di accertamenti cui devono essere sottoposti tutti i pazienti con asma di difficile controllo/sospetto asma grave deve comprendere:

1. Spirometria completa con TLC e DLCO +/- test con broncodilatatore.

2. Rx torace 2p in OS. Considerare HRTC torace con attenzione all'esposizione a raggi.
3. Emocromo, IgE totali

ALGORITMO GESTIONALE DEL PAZIENTE CON ASMA GRAVE.

Definita la condizione di asma grave si propone il seguente algoritmo gestionale.



FENOTIPIZZAZIONE DELL'ASMA GRAVE

Effettuata la diagnosi di asma grave è necessario fenotipizzare il paziente in modo da riconoscere il tipo di flogosi responsabile dell'asma nel singolo caso; in particolare è necessario ottenere dati riguardo alla presenza di infiammazione Tipo 2 (Th2 high) in quanto solitamente risponde meglio agli steroidi inalatori ed è spesso suscettibile di terapie biologiche anche se può diventare parzialmente refrattaria a tali tipi di trattamento.

I seguenti riscontri suggeriscono la presenza di infiammazione Th2 high:

- a. Eosinofili ematici $\geq 150/\mu\text{l}$ e/o
- b. FENO ≥ 20 ppb e/o
- c. Eosinofili nell'escreato $\geq 2\%$
- d. Asma clinicamente allergene-correlato

Questi criteri dovrebbero essere ricercati prima di iniziare un trattamento con OCS in quanto l'inizio di una terapia steroidea sistemica spesso impedisce l'espressione di questi biomarcatori. Prima di escludere la presenza di un'infiammazione Th2 high considera di ripetere emocromo o dosaggio del FENO almeno per 3 volte.

In caso di mancata evidenza di infiammazione Th2 high:

- Valuta ulteriori possibilità di ottimizzazione della terapia, aderenza, trattamento condizioni concomitanti e ambientali
- Considera, se non già effettuato, trattamento con tiotropio, antileucotrieni
- Considera bassa dose di macrolide (off label, ad esempio azitromicina 500 mg 3 volte a settimana)
- Considera bassa dose di OCS
- Considera la termoplastica bronchiale
- Sospendi terapie con sicura prova di non efficacia nel singolo soggetto (soprattutto OCS)

In presenza di asma grave con fenotipo Th2 low, ad oggi, non sono disponibili opzioni farmacologiche con biologici.

VALUTAZIONE E INDICAZIONE AFARMACI BIOLOGICI

In caso di infiammazione Th2 high valutare criteri di elegibilità per inizio di farmaci biologici add-on come indicato nella tabella sinottica riportata qui di seguito

SINOSSI TERAPIA BIOLOGICA

Paziente con Asma grave, infiammazione Tipo 2 e indicazione a terapia biologica:
Principali caratteristiche e indicazione farmaci biologici.

Strategia anti IgE (Omalizumab):

Criteri AIFA: il paziente è eligibile per trattamento con anti-IgE?

- Età \geq 6 anni
- Asma allergico persistente grave da oltre 12 mesi non controllata dalle massime dosi tollerate di glucocorticoidi per via inalatoria e agonisti beta due a lunga durata d'azione
- Evidenza di sensibilizzazione ad un allergene perenne (skin test o IgE specifiche)
- IgE totali prima dell'inizio della terapia \geq 76 UI/ml (per adolescenti ed adulti; \geq 200 UI/ml nei bambini)
- FEV1 $<$ 80% del predetto all'inizio del trattamento
- Scarso controllo della terapia asmatica
- Terapia anti-asmatica in atto al momento della prescrizione

Fattori che possono predire buona risposta al farmaco:

- Eosinofili ematici \geq 260/ μ l
- FeNO \geq 20 ppb
- Sintomi correlabili all'esposizione allergenica
- Asma ad insorgenza in età infantile

Indicato anche nel trattamento dell'orticaria cronica spontanea con risposta inadeguata a anti-H1.

Strategia anti IL5 (Anti-IL5: Mepolizumab. Anti-IL5R: Benralizumab) (anti IL5: Reslizumab al momento non disponibile in Italia)

Criteri AIFA: il paziente è eligibile per trattamento con anti-IL5, Mepolizumab?

Dovranno essere soddisfatte le condizioni ai punti 1 e 2 ed almeno una delle condizioni ai punti 3 e 4

- Paziente adulto ($>$ 14 aa)
- 1. Ha avuto, nei 12 mesi precedenti, almeno un valore di eosinofili ematici $>$ 300/mmc
- 2. Ha attualmente un valore di eosinofili $>$ 150/mmc in assenza di trattamento steroideo sistemico
- 3. Ha avuto almeno 2 esacerbazioni di asma nonostante la massima terapia inalatoria (step 4-5 GINA) (trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero) nei 12 mesi precedenti
- 4. Ha ricevuto terapia continuativa con steroidi per via orale, in aggiunta alla terapia inalatoria massimale (step 4-5 GINA), per almeno 6 mesi nell'ultimo anno

Criteri AIFA: il paziente è eligibile per trattamento con anti-IL5R, Benralizumab?

- Pazienti adulti con asma grave eosinofilo refrattario con le seguenti caratteristiche:

Dovranno essere soddisfatte le condizioni al punto 1 e almeno una delle condizioni ai punti 2 e 3

1. Ha un valore di eosinofili \geq 300/mmc in assenza di trattamento steroideo sistemico
2. Ha avuto nei 12 mesi precedenti almeno 2 esacerbazioni d'asma nonostante la massima terapia inalatoria (step GINA 4-5) trattate con steroide sistemico o che hanno richiesto ricovero
3. Ha ricevuto una terapia continuativa con steroidi per via orale, in aggiunta alla massima terapia inalatoria nell'ultimo anno

Fattori che possono predire buona risposta al farmaco:

- Elevato valore di eosinofili ematici
- Alto numero di esacerbazioni per anno
- Asma insorto nell'età adulta
- Poliposi nasale

Strategia anti IL4R – IL13 (Dupilumab)

Criteri rimborsabilità in fase di definizione.

Indicazioni (RCP AIFA 29.9.2019):

- Età $>$ 12
- trattamento aggiuntivo di mantenimento per l'asma grave con infiammazione di tipo 2, caratterizzata da un aumento degli eosinofili ematici e/o del FeNO, non adeguatamente controllati con ICS a dosaggio alto e un altro controller

Fattori che possono predire una buona risposta al farmaco:

- Elevata conta eosinofila ematica ed elevato FENO

Utile/indicato anche nella dermatite atipica moderata/grave

Utile nel trattamento della poliposi nasale

MONITORAGGIO

Il paziente con asma grave deve, di norma, essere rivalutato almeno ogni 3-6 mesi se non ad intervalli più ravvicinati; la rivalutazione deve comprendere lo stato di controllo della malattia (anche utilizzando degli strumenti standardizzati e validati come l'ACT o similari) ed una rivalutazione spirometrica funzionale.

Se disponibile considerare il monitoraggio del FeNO.

MONITORAGGIO E VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA DEI PAZIENTI TRATTATI CON BIOLOGICI

Per i pazienti in terapia con biologici è fondamentale valutare la risposta al farmaco, anche in considerazione degli alti costi di tali terapie. Al momento non esistono degli strumenti validati per definire se la risposta al farmaco sia stata soddisfacente ma spesso il risultato è evidente nell'avalutazione clinica. I principali effetti attesi da questo tipo di terapia consistono in un miglioramento significativo del controllo sintomatologico e una riduzione della frequenza e gravità delle riacutizzazioni; spesso, in conseguenza del miglioramento clinico complessivo è possibile ridurre significativamente o sospendere lo steroide orale. Per definire inefficace un trattamento con biologici è necessario attendere, come minimo, 4 mesi; nei casi dubbi il trattamento può essere prolungato fino a 6-12 mesi prima di decretarne l'inefficacia. Nei casi in cui il farmaco sia stato efficace è necessario comunque continuare almeno 12 mesi di trattamento e verificare che durante tale periodo l'asma sia stato ben controllato con dosi medie di ICS prima di considerare la possibile sospensione del biologico. Spesso la terapia viene protratta decisamente più a lungo.

In caso di efficacia della terapia biologica con buon controllo dell'asma considerare:

- in primis la riduzione e, se possibile, la sospensione dello steroide orale
- la riduzione dello steroide inalatorio fino a dosaggi intermedi. E comunque importante che venga continuata la terapia inalatoria durante il trattamento con biologici

se il paziente non ha risposto alla terapia con biologici

- rivaluta i "fondamentali" (aderenza, tecnica inalatoria)
- considera studi aggiuntivi e, se non già fatto, Di riferire il paziente ad un centro di secondo livello
- valuta eventualmente basse dosi di macrolide o il mantenimento di basse dosi di steroide orale
- considera la termoplastica bronchiale

ULTERIORI CONSIDERAZIONI

La gestione del paziente con asma grave può presentare difficoltà in molteplici ambiti. Per offrire la migliore assistenza possibile ai soggetti con asma grave considera in caso di necessità di riferire il paziente ad un centro di secondo livello esperto nella gestione dell'asma grave.

Nella gestione di ogni paziente affetto da asma grave dovrà essere posta la massima attenzione anche alla ricerca degli effetti collaterali secondari alla terapia farmacologica; in particolare dovranno essere prevenuti, ricercati e trattati i possibili effetti dovuti al trattamento steroideo cronico, soprattutto nei pazienti trattati con steroide orale. In questi soggetti è necessario considerare terapie con bifosfonati, calcio e vitamina D. Considera eventualmente di riferire i pazienti a maggior rischio all'endocrinologo.

Molto spesso nel trattamento moderno delle patologie croniche risulta essere vincente un approccio multidisciplinare. Considerare sempre il coinvolgimento di eventuali specialisti (ORL, GEL, allergologi) e/o personale non medico con specifiche competenze (psicologi, educatori, infermieri).

1. 2019 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention
2. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. De Marco et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Resp J* 2012 Apr;39(4):883-92. doi: 10.1183/09031936.00061611. Epub 2011 Oct 17.
3. Phenotypes and Endotypes of Uncontrolled Severe Asthma: New Treatments Campo et al. Severe Asthma Workgroup of the SEAIC Asthma Committee. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; Vol. 23(2): 76-88
4. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003 Sep;22(3):470-7
5. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19-24
6. Tarlo et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008 Sep;134 (3 Suppl):1S-41S. doi: 10.1378/chest.08-0201
7. Rey E., Boulet LP. Asthma in pregnancy. *BMJ* 2007 Mar 17;334(7593):582-5.
8. Gibson PG, Powell H, Written action plans for asthma: an evidence -based review of the key components. *Thorax* 2004;59:94-9
9. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *NEJM* 2018; 378:1865-76
10. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI et al, Association of inhaled corticosteroids and long acting beta-agonist as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis *JAMA* 2018;319:1485-96
11. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *thorax* 2014; 69:130:6
12. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ et al Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Resp Med* 2007; 101:2437-46
13. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-373. doi:10.1183/09031936.00202013
14. Global initiative for asthma: Asthma management and prevention, 2019. *Pract Nurse.* 2019;49(5).
15. Drazen JM, Harrington D. New biologics for asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2533-2534. doi:10.1056/NEJMe1806037
16. Darcey J, Qualtrough A. DIFFICULT-TO-TREAT & SEVERE ASTHMA in adolescent and adult patients. *Gina.* 2019;214(10):493-509. doi:10.1038/sj.bdj.2013.482
17. *N Engl J Med.* 2015 Apr 30;372(18):1777. doi: 10.1056/NEJMx150017. Epub 2015 Apr 10. No abstract available. PMID: 25860645
18. Iikura M, Hojo M, Sugiyama H. *N Engl J Med.* 2014 Dec 18;371(25):2433-4. doi: 10.1056/NEJMc1412892.
19. Israel E, Reddel HK.
20. Israel E, Reddel HK Severe and Difficult to treat asthma in adults. *N Engl J Med.* 2017 Sep 7;377(10):965-976. doi: 10.1056/NEJMra1608969. Review. No abstract available. PMID: 28877019
21. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnambal S, Goldman M; ZONDA

Trial Investigators. N Engl J Med. 2017 Jun 22;376(25):2448-2458. doi:
10.1056/NEJMoa1703501.

22. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485. doi:
10.1056/NEJMoa1804093. Epub 2018 May 21. PMID: 29782224
23. RCP AIFA Xolair – Omalizumab; rev. 30.9.2016
24. RCP AIFA Nucala – Mepolizumab; rev. 9.8.2019
25. RCP AIFA Fasentra – Benralizumab; rev. 7.3.2019
26. RCP AIFA Dupixent – Dupilumab; rev 25.9.2019