SNLG *Regioni* 10

Linee guida sull'asma bronchiale

LINEA GUIDA

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE TOSCANA

Data di pubblicazione: gennaio 2010

Data di aggiornamento: gennaio 2013

Estensori delle linee guida sull'asma bronchiale

Gruppo di lavoro:
Bacci Elena, Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare, Università di Pisa
Bernardini Roberto, UO Pediatria, Empoli
Calogero Claudia, Centro di allergologia e broncopneumologia pediatrica, Azienda ospedaliera universitaria A. Meyer, Firenze
Campi Paolo, Immunoallergologia, AOU Careggi, Firenze
Carozzi Laura, Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare, Università di Pisa
Federico L. Dente, Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare, Università di Pisa
Duranti Roberto, Immunologia e terapia cellulare, AOU Careggi, Firenze
Emmi Lorenzo, Immunoallergologia, AOU Careggi, Firenze
Giustini Saffi Ettore, Medicina generale, Firenze
Lavorini Federico, SOD fisiopatologia respiratoria, AOU Careggi, Firenze
Lombardi Enrico, Centro di allergologia e broncopneumologia pediatrica, Azienda ospedaliera universitaria A. Meyer, Firenze
Lopes Pegna Andrea, Pneumologia 1, AOU Careggi, Firenze
Maggi Enrico, Immunoallergologia, AOU Careggi, Firenze
Matucci Andrea, Immunoallergologia, AOU Careggi, Firenze
Novembre Elio, Centro di allergologia e broncopneumologia pediatrica, Azienda ospedaliera universitaria A. Meyer, Firenze
Nutini Sandra, SOD pneumologia 2, AOU Careggi, Firenze
Paggiaro Pier Luigi, Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare, Università di Pisa
Parronchi Paola, Immunologia e terapia cellulare, AOU Careggi, Firenze
Pistolesi Massimo, SOD fisiopatologia respiratoria, AOU Careggi, Firenze
Rossi Marcello, SOD pneumologia, AOU senese, Siena
Rossi Oliviero, Immunoallergologia, AOU Careggi, Firenze
Rottoli Paola, UOC pneumologia universitaria, AOU senese, Siena
Vierucci Alberto, Centro di allergologia e broncopneumologia pediatrica, Azienda ospedaliera universitaria A. Meyer, Firenze

Coordinatore del gruppo di lavoro per la linea guida:
Andrea Lopes Pegna

Coordinatori del gruppo di lavoro sull'asma bronchiale:
Pierluigi Paggiaro (asma dell'adulto) e Elio Novembre (asma pediatrico).

Autori divisi per contributo:
Parte prima
Paolo Campi, Lorenzo Emmi, Andrea Matucci, Oliviero Rossi, Immunoallergologia, AOU Careggi, Firenze
Andrea Lopes Pegna, Pneumologia 1, AOU Careggi, Firenze
Federico Lavorini, Massimo Pistolesi, Fisiopatologia Respiratoria, AOU Careggi, Firenze
Pierluigi Paggiaro, Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare, Università di Pisa
Marcello Rossi, Pneumologia, AOU Siena

Parte seconda
Pierluigi Paggiaro, Elena Bacci, Federico L. Dente, Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare, Università di Pisa
Roberto Duranti, Immunologia e terapia cellulare, AOU Careggi, Firenze
Enrico Maggi, Oliviero Rossi, Immunoallergologia, AOU Careggi, Firenze

Parte terza
Sandra Nutini, Pneumologia 2, AOU Careggi, Firenze

Parte quarta
Claudia Calogero, Enrico Lombardi, Alberto Vierucci, Elio Novembre, Centro di allergologia e broncopneumologia pediatrica, Azienda ospedaliera universitaria A. Meyer, Firenze
R. Bernardini, UO Pediatria, Empoli

Parte quinta
Sandra Nutini, Pneumologia 2, AOU Careggi, Firenze

Parte sesta
Andrea Lopes Pegna, Pneumologia 1, AOU Careggi, Firenze

Regione Toscana - Giunta Regionale
Direzione generale diritto alla salute e politiche di solidarietà

Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»
Pierluigi Tosi

Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza
Antonio Panti
Alberto Auteri
Mario Barresi
Giancarlo Berni
Giuseppe Figlini
Gian Franco Gensini
Danilo Massai
Laura Radice
Pierluigi Tosi

Settore Assistenza Sanitaria
Valerio Del Ministro

Hanno collaborato
Maria Bailo
Giuseppina Agata Stella

SNLG - ISS
Alfonso Mele (responsabile)
Letizia Sampaolo
Giulia Candiani

Realizzazione redazionale
Simonetta Pagliani (redazione)
Giovanna Smiriglia (grafica)
Zadig srl - via Calzecchi 10, 20133 Milano - www.zadig.it

Stampa
Centro stampa Giunta Regione Toscana
Tiratura 6.000 copie - Distribuzione gratuita

Presentazione

Con il processo Linee guida, la Regione Toscana non ha voluto soltanto rispondere alle esigenze di appropriatezza delle decisioni cliniche bensì accompagnare i professionisti nel loro autonomo percorso di responsabilizzazione sul miglioramento continuo della qualità dei servizi e sulla salvaguardia di elevati standard di assistenza. Si è voluto in sostanza promuovere, all'interno di una strategia complessiva di governo clinico, un sistematico sostegno alla cultura della qualità che si può tradurre anche in un miglior utilizzo delle risorse.
Il processo Linee guida ha visto il coinvolgimento e la collaborazione di tanti operatori del Servizio sanitario regionale perché le linee strategiche del processo prevedevano il loro coinvolgimento, la formazione e la comunicazione. I numeri a oggi di operatori coinvolti in questo processo sono davvero significativi.

Le scelte metodologiche e procedurali hanno richiesto un grosso impegno organizzativo a tutto il sistema e la regia complessiva è stata del Consiglio sanitario regionale, organismo di consulenza in materia sanitaria della Giunta e del Consiglio regionale. Il processo non è a termine perché, per porsi quale elemento centrale nel miglioramento continuo della qualità dei servizi, è necessario assicurarne lo sviluppo e la messa a regime anche con l'implementazione delle linee guida e la costruzione di una Banca dati di LG aggiornate in tempo reale.

A tutti gli operatori sanitari toscani, che sono considerati la «regia locale» del cambiamento, la risorsa culturale e professionale indispensabile per non chiudere il potenziale innovativo del processo Linee guida nella mera cornice dell'adempimento e della formalità, vanno i miei più sentiti ringraziamenti.

Enrico Rossi
Assessore al Diritto alla Salute
Regione Toscana

Indice

Presentazione pag. 5

Parte prima
Inquadramento clinico e diagnostico dell'asma bronchiale « 9
Definizione e aspetti morfologici « 9
I fattori di rischio e scatenanti « 10
Gli allergeni ambientali « 11
Gli agenti farmacologici « 12
La rinite « 12
Altri fattori di rischio per lo sviluppo dell'asma « 13
I fattori scatenanti « 13
La diagnosi di asma « 14
L'anamnesi « 14
L'esame obiettivo « 15
La conferma funzionale del sospetto diagnostico « 16
Spirometria di base e dopo broncocostrittori o broncodilatatori « 16
Monitoraggio del picco di flusso espiratorio (PEF) « 18
La radiografia del torace « 19
Indagini funzionali, specialistiche e biologiche di secondo livello « 19
Gli esami ematochimici « 20
La diagnosi eziologica « 20
Bibliografia « 24

Parte seconda
La terapia dell'asma bronchiale « 25
Riconoscimento ed eliminazione dei fattori inducenti o scatenanti « 25
Definizione del livello di gravità « 26
Scelta della terapia farmacologica « 27
Valutazione del controllo « 29
Adeguamento della terapia farmacologica al livello di controllo « 31
Eventuali terapie addizionali « 34
L'immunoterapia specifica ITS « 34
Aspetti pratici della terapia antiasmatica « 35
Valutazione dell'andamento della malattia a lungo termine « 36
Verifica dei risultati ottenuti « 37
Riconoscimento precoce delle riacutizzazioni « 37
Aspetti particolari « 38
Asma in gravidanza « 38
Asma in cardiopatici e ipertesi « 38
Asma professionale « 39
Asma in corso di malattie sistemiche « 39
Bibliografia « 41

Parte terza
Trattamento dell'asma bronchiale acuto nell'adulto « 43
Trattamento domiciliare della crisi asmatica « 44
Piano d'azione « 44
Terapia farmacologica « 44
Indicazioni all'immediato ricovero in ospedale « 44

Trattamento ospedaliero della crisi asmatica « 45
Anamnesi breve ed esame obiettivo « 45
Esami di base da eseguire in corso di crisi asmatica « 46
Dimissione dall'ospedale « 48
Bibliografia « 50

Parte quarta
Aspetti diagnostici e terapeutici dell'asma in età pediatrica « 53
Diagnosi « 53
La terapia di fondo « 56
I farmaci per via inalatoria « 56
I cortisonici inalatori « 56
I beta2-agonisti a lunga durata d'azione « 57
I cromoni « 57
I dispositivi per inalare i farmaci « 57
I farmaci per via orale « 58
Gli antileucotrieni « 58
La teofillina a lento rilascio « 58
I cortisonici orali « 58
L'approccio a step nella terapia di fondo « 58
Terapia dell'attacco acuto « 60
Attacco lieve « 61
Attacco moderato « 61
Attacco grave « 61
I farmaci per l'attacco acuto « 62
Salbutamolo « 62
Ipratropio bromuro « 63
Corticosteroidi « 63
Magnesio solfato « 63
Aminofillina « 63
Bibliografia « 63

Parte quinta
L'educazione del paziente asmatico « 65
Concetti generali « 65
Self management guidato e piano d'azione personalizzato « 65
Chi educa, chi va educato, come educare « 66
Metodi di somministrazione del programma educativo « 67
Contenuti del processo educativo « 67
Bibliografia « 69

Parte sesta
Ruolo del medico di medicina generale e dello specialista nella gestione dell'asma e nel piano di follow-up « 71
Programmazione del follow-up « 72
Bibliografia « 73

Parte prima

Inquadramento clinico e diagnostico dell'asma bronchiale

Definizione e aspetti morfologici

Con il termine di asma bronchiale (AB) si intende un'ostruzione reversibile delle vie aeree che riconosce come substrato anatomo patologico una flogosi delle vie respiratorie del tutto peculiare e più o meno marcata, che è responsabile dei sintomi e dell'iperreattività bronchiale a stimoli anche minimi. Anche se queste caratteristiche consentono una definizione clinica precisa della AB, tuttavia la diversa età di insorgenza, i diversi fattori di rischio che condizionano la patogenesi, la cronicità della flogosi che nel tempo causa fenomeni di rimodellamento delle vie respiratorie con perdita progressiva delle reversibilità dell'ostruzione, l'associazione a seconda dell'età con altre malattie respiratorie o sistemiche, individuano quadri clinici a volte assai diversi (dai più semplici casi ambulatoriali alle forme più complesse da trattamento in Unità intensiva) in cui si richiede una stretta integrazione tra le diverse competenze specialistiche (pneumologo, allergologo, pediatra, otorinolaringoiatria, eccetera). Tale integrazione si rende necessaria non solo per una corretta diagnosi eziologia e clinica e per un corretto trattamento, ma per la prevenzione delle forme complicate e più critiche e per una valida riabilitazione.

Nell'infiammazione cronica delle vie aeree che caratterizza l'asma, giocano un ruolo numerose cellule, in particolare i mastociti, gli eosinofili e i linfociti T. Nei soggetti predisposti, questa infiammazione provoca episodi ricorrenti di respiro sibilante, dispnea, senso di costrizione toracica e tosse, in particolare durante la notte e al mattino presto. Questi sintomi sono di solito associati con diffusa, ma variabile, ostruzione del flusso aereo, che è almeno parzialmente reversibile spontaneamente o dopo terapia. L'infiammazione provoca anche un aumento della responsività delle vie aere a numerosi stimoli irritativi (www.ginasthma.org, www.ginasthma.it).

Una definizione operativa è riportata nella tabella 1.1.

Il concetto di reversibilità, unitamente a quello di accessionalità e di variabilità della gravità dell'ostruzione delle vie aeree, rappresenta l'elemento distintivo tra l'asma bronchiale e le altre malattie ostruttive, come la bronchite cronica e l'enfisema polmonare.

Tabella 1.1 Asma bronchiale: definizione operativa

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata da:

- episodi ricorrenti di dispnea, respiro sibilante, tosse e senso di costrizione toracica
- ostruzione bronchiale (di solito reversibile spontaneamente o dopo trattamento farmacologico)
- iperreattività bronchiale
- infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento strutturale delle vie aeree

Da linee guida GINA Italia 2008

L'AB può essere classificato come di tipo estrinseco (allergico), intrinseco (non allergico) e professionale. Tutte queste forme hanno analoghe caratteristiche anatomo patologiche; è ormai accertato che un processo flogistico delle vie aeree rappresenta l'alterazione isto e immunopatologica caratteristica di tutti i pazienti asmatici, anche di quelli in fase di remissione clinica (tabella 1.2). Tuttavia, la distinzione ha qualche importanza per l'eventuale allontanamento dell'agente causale e relativamente ad alcune strategie terapeutiche, come l'immunoterapia specifica (Saetta 2001).

Tabella 1.2 Istopatologia comune

- infiltrato cellulare costituito da linfociti T attivati, eosinofili attivati, mastociti degranulati
- edema della mucosa
- dilatazione ed espansione del microcircolo
- iperplasia delle ghiandole sottomucose e ipersecrezione di muco
- iperplasia e ipertrofia della muscolatura liscia
- desquamazione dell'epitelio con presenza di eosinofili intraepiteliali
- ispessimento della membrana basale (fibrosi subepiteliale)

Le forme IgE mediate (nell'asma allergico) hanno un quadro anatomo patologico simile a quello delle forme non IgE mediate. Bisogna comunque ricordare che il processo infiammatorio delle vie aeree, una volta innescato da fattori vari, tra cui la sensibilizzazione allergica, si mantiene e si evolve indipendentemente dalla persistenza dell'esposizione allo specifico agente che ha iniziato la malattia.
L'infiammazione bronchiale è dimostrabile anche a livello delle piccole vie aeree e del parenchima polmonare, particolarmente nei soggetti con asma di difficile controllo.
L'infiammazione cronica delle vie aeree si associa a trasformazioni strutturali della parete bronchiale (danno epiteliale persistente, aumento dello strato muscolare, neoangiogenesi, aumento della matrice connettivale) che sono responsabili della persistenza dell'ostruzione bronchiale e dell'iperreattività bronchiale, anche quando il grado di infiammazione è modesto (Fixman 2007).

I fattori di rischio e scatenanti

I fattori di rischio per la comparsa dell'asma si possono distinguere in:

- fattori individuali, che predispongono l'individuo all'asma;
- fattori ambientali, che influenzano la possibilità di sviluppare asma in soggetti predisposti e scatenano le riacutizzazioni o causano la persistenza dei sintomi.

La predisposizione familiare allo sviluppo di atopia è nota da tempo. I vari studi effettuati dimostrano che la componente ereditaria incide approssimativamente per il 30-60% (in misura crescente quanto più importante sono l'asma o l'atopia nei due genitori) e che la madre ha un ruolo preponderante. I fattori genetici che sono alla base dell'asma e dell'atopia sono molto complessi e non sono individuabili in singoli geni o cromosomi.
La dimostrazione nei paesi occidentali di un aumento della prevalenza delle malattie allergiche

(atopiche) negli ultimi decenni, ha messo in evidenza l'importanza dei fattori ambientali, verosimilmente correlati a un cambiamento dello stile di vita delle popolazioni residenti. La cosiddetta «ipotesi igienica», formulata nel tentativo di spiegare su basi biologiche i motivi dell'incremento della prevalenza delle malattie allergiche, si basa sull'assunto che le migliorate condizioni di vita hanno diminuito l'esposizione a infezioni batteriche e virali durante la prima infanzia, inducendo il sistema immunitario a esprimere risposte che favoriscono l'emergenza dello stato di atopia. All'esposizione agli allergeni si associa l'effetto dei fattori ambientali e climatici (inquinamento atmosferico e professionale), del fumo, delle infezioni virali, nonché di altri fattori legati allo stile di vita. L'elenco dei fattori di rischio per asma sono riportati nella tabella 1.3

Tabella 1.3 Fattori di rischio per la comparsa dell'asma

Fattori individuali	**Fattori ambientali**
• predisposizione genetica	• allergeni
• atopia	• sensibilizzanti professionali
• iperresponsività delle vie aeree	• fumo di tabacco
• genere	• inquinamento atmosferico
• etnia	• infezioni delle vie respiratorie
• obesità	• fattori socio economici
	• dimensioni del nucleo familiare
	• abitudini alimentari e farmaci
	• vita prevalente in ambienti interni

A eccezione dei fattori allergici e occupazionali (e in parte anche delle infezioni virali), il cui ruolo eziologico risulta ben definito, gli altri elencati devono essere considerati agenti favorenti o scatenanti l'espressione clinica delle sindromi respiratorie, cioè capaci di favorire l'azione degli agenti eziologici o iniziali, oppure di svelare la presenza di una flogosi già presente e di amplificarla.

Gli allergeni ambientali

La maggior parte degli allergeni è costituita da sostanze comunemente presenti nell'ambiente introdotte nell'organismo principalmente per via inalatoria (allergeni da inalazione, tabella 1.4) (Lemanske 2006) e, meno frequentemente, per ingestione (allergeni alimentari e farmaci).

Tabella 1.4 Principali allergeni inalanti

Pollini	**Acari della polvere domestica**
• graminacee	• dermatophagoides pteronyssinus e farinae
• urticacee (parietaria)	**Derivati epidermici di animali domestici**
• composite (artemisia, iva, solidago)	• cane e gatto
• oleacee	**Micofiti**
• cupressacee (cipresso)	• *Alternaria tenuis*
• altre piante alto fusto (betulla, nocciolo)	• *Cladosporium*
	• *Aspergillus fumigatus*

E' prospettata la possibilità che anche allergeni di origine alimentare, in particolare quelli presenti in uovo, latte, noci e pesce, possano provocare asma. Tuttavia, non vi è ancora dimostrazione che gli allergeni alimentari determinino da soli una sintomatologia di tipo asmatico, senza una preesistente condizione di malattia.
L'asma professionale può rappresentare fino al 15% di tutte le forme di asma bronchiale, specie nei giovani adulti e deve essere distinto dalle forme di asma preesistenti che si aggravano in seguito all'esposizione ad agenti irritanti presenti nel luogo di lavoro (Tarlo 2008). Tuttavia, è altresì possibile che una forma professionale si instauri de novo, anche in soggetti con asma preesistente (tabella 1.5).

Tabella 1.5 Principali composti chimici professionali e lavorazioni responsabili di asma professionale, in Toscana

	agente responsabile	lavoratori interessati
sostanze di origine animale	derivati epidermici animali	stabularisti, veterinari, allevatori
sostanze di origine vegetale	lattice di gomma	sanitari, alimentaristi, addetti pulizie, eccetera
	farine	fornai, mugnai, pasticceri
	legni esotici	falegnami
sostanze chimiche semplici	isocianati (TDI, MDI)	verniciatori, carrozzieri, conciatori, plasticisti, schiumatori, eccetera
	persolfati	parrucchieri
	anidridi (anidride ftalica)	lavoratori dell'industria chimica
	aldeidi	sanitari, conciatori, eccetera
	metalli (platino, cromo)	lavoratori dell'industria galvanica, conciatori

Gli agenti farmacologici

I farmaci più comunemente responsabili di crisi asmatiche e rinitiche sono sicuramente l'acido acetilsalicilico (ASA) e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): l'incidenza degli asmatici reattivi a tali farmaci è dell'ordine del 5-20%. Spesso i pazienti con intolleranza all'ASA coesprimono rinite con sinusite iperplastica o poliposi nasale e asma. Gli antagonisti ß2-adrenergici (ß2-bloccanti) possono determinare nei soggetti affetti da asma crisi particolarmente gravi.
I farmaci ACE inibitori possono, in certi pazienti affetti da asma, non essere ben tollerati. La tosse, infatti, è un effetto collaterale tipico di questi farmaci, che può comparire anche molto tempo dopo l'inizio del trattamento.

La rinite

La presenza di rinite (specialmente di quella allergica, ma, in misura minore, anche di quella non allergica) rappresenta un fattore di rischio importante per asma (Bousquet 2008) (tabella 1.6 a pagina 13). E' quindi consigliabile indagare sulla presenza di sintomi asmatici in tutti i soggetti con rinite, e anche sulla presenza di rinite in soggetti asmatici, dato che il trattamento della rinite migliora anche il controllo dell'asma.

Tabella 1.6 Rapporti patogenetici tra rinite e asma

- nel 70-80% dei pazienti con asma è presente rinite
- la rinite è un fattore di rischio per la comparsa di asma
- entrambe le patologie sono sostenute da un comune processo infiammatorio delle vie aeree
- nella rinite allergica l'ITS intrapresa precocemente può prevenire l'asma
- quando coesistono le due patologie è necessaria una strategia terapeutica combinata

Altri fattori di rischio per lo sviluppo dell'asma

Le infezioni virali (specie quelle a carico delle vie aeree superiori, causate da rinovirus e da altri virus respiratori) sono non soltanto una causa frequente di riacutizzazioni asmatiche, ma anche, non infrequentemente, responsabili dell'inizio dell'asma in soggetti predisposti (Johnston 2005). Altri fattori di rischio non allergici che hanno dimostrato un ruolo predittivo indipendente nella comparsa dell'asma sono elencati nella tabella 1.7.

Tabella 1.7 Fattori di rischio asmatico

- infezioni da virus respiratori
- fumo attivo e passivo
- obesità
- inquinamento atmosferico
- altri farmaci (come antibiotici e antipiretici in età infantile)
- fattori ormonali
- fattori alimentari (dieta povera di antiossidanti)

Negli ultimi anni si è dimostrato che l'obesità determina di per sé un rischio maggiore di sviluppo di asma, oltre a rappresentare un fattore di aggravamento dei sintomi respiratori in soggetti con asma preesistente. L'associazione epidemiologica e causale tra obesità e asma può essere attribuita ai fattori comuni collegati al cosiddetto stile di vita occidentale (scarsa attività fisica, alimentazione povera di antiossidanti, permanenza in ambienti chiusi), ma esistono anche dimostrazioni di meccanismi pro infiammatori comuni alle due patologie.
I fattori ormonali possono spiegare la comparsa dell'asma in menopausa e le variazioni dell'asma in gravidanza o nel ciclo mestruale.

I fattori scatenanti

Un elenco dei fattori scatenanti gli accessi sintomatici in un soggetto con asma preesistente è riportato nella tabella 1.8 a pagina 14. Tra questi vi sono fattori fisici che agiscono come semplici trigger del broncospasmo in vie aeree iperreattive e alcuni degli stessi agenti eziologici dell'asma stessa. L'esercizio fisico è una frequente causa scatenante di crisi asmatiche, in particolare nei bambini e negli adolescenti atopici. La corsa, specialmente in condizioni ambientali di bassa temperatura atmosferica e bassa umidità, è certamente il tipo di sforzo meno tollerato dall'asmatico. Tra gli sport meglio tollerati e quindi raccomandabili, vi sono il nuoto (anche se il cloro delle piscine

può essere un fattori scatenante), la pallavolo e la marcia, che prevede un sforzo regolare anche se prolungato (Carlsen 2008).
Il reflusso gastroesofageo può essere elemento scatenante gli episodi di broncospasmo e, se non diagnosticato e curato, può rendere mal controllabile l'asma bronchiale. In alcuni casi può avere un ruolo eziopatogenetico nell'iperreattività bronchiale.

Tabella 1.8 Scatenano un episodio di dispnea acuta

- uno sforzo fisico intenso
- l'aria fredda e/o secca
- l'iperventilazione (da prolungate risate, da crisi ansiosa, eccetera)
- gli inquinanti ambientali
- il fumo di sigaretta
- alcuni additivi e coloranti alimentari
- l'acido acetilsalicilico e i FANS
- il reflusso gastroesofageo
- gli allergeni a cui il soggetto è sensibile
- le infezioni virali

La diagnosi di asma

Le tappe dell'indagine per porre diagnosi di asma, in accordo con le linee guida GINA, sono riassunte nella tabella 1.9.

Tabella 1.9 Diagnosi di asma

- anamnesi: sintomi e fattori di rischio
- esame obiettivo
- prove di funzionalità respiratoria:
  - spirometria
  - test di reversibilità
  - test di provocazione bronchiale aspecifico
- indagini per identificare i fattori di rischio
- altre indagini

L'anamnesi

Nella pratica clinica è noto che una corretta raccolta di informazioni anamnestiche attraverso precise domande (tabella 1.10 a pagina 15) permette di sospettare l'asma in circa il 60% dei pazienti affetti. I sintomi più frequentemente riferiti dai pazienti asmatici sono la sensazione di difficoltà respiratoria e di costrizione toracica, il respiro sibilante e la tosse. In generale, i sintomi si presentano variamente combinati tra loro, ma molto raramente possono manifestarsi isolati. Per esem-

pio, nei pazienti con tosse come equivalente asmatico, la tosse persistente può comparire da sola oppure precedere o scatenare un episodio di broncospasmo. Solitamente, nel paziente asmatico la tosse è secca, ma quando si manifesta al termine di una crisi asmatica può determinare l'emissione di scarse quantità di secrezioni vischiose di colore giallo madreperlaceo, cui consegue la sensazione di un notevole miglioramento della capacità respiratoria. Caratteristicamente, nel paziente asmatico l'espettorato può presentarsi in piccole formazioni rotondeggianti che riproducono il diametro delle vie aeree nelle quali si è formato.
I sintomi 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). Inoltre, i sintomi 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, per determinare il livello di gravità dell'asma, 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 (crosta lattea, eczema, orticaria, rinite, intolleranze alimentari), la presenza o meno di abitudine al fumo, l'attività lavorativa.

Tabella 1.10 Cosa chiedere a un soggetto sospetto asmatico

- Ha mai avuto attacchi di difficoltà respiratoria a riposo, di giorno e/o di notte, o dopo attività fisica?
- Ha mai udito fischi o sibili nella respirazione, a riposo di giorno e/o di notte, o dopo esercizio fisico?
- Ha mai avuto tosse fastidiosa, specialmente di notte, oppure dopo attività fisica?
- Il raffreddore si trasforma facilmente in bronchite o impiega più di 10 giorni per guarire?
- Ha assunto farmaci antinfiammatori non steroidei o beta bloccanti?
- La difficoltà di respiro si manifesta soprattutto durante o dopo i pasti, nelle ore notturne o quando assume la posizione supina?
- Quando c'è molto smog o volano i pollini ha mai avuto difficoltà a respirare o udito fischi o sibili nel farlo?
- Ha mai avuto difficoltà respiratoria e/o tosse secca inalando profumi intensi?
- Ha mai avuto la sensazione di un liquido che scende dal naso alla gola, con raucedine, congestione o secrezioni nasali?
- Ha mai bruciori al petto, rigurgiti acidi o nausea?
- I sintomi le passano completamente dopo un trattamento con farmaci antiasmatici?

L'esame obiettivo

L'esame obiettivo può risultare del tutto negativo nei pazienti con asma lieve intermittente o 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. Nei pazienti con asma moderato persistente e grave, l'auscultazione del torace può rilevare rumori continui in genere

ad alta tonalità (sibili), prevalentemente espiratori, specie se si fa effettuare al paziente un'espirazione forzata. Nei pazienti con asma cronico sono osservabili i segni dell'ostruzione e dell'iper insufflazione cronica (modificazione della conformazione toracica, iperfonesi plessica) eventualmente associati a rumori respiratori discontinui a bassa tonalità, più tipici della BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva). I pazienti con grave crisi asmatica manifestano intensa dispnea con difficoltà di parola, tachicardia, uso dei muscoli accessori della respirazione, retrazione dei muscoli intercostali e talvolta cianosi. In questi pazienti spesso i rumori respiratori possono essere assenti (silenzio respiratorio).

La conferma funzionale del sospetto diagnostico

La diagnosi funzionale di asma bronchiale si basa sulla dimostrazione di una broncocostrizione variabile, spesso reversibile spontaneamente o dopo trattamento farmacologico, e dell'aumento della reattività bronchiale. I test funzionali necessari per identificare tali caratteristiche sono rappresentati dalla spirometria, sia di base sia dopo somministrazione di una dose singola di broncodilatatore o dopo un breve ciclo di terapia antiasmatica, il monitoraggio del PEF e il test di broncostimolazione aspecifico. Questi test sono ritenuti essenziali per la diagnosi e il monitoraggio dell'asma, in analogia ai metodi di misura adottati per altre patologie croniche (misurazione della pressione arteriosa o della glicemia e della Hb glicata).

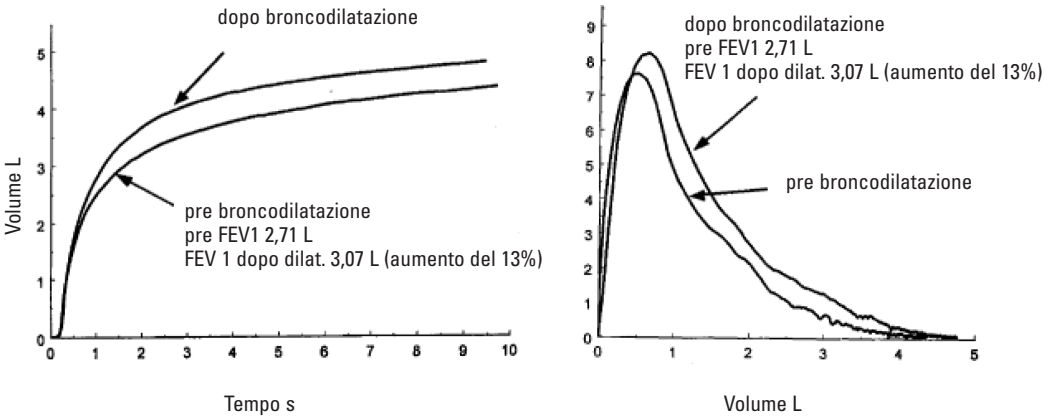
Spirometria di base e dopo broncocostrittori o broncodilatatori

Di regola, nei pazienti con asma di grado moderato o grave le prove di funzionalità respiratoria dimostrano la presenza di ostruzione delle vie aeree. In questi pazienti, il riscontro di reversibilità dell'ostruzione bronchiale, considerata come un incremento del volume espiratorio forzato a 1 secondo (FEV1) pari al 12% del valore di base e superiore a 200 ml in valore assoluto dopo somministrazione di 400 mcg di salbutamolo, è considerato sufficiente per confermare il sospetto diagnostico di asma bronchiale (figura 1.1 a pagina 17) (Bernstein 1995, ATS 2000, Saetta 2001). Nei pazienti con ostruzione delle vie aeree che non rispondono acutamente al broncodilatatore può essere valutato l'incremento di FEV1 dopo 2-4 settimane di trattamento con broncodilatatori e corticosteroidi per via inalatoria ad alte dosi.

La maggior parte dei pazienti con asma di grado lieve intermittente in fase di quiescenza presenta valori di funzionalità respiratoria normali e la somministrazione di un farmaco broncodilatatore a breve durata d'azione non determina variazioni significative dei parametri funzionali di base. In questi casi il test strumentale fondamentale per capire se l'eventuale tosse ha origine asmatica è rappresentato dalla misura dell'iperreattività bronchiale. L'iperreattività bronchiale è caratterizzata da una risposta delle vie aeree in senso broncostruttivo a una varietà di stimoli broncocostrittori aspecifici (fisici, chimici, farmacologici) o specifici (allergeni, farmaci), molto più marcata che nei soggetti non affetti. Gli stimoli aspecifici inducono broncocostrizione nella maggior parte dei pazienti asmatici indipendentemente dall'eziologia della malattia; alcuni sono più sensibili, ma meno specifici (come gli stimoli farmacologici colinergici), altri sono meno sensibili, ma più specifici (come gli stimoli fisici) e individuano probabilmente la categoria di pazienti più gravi.

Nella pratica clinica il test è effettuato facendo inalare al paziente concentrazioni (o dosi) crescenti

Figura 1.1 Curve spirometriche (VEMS) tipiche (prima e dopo broncodilatatore)

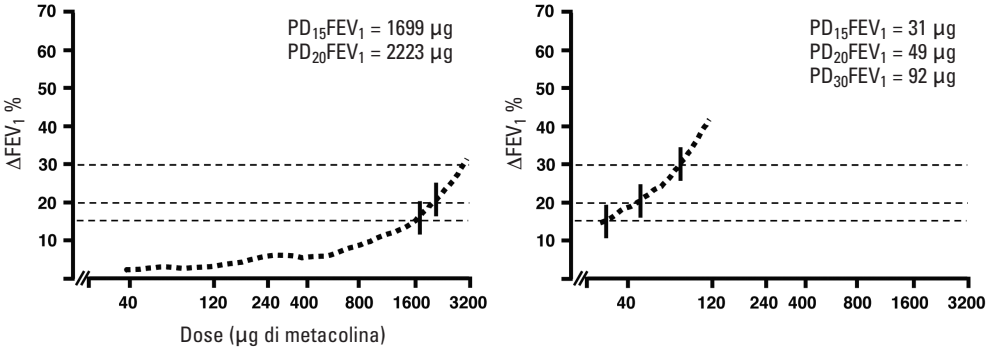


Curva volume-tempo, a sinistra e flusso-volume, a destra prima e dopo broncodilatatore, in un soggetto con asma in fase sintomatica.

Nota: ciascuna curva di VEMS rappresenta il valore più alto tra tre misurazioni consecutive.

di un agente broncocostrittore aspecifico (generalmente metacolina) attraverso un nebulizzatore; l'inalazione viene proseguita fino alla massima concentrazione erogabile o fino a una riduzione del FEV1 uguale o maggiore del 20% rispetto al valore basale. I risultati sono espressi come concentrazione (o dose) provocativa (PC20FEV1 o PD20FEV1) in mg/ml (o mcg) di metacolina; il valore è ricavato dalla curva dose risposta disegnata riportando sulle ascisse le concentrazioni di metacolina e sulle ordinate i decrementi percentuali del FEV1 rispetto al valore basale (figura 1.2).

Figura 1.2 Iperreattività bronchiale: curva dose-risposta alla metacolina



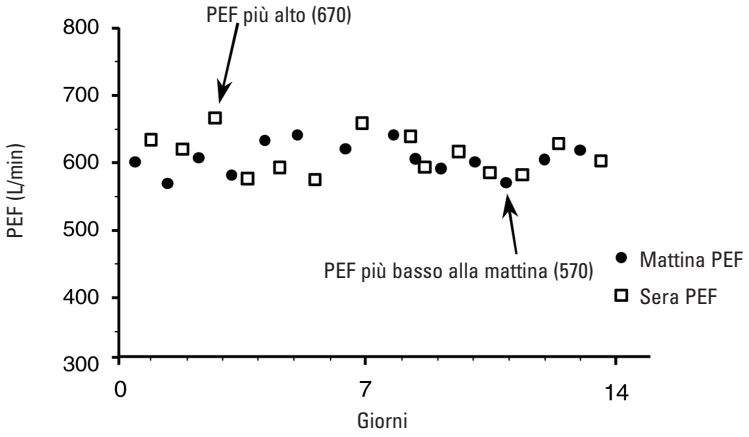
Nel pannello di sinistra è raffigurata la curva dose-risposta del test alla metacolina in un soggetto normale e, nel pannello di destra, quella di un soggetto con asma.

Nella pratica clinica il test è considerato negativo quando la PC20FEV1 è superiore a 8 mg/ml (o superiore a circa 800-1.000 mcg nel caso della PD20FEV1). L'iperreattività bronchiale è presente nella maggioranza dei pazienti asmatici, per cui la negatività del test di broncostimolazione con metacolina rende poco probabile la diagnosi di asma bronchiale. Alcuni studi hanno infatti dimostrato che il valore predittivo negativo del test di broncostimolazione è molto elevato (85-95%); al contrario il valore predittivo positivo varia dal 60% al 82%. Ciò è dovuto al fatto che l'iperreattività bronchiale non è presente solo nei pazienti asmatici, ma può essere causata anche da altre patologie, quali infezioni virali delle vie aeree superiori, fibrosi cistica, malattia da reflusso gastroesofageo e broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Monitoraggio del picco di flusso espiratorio (PEF)

Il PEF è il più alto flusso espiratorio ottenuto durante una manovra di espirazione forzata eseguita subito dopo un'inspirazione massimale a capacità polmonare totale. I misuratori di PEF sono strumenti semplici, ma poco sensibili per dimostrare la presenza di ostruzione bronchiale e il loro uso non è raccomandato per la diagnosi di asma: possono essere utilizzati come strumenti di monitoraggio nei pazienti ai quali non è possibile ripetere l'esame spirometrico a intervalli regolari. Il periodico monitoraggio domiciliare del PEF è, talvolta, utile al paziente per rendersi conto di eventuali segnali di deterioramento funzionale. Idealmente, il PEF dovrebbe essere misurato due volte al giorno: al mattino, quando i valori sono più bassi e alla sera, quando i valori sono generalmente massimi. Ulteriori misurazioni sono consigliate in caso di insorgenza dei sintomi asmatici, per valutare l'importanza di specifici fattori scatenanti (allergeni o esposizioni professionali). Il monitoraggio del PEF fornisce una semplice valutazione della variabilità della funzione respiratoria. Una variabilità giornaliera del PEF maggiore del 20% o un miglioramento del PEF di almeno il 15% dopo inalazione di un broncodilatatore o dopo un ciclo di trattamento steroideo sono considerati indicativi di asma. Un metodo semplice per calcolare la variabilità del PEF in un soggetto con multiple misurazioni nel corso delle settimane è quello riportato nella figura 1.3.

Figura 1.3 Calcolo della variabilità del PEF



PEF minimo alla mattina (migliore % recente): 570/670 = 85%

Da Reddel 1995

Tuttavia, poiché l'asma è una condizione patologica mutevole, una variabilità giornaliera del PEF nei limiti della norma non esclude la presenza di malattia; in questi casi, può essere utile il calcolo della variabilità considerando le misurazioni di PEF ottenute dopo broncodilatazione. Monitoraggi prolungati del PEF possono essere utili, oltre che per la diagnosi, anche per valutare l'efficacia della terapia. La durata ottimale di monitoraggio del PEF è di circa 2 settimane, da ripetere, eventualmente, in diversi momenti dell'anno. Generalmente, periodi più prolungati di monitoraggio del PEF sono poco utili per via del venir meno dell'adesione del paziente, ma possono essere indicati in pazienti con asma grave o scarsi percettori dei propri sintomi.
Pur essendo disponibili in letteratura valori predetti di PEF, a causa di una grande variabilità interindividuale, è consigliabile utilizzare valori predetti personalizzati, ottenuti monitorando il PEF mentre il paziente è in fase stabile di malattia e sotto trattamento farmacologico massimale. Il cosiddetto personal best PEF, così determinato, dovrebbe essere considerato il riferimento per il valore assoluto della misura e per la valutazione della variabilità giornaliera del flusso.
Nella figura 1.4 in coda al capitolo è riportato un algoritmo per la diagnosi dell'asma bronchiale.

La radiografia del torace

Nella maggior parte dei pazienti con asma la radiografia del torace risulta normale. E' possibile, tuttavia, riscontrare segni di iperinsufflazione polmonare senza appiattimento degli emidiaframmi e in assenza delle alterazioni dei vasi polmonari tipiche della BPCO.
Pur potendo effettuare la diagnosi di asma sulla base della sola storia clinica e dei risultati dei test funzionali (specie nei soggetti giovani, con fattori di rischio noti e senza sospetti di diagnosi alternative), è comunque consigliabile in ogni soggetto poter disporre di una radiografia del torace recente, allo scopo di poter escludere con maggiore certezza altre diagnosi differenziali (bronchiectasie, fibrosi cistica, BPCO).

Indagini funzionali, specialistiche e biologiche di secondo livello

In molti casi la diagnosi di asma bronchiale può essere fatta con facilità in base alle indagini diagnostiche sopra menzionate (spirometria basale e dopo broncodilatatore, monitoraggio del picco di flusso espiratorio, test di provocazione bronchiale con metacolina): si tratta in genere dei malati più tipici (giovani, non fumatori, con componente allergica) e in questi casi può non essere necessario ricorrere ad altre indagini funzionali, all'infuori di una radiografia del torace che escluda altre patologie. Nei casi clinicamente più complessi e difficili, con probabilità di sovrapposizione con altre patologie polmonari croniche ostruttive (bronchite cronica ed enfisema) e in soggetti con quadro clinico meno tipico (anziani, fumatori, eccetera), è opportuno ricorrere a ulteriori indagini, da effettuarsi in ambiente specialistico pneumologico (tabella 1.11 a pagina 20).
Queste indagini aggiuntive chiariscono aspetti relativi alla diagnosi differenziale (da riconsiderare ogni volta che il decorso della malattia, in particolare in risposta alla terapia, non è come aspettato) e alla gestione di pazienti con asma difficile, nei quali la ricerca di importanti comorbilità che possono influire sul decorso della malattia e sulla risposta al trattamento (come la patologia rinosinusitica e il reflusso gastroesofageo) o del grado di infiammazione bronchiale (che può guidare la scelta della terapia e delle dosi dei farmaci impiegati) può essere molto utile. Tali indagini dovrebbero essere prescritte e valutate da strutture specialistiche.

Tabella 1.11 Indagini funzionali e biologiche di secondo livello

indagine	indicazione
spirometria completa	presenza di insufflazione polmonare (CPT, VR, CFR)
diffusione polmonare del CO	presenza di alterazioni della diffusione
TC torace	presenza di enfisema, bronchiectasie, eccetera
indagini ORL (visita ORL, TC seni paranasali)	presenza di segni di rinosinusite cronica
indagini gastroenterologiche (gastroscopia, pHmetria esofagea)	presenza di reflusso gastroesofageo
test di provocazione bronchiale con stimoli non farmacologici (aria fredda, esercizio, nebbia, AMP)	gravità dell'iperreattività bronchiale e dell'infiammazione delle vie aeree
test di provocazione bronchiale con stimoli specifici allergeni o sostanze chimiche	diagnosi di asma professionale
esame dell'espettorato indotto (cellule, mediatori solubili)	presenza ed entità dell'infiammazione bronchiale
misura dell'ossido nitrico (NO) nell'aria esalata	presenza ed entità dell'infiammazione bronchiale

Gli esami ematochimici

Un'eosinofilia ematica, peraltro non specifica di asma o rinite e presente solo in una minoranza di soggetti con asma in fase di attività, può essere presente sia nelle forme a patogenesi allergica o sia in quelle non allergica. I maggiori livelli di eosinofilia si riscontrano nelle forme di asma bronchiale intrinseco associato a poliposi nasale; in genere, comunque, si tratta di percentuali di eosinofili nel sangue circolante inferiori a 15-20%; valori più elevati devono far sospettare la presenza di patologie diverse (collegate all'asma, come la Sindrome di Churg Strauss e altre).
Il dosaggio delle IgE totali sieriche è utile solo per due motivi:

- contribuire a definire lo stato di atopia come fattore di rischio per lo sviluppo dell'asma e della rinite;
- stabilire la dose delle Anti-IgE (omalizumab) da utilizzare in un ristretto gruppo di pazienti con asma grave non controllato, allergici ad allergeni perenni.

La diagnosi eziologica

Identifica la possibile causa allergica mediante l'esecuzione delle prove allergologiche cutanee (esame di I livello), eventualmente seguita dalla ricerca delle IgE sieriche specifiche (RAST, esame di II livello) per gli allergeni inalanti sospettati o mediante test specifici nel caso delle forme professionali (esame di III livello); queste ultime sono procedure da attuare in casi selezionati e presso strutture altamente specializzate o centri di Medicina del lavoro (Bernstein 1995). E' opportuno ricorrere ai test in vitro solo quando l'anamnesi e le prove cutanee non sono sufficienti per una diagnosi eziologica sicura.
E' opportuno ricordare che la presenza di anticorpi IgE specifici, sebbene rappresenti uno stato di sensibilizzazione, non necessariamente si correla alla coesistenza di manifestazioni cliniche.

I test allergologici cutanei (prick test) rappresentano l'indagine di prima scelta per la facilità di esecuzione, l'affidabilità, la rapidità della risposta e il basso costo economico. I prick test hanno, però, scarsa utilità per la diagnosi di asma nel bambino prima dei 3-4 anni. Nei soggetti con storia clinica indicativa è utile ripetere i test anche successivamente alla prima indagine, per la frequente insorgenza di nuove sensibilizzazioni. Nei soggetti in cui si sospetti fortemente un'origine alimentare dell'asma, è opportuno estendere la ricerca allergologica anche agli allergeni alimentari. Va ricordato, a questo proposito, che l'asma bronchiale da allergia alimentare si associa quasi sempre a manifestazioni a carico di altri organi (cute e apparato gastroenterico) e alla sensibilizzazione a inalanti. Di solito è sufficiente eseguire la batteria per allergeni inalanti.
La scelta degli allergeni da testare dovrebbe essere effettuata in base alla sintomatologia clinica e alla stagionalità; sulla base dei dati ottenuti dal campionamento aerobiologico della concentrazione dei vari pollini, esiste un pannello di base (vedi la tabella 1.4 a pagina 11) a cui deve essere fatto riferimento. Eventuali approfondimenti su allergeni selezionati possono essere a disposizione dello specialista allergologo e valutati in base al quadro clinico.
La terapia farmacologica in atto con un antistaminico può inibire la risposta cutanea e pertanto il test va eseguito dopo un opportuno periodo di sospensione del farmaco proporzionale all'emivita dello stesso (tabella 1.12).

Tabella 1.12 Tempi di sospensione dell'antistaminico prima delle prove allergologiche

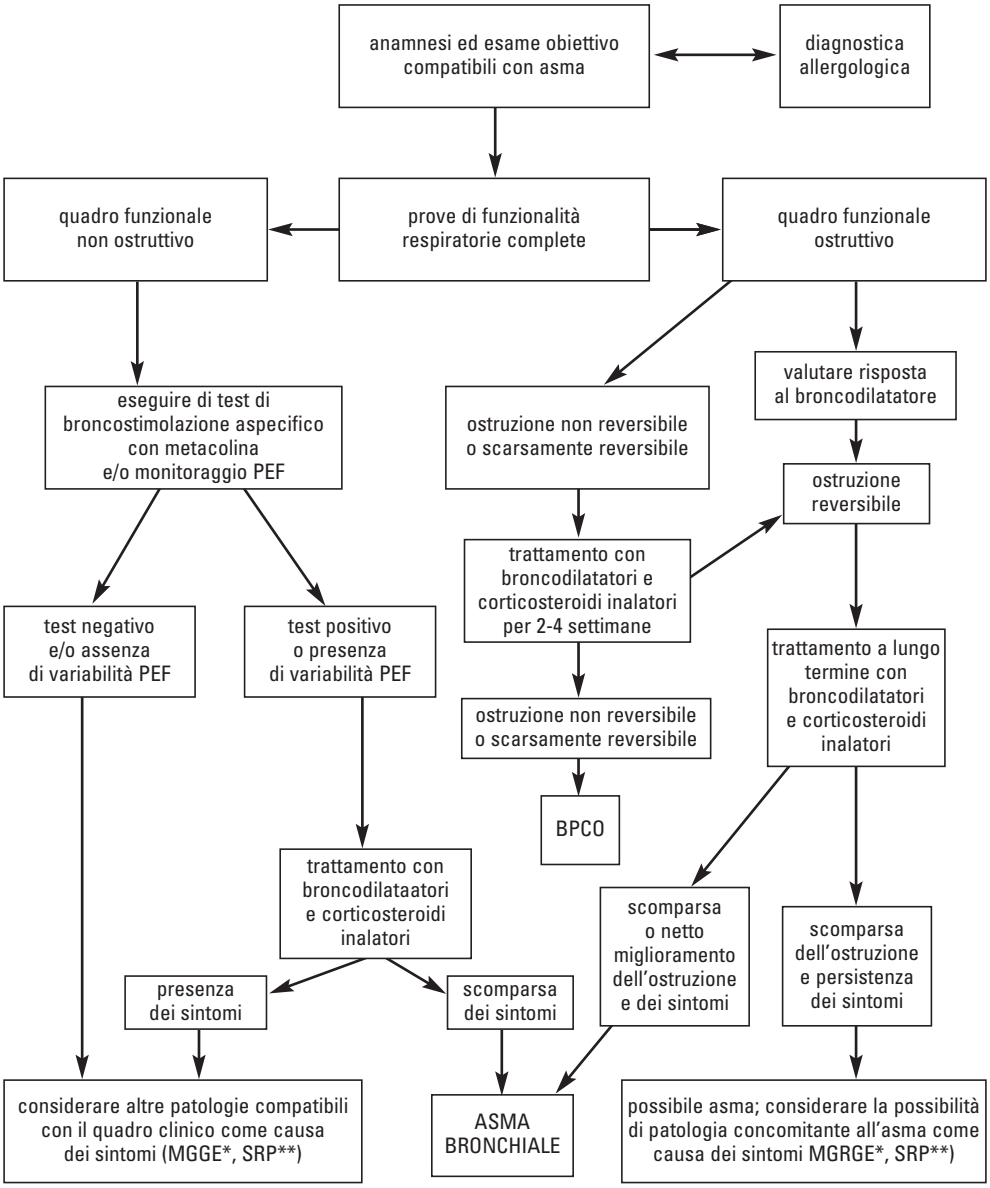
cetirizina	3-10 giorni
loratadina	3-10 giorni
idrossizina	1-10 giorni
fexofenadina	3-10 giorni
ciproeptadina	1-8 giorni
chetotifene	10 giorni
clemastina	1-8 giorni
levocetirizina	5-7 giorni
desloroxatadina	5-7 giorni

I teofillinici e i ß2-agonisti non hanno alcun effetto sui test cutanei; i corticosteroidi inalatori non sono in grado di inibire i test cutanei, mentre quelli orali possono inibire la risposta solo per trattamenti prolungati.
Il dosaggio delle IgE sieriche specifiche (RAST) è un'integrazione ai test cutanei e quindi non rappresenta un esame di I livello (tabella 1.13). E' opportuno sottolineare che la determinazione delle IgE sieriche specifiche non è influenzata dalla concomitante terapia farmacologica; per l'elevato costo, deve essere limitata agli allergeni su cui esiste un dubbio diagnostico.

Tabella 1.13 Indicazioni all'esecuzione del RAST

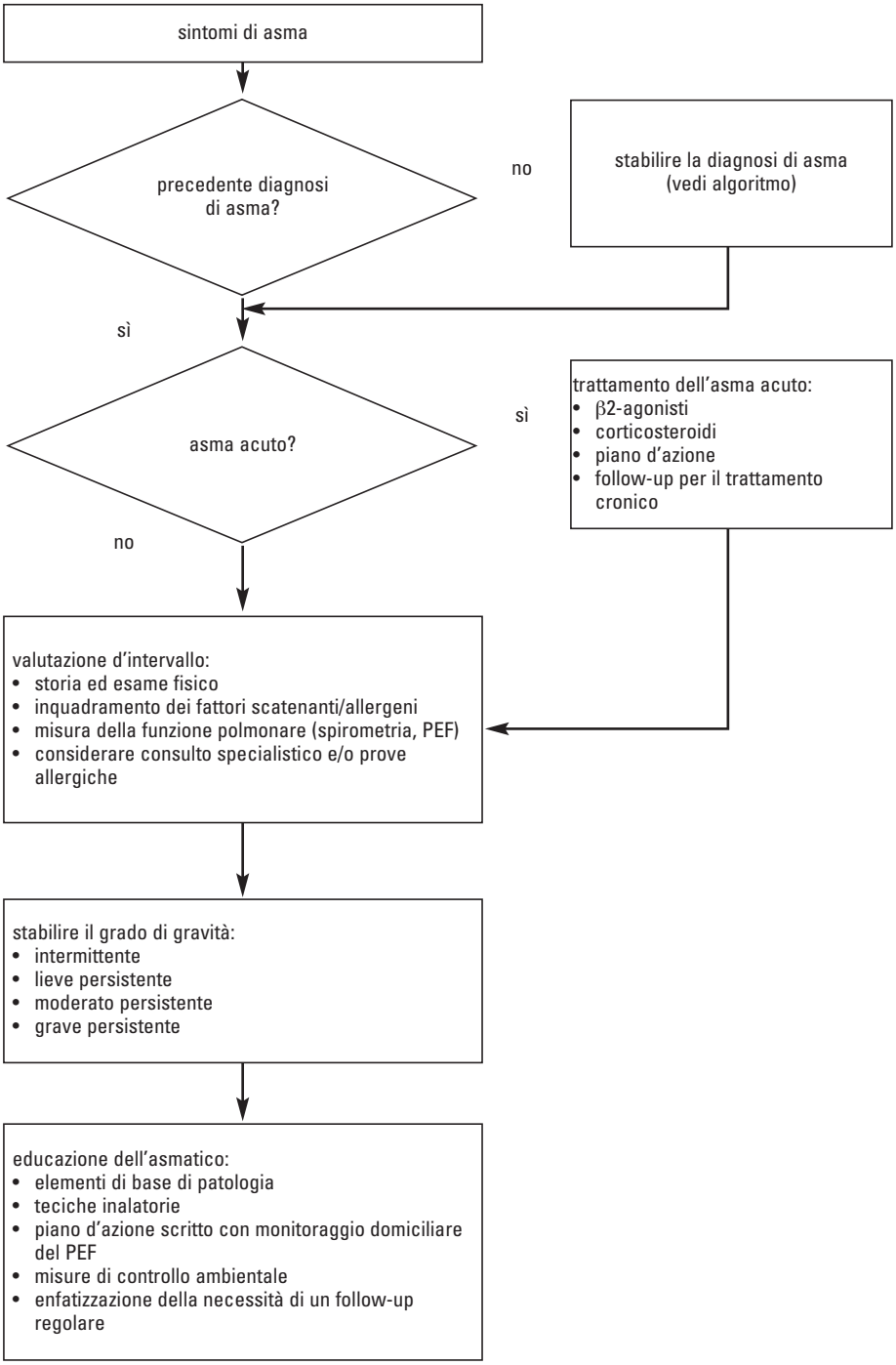
- controllo di test cutanei dubbi
- impossibilità di sospendere trattamenti con antistaminici
- rischio particolarmente elevato di reazioni sistemiche al test cutaneo
- dermografismo o grave dermatite
- non disponibilità di allergeni per test cutanei

Figura 1.4 Algoritmo diagnostico



* MRGE: malattia da reflusso gastroesofageo;
** SRP: sindrome da rinorrea posteriore.

Figura 1.5 Gestione dell'asma



Bibliografia

American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 309-329.

Bernstein I et al. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint task force on practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 75: 543-625.

Bousquet J et al. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the WORLD Health Organization, GA(2)LEN and allergy. Allergy 2008; 63: S8-160.

Carlsen KH et al. European Respiratory Society; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. Allergy. 2008; 63: 387-403.

Fixman ED. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma. Eur Respir J 2007; 29: 379-89.

Johnston SL. Overview of virus-induced airway disease. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 150-6.

Lemanske RF Jr et al. Asthma: factors underlying inception, exacerbation, and disease progression. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: S456-61.

Global Initiative for Asthma. Global strategies for asthma management and prevention. National Institute of Health, publication # 02-3659, updated 2008, www.ginasthma.org

Linee guida GINA: Italia 2008, www.ginasma.it

Miller MR et al ATS/ERS Task Force. General considerations for lung function testing. Eur Respir J 2005; 26: 153-61.

Saetta M et al. Airway pathology in asthma. Eur Respir J 2001; 34: S18-23.

Tarlo SM et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. Chest. 2008; 134: S1-41.

Parte seconda

La terapia dell'asma bronchiale

Il trattamento del paziente asmatico, secondo le indicazioni delle più recenti e accreditate linee guida internazionali e nazionali (Boulet 2006, NHI 2007, NAEPP 2007, BTS 2008, GINA 2008), comprende vari aspetti, che sono riportati nella tabella 2.1.

Tabella 2.1 Trattamento del paziente con asma bronchiale

al momento della diagnosi
- riconoscimento ed eliminazione (se possibile) dei fattori inducenti o scatenanti
- definizione del livello di gravità dell'asma
- scelta della terapia farmacologica (farmaci e modalità di somministrazione)

ai controlli successivi
- valutazione del controllo dei sintomi
- adeguamento della terapia al livello di controllo (step-up o step-down)

in ogni occasione
- definizione di un piano per identificare e trattare tempestivamente le riacutizzazioni
- valutazione di eventuali terapie addizionali (immunoterapia specifica, terapia per altre patologie concomitanti)
- valutazione dell'andamento della malattia a lungo termine

La terapia farmacologica rappresenta il cardine del trattamento dell'asma. Infatti, se la diagnosi di asma è stata correttamente effettuata, una terapia farmacologica appropriata al tipo e alla gravità dell'asma è in grado di tenere sotto controllo la maggior parte dei pazienti. I soggetti che non migliorano con il trattamento rappresentano l'eccezione; in tali casi è sempre necessario riconsiderare se la diagnosi è esatta, se il paziente assume la terapia prescritta e se la terapia è adeguata alla gravità della malattia.

Riconoscimento ed eliminazione dei fattori inducenti o scatenanti

La terapia farmacologica non è l'unico intervento terapeutico da farsi nell'asma. Ugualmente importante è l'identificazione dei fattori scatenanti la malattia, sia quelli eziologicamente importanti (allergeni ubiquitari o professionali, infezioni respiratorie, eccetera) sia quelli che agiscono esclusivamente come fattori scatenanti il broncospasmo (come l'esercizio fisico, gli agenti irritanti come gli inquinanti ambientali, i fattori climatici, i componenti alimentari come i conservati, eccetera, come in tabella 2.2).

Tabella 2.2 Principali fattori scatenanti i sintomi e le riacutizzazioni asmatiche

- allergeni degli ambienti esterni e interni
- infezioni virali delle vie aeree superiori e inferiori
- agenti sensibilizzanti di origine professionale
- esercizio fisico (specie nel giovane e nel bambino)
- fattori climatici (aria fredda, nebbia)
- fumo attivo e passivo
- inquinanti atmosferici
- conservanti e additivi alimentari
- farmaci (aspirina, beta-bloccanti)

L'educazione del paziente a riconoscere e possibilmente evitare i fattori inducenti il broncospasmo è altrettanto importante del trattamento farmacologico e spesso permette di controllare la malattia con una minima dose di farmaci (Woodcock 2000) (**livello di prova di tipo III**).
L'intervento di prevenzione è particolarmente importante quando nell'asma sia identificabile anamnesticamente un chiaro nesso causale con l'esposizione ad allergeni non ubiquitari ed evitabili (animali domestici, muffe, agenti professionali). In tal caso, l'allontanamento dal fattore eziologico può portare anche alla scomparsa dell'asma, come è stato dimostrato in una percentuale di soggetti con asma professionale (**livello di prova di tipo V**).
Anche se la maggior parte di loro non fuma, esistono anche soggetti asmatici che continuano a fumare; tale condizione è spesso causa di una particolare resistenza della malattia al trattamento farmacologico e può essere pertanto causa di instabilità (**livello di prova di tipo III**).

Definizione del livello di gravità

Al momento della prima osservazione del paziente e quindi alla diagnosi, la definizione del livello di gravità dell'asma è utile per decidere tipo ed entità del trattamento farmacologico. I parametri da utilizzare sono riportati nella tabella 2.3.
E' importante sottolineare che tale valutazione richiede non solo un'attenta e analitica raccolta dei sintomi diurni e notturni del paziente, della frequenza delle riacutizzazioni e del grado di limitazioni della vita quotidiana connesse all'asma, ma anche la misurazione del livello della compromissione funzionale respiratoria. Poiché è noto che non esiste una correlazione stretta tra sintomi e riduzione della funzione respiratoria, è necessario che l'esame spirometrico sia effettuato

Tabella 2.3 Classificazione di gravità dell'asma, prima dell'inizio del trattamento

gravità	sintomi	sintomi notturni	FEV1 variabilità del PEF
livello 1 intermittente	<1 volta a settimana riacutizzazioni di breve durata e poco frequenti; non sintomi e PEF normale tra le crisi	<2 volte al mese	>80% teorico variabilità PEF <20%
livello 2 lieve persistente	>1 volta a settimana <1 volta al giorno riacutizzazioni occasionali che disturbano il sonno o la vita quotidiana	>2 volte al mese	>80% teorico variabilità PEF 20-30%
livello 3 moderato persistente	quotidiani. riacutizzazioni frequenti che disturbano il sonno o la vita quotidiana moderate limitazioni della vita quotidiana	>1 volta la settimana	60-80 % teorico variabilità PEF >30%
livello 4 grave persistente	continui e importanti. riacutizzazioni molto frequenti attività fisica limitata	frequenti	<60% teorico variabilità PEF >30%

non solo al momento della prima valutazione, ma anche periodicamente, per contribuire a definire il livello di controllo della malattia.
E' importante ricordare che il livello di gravità è facile da definirsi se il paziente non fa terapia regolare, come in genere si realizza al momento della prima osservazione; se invece il paziente è già in terapia regolare, occorre tener conto anche del livello di terapia. Poiché tale valutazione è complessa, si consiglia di applicare la valutazione di gravità solo al momento della diagnosi.
Questa raccomandazione è basata anche su altre due considerazioni:

- il livello di gravità è ampiamente variabile spontaneamente nel tempo nello stesso soggetto (Calhoun 2003);
- il livello di gravità alla prima osservazione non predice la risposta al trattamento, per cui pazienti che appaiono affetti da una forma di asma grave al momento della diagnosi possono raggiungere un buon controllo di malattia appena messi in trattamento regolare con dosi medie o anche basse di farmaci.

Pertanto la definizione di gravità non può essere una caratterizzazione immutabile di malattia che il paziente si trascina dietro nel periodo successivo di follow-up, ma dovrebbe essere sistematicamente rivalutata a ogni visita successiva.

Scelta della terapia farmacologica

La scelta del trattamento farmacologico deve essere fatta sulla base delle più recenti indicazioni di letteratura, accolte in larga parte nelle linee guida più recenti. I farmaci disponibili attualmente per il trattamento dell'asma sono riportati nella tabella 2.4.
Come noto, l'asma a tutti i livelli di gravità (tranne il primo, di asma lieve intermittente) va trattata regolarmente con farmaci di fondo, capaci di tenere sotto controllo i sintomi, prevenire le riacutizzazioni e migliorare al massimo possibile la funzione respiratoria.
Il trattamento regolare deve includere uno o più farmaci di fondo e comunque sempre comprendere i corticosteroidi inalatori a dosi differenti, da scegliere in relazione al livello di gravità iniziale della malattia, alle caratteristiche del paziente (età, fattori scatenanti, eccetera) e alla precedente esperienza terapeutica. E' consigliabile iniziare con la terapia raccomandata per il livello 2 o il livello 3, a seconda della gravità di malattia iniziale .
La risposta alla terapia iniziale non è completamente prevedibile: iniziare a un livello basso può

Tabella 2.4 Terapia di fondo

	antinfiammatori	broncodilatatori
prima scelta	corticosteroidi inalatori: beclometasone HFA budesonide fluticasone flunisolide	beta2-agonisti inalatori a lunga durata d'azione
seconda scelta	antileucotrieni cromoni anti-IgE corticosteroidi orali	teofillina orale a lento rilascio anticolinergici inalatori a lunga durata d'azione

permettere di raggiungere il controllo in maniera meno rapida; se si decide di iniziare con un alto livello di terapia, magari includendo anche un breve ciclo di corticosteroidi orali (prednisone 25 mg/dì per 5-10 giorni nei pazienti con molti sintomi o bassa funzione polmonare), si può raggiungere rapidamente il controllo dell'asma, ma occorre informare il paziente sulla necessità di rivalutare la situazione a breve termine, prevedendo una fase di step-down.
La mancata considerazione di questo aspetto può portare a mantenere a lungo i pazienti con un livello di terapia ingiustificatamente elevato, esponendoli al rischio di effetti collaterali a lungo termine e aumentando in misura non necessaria la spesa sanitaria.
Oltre al trattamento regolare, dovrebbe essere sempre consigliato come trattare i sintomi aggiuntivi, non del tutto prevenuti dalla terapia regolare e come riconoscere tempestivamente (e conseguentemente trattare) possibili riacutizzazioni (tabella 2.6).
Le riacutizzazioni sono più frequenti nei soggetti con asma difficile da trattare, ma possono comparire in tutti i pazienti asmatici, anche in quelli con le forme apparentemente più lievi di malattia. Pertanto, l'avvertenza di usare il farmaco ad azione rapida (il salbutamolo) alla comparsa di sintomi occasionali e di tenerlo sempre a disposizione, dovrebbe essere fatta a tutti i pazienti. La frequenza dell'uso aggiuntivo di salbutamolo dovrebbe essere memorizzata dal paziente e riferita al curante, in quanto rappresenta uno degli elementi per valutare il raggiungimento del controllo. Anche se alcuni studi hanno dimostrato che l'uso al bisogno del formoterolo (al posto del salbutamolo) permette di migliorare il controllo dell'asma (Pauwels 2003), questa opzione non dovrebbe essere raccomandata al di fuori della cosiddetta strategia di mantenimento e bisogno che impiega la combinazione budesonide/formoterolo (Barnes 2007).
Riconoscere tempestivamente i sintomi prodromici di una riacutizzazione è estremamente importante, in quanto un pronto intervento può prevenire la comparsa delle manifestazioni più conclamate della riacutizzazione (che possono richiedere un intervento medico di emergenza). E' stato dimostrato che la comparsa di una riacutizzazione così grave da richiedere un trattamento corticosteroideo orale o un accesso a una prestazione medica non prevista (pronto soccorso, ricovero ospedaliero), è preceduta da un periodo di circa 5-6 giorni in cui i sintomi e l'uso al bisogno del salbutamolo diventano sempre più frequenti (Tattersfield 1999); ciò dovrebbe indurre a riconoscere tempestivamente l'incipiente riacutizzazione e usare tempestivamente una delle strategie riportate nella tabella 2.5.

Tabella 2.5 Farmaci da usare al bisogno e in caso di riacutizzazione

Per il controllo di sintomi isolati, scatenati da fattori noti o no, o per prevenire la comparsa di sintomi per fattori scatenanti noti (come l'esercizio fisico)
- beta2-agonisti inalatori a rapida azione (salbutamolo, terbutalina)

Per trattare possibili riacutizzazioni asmatiche
- incremento (di 2-4 volte) della dose di corticosteroidi e/o beta2-agonisti a lunga durata d'azione per uso regolare, per 1-2 settimane
- uso al bisogno della combinazione budesonide/formoterolo, nei pazienti che la fanno già regolarmente
- breve ciclo di corticosteroidi orali (prednisone 25-50 mg al giorno per 5-10 giorni)

Valutazione del controllo

Alle visite successive alla prima, che almeno in un primo periodo di tempo devono essere sempre programmate, è essenziale valutare se il controllo dell'asma sia stato raggiunto.
Gli obiettivi del trattamento dell'asma sono riportati nella tabella 2.6.

Tabella 2.6 Obiettivi da raggiungere nel trattamento dell'asma

- ridurre al minimo (possibilmente eliminare) i sintomi
- ridurre al minimo (possibilmente eliminare) l'uso dei farmaci al bisogno
- mantenere la funzione polmonare normale o al massimo possibile
- ridurre al minimo (possibilmente eliminare) l'abnorme variabilità del PEF
- prevenire le riacutizzazioni
- permettere una vita normale, comprendente l'attività fisica e lo sport
- ridurre al massimo i possibili effetti collaterali dei farmaci, usando le dosi minime efficaci

Al primo controllo e a tutti i controlli successivi, il medico deve interrogare il paziente per ottenere le informazioni necessarie a capire se il controllo dell'asma è stato raggiunto e mantenuto nell'ultimo periodo. Tale valutazione è possibile con un'attenta anamnesi (eventualmente con l'aiuto di semplici questionari) e con i dati della spirometria effettuata in corso di terapia. Il livello di controllo è riportato nella tabella 2.7, ricavata dalle linee guida GINA. Un importante studio ha dimostrato che il controllo dell'asma è raggiungibile in una percentuale molto elevata di soggetti con asma di grado moderato-grave (Bateman 2004).

Tabella 2.7 Livelli di controllo dell'asma (GINA)

caratteristiche	controllato	parzialmente controllato	non controllato
sintomi giornalieri	nessuno	>2 volte/settimana	
limitazione delle attività	nessuna	qualcuna	3 o più aspetti presenti nell'asma parzialmente controllato
sintomi notturni/risvegli	nessuno	qualcuno	
necessità di farmaco al bisogno	nessuno (<2 settimana)	>2 settimana	
funzione polmonare (PEF o VEMS)§	normale	<80% del predetto o del personal best (se noto)	
esacerbazioni	nessuna	1 o più/anno*	1 in qualsiasi sett.^

* Qualsiasi esacerbazione dovrebbe essere prontamente seguita da una revisione del trattamento di mantenimento per assicurarsi che esso sia adeguato.

^ Per definizione, 1 esacerbazione in qualsiasi settimana fa diventare questa una settimana non controllata.
§ La funzione polmonare non può essere misurata nei bambini di 5 anni.

Le decisioni da prendere sulla base della valutazione del controllo, sono riportate nella tabella 2.8.

Tabella 2.8 Piano di trattamento a lungo termine

livello	azione
controllato	continua o step-down
non controllato	step-up
parzialmente controllato	valutare lo step-up in base a considerazioni di «costo-efficacia»
riacutizzazione	trattare riacutizzazione e considerare lo step-up

Se l'asma è giudicata del tutto non controllata, è necessario prevedere fin da subito un incremento della terapia (step-up), passando dal livello di terapia in corso a uno o più livelli superiori (tabella 2.9 a pagina 31). In genere, si sceglie l'opzione principale del livello successivo, prevedendo con quello di raggiungere il controllo. In alcuni casi (specie sulla base delle caratteristiche clinico fisiologiche dell'asma nel singolo caso) si può considerare la scelta delle opzioni secondarie dello stesso livello di terapia attuale o dei livelli di terapia più elevati; in questi casi l'eventuale raggiungimento del controllo potrebbe essere più lento e difficile, ma il carico terapeutico potrebbe risultare alleggerito.

Se invece il controllo dell'asma è stato raggiunto, è opportuno considerare se mantenere lo stesso livello di trattamento o pensare a una sua riduzione progressiva; sarebbe comunque bene attendere un periodo di almeno 3-6 mesi di mantenimento del controllo prima valutare la riduzione del trattamento, che dovrebbe essere attuata scegliendo l'opzione principale del livello inferiore o, in casi particolari, le opzioni secondarie dello stesso livello o di quelli inferiori. Quando il paziente è in terapia di combinazione con corticosteroidi inalatori e beta2-agonisti a lunga durata d'azione, la riduzione dovrebbe avvenire sulla dose di corticosteroide (riduzione del 50%) mantenendo immutata quella del beta2-agonista a lunga durata d'azione, fino alle dosi del livello 3. Successivamente, si può prospettare un'ulteriore riduzione, passando alla combinazione con la più bassa dose di corticosteroide inalatorio una sola volta al giorno. Quando il paziente è ben controllato dai farmaci previsti per il livello 2 (basse dosi di corticosteroidi inalatori, talora in monosomministrazione giornaliera, o antileucotrieni), è prudente aspettare un lungo periodo (fino a un anno) di mantenimento del controllo prima di prospettare la sospensione del trattamento regolare; in tal caso, occorre avvisare il paziente di riprendere il trattamento (e poi richiedere una rivalutazione clinico funzionale) se i sintomi dovessero ricomparire. La completa cessazione della terapia regolare dovrebbe essere attentamente valutata in soggetti a elevato rischio di riacutizzazioni imprevedibili e gravi.

In caso di controllo parziale, è essenziale effettuare una valutazione del rapporto costo-beneficio di un eventuale incremento del livello di terapia, tenendo conto del livello di controllo realisticamente raggiungibile nel singolo caso. Tale valutazione deve tener conto innanzi tutto di possibili fattori correggibili che potrebbero spiegare il mancato raggiungimento del controllo (come una scarsa aderenza al trattamento consigliato o l'intervento di fattori aggiuntivi che possono aggravare l'asma (rinosinusite, reflusso gastroesofageo o esposizione ad aller-

geni). Inoltre, va valutato il rischio di aumentare i possibili effetti collaterali dei farmaci o di rendere la terapia più complessa da seguire (in termini di numero di farmaci e di somministrazioni giornaliere) a fronte di vantaggi incerti.
Se il paziente viene visto in corso di una riacutizzazione, oltre a trattare l'episodio secondo gli schemi previsti, va considerata l'opportunità di una variazione in senso di step-up del livello di terapia, a meno che la riacutizzazione sia giudicabile occasionale e non grave.

Adeguamento della terapia farmacologica al livello di controllo

Le variazioni del livello di terapia dovrebbero essere effettuate secondo quanto riportato nella tabella 2.9. I livelli di terapia sono definiti dal più lieve (livello 1) al più grave (livello 5) e per ogni livello sono definite un'opzione principale (quella che è maggiormente raccomandata, sulla base degli studi di letteratura) e opzioni secondarie, riportate in ordine decrescente di efficacia.
Alcune di queste opzioni secondarie sono in alternativa alla prima scelta (come nei livelli 2 e 3) e altre sono addizionali alla prima scelta (livelli 4 e 5). E' da notare che i livelli non sono più associati a un livello di gravità, come nelle versioni precedenti delle linee guida GINA, dal momento che questo non è più definibile con esattezza, una volta che il paziente ha iniziato un trattamento regolare. L'equivalenza tra la definizione di gravità e il livello di terapia minimo che mantiene sotto controllo l'asma, non è più ritenuta utile nella pratica: l'intensità del trattamento può aumentare o ridursi (spostandosi dal livello 1 al livello 5 e viceversa), guidata dal livello di controllo dell'asma.
Nel livello di terapia più basso (quello che una volta era associato all'asma lieve intermittente) non è necessario un trattamento regolare, ma solo farmaci da usare occasionalmente per prevenire il broncospasmo indotto da ben definiti e prevedibili fattori scatenanti, come per esempio lo sforzo; in questo caso possono essere utilizzati i beta2-agonisti (sia a breve sia a lunga

Tabella 2.9 Livelli progressivi di terapia dell'asma nell'adulto

opzioni	principale	altre (in ordine decrescente di efficacia)
livello 1	β_2-agonisti e breve durata al bisogno	
livello 2	CSI a bassa dose	anti leucotrieni* cromoni
livello 3	CSI a bassa dose + LABA	CSI a bassa dose + anti leucotrieni CSI a bassa dose + teofilline-LR CSI a dose medio-alta
livello 4	CSI a media dose + LABA	in aggiunta di 1 o + tra anti leucotrieni e teofilline-LR
livello 5	CSI ad alta dose + LABA	in aggiunta di 1 o + tra anti leucotrieni, anti IgE (omalizumab)**, teofilline-LR, CS orali

CSI: corticosteroidi inalatori; LABA: β2-agonisti long acting; LR: lento rilascio
* i pazienti con asma e rinite rispondono bene agli anti leucotrieni
** nei pazienti allergici ad allergeni perenni con IgE totali sieriche comprese tra 30 e 700 U/ml

durata d'azione), gli antileucotrieni e il cromoglicato, con effetti simili quando l'uso è occasionale, ma con una lieve preferenza per gli antileucotrieni in caso di uso frequente o regolare (in sportivi o nei bambini) a causa dell'assenza del fenomeno della tolleranza all'effetto protettivo, che è invece ben conosciuto per i beta2-agonisti (**livello di prova di tipo I**).
Da notare che esistono casi di asma lieve intermittente che tuttavia hanno, seppur episodicamente, presentato episodi gravi di broncospasmo, talora anche con necessità di ricovero o di trattamento in PS; in tal caso le linee guida suggeriscono empiricamente di trattare questi pazienti come se fossero affetti da un'asma di grado moderato **(livello di prova di tipo VI**).
Anche pazienti con scarsi sintomi, ma con marcata iperreattività bronchiale, potenzialmente responsabile di importanti episodi di broncospasmo in occasione di stimoli non specifici, dovrebbero essere trattati regolarmente con basse dosi di corticosteroidi inalatori, almeno fino a miglioramento dell'iperreattività bronchiale (**livello di prova di tipo VI**).
Nel livello 2 di terapia (quello che prima era associato all'asma lieve persistente), è consigliabile un trattamento regolare con basse dosi di corticosteroidi inalatori (200-500 mcg/dì di beclometasone, flunisolide, budesonide o fluticasone), in due o anche una sola somministrazione giornaliera; possibili alternative sono, in ordine decrescente di importanza, gli antileucotrieni, le teofilline e i cromoni. Tutte queste alternative si sono comunque dimostrate meno efficaci rispetto ai corticosteroidi inalatori (**livello di prova di tipo I**), anche se per alcune la somministrazione orale (talora la monosomministrazione) potrebbe favorire l'aderenza al trattamento e quindi una migliore efficacia del trattamento. Per quanto riguarda la scelta dei vari corticosteroidi inalatori, a dosi basse questi sono sostanzialmente equivalenti tra loro, con scarsissimi effetti collaterali sistemici anche per i composti meno recenti (**livello di prova di tipo I**).
Al terzo livello di terapia (quello che una volta era associato all'asma moderato persistente), la prima opzione è la terapia di combinazione tra basse dosi di corticosteroidi inalatori e beta2-agonisti a lunga durata d'azione; la disponibilità di formulazioni che contengono già i due farmaci nello stesso erogatore (salmeterolo + fluticasone, formoterolo + budesonide) rende più facile e conveniente per il paziente effettuare tale terapia, che quindi, semplificando gli schemi posologici, aumenta la sua possibilità di efficacia, con miglior controllo dell'asma e minor costi diretti ed indiretti dovuti alla malattia. Le alternative a tale prima scelta sono: la combinazione tra basse dosi di corticosteroidi inalatori e antileucotrieni, oppure l'uso di corticosteroidi ad alte dosi. Numerosi studi, revisioni sistematiche e metanalisi hanno confermato che l'opzione combinata è migliore del trattamento con i soli corticosteroidi inalatori, anche a dosi ben più elevate (Greenstone 2005, Ni Chroinin 2005). Tutti gli studi sono concordi nel ritenere che i cortisonici ad alte dosi non sono vantaggiosi: vi è una maggior frequenza di effetti collaterali e, inoltre, la morfologia della curva dose efficacia per i corticosteroidi favorisce relativamente l'efficacia delle basse dosi (**livello di prova di tipo I**).
Il livello 4 di terapia consiste nell'incremento della dose del corticosteroide inalatorio associato al beta2-agonista a lunga durata d'azione, eventualmente associato a uno dei farmaci riportati tra le opzioni secondarie (antileucotrieni o teofillina). Al concetto di dosi medie di corticosteroidi inalatori fa riferimento la tabella 2.10 a pagina 33.
L'ultimo livello di intensità di trattamento è il livello 5 (quello che era in passato associato all'asma grave persistente). In questo livello si raccomanda di usare tutti i farmaci disponibili, com-

Tabella 2.10 Dosi (in mcg)* comparative di corticosteroidi inalatori

farmaco	adulti		
	dose bassa	dose intermedia	dose alta
beclometoasone dipropionato CFC	200-500	>500-1.000	>1.000-2.000
beclometasone dipropionato HFA	100-200	>200-400	>400-800
budesonide	200-400	>400-800	>800-1.600
flunisolide	500-1.000	>1.000-2.000	>2.000
fluticasone	100-250	>250-500	>500-1.000

* confronto basato sui dati di efficacia

presi corticosteroidi inalatori a dosi elevate, beta2-agonisti a lunga durata d'azione e uno o più degli altri farmaci (antileucotrieni, teofillina, anti-IgE e, infine, corticosteroidi orali per uso regolare come prednisone o equivalenti alle dosi di 8-10 mg al giorno). In pazienti non adeguatamente controllati con alte dosi di terapia di combinazione, livelli di IgE sieriche comprese tra 40 e 700 UI/ml e allergici ad allergeni perenni, è possibile utilizzare gli anticorpi monoclonali anti-IgE, che sono prescrivibili e somministrabili solo in ambiente ospedaliero e soggetti ad attento monitoraggio relativamente agli effetti positivi e ai possibili effetti collaterali (tabella 2.11).

Tabella 2.11 Indicazioni agli anticorpi anti-IgE

- pazienti con asma non controllato da dosi alte di corticosteroidi inalatori, associati a beta2-agonisti a lunga durata d'azione
- che possono richiedere anche altri farmaci aggiuntivi
- con frequenti riacutizzazioni
- con livelli di IgE sieriche compresi tra 40 e 700 UI/ml
- con sensibilizzazione allergica ad allergeni perenni
- con peso corporeo tale da permettere l'utilizzo della dose massimale consigliata

(G.U. n. 36 del 30 novembre 2006)

In ogni livello di terapia è raccomandato l'uso dei farmaci d'emergenza (in genere beta2-agonisti a rapida insorgenza dell'effetto) allo scopo di controllare efficacemente i sintomi. L'uso di tali farmaci al bisogno deve comunque essere sempre considerato come una spia di un controllo della malattia non sufficiente e quindi deve suggerire una modifica nel trattamento farmacologico di fondo. E' comunque necessario che ogni paziente asmatico, anche se da tempo sotto controllo, tenga sempre a disposizione il farmaco dell'emergenza, per contrastare improvvise e impreviste crisi di broncospasmo che, come già detto, possono comparire anche in soggetti con asma apparentemente lieve intermittente.

Eventuali terapie addizionali

Sono raramente necessarie, se la scelta del trattamento e la verifica dei risultati viene fatta correttamente. Tuttavia in alcune condizioni particolari possono essere utili:

- le terapie dirette verso condizioni che rappresentano fattori scatenanti o aggravanti dell'asma, come la rinite o la sinusite cronica, la poliposi nasale o il reflusso gastroesofageo (**livello di prova di tipo III**);
- la terapia con immunosoppressori (metotrexate, ciclosporina, eccetera) suggerita per alcuni casi di asma grave steroido dipendente, da valutare attentamente, per gli elevati effetti collaterali spesso superiori a quelli di dosi regolari medie e basse di corticosteroidi orali (**livello di prova di tipo III**) ed eventualmente effettuata solo in centri specialistici;
- le terapie alternative (agopuntura, omeopatia, medicina delle erbe e altre) non raccomandate per le loro scarse prove di efficacia (**livello di prova di tipo VI**), ma, in ogni caso, da integrare e non sostituire alla terapia farmacologica tradizionale.

L'immunoterapia specifica ITS

E' opportuno premettere, come riportato nel position paper dell'OMS sull'immunoterapia allergene specifica, che quest'ultima deve essere prescritta dallo specialista in allergologia e immunologia clinica (Joint Task Force on Practice Parameters 2007). L'ITS può essere attuata solamente quando siano stati individuati con certezza gli allergeni responsabili: ciò prevede che i risultati dei test cutanei siano valutati nel contesto della situazione clinico anamnestica che deve a sua volta correlarsi con l'esposizione a un preciso allergene e un corredo di norme di comportamento per ridurre l'esposizione a tale allergene.

L'ITS consiste nella somministrazione prolungata di estratti allergenici a dosi progressivamente crescenti, al fine di indurre modificazioni della risposta immunologia nei confronti dello specifico allergene con induzione di uno stato di tolleranza. L'ITS iniettiva dovrebbe essere praticata da personale medico esperto e i pazienti devono essere tenuti in osservazione per 20 minuti dopo l'iniezione, con a disposizione i farmaci e le attrezzature necessarie per fronteggiare eventuali emergenze.

Oltre alla via iniettiva sono attualmente disponibili anche modalità di somministrazione alternative quali la via sublinguale, mentre la via intranasale è stata abbandonata. Secondo le raccomandazioni più recenti (15), l'ITS deve essere intrapresa e valutata tenendo in considerazione le indicazioni e le controindicazioni riportate nelle tabelle 2.12 e 2.13 a pagina 35.

L'ITS può essere indicata nei pazienti con asma allergica da lieve a moderata specialmente quando l'asma è associata a rinite, in accordo con le indicazioni già definite. Lo scopo è quello di ridurre i sintomi e il consumo di farmaci, nonché di interferire con la storia naturale della malattia. L'ITS può essere indicata in pazienti allergici monosensibilizzati a un allergene non altrimenti evitabile, in cui sia ben documentabile un chiaro rapporto tra l'esposizione all'allergene e le manifestazioni asmatiche e in cui la malattia non sia adeguatamente controllabile con una bassa dose di farmaci (**livello di prova di tipo I**); al di fuori di tale eventualità, il trattamento di desensibilizzazione specifica per l'asma non raggiunge un sufficiente livello di rapporto costo efficacia (intendendosi per costo sia il tempo impiegato per il trattamento sia i rischi di effetti avversi).

L'immunoterapia non deve comunque essere somministrata a pazienti con asma grave persistente o non adeguatamente controllata dalla terapia.
Allo stato attuale, l'ITS deve essere considerata un trattamento non sintomatico, ma preventivo, essendo l'unico trattamento capace di modificare la risposta immunologica nei confronti dell'allergene. Deve inoltre essere considerata come una terapia integrativa e non alternativa alla terapia farmacologica.

Tabella 2.12. Valutazioni preliminari all'immunoterapia

- dimostrazione della natura IgE mediata dei disturbi
- esistenza di una correlazione fra sensibilizzazione allergenica e sintomatologia
- presenza di un grado elevato di esposizione all'allergene anche dopo aver effettuato una bonifica ambientale
- valutazione della collaborazione del paziente
- valutazione dei costi economici

Tabella 2.13. Controindicazioni relative all'immunoterapia

- malattie immunologiche o gravi immunodeficienze
- neoplasie maligne
- asma grave non controllata dalla terapia farmacologica oppure ostruzione irreversibile delle vie aeree con FEV1 <70%
- trattamento con ß-bloccanti
- malattie cardiovascolari che controindichino l'eventuale impiego urgente di adrenalina
- gravidanza (controindica l'inizio, ma non il proseguimento della ITS)

Aspetti pratici della terapia antiasmatica

Gli aspetti da considerare nel decidere la terapia farmacologica sono schematizzati nella tabella 2.14.

Tabella 2.14. Le regole base della farmacoterapia dell'asma

- scegliere la minima dose di farmaci (in particolare di corticosteroidi inalatori) che possono tenere la malattia sotto controllo
- istruire adeguatamente (e praticamente) il paziente sulle modalità di assunzione della terapia
- scegliere la modalità di somministrazione (diversi erogatori) più adatta al tipo di farmaco prescelto e al singolo paziente
- ridurre al minimo il numero di erogatori e di somministrazioni giornaliere

E' importante ricordare che deve sempre essere cercata la minima dose efficace di farmaco. L'opzione di iniziare la terapia con alte dosi di farmaci, indipendentemente dal livello di gravità, allo scopo di mettere rapidamente sotto controllo la malattia, per ridurre successivamente le

dosi, empiricamente effettuata da molti medici, non sembra giustificata dai dati di letteratura. L'educazione del paziente alla comprensione del piano terapeutico, all'uso dei vari erogatori e alla gestione della malattia è essenziale e richiede tempo che il medico deve dedicare al colloquio. La scelta tra i vari erogatori (spray dosati o erogatori di polveri secche o nebulizzatori) dipende dal tipo di farmaco consigliato e dalle caratteristiche del paziente. Gli erogatori di polveri sono facili da usare e quindi possono migliorare, con l'aderenza al trattamento, l'efficacia della terapia; gli spray dosati, specialmente se associati a distanziatori, permettono tuttavia di migliorare la deposizione periferica degli aerosol, riducendo la deposizione orofaringea; sono perciò utili con le alte dosi di corticosteroidi inalatori (**livello di prova di tipo V**). L'uso dei nebulizzatori è consigliabile solo per brevi periodi e in fase acuta di malattia (come durante le riacutizzazioni asmatiche); infatti questa modalità permette la somministrazione di dosi elevate di farmaci, ma determina anche una grande dispersione dei farmaci nel cavo orale, con maggiori effetti collaterali (micosi).
Infine è da ricordare che la terapia ideale dovrebbe impiegare un solo prodotto (o al massimo due), possibilmente in una o due somministrazioni giornaliere.

Valutazione dell'andamento della malattia a lungo termine

L'asma è per definizione una malattia cronica, che nella maggior parte dei casi non guarisce, anche se esistono soggetti che hanno avuto sintomi asmatici solo in alcuni periodi della loro vita e non più successivamente. L'asma, specialmente se non controllata per lunghi periodi di tempo e specialmente in alcune fasi della vita, può portare a danno cronico permanente delle vie aeree, che si può manifestare con ostruzione bronchiale persistente e non più completamente reversibile e persistente iperreattività bronchiale. Entrambe queste conseguenze sono dovute ad alterazioni strutturali (il cosiddetto rimodellamento) (Bousquet 2000). Non è noto quanto il trattamento farmacologico e più in generale un buon controllo della malattia possano impedire tale evoluzione negativa.
E' comunque buona norma valutare periodicamente il paziente, sia clinicamente sia con esame spirometrico (meglio se dopo broncodilatatore) e con test di iperreattività bronchiale almeno annuale: il monitoraggio a lungo termine può permettere di cogliere l'evoluzione della malattia verso una condizione di danno cronico permanente (tabella 2.15). In alcuni soggetti, il trattamento farmacologico determina una normalizzazione della reattività bronchiale e della funzione respiratoria, ma nella maggior parte dei casi esse migliorano, ma non si normalizzano del tutto.

Tabella 2.15. Verifiche periodiche

- frequenza e gravità dei sintomi diurni
- frequenza e gravità dei sintomi notturni
- numero medio giornaliero di inalazioni del farmaco al bisogno
- entità delle limitazioni nella vita quotidiana
- numero e gravità delle riacutizzazioni (se trattate a domicilio dal paziente o dal medico o se trattate attraverso accesso al P.S. o ricovero in ospedale)
- livello della funzione polmonare (rispetto ai valori migliori di quel paziente)

Sembra che un precoce riconoscimento della malattia e un tempestivo inizio della terapia permettano di ridurre il rischio di cronicizzazione (**livello di prova di tipo IV**) (Selroos 1995).
La persistenza dell'iperreattività bronchiale può determinare sintomi di broncospasmo per fattori scatenanti non specifici, mentre la persistenza dell'ostruzione bronchiale può determinare la comparsa di sintomi cronici (come la dispnea da sforzo) e di limitazioni nella vita quotidiana, assimilando questi pazienti a quelli con bronchite cronica ed enfisema, nel capitolo della broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Verifica dei risultati ottenuti

Gli obiettivi nella gestione dell'asma sono stati ben definiti e costituiscono quello che oggi viene definito «il controllo dell'asma»: il trattamento deve essere in grado di ridurre al minimo o meglio abolire del tutto i sintomi (anche quelli lievi, come la semplice costrizione toracica, i sibili e la tosse), mantenere al massimo la funzione polmonare, ridurre o meglio abolire del tutto l'uso del farmaco d'emergenza, ridurre al minimo le riacutizzazioni e permettere una vita sostanzialmente normale, compresa la possibilità di fare esercizio fisico. L'uso dei beta2-agonisti a breve durata d'azione deve essere mantenuto il più basso possibile, possibilmente assente, in quanto segnale di uno scarso controllo della malattia.
Questi obiettivi sono possibili da ottenere e devono essere sempre perseguiti senza atteggiamenti rinunciatari da parte del medico o del paziente. E' importante quindi che il medico verifichi sempre, con un'attenta e accurata anamnesi e con la misura della funzione polmonare, il loro raggiungimento. In caso negativo, vanno ricercate le cause dell'insuccesso: scarsa adesione intenzionale o meno del paziente al piano terapeutico (una delle cause più frequenti dell'insuccesso terapeutico) presenza di fattori scatenanti o aggravanti l'asma, trattamento inadeguato, in casi estremi, non correttezza della diagnosi.

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 è stata calcolata del 0,5-1 episodi per paziente per anno. E' 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.
E' 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 bisogno», che consiste in un trattamento regolare con la combinazione budesonide/formoterolo da utilizzare anche al bisogno (Humbert 2008). I vantaggi di questa strategia, validata in numerosi studi, revisionati recentemente, sono riportati nella tabella 2.16.
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, eccetera).

Tabella 2.16 Vantaggi della strategia mantenimento e 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

Aspetti particolari

Asma in gravidanza

La gravidanza può essere il momento in cui l'asma insorge. Se la malattia è preesistente, vi sono uguali possibilità che la malattia si aggravi, che migliori o che rimanga invariata. Un'asma non controllata durante la gravidanza, con conseguente frequente e talora importante ipossiemia, 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 antiasmatici, 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 gravidanza pre termine. Sono da preferire i farmaci inalatori di uso più collaudato e con minore assorbimento sistemico (beclometasone e budesonide). Evitare il rischio di episodi asmatici gravi è comunque da anteporre a evitare quello di un regolare trattamento farmacologico (**livello di prova di tipo V**) (Rey 2007).

Asma in cardiopatici e ipertesi

E' importante monitorare sintomi e funzione polmonare in pazienti asmatici che abbiano bisogno di altre terapie farmacologiche: in pazienti con cardiopatie o ipertensione l'asma può comparire o aggravarsi in relazione al trattamento con farmaci cardiologici, come betabloccanti o ACE-inibitori e tale eventualità può fare seguito anche a trattamento con betabloccanti per uso locale (gocce oculari). Recenti metanalisi hanno sostenuto la sostanziale sicurezza dei nuovi selettivi betabloccanti (Salpeter 2002) e, per quanto riguarda gli ACE-inibitori, essi provocano più di frequente tosse, non necessariamente associata a broncospasmo.

Asma professionale

E' 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) (Tarlo 2008). 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. I criteri diagnostici dell'asma professionale sono stati ben definiti da vari documenti internazionali. Un soggetto con sospetto di asma professionale dovrebbe essere indirizzato a un centro specialistico per la conferma strumentale della diagnosi, non a mero scopo medico legale o assicurativo, ma per allontanare il paziente dall'esposizione allo specifico agente sensibilizzante. E' 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 (**livello di prova di tipo IV**).

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 le malattie del collageno, alcune vasculiti come la sindrome di Churg-Strauss, la sindrome ipereosinofilica idiopatica, l'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 (**livello di prova di tipo V**). In ogni caso, tali soggetti vanno valutati in strutture specialistiche di secondo livello.
La tabella 2.17 a pagina 40 riepiloga le affermazioni in materia di asma bronchiale, corredate dal loro livello di prova di letteratura e grado di raccomandazione.

Tabella 2.17 Asserzioni provate

asserzione	livello di prova	forza della raccomandazione
l'educazione del paziente a riconoscere e possibilmente a evitare i fattori inducenti il broncospasmo è altrettanto importanti del trattamento farmacologico e spesso permette di controllare la malattia con una minima dose di farmaci	I	A
quando nell'asma sia identificabile una causa nota, come l'esposizione ad allergeni non ubiquitari ed evitabili (animali domestici, muffe, agenti professionali), l'allontanamento dal fattore eziologico dell'asma può portare anche alla scomparsa della malattia, come è stato dimostrato in una percentuale di soggetti con asma professionale	V	A
l'abitudine tabagica è spesso causa di una particolare resistenza della malattia al trattamento farmacologico e può essere pertanto causa di instabilità	III	A
l'aggiunta di antileucotrieni ai corticosteroidi inalatori (da soli o in combinazione) può essere utile per migliorare il controllo dell'asma mantenendo bassa la dose dei corticosteroidi	II	B
nell'asma lieve intermittente, i pazienti con scarsi sintomi, ma con marcata iperreattività bronchiale, potenzialmente responsabile di importanti episodi di broncospasmo in occasione di stimoli non specifici, dovrebbero essere trattati regolarmente con basse dosi di corticosteroidi inalatori, almeno fino al miglioramento dell'iperreattività bronchiale	VI	C
al livello 2 di terapia (quello che prima era associato all'asma lieve persistente), è consigliabile un trattamento regolare con basse dosi di corticosteroidi inalatori	I	A
al livello 2 di terapia, i vari corticosteroidi inalatori a dosi basse sono sostanzialmente equivalenti tra loro, con scarsissimi effetti collaterali sistemici anche per i composti meno recenti	I	B
al livello 3 di terapia (quello che una volta era associato all'asma moderato persistente) l'opzione dei corticosteroidi inalatori a dosi elevate è meno vantaggiosa delle altre opzioni (combinazione tra basse dosi di corticosteroidi inalatori e beta2-agonisti a lunga durata d'azione o la combinazione tra basse dosi di corticosteroidi inalatori e antileucotrieni) a causa di una relativa minore efficacia e di una maggior frequenza di effetti collaterali	I	A
eventuali terapie addizionali possono essere dirette verso condizioni che rappresentano fattori scatenanti o aggravanti dell'asma, come la rinite o la sinusite cronica, la poliposi nasale, il reflusso gastro-esofageo	III	A
le terapie alternative (agopuntura, omeopatia, medicina delle erbe, eccetera) non sono raccomandate per le loro scarse prove di efficacia	VI	E

asserzione	livello di prova	forza della raccomandazione
gli erogatori di polveri sono facili da usare e possono migliorare l'aderenza al trattamento (e quindi l'efficacia della terapia); gli spray dosati, specialmente se associati a distanziatori, permettono tuttavia di migliorare la deposizione periferica degli aerosol, riducendo la deposizione orofaringea, e quindi possono essere utili in casi di uso di dosi elevate di corticosteroidi inalatori	V	C
un precoce riconoscimento dell'asma e un tempestivo inizio della terapia permette di ridurre il rischio di cronicizzazione della malattia	IV	B
in gravidanza è peggio correre il rischio di episodi asmatici gravi che effettuare il regolare trattamento farmacologico	V	B
è dimostrato che una diagnosi tempestiva e la precoce rimozione dall'esposizione portano alla scomparsa o al miglioramento dell'asma professionale in un'alta percentuale di soggetti	IV	A
la terapia con omalizumab in caso di asma allergico di difficile controllo è utile nel ridurre le riacutizzazioni e nel migliorare la qualità di vita	I	A
la strategia SMART (acronimo di Symbicort Maintenance and Reliever Therapy) che utilizza l'associazione budesonide/formoterolo sia come terapia di mantenimento sia al bisogno, con la possibilità di avere il controllo dell'asma mantenendo bassa la dose media di farmaci, è valida in soggetti buoni percettori dei loro sintomi	I	A

Bibliografia

Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. Eur Respir J 2007; 29: 587-95.

Boulet L et al. Implementing Practice Guidelines: a workshop on guidelines dissemination and implementation with a focus on asthma and COPD. Can Respir J 2006; 13: S5-47.

Bousquet J et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1720-1745.

Bousquet J et al. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008; 63: S8-160.

British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. Thorax. 2008; 63: S1-121.

Calhoun WJ et al. Asthma variability in patients previously treated with beta2-agonists alone. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 1088-94.

Greenstone IR Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus

higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005; 19: CD005533.

Humbert M et al. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy in the management of moderate to severe asthma. Allergy 2008; 63: 1567-80.

Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: S25-85.

Linee Guida GINA Italiane, aggiornamento 2008. www.ginasma.it

National Institutes of Health. Global Strategy for asthma management and prevention. NIH Publication 2007; No. 02-3659.

National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: S94-138.

Ni Chroinin M et al. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005; 19: CD005535.

Pauwels RA et al. RELIEF Study investigators. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. Eur Respir J 2003; 22: 787-94.

Rey E et al. Asthma in pregnancy. BMJ 2007; 334: 582-5.

Salpeter SR et al. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. Ann Intern Med 2002; 137: 715-25.

Selroos O et al. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. Chest 1995; 108: 1228-1234.

Tarlo SM et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. Chest. 2008; 134: S1-41.

Tattersfield AE et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 594-9.

Woodcock A et al. Allergen avoidance: does it work? Br Med Bull 2000; 56: 1071-86.

Parte terza

Trattamento dell'asma bronchiale acuto nell'adulto

L'applicazione delle linee guida relative al trattamento dell'asma bronchiale acuto (Sheffer 1995, Ernst 1996, NHI 1997, BTS 1997, Warner 1998) prevede che sia stata posta con certezza la diagnosi di crisi asmatica, dopo aver escluso in diagnosi differenziale altre situazioni patologiche quali:

- BPCO riacutizzata
- scompenso cardiaco congestizio
- embolia polmonare
- ostruzione meccanica delle vie aeree
- disfunzione laringea.

Le riacutizzazioni di asma (asma acuto) consistono in un marcato, spesso progressivo peggioramento dei sintomi dell'asma e dell'ostruzione bronchiale, che compaiono nello spazio di ore o giorni e che possono durare fino a settimane.
Gli scopi del trattamento della crisi asmatica sono:

- risolvere la broncostruzione e 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 3.1).
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 3.1 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 possibilmente come riduzione del PEF di un valore inferiore al 20%, 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 i sintomi di 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.
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.
E' 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.

Trattamento ospedaliero della crisi asmatica

Anamnesi breve ed esame obiettivo

L'esame obiettivo deve rilevare tutti i segni necessari alla valutazione della gravità della crisi secondo lo schema riportato nella tabella 3.2. La presenza di vari parametri, anche se non necessariamente di tutti, indica la classificazione della riacutizzazione. Un livello di gravità maggiore dovrebbe essere assegnato se il paziente non risponde al trattamento iniziale, se la riacutizzazione è rapida e se il paziente è a rischio di morte per asma.

Vengono ritenuti fattori di rischio di morte per asma i seguenti:

- anamnesi positiva per asma quasi fatale che ha richiesto intubazione e ventilazione meccanica;
- ricovero in ospedale per asma o trattamento in pronto soccorso per asma nel corso dell'anno precedente;
- terapia in atto con corticosteroidi per via orale o loro recente sospensione;
- mancata assunzione di corticosteroidi inalatori nella terapia di mantenimento;
- dipendenza marcata da beta2-agonisti a breve durata d'azione (una o più bomboletta di salbutamolo o equivalenti al mese);
- anamnesi positiva per malattie psichiatriche o problemi psicosociali, uso di sedativi;
- storia di cattiva adesione alla terapia antiasmatica.

Tabella 3.2 Valutazione della gravità della crisi asmatica nell'adulto

	lieve	moderato	grave	arresto respiratorio imminente
sintomi dispnea	camminando; può stare supino	parlando; sta seduto	a riposo; sta eretto	
conversazione	discorsi	frasi	parole	
stato di coscienza	normale agitato	di solito agitato	di solito agitato	soporoso o confuso
segni frequenza respiratoria	aumentata 19-23 atti/min	aumentata 24-30 atti/min	aumentata >30 atti/min	
uso muscoli accessori e retrazioni soprasternali	di solito assenti	di solito presenti	di solito presenti	movimenti toraco addominali paradossi
respiro sibilante	moderato, spesso solo a fine espirazione	evidente	di solito evidente	assente
frequenza cardiaca	<100	100-120	>120	bradicardia
polso paradosso	assente o <10 mm Hg	può essere presente 10-25 mm Hg	spesso presente >25 mm Hg	assente
valutazione funzionale PEF dopo broncodilatazione iniziale (% predetto o % migliore personale)	>80%	circa 60-80%	<60% (<100 L/min) o risposta di durata<2 ore	
PaO_2 in aria	normale	>60 mmHg	<60 mmHg possibile cianosi	
$PaCO_2$	<45 mmHg (spesso ipocapnia <40 mmHg)	<45 mmHg (spesso normocapnia 40-41 mmHg)	≥45 mmHg	
PH	alcalino	normale	acido	
SaO_2% in aria	>95%	91-95%	<90%	

Vanno inoltre rilevati i principali dati utili per la gestione della crisi, quali fattori scatenanti, patologie associate potenzialmente aggravanti, patologie che possono essere aggravate dalla terapia con steroidi per via sistemica e fattori correlati a rischio di morte per asma (vedi la tabella 3.3). Devono essere inoltre rilevati accuratamente la gravità dei sintomi, con particolare riguardo alla limitazione dell'esercizio fisico e alla dispnea notturna, tutti i farmaci assunti dall'inizio della crisi e quelli abitualmente utilizzati per la terapia di fondo.

Tabella 3.3 Anamnesi breve

Causa scatenante					
Infezione respiratoria					
Allergene:	acaro	muffe	cane/gatto	pollini	altro
Irritante:	fumo di tabacco	vapori	gas		altro
Farmaco:	aspirina	FANS	βbloccante	collirio	altro
Alimenti:	gamberetti	frutta secca	patate confezionate	vino/birra	altro
Mestruazioni					
Altro					
Sconosciuta					
Patologie associate potenzialmente aggravanti:					
Pneumopatie:	BPCO	bronchiectasie		polmonite/broncopolmonite	
	atelettasia	pneumotorace/pneumomediastino			
	altro				
Patologie che possono essere aggravate dalla terapia con steroidi per via sistemica:					
diabete mellito		ipertensione arteriosa			
psicosi		ulcera peptica			

Esami di base da eseguire in corso di crisi asmatica

Determinazione del PEF: poiché richiede la collaborazione del paziente, che deve eseguire uno sforzo espiratorio massimale, tale misurazione può non essere possibile nel paziente particolarmente dispnoico. Quando possibile, la misurazione del PEF deve essere eseguita prima dell'inizio del trattamento e poi nelle rivalutazioni per avere un indice oggettivo dell'entità dell'ostruzione bronchiale e della risposta alla terapia (vedi anche figura 3.1 a pagina 49).

Valutazione dello stato di ossigenazione del paziente: è un elemento di estrema importanza per valutare l'entità della crisi asmatica e può essere effettuata tramite prelievo di sangue arterioso con determinazione dei valori della PaO_2. In modo non invasivo si può fare la pulsossimetria con determinazione dei valori della SaO_2, solo nei casi più lievi, se alla emogasanalisi iniziale è presente solo ipossiemia e se il paziente migliora. Rispetto alla saturimetria, l'emogasanalisi è in grado di rilevare oltre alla PaO_2 anche $PaCO_2$ e pH, permettendo valutazioni prognostiche: una variazione dei valori della $PaCO_2$ in corso d'ipossiemia (da ipocapnia a normocapnia e poi ipercapnia) indica un esaurimento funzionale della pompa respiratoria, che può portare all'arresto respiratorio. Il paziente con arresto respiratorio imminente deve essere subito inviato in terapia intensiva.

Rx torace: serve essenzialmente a escludere patologie complicanti quali pneumotorace, pneumomediastino, atelettasia, polmonite.
Elettrocardiogramma.
Emocromo, se il paziente ha febbre ed espettorato purulento.
Elettroliti sierici, se il paziente fa uso regolare di diuretici o ha una patologia cardiovascolare associata.
Concentrazione sierica di teofillina, se il paziente assumeva il farmaco prima del ricovero, per escludere eventuale fenomeni tossici.
Nella tabella 3.4 sono riportati i farmaci impiegati nel trattamento iniziale della crisi e le loro modalità di somministrazione in base al livello di gravità.

Tabella 3.4 Trattamento iniziale della crisi asmatica in ospedale

riacutizzazione moderata	riacutizzazione grave	arresto respiratorio imminente o in atto
beta2-agonisti short acting salbutamolo: tramite MDI + distanziatore o nebulizzatore una somministrazione ogni 20 min x 3 volte	**beta2-agonisti short acting** salbutamolo: tramite MDI + distanziatore o nebulizzatore: una somministrazione ogni 20 min x 3 volte o in modo continuo per la prima ora	**beta2-agonisti short acting** salbutamolo tramite nebulizzatore una somministrazione ogni 20 min x 3 volte o in modo continuo per la prima ora
	anticolinergici ipratropio bromuro tramite nebulizzatore in associazione a beta2-agonisti short acting	**anticolinergici** ipratropio bromuro tramite nebulizzatore in associazione a beta2-agonisti short acting
corticosteroidi ev o per os 60-80 mg metilprednisolone come dose singola o 300-400 mg idrocortisone divisa in più dosi (40 mg di metilprednisolone o 200 mg di idrocortisone sono adeguate in molti casi)	**corticosteroidi** ev o per os	**corticosteroidi** ev
ossigenoterapia flusso ottimale per mantenere SaO_2 ≥90% tramite SNF, ON, ventimask	**ossigenoterapia** flusso ottimale per mantenere SaO_2 ≥90% tramite SNF o ON, ventimask	intubazione e ventilazione meccanica con O_2 al 100%

SNF = sonda naso faringea
ON = occhiali nasali
Se vi è concomitante cardiopatia grave, la SaO_2 va mantenuta >95%.

Si sottolinea che:

- la somministrazione di metilxantine non è di solito indicata, in quanto non aggiunge grossi benefici a una terapia ottimale con broncodilatatori per via inalatoria, mentre aumenta in modo sostanziale il rischio di effetti collaterali;
- nessuna prova supporta l'uso di beta2-agonisti per via endovenosa nei pazienti con riacutizzazione grave;
- la somministrazione di steroidi per via inalatoria a dosi elevate in associazione con salbutamolo ha mostrato un'efficacia superiore alla somministrazione di salbutamolo da solo nella crisi asmatica (Rowe 2000, Rodrigo 2005);
- la somministrazione di magnesio solfato (di solito alla dose singola di 2 g in infusione di 20 minuti) non è raccomandata per uso routinario, ma si è mostrata utile nel ridurre i tassi di ammissione ospedaliera in alcuni pazienti (Fitzgerald 2000a, Fitzgerald 2000b);
- la somministrazione di antibiotici è indicata solo in presenza di chiari segni di infezione in atto (l'aspetto purulento dell'espettorato può essere dovuto anche alla sola presenza di eosinofili);
- i sedativi sono controindicati per il loro effetto depressivo sulla respirazione;
- i mucolitici per via inalatoria non sono utili e nelle riacutizzazioni gravi possono essere addirittura dannosi;
- gli antistaminici e la fisioterapia respiratoria non hanno un ruolo definito nel trattamento della crisi asmatica.

Dopo il trattamento iniziale è necessario rivalutare il paziente e proseguire il trattamento secondo le modalità riportate nella figura 3.1 a pagina 43.

Dimissione dall' ospedale

Non esistono criteri assoluti per la dimissione. Il paziente dovrebbe essere in trattamento con i farmaci che proseguirà a domicilio da almeno 12 ore (meglio se da 24) prima della dimissione. E' indispensabile:

- prescrivere una terapia adeguata: questa deve prevedere, oltre ai broncodilatatori, i corticosteroidi per os in caso di dimissione precoce. La durata del trattamento con corticosteroidi orali è di minimo 7 giorni. Una riduzione graduale della dose non sembra apportare benefici rispetto alla interruzione brusca. I corticosteroidi per via inalatoria a dosi elevate si sono dimostrati efficaci nel prevenire le ricadute (GINA 2008);
- rivalutare la terapia antiasmatica di fondo;
- controllare la tecnica inalatoria e l'impiego del misuratore del picco di flusso per monitorare la terapia a domicilio;
- identificare i fattori che hanno precipitato la crisi asmatica e le strategie per evitarli in futuro;
- programmare il follow-up, fissando la prima visita di controllo entro 2–5 giorni, in caso di dimissione precoce).

La tabella 3.5 a pagina 50 mostra il livello delle prove di letteratura e la forza delle raccomandazioni per le asserzioni riferite alla terapia della crisi acuta d'asma.

Figura 3.1 Monitoraggio e proseguimento del trattamento in ospedale

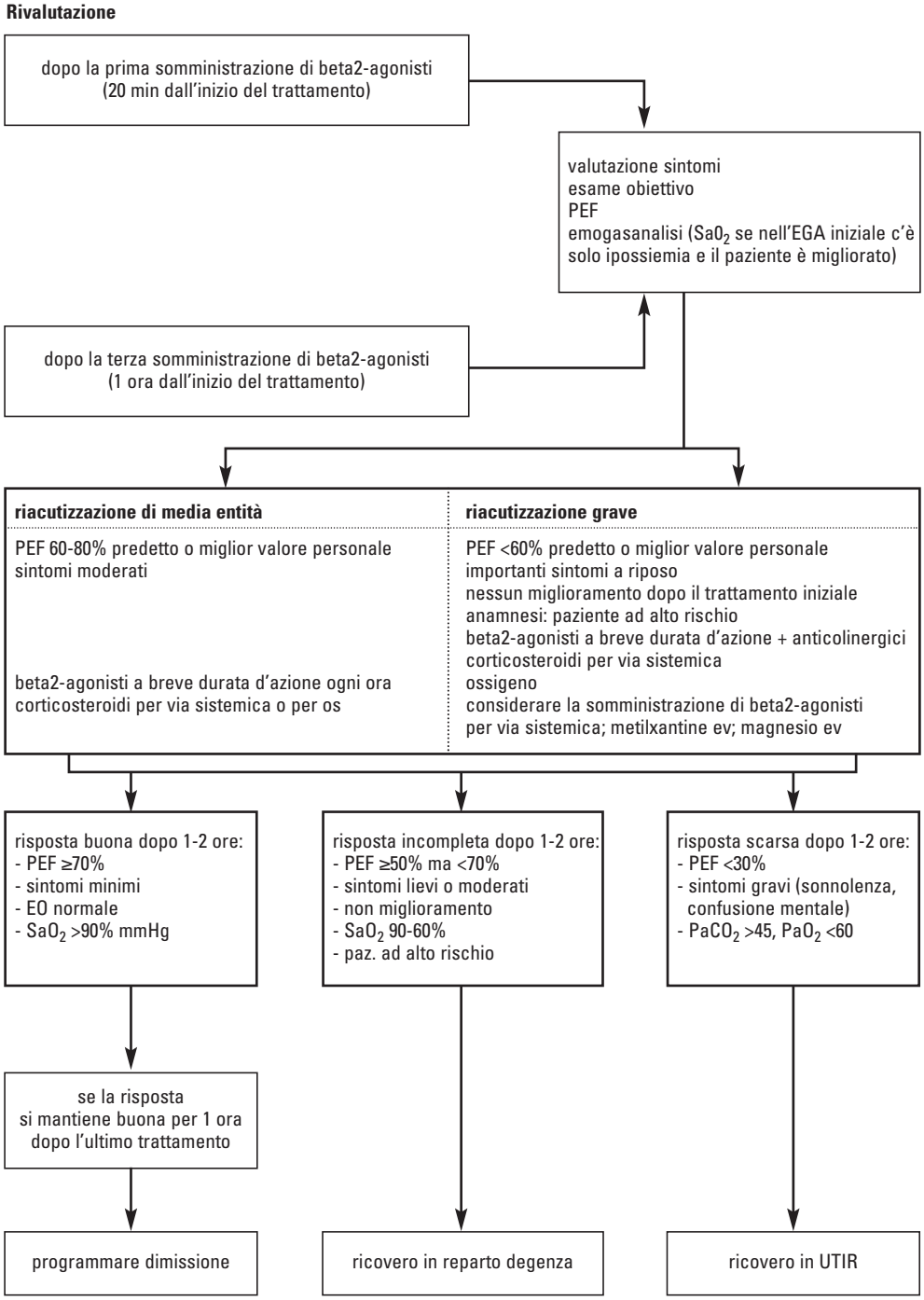


Tabella 3.5 Prove di efficacia della terapia della crisi acuta di asma

	livello di prova	forza della raccomandazione
la somministrazione di beta2-agonisti a rapida azione tramite MDI + distanziatore porta a una broncodilatazione equivalente, ma più rapida e con minori effetti collaterali rispetto alla somministrazione tramite nebulizzatore	I	A
l'associazione di un beta2-agonista a rapida azione e di un anticolinergico dà una broncodilatazione superiore e si associa a un maggiore incremento del PEF e FEV1 rispetto ai singoli farmaci	II	B
l'associazione di un beta2-agonista e di un anticolinergico si associa a un minore tasso di ricovero rispetto ai singoli farmaci	I	A
la somministrazione di corticosteroidi orali deve essere effettuata sempre, fuorché nei casi più lievi	I	A
la dose di 60-80 mg/dì di metilprednisolone o 300-400 mg/dì di idrocortisone è appropriata nei pazienti ricoverati in ospedale	II	B
la somministrazione di magnesio solfato si è dimostrata utile nel ridurre i tassi di ammissione ospedaliera in alcuni pazienti	I	B
la somministrazione di steroidi per via inalatoria a dosi elevate in associazione con salbutamolo ha mostrato un'efficacia superiore alla somministrazione di salbutamolo da solo nella crisi asmatica	II	B
i corticosteroidi per via inalatoria a dosi elevate si sono dimostrati efficaci nel prevenire le ricadute	I	B
la riduzione graduale della dose di steroidi per os non porta a benefici	II	B

Bibliografia

British Thoracic Society (BTS). The British Thoracic Society, the National Asthma Campaign, the Royal College of Physicians of London in association with the General Practitioner in Asthma Group, the British Association of Accident and Emergency Medicine, the British Paediatric Respiratory Society and the Royal College of Paediatrics and Child Health. The British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. Thorax 1997; 52; S1-21.

Ernst P et al. Canadian asthma consensus conference summary of recommendations. Can Respir J 1996; 3: 89-100.

Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Publication N° 97-4051A. May 1997.

Fitzgerald JM. Magnesium sulphate is affective for severe acute asthma treated in the emergency department. West J Med 2000; 172: 96.

Fitzgerald JM et al. A randomized controlled trial of high dose inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. Can Respir J 2000; 7: 61-7.

Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2008. Available from: http://www.ginasthma.org

Progetto Mondiale Asma: GINA, Linee Guida Italiane aggiornamento 2008. www.ginasma.it

Rodrigo G et al. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998;157: 689-703.

Rodrigo G. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. Am J Crit Care Med 2005; 171: 1231-6.

Rowe BH et al. Magnesium sulphate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2.

Sheffer AL. Global Initiative for Asthma. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Publication N° 95-3659. January 1995.

Warner et al. Third International Consensus Statement on the management of childhood asthma. Pediatr Pulmonology 1998; 25: 1-17.

Parte quarta

Aspetti diagnostici e terapeutici dell'asma in età pediatrica

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree ed è la più comune patologia cronica in età pediatrica nei paesi industrializzati. Molti bambini presentano sintomi respiratori fin dai primi mesi di vita, per cui la corretta diagnosi, il monitoraggio e un appropriato trattamento della patologia asmatica risultano essenziali.
Le più recenti linee guida della *Global Iniziative for Asthma* (GINA 2006) introducono come guida alla terapia dell'asma il concetto del livello di controllo della malattia e, quindi, di risposta alla terapia. Questo concetto già precedentemente menzionato viene rafforzato e si sovrappone all'uso del cosiddetto approccio terapeutico a step.

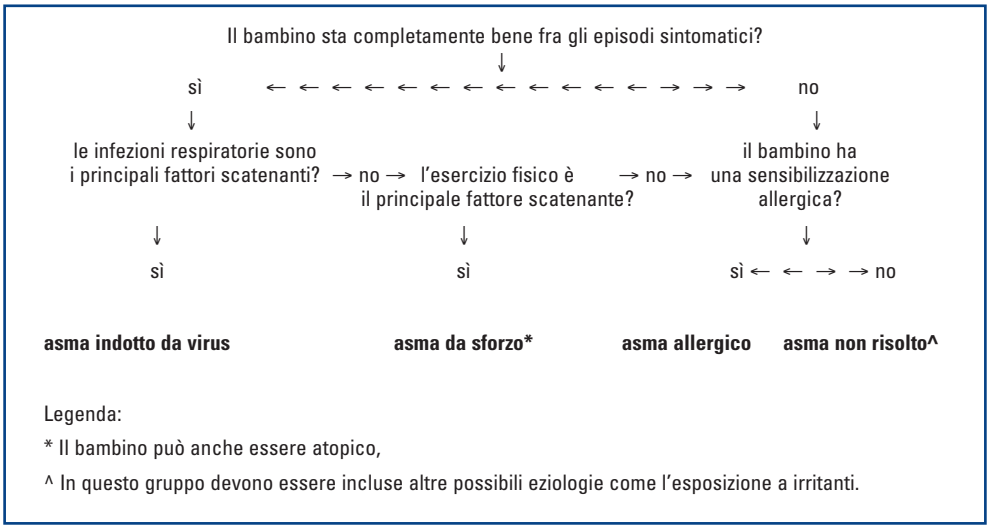
Diagnosi

Prima di intraprendere qualsiasi regime terapeutico, è di fondamentale importanza effettuare una corretta diagnosi. In età pediatrica, l'asma viene definito come la comparsa ripetuta di episodi di sibilo e quindi di ostruzione delle vie aeree scatenati da vari fattori, quali le infezioni virali, l'esposizione ad allergeni e l'esercizio fisico.
Da un punto di vista epidemiologico, il PRACTALL consensus report del 2008 dell'European Pediatric Asthma Group identifica diversi tipi di sibilo ricorrente:

- sibilo transitorio, che compare durante i primi 2-3 anni di vita, ma non dopo i 3 anni di età;
- sibilo non atopico, con episodi scatenati da infezioni virali e che tendono a ripresentarsi più avanti durante l'infanzia;
- asma persistente con sibilo associato alle seguenti caratteristiche:
  - manifestazioni cliniche di atopia (eczema, rinite allergica e congiuntivite, allergia alimentare), eosinofilia e/o elevati livelli di IgE totali
  - sensibilizzazione specifica IgE-mediata ad alimenti nella prima o seconda infanzia e successivamente ad allergeni inalanti
  - sensibilizzazione ad allergeni inalanti prima dei 3 anni di età specialmente con sensibilizzazione ed elevata esposizione a specifici allergeni perenni in casa
  - storia familiare di asma
  - sibilo intermittente grave: episodi acuti non frequenti di sibilo associati a:
    * caratteristiche di atopia incluse eczema, sensibilizzazione allergica e eosinofilia periferica
    * minima morbilità al di fuori degli episodi di malattie delle vie respiratorie.

L'identificazione del tipo di sibilo ricorrente è ovviamente più difficoltosa al momento della prima comparsa dei sintomi. In generale, è difficile prevedere se il bambino, sopratutto in età prescolare, presenterà o meno sibilo al di fuori degli episodi acuti di infezione delle vie respiratorie, che rappresentano il principale fattore scatenante in questa fascia di età.
In età pediatrica possono infatti essere identificati diversi fenotipi di asma come mostrato nella flow-chart in figura 4.1.

Figura 4.1 Flow-chart per l'identificazione dei diversi fenotipi di respiro sibilante



Legenda:

* Il bambino può anche essere atopico,

^ In questo gruppo devono essere incluse altre possibili eziologie come l'esposizione a irritanti.

Per fare diagnosi di asma in età pediatrica non esiste uno specifico test e ci si deve basare principalmente sulla storia clinica che indirizza verso il fenotipo più probabile; a volte, i diversi fenotipi possono essere sovrapposti. Deve poi essere considerata la presenza o meno di fattori di rischio per lo sviluppo di asma. I fattori di rischio maggiori riportati in letteratura sono: una storia familiare positiva per asma, avere o aver avuto una dermatite atopica o sensibilizzazione ad allergeni inalanti. I fattori di rischio minori sono invece: sensibilizzazione ad allergeni alimentari, sibilo al di fuori di episodi infettivi ed eosinofilia periferica >4%. Il rischio più alto per lo sviluppo di asma si ha quando nell'ultimo anno il bambino ha presentato 3 o più episodi di sibilo e presenta di 1 fattore di rischio maggiore o di 2 minori (Guilbert 2004). Per identificare i fattori di rischio può essere quindi necessaria la ricerca di una allergia IgE mediata tramite prick test o dosaggio delle IgE specifiche sieriche.

Secondo la recente Task Force dell'European Respiratory Society (BTS 2008), oltre a essere riferito dai genitori, il respiro sibilante deve essere udito da un medico, in quanto la definizione di sibilo può essere erroneamente attribuita dai genitori ad altri rumori respiratori.

Quindi, la diagnosi si baserà su un'accurata anamnesi, sull'esame obiettivo e sull'eventuale esecuzione dei test di funzionalità polmonare, con la misurazione della risposta al broncodilatatore, volta a dimostrare la presenza di una ostruzione delle vie aeree. I test di funzionalità polmonare saranno ovviamente diversi a seconda dell'età del paziente: spirometria per il bambino collaborante al di sopra dei 6 anni e misurazione delle resistenze con la tecnica dell'interruzione (Rint) o delle oscillazioni forzate (FOT) per il bambino non collaborante dai 2 ai 6 anni. Nei bambini collaboranti può inoltre essere indicata l'esecuzione di test da stimolo quali il test da sforzo e il test di provocazione bronchiale con metacolina. Per la diagnosi, sopratutto di fronte a un asma non risolto, può essere utile la ricerca di marker di infiammazione. In tabella 4.1 a pagina 55 sono riportate la sensibilità e specificità di vari test (EPR-3 2007).

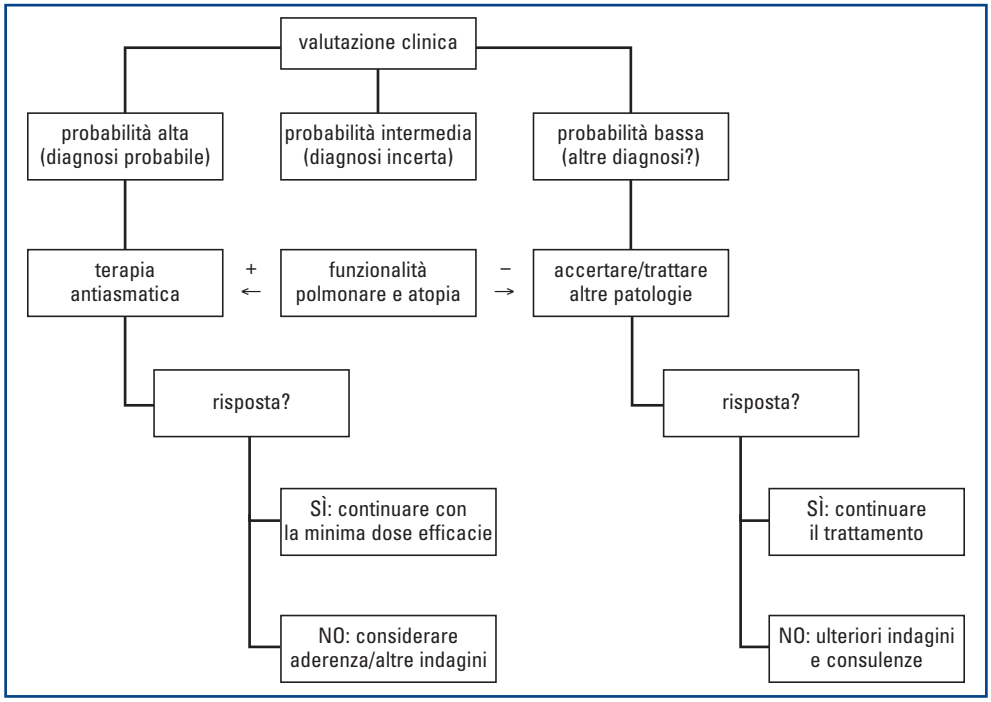
Tabella 4.1 Validità dei differenti test diagnostici

test	valori normali	validità	
		sensibilità	specificità
PC_{20} (test alla metacolina)	>8 mg/mL	alta	media
test da sforzo (o altri)	vari	media*	alta
FE_{NO}	<25 ppb	alta*	media
Eosinofili nello sputo	<2%	alta*	media
PEF (% del valore più alto)	<8%**	bassa	media
	<20%***		

Legenda:
PC_{20} = concentrazione di metacolina necessaria a causare una caduta del FEV1 del 20%,
FE_{NO} =concentrazione di ossido nistrico nell'esalato,
* = in pazienti non trattati,
** = 2 misurazioni al giorno,
*** = con 4 o più misurazioni.

Un altro modo per fare diagnosi di asma può basarsi sull'eventuale risposta alla terapia antiasmatica. Secondo le più recenti linee guida britanniche può essere seguito il seguente approccio (figura 4.2).

Figura 4.2 Diagnosi di asma, secondo le linee guida britanniche



Infatti, davanti a un bambino con storia di respiro sibilante, l'asma deve essere sicuramente sospettata; nel caso in cui la storia clinica o l'esame obiettivo siano dubbi, tuttavia, si dovranno eseguire ulteriori accertamenti per la diagnosi differenziale con altre possibili patologie, meno frequenti, quali:

- reflusso gastroesofageo
- rinite
- aspirazione di corpo estraneo
- fibrosi cistica
- anomalie strutturali delle vie aeree

Una volta fatta la diagnosi di asma, prima di intraprendere la terapia si dovrà definirne la gravità del paziente. La classificazione proposta da GINA si basa sulla divisione in livelli di gravità non solo secondo la presenza dei sintomi clinici, ma anche secondo il grado di ostruzione bronchiale indicato dai parametri di funzionalità respiratoria.
Quando si è cominciata una terapia, questa va poi aggiustata e modificata basandosi sulla risposta del paziente, ovvero sul livello di controllo clinico raggiunto. Per livello di controllo si deve intendere il controllo delle manifestazioni della malattia, tra cui dovrebbero essere incluse non solo quelle cliniche, ma anche quelle fisiopatologiche. Essendo queste ultime caratteristiche di più difficile valutazione, nelle linee guida di GINA 2008 vengono presi in considerazione la presenza di particolari sintomi, il livello di funzionalità respiratoria e il numero di riacutizzazioni. In base a ciò, l'asma viene quindi a essere suddiviso in controllato, parzialmente controllato e non controllato. Un importante strumento per valutare il livello di controllo dell'asma sono anche i questionari validati, come quello disponibile su il sito web: http//www.asthmacontrol.com. Da parte del medico diviene quindi fondamentale individuare per ogni paziente il livello di gravità e una volta instaurata la terapia, il livello di controllo raggiunto, sul quale aggiustare la terapia.

La terapia di fondo

La terapia di fondo dell'asma in età pediatrica deve mirare a ottenere il miglior controllo clinico, per periodi più lunghi possibile e con i minori effetti collaterali. Un appropriato regime terapeutico si baserà quindi sull'impiego di diversi tipi di farmaci la cui indicazione sarà diversa a seconda delle caratteristiche di gravità dell'asma e dell'età del bambino. Tali farmaci sono principalmente rappresentatati dai cortisonici inalatori, dai broncodilatatori a lunga durata d'azione e dagli antileucotrieni.

I farmaci per via inalatoria

I cortisonici inalatori (CSI)

I CSI rappresentano i farmaci più efficaci per il controllo dell'asma e vengono raccomandati come primo impiego per iniziare una terapia a lungo termine nei bambini di tutte le età (**prova di efficacia A**). Sono inoltre raccomandati nel trattamento dell'asma persistente in tutti gli stadi di età. Sembrano essere ben tollerati anche per lunghi periodi di tempo, se usati a basse dosi (**prova di efficacia A**). Con CSI a basso o medio dosaggio, gli eventuali effetti sulla statura sono solita-

mente limitati a una piccola riduzione della velocità di crescita pari a circa 1 cm nel primo anno di terapia che generalmente non è progressiva nel tempo (**prova di efficacia A**) (Tonascia 2008). Secondo recenti studi (CAMP, PEAK, PAC Study) i CSI, seppur ottimi farmaci per controllare i sintomi, non sembrano avere effetti sulla storia naturale della malattia sia che la somministrazione avvenga in modo continuativo (Guilbert 2004 e 2006, Bisgaard 2006) sia che avvenga in modo intermittente (Mazzoleni 2008) (**prova di efficacia B**).
Per quanto riguarda il dosaggio, le linee guida GINA 2006 propongono un aggiornamento delle dosi giornaliere di CSI equipotenti che nella più recente revisione di Mazzoleni vengono però leggermente modificati (**prova di efficacia B**) (tabella 4.2).

Tabella 4.2 Dosi/dì equipotenti di CSI in età pediatrica

farmaco	dose/dì bassa	dose/dì media	dose/dì alta
beclometasone dipropionato	100-200 (200) mcg	>200-400 mcg	>400 mcg
budesonide	100-200 (200) mcg	>200-400 mcg	>400 mcg
flunisolide	500-750 mcg	>750-1.250 mcg	>1.250 mcg
fluticasone	100-200 (100) mcg	>200-400 (200-250) mcg	>400 (>250) mcg
GINA 2006; revisione Mazzoleni in parentesi			

I beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA)

L'uso dei LABA per via inalatoria viene raccomandato in aggiunta ai CSI a basso dosaggio negli adolescenti quando l'asma non è ben controllato. In altre linee guida viene consentito l'uso anche in bambini più piccoli (CAMP 2008). In realtà, esistono studi contradditori riguardo all'uso di LABA in età pediatrica: una recente revisione di otto studi clinici randomizzati e in doppio cieco conclude per un aumentato rischio di riacutizzazione nei pazienti trattati con LABA (Bisgaard 2003). L'uso dei LABA per via inalatoria deve inoltre essere sempre associato al CSI. Lo studio SMART ha infatti evidenziato il potenziale rischio di eventi fatali o potenzialmente tali in pazienti in monoterapia con salmeterolo (Nelson 2006).

I cromoni

I cromoni hanno un ruolo minore nella terapia di fondo dell'asma in età pediatrica. Unica indicazione, come farmaco di secondo livello, è rappresentata dalla prevenzione dell'asma da sforzo (**prova di efficacia A**).

I dispositivi per i farmaci per via inalatoria

In età pediatrica, l'impiego dei dispositivi per somministrare i farmaci per via inalatoria è di primaria importanza. In generale l'uso dello spray pre-dosato (Metered Dose Inhaler, MDI) insieme al distanziatore è da preferirsi al nebulizzatore per la maggiore convenienza, la maggiore deposizione bronchiale del farmaco, il minor rischio di effetti collaterali e anche perché economicamente più convenienti. Va scelto il più adeguato all'età del bambino.
Nei bambini maggiori di 6 anni d'età l'erogatore di polvere secca rappresenta un alternativa all'MDI (tabella 4.3 a pagina 48).

Tabella 4.3. Scelta del dispositivo per farmaci inalatori in età pediatrica

età	dispositivo di prima scelta	dispositivo alternativo
<4 anni	MDI con distanziatore e maschera facciale	nebulizzatore con maschera facciale
4-6 anni	MDI con distanziatore e boccaglio	nebulizzatore con boccaglio
>6 anni	MDI con distanziatore e boccaglio o erogatore di polvere secca	nebulizzatore con boccaglio

I farmaci per via orale

Gli antileucotrieni

Questa classe di farmaci presenta un buon profilo di sicurezza in età pediatrica. Nei bambini tra 2 e 5 anni con una storia di asma intermittente, gli antileucotrieni si dimostrano efficaci nel ridurre le riacutizzazioni indotte da infezioni virali (Geiger 2006). In generale, nei bambini sopra i 5 anni d'età questi farmaci si dimostrano meno efficaci dei CSI a basso dosaggio; tuttavia offrono una certa protezione nei confronti dell'asma da sforzo e possono essere aggiunti alla terapia con CSI a basso dosaggio se l'asma non è bene controllata. L'impiego degli antileucotrieni in prima scelta come terapia di fondo sembra da preferirsi ai CSI in quei pazienti che non presentano asma allergico, ma ulteriori studi sono tuttavia necessari (Bhogal 2006).

La teofillina a lento rilascio

Viene impiegata solo nei casi di asma persistente non controllato quando siano già stati impiegati CSI, LABA e antileucotrieni.

I cortisonici orali

L'uso di questi farmaci in età pediatrica viene destinato solo ad alcuni pazienti asmatici non rispondenti alle terapie più tradizionali a causa degli importanti effetti collaterali.

L'approccio a step nella terapia di fondo

Lo scopo della terapia dell'asma è quello di mantenere un controllo a lungo termine con il minimo numero di farmaci e quindi il minimo numero di effetti collaterali. Questo concetto viene quindi a delineare l'approcci a step della terapia, in cui la dose, il numero di farmaci e la frequenza di somministrazione vengono aumentati, se necessario, o diminuiti, se possibile, al fine di raggiungere e mantenere il controllo. Nella figura 4.3 a pagina 59 vengono illustrati tali step in due gruppi d'età (0-4 e 5-11 anni). Di fronte a una situazione di asma non controllato, a ogni età prima di passare al successivo step terapeutico deve essere attentamente valutata l'aderenza alla terapia e l'uso del corretto dispositivo nel caso di farmaci per via inalatoria. In età pediatrica le principali domande che il medico deve porre devono riguardare quali medicine il bambino sta assumendo, quanto spesso, chi le amministra e quante volte in una settimana vengono dimenticate. Sarà poi molto utile durante la visita chiedere al paziente e ai genitori di mimare la somministrazione del farmaco in modo da controllare che la tecnica di esecuzione sia corretta. A tale proposito si rende fondamentale ricordare l'impiego dei programmi educazionali in tutti i pazienti asmatici indipendentemente dallo step di controllo della malattia (Bhogal 2006). Le recenti linee guida GINA

sottolineano che l'educazione dovrebbe essere parte integrante in tutti i casi di interazione fra il personale sanitario e i pazienti di qualsiasi età essi siano. Gli esperti raccomandano, inoltre, visite periodiche di controllo da uno a sei mesi a seconda del livello di controllo. La visita a 3 mesi di distanza viene raccomandata in particolare quando si effettua una riduzione di step terapeutico.

Figura 4.3 Step nella terapia di fondo dell'asma per bambini nei 2 diversi gruppi di età

step up (controllare tecniche di inalazione, aderenza, controllo ambientale e condizioni di comorbidità) →
Valutare il controllo
← *step down* (se asma ben controllato negli ultimi 3 mesi)

bambini 0-4 anni		STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5	STEP 6
		INTERMITTENTE	**PERSISTENTE: terapia di fondo** (consultare uno specialista se richiesto uno *step* 3 o più alto)				
	prima scelta	SABA al bisogno	CSI a basso dosaggio	CSI a medio dosaggio	CSI a medio dosaggio + LABA o montelukast	CSI ad alto dosaggio + LABA o montelukast	CSI ad alto dosaggio + LABA o montelukast + cortisonici orali
	alternativa		cromoni o montelukast				
	A OGNI STEP: INTERVENTO EDUCAZIONALE e CONTROLLO AMBIENTALE						
	terapia	• SABA al bisogno in caso di sintomi. Terapia in base alla gravità • se sintomi di infezione virale: SABA ogni 4-6 ore fino nelle prime 24 ore (consultare un medico se più prolungato) • considerare un breve uso di cortisonici orali se le esacerbazioni sono gravi o con precedente storia di esacerbazioni • un frequente uso di SABA può indicare il bisogno di uno *step up*					
bambini 5-11 anni		**INTERMITTENTE**	**PERSISTENTE: terapia di fondo** (consultare uno specialista se richiesto uno step 4 o più alto)				
	prima scelta	SABA al bisogno	CSI a basso dosaggio	CSI a basso dosaggio + LABA, antileucotrieni o teofillina	CSI a medio dosaggio + LABA	CSI ad alto dosaggio	CSI ad alto dosaggio + LABA + cortisonici orali
	alternativa		cromoni, antileucotrieni, nedocromile o teofillina	CSI a medio dosaggio	CSI a medio dosaggio + antileucotrieni o teofillina	CSI ad alto dosaggio + antileucotrieni o teofillina	CSI ad alto dosaggio + antileucotrieni o teofillina + cortisonici orali
	A OGNI STEP: INTEVENTO EDUCAZIONALE, CONTROLLO AMBIENTALE E TRATTAMENTO COMORBILITÀ *step* 2-4: considerare immunoterapia sublinguale per pazienti con asma allergico persistente						
		• SABA al bisogno in caso di sintomi. Terapia in base alla severità: fino a 3 trattamenti ogni 20 min se necessario • breve uso di cortisonici orali può essere necessario • considerare che un aumento dell'uso di SABA o uso >2 giorni alla settimana per sollievo dei sintomi generalmente indica un controllo inadeguato e il bisogno di uno *step up*					

SABA: Short acting beta agonist; LABA: Long acting beta agonist

Terapia dell'attacco acuto

In generale, la terapia dell'attacco acuto può essere riassunta basandosi sull'impiego dell'approccio a step suggerito dal PRACTALL Consensus Report secondo il seguente schema:

- short-acting beta2-agonisti per via inalatoria con distanziatore: 2-4 spruzzi (200-400 microgrammi di salbutamolo o equivalenti) fino a un massimo si 10 spruzzi, ogni 20 min nella prima ora;
- i bambini che non migliorano devono essere inviati all'ospedale, oppure sottoposti a short-acting beta2-agonisti per via inalatoria con nebulizzatore (salbutamolo, 150 microgrammi/Kg) da ripetere ogni 20-30 min: negli attacchi gravi l'ipratropium bromuro dovrebbe essere mescolato con il SABA in soluzione a 250 mcg/dose;
- O_2 ad alti flussi per assicurare una normale ossigenazione;
- steroidi per via orale o endovena: prednisone alla dose di 1-2 mg/Kg per via orale, (oppure metilprednisolone al dosaggio di 1-2 mg/Kg/6-8 h o idrocortisone 4-10 mg/Kg/6-8 h) di solito per almeno 3 giorni;
- beta2-agonisti per via endovenosa: possono essere aggiunti in bolo alla dose di 15 mcg/Kg, seguita da infusione continua a 0,2 mcg/kg/min;
- i bambini in cui l'ossigenazione è difficile da mantenere devono essere trasferiti in una unità di terapia intensiva pediatrica (in particolare i bambini più piccoli a rischio più alto di insufficienza respiratoria).

Tuttavia, dovrebbe essere prima di tutto valutata la gravità dell'attacco di asma acuto (tabella 4.4), perché, in base alla gravità dell'attacco, la terapia sarà diversa (CeVEAS 2004). La presenza di alcuni parametri, ma non necessariamente di tutti, indica la gravità dell'attacco asmatico.

Tabella 4.4 Gravità dell'attacco d'asma

parametri	attacco lieve	attacco moderato	attacco grave	arresto respiratorio imminente
capacità di parola	discorsi	frasi	poche parole	-
frequenza respiratoria valori attesi <2 mesi - <60/min 2-12 mesi - <50/min 1-5 anni - <40/min >5 anni - <30/min	lievemente aumentata	aumentata	molto aumentata	bradipnea/gasping
frequenza cardiaca valori attesi 2-12 mesi - <160/min 1-2 anni - <120/min 2-8 anni - <110/min 2-8 anni - <110/min	lievemente aumentata	moderatamente aumentata	marcatamente aumentata	bradicardia
colorito	normale	pallore	pallore/cianosi	cianosi
sensorio	normale	agitazione	agitazione intensa	confusione, sopore
sibilo	fine espirazione	espiratorio	espiratorio/inspiratorio	assente
uso dei muscoli accessorie, rientramenti	non usualmente	comunemente	sempre	movimenti toraco-addominali paradossi
saturazione O_2	>95%	91-95%	<91%	<90%
PEF	>80%	60-80%	<60%	
modificata da GINA 2008				

Attacco lieve

Nell'attacco lieve il farmaco di prima scelta è rappresentato dal salbutamolo. Si somministrano da 2 a 4 spruzzi con distanziatore, ripetibili ogni 20 minuti nella prima ora. In aggiunta può essere usato un cortisonico per via orale se vengono riferiti precedenti episodi di asma acuto grave. In caso di:

- risposta soddisfacente (ovvero risposta stabile per 60 min dopo l'ultima somministrazione, difficoltà respiratoria assente o minima, SaO_2 >95%, PEF o FEV_1 >80%) il bambino può restare al proprio domicilio continuando la somministrazione di salbutamolo ogni 4-6 ore e poi con frequenza progressivamente minore per un totale di circa 10 giorni. Inoltre, per i pazienti già in terapia di fondo con corticosteroidi inalatori, deve essere raddoppiata la dose per 7-10 giorni;
- risposta insoddisfacente o ricaduta entro la prima ora: si deve continuare la somministrazione di salbutamolo e aggiungere un cortisonico per via orale, eventualmente in ospedale. Se si osserva un miglioramento, è possibile dimettere il paziente con gli stessi modi e tempi di somministrazione del salbutamolo sopraindicati e continuare i cortisonici per via orale per altri 2-3 giorni. Se il paziente non migliora, l'episodio deve essere considerato moderato.

Attacco moderato

Nell'attacco moderato devono essere usati il salbutamolo (spray fino a 10 spruzzi con distanziatore, da ripetere se necessario ogni 20 min. nella prima ora, oppure con nebulizzatore 150 microgrammi/Kg, da ripetere sempre ogni 20 min nella 1 ora se necessario), il cortisonico per via orale (betametasone al dosaggio di 0,1-0,2 mg/kg/dì o prednisone al dosaggio di 1-2 mg/kg/dì) e l'ossigenoterapia. In caso di:

- risposta soddisfacente: si deve ridurre progressivamente la frequenza di somministrazione del salbutamolo (ogni 4 ore) ed eventualmente dimettere il paziente proseguendo il cortisonico per via orale per 3-5 giorni;
- risposta insoddisfacente: deve essere predisposto il ricovero in un reparto di Osservazione breve intensiva (OBI), o del Dipartimento emergenza accettazione (DEA) o di Pediatria, in base all'organizzazione della struttura ospedaliera. Durante il ricovero si ripetono 3 dosi di salbutamolo in un'ora associando ipratropio bromuro. Se si osserva un miglioramento, si può ridurre progressivamente il trattamento seguendo la risposta clinica. Se il paziente non migliora, l'attacco deve essere trattato come grave.

Attacco grave

Nell'attacco grave si usa il salbutamolo (con nebulizzatore o MDI con distanziatore come per l'attacco moderato) ogni 20 minuti x 3 dosi in associazione con l'ipratropio bromuro. A questo deve essere aggiunto l'impiego dei corticosteroidi per via parenterale (metilprednisolone al dosaggio di 1-2 mg/Kg/6-8 h o idrocortisone 4-10 mg/Kg/6-8 h) e l'ossigenoterapia. Inoltre deve essere predisposto il ricovero del paziente. In caso di:

- risposta soddisfacente: si dovrà ridurre progressivamente la frequenza di somministrazione del salbutamolo e ipratropio bromuro (ogni ora per 3 dosi);
- risposta insoddisfacente: ripetere le inalazioni ogni 20 minuti x 3 dosi. Se c'è miglioramento va progressivamente ridotto il trattamento sulla risposta clinica. In caso di ulteriore mancata

risposta deve essere consultato un anestesista e preso in considerazione l'eventuale trasferimento per iniziare un trattamento più aggressivo (salbutamolo per via endovenosa, magnesio solfato, aminofillina) in Unità di terapia intensiva, sub-intensiva o letti DEA, letti di pediatria in base all'organizzazione della struttura ospedaliera.

Le indicazioni assolute al ricovero sono rappresentate riportate nella tabella 4.5.

Tabella 4.5 Indicazioni al ricovero in caso di attacco acuto di asma

- insufficienza respiratoria scompensata
- gravità dei parametri clinici dopo il trattamento con il broncodilatatore: dispnea importante, sibilo inspiratorio espiratorio, uso della muscolatura accessoria, cianosi, torace silente, stato di coscienza alterato
- SaO_2 <91% dopo trattamento con il broncodilatatore
- PEF basale <33% o PEF <60% dopo somministrazione di broncodilatatore (valori riferiti a quelli teorici o, se conosciuto, al migliore valore personale)
- presenza di complicanze (per esempio pneumotorace, pneumomediastino, atelettasie, polmonite)

Criteri più rigidi devono essere invece adottati per pazienti osservati nel pomeriggio o di notte, con precedenti episodi asmatici gravi, con asma instabile, con ridotta percezione dei sintomi, con difficoltà a raggiungere l'ospedale in caso di ulteriore aggravamento o con scarsa adesione della famiglia alle indicazioni terapeutiche. Le indicazioni per la dimissione di tutti i pazienti sono:

- far continuare salbutamolo ogni 4-6 h per 2-7 giorni
- far continuare il corticosteroide per via orale per 3-5 giorni
- fornire un piano d'azione scritto per asma acuto
- valutare la tecnica di inalazione
- valutare la terapia di mantenimento
- programmare una visita di controllo

I farmaci per l'attacco acuto

Salbutamolo

Il salbutamolo può essere somministrato attraverso il nebulizzatore alla dose di 0,15 mg/Kg/dose pari a 6 gocce/10Kg (dose minima = 5 gocce pari a 1,25 mg; dose massima = 20 gocce pari a 5 mg), diluito in almeno 3 ml di soluzione fisiologica, oppure tramite MDI con distanziatore alla dose di 1-2 spruzzi (100-200 microg) fino a un massimo di 10 spruzzi. La nebulizzazione continua (0,5-5 mg/Kg/h) va fatta con nebulizzatori specifici. Il dosaggio per via endovenosa è di 10 γ/kg dose in bolo in 10 min, seguito da infusione continua di 0,2 γ/kg/min; in caso di mancata risposta la dose deve essere aumentata di 0,1 γ/kg ogni 15 min fino a un massimo di 2 γ/kg/min. Durante tale procedura deve essere effettuato il monitoraggio cardiaco e il dosaggio degli elettroliti (rischio di ipokaliemia).

I beta2-agonisti per via inalatoria sono il trattamento di prima scelta nell'accesso acuto (**prova di efficacia A**). Nell'attacco acuto lieve o moderato il dispositivo di erogazione ottimale è costituito da MDI con distanziatore (**prova di efficacia A**).

Ipratropio bromuro

Si tratta di un farmaco anticolinergico con azione broncodilatatrice minore e più lenta dei beta2-agonisti, ma sinergica con essi. Si somministra negli attacchi acuti gravi insieme ai beta2-agonisti per nebulizzazione, alla dose 250 microgrammi.

Corticosteroidi

I corticosteroidi risultano essere efficaci se somministrati per via sistemica e precocemente. Sembra che vi sia pari efficacia tra via orale ed endovenosa. Riducono la gravità dell'attacco, migliorano la funzione respiratoria, limitano i ricoveri, riducono i tempi di ospedalizzazione e ottimizzano l'efficacia dei beta2-agonisti. I farmaci da preferire per via orale sono rappresentati dal prednisone (1-2 mg/Kg/dì in 2-3 somministrazioni) e dal betametasone (0,1-0,2 mg/Kg/dì in 2-3 somministrazioni). Per via endovenosa invece il metilprednisolone (1-2 mg/Kg/6-8 h) e l'idrocortisone (4-10 mg/Kg/6-8 h). I corticosteroidi per via orale devono essere somministrati precocemente negli episodi moderati o gravi (**prova di efficacia A**).

Magnesio solfato

Tale farmaco è indicato solo nelle forme gravi che non rispondono alla terapia convenzionale. Migliora la funzione respiratoria e non ha effetti collaterali di rilievo. Il dosaggio è di 25-75 mg/Kg in 20 min endovena in un unica dose.

Aminofillina

L'impiego dell'aminofillina viene riservato ai pazienti con asma grave che non risponde alla dose massima possibile di beta2-agonisti e cortisonici sistemici e nei pazienti che in passato hanno dimostrato una risposta soddisfacente. Deve essere somministrata in bolo alla dose di 5 mg/Kg in 50 cc di soluzione fisiologica in 30 min endovena (2,5 mg/Kg se il paziente è già in terapia teofillinica) seguita dalla dose di mantenimento endovena di 1 mg/Kg/h (<12 anni) o 0,5-1 mg/Kg/h (>12 anni).

Bibliografia

Bhogal S et al. Written action plans for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD005306.

Bisgaard H. Effect of long-acting β2-agonists on exacerbation rates of asthma in children. Pediatr Pulmonol 2003; 36: 391-8.

Bisgaard H et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to-5-year-old children with intermittent asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 315-22.

Bisgaard H et al. Intermittent Inhaled Corticosteroids in infants with Episodic Wheezing. N Eng J Med 2006; 354: 1998-2005.

Brand PLP et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Respir J 2008; 32: 1096-1110.

British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the Management of Asthma. Thorax 2008; 63: 1-121.

Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria. L'asma bronchiale nel bambino raccomandazioni nella pratica clinica. CeVEAS Giugno 2004.

Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. J Alergy Clin Immunol 2007; 120: S94-138.

Geiger R et al. (CARE Network Trial). Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. JACI 2006; 117: 45-52.

Global Strategy for asthma management and prevention - GINA Guidelines 2006. www.ginasthma.com

Guilbert TW et al. Atopic characteristcs of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. JAll Clin Immunol 2004; 114: 1282-1287.

Guilbert TW et al. The Prevention of early asthma in kids (PEAK) Study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. Control Clin Trials 2004; 25: 286-310.

Guilbert TW et al Long term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Eng J Med 2006; 354: 1985-97.

Mazzoleni S et al. Terapia di fondo dell'asma: gestione basata sul controllo. Area Pediatrica Gennaio 2008; 33-48.

Nelson HS et al. SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest 2006; 129: 15-26.

The Childhood Asthma Management Program Research Group. The Childhood Asthma Management Program (CAMP). Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. N Eng J Med 2008; 343: 1054-63.

The Europian Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008;63:5-34.

Parte quinta

L'educazione del paziente asmatico

Concetti generali

L'educazione del paziente asmatico è essenziale per il trattamento con successo dell'asma bronchiale (GINA 2007 e 2008) e si basa su una stretta collaborazione tra paziente e medico, con frequenti revisioni e rinforzi del piano assistenziale.
Scopo del processo educativo è il «self management guidato» definito come capacità del paziente (e dei familiari) di applicare conoscenze e abilità pratiche all'ottimizzazione dei suoi potenziale di salute e qualità di vita, in concerto con il team sanitario.
Un processo educativo rivolto al self management, che comprende il self monitoring (autovalutazione dei sintomi e monitoraggio del PEF), assieme al piano d'azione scritto e alla regolare supervisione medica, è in grado di migliorare i risultati del trattamento degli adulti con asma, con riduzione del numero di:

- ricoveri in ospedale
- visite al pronto soccorso
- visite mediche non programmate
- giornate perse a lavoro o a scuola
- episodi di asma notturno.

I programmi educativi semplici (in cui l'educazione è limitata a trasferire informazioni sull'asma, sulle sue cause e sul trattamento) migliorano le conoscenze del paziente e la percezione dei sintomi, ma non sempre migliorano gli esiti sanitari negli adulti con asma.
Gli interventi che comprendono piani d'azione self management hanno dimostrato di ridurre la morbilità nei bambini.

Self management guidato e piano d'azione personalizzato

Con il self management il paziente cambia il trattamento in base alla gravità dell'asma, in accordo con le indicazioni predeterminate dal curante. Il follow-up e la supervisione da parte del medico sono contributi importanti al successo di questa strategia. Il self management prevede l'integrazione dei tre elementi elencati nella tabella 5.1.

Tabella 5.1. Self management

• auto-valutazione della gravità dell'asma (self assessment)
• modulazione del trattamento in base alla gravità dell'asma da parte del paziente
• indicazioni scritte sia per il trattamento a lungo termine dell'asma sia per le riacutizzazioni

Auto valutazione della gravità dell'asma (self assessment)

Il paziente deve essere istruito a valutare la gravità dell'asma tramite:

- interpretazione guidata dei sintomi chiave. Il principale messaggio riguardante i sintomi è la presenza di sintomi durante il giorno; soprattutto i risvegli notturni e la presenza di sintomi che non rispondono a un incremento dell'uso di beta2-agonisti, devono, però, indurre il paziente a ricercare subito l'attenzione del medico;
- misurazioni oggettive della gravità dell'asma (registrazioni del PEF). La valutazione oggettiva della broncostruzione (tramite misurazioni dei valori del PEF interpretati come percentuale del predetto o del valore migliore personale) è importante, perché alcuni pazienti hanno una ridotta percezione del peggioramento della funzione respiratoria. Una riduzione di tale percezione è associata con la gravità dell'asma e con un incrementato rischio di morte. Il monitoraggio del PEF è pertanto particolarmente importante negli adulti con asma grave.

La valutazione dei sintomi e il monitoraggio del PEF devono essere fatti:
- in un periodo iniziale di training da tutti i pazienti;
- in seguito dai pazienti con asma lieve moderato con attacchi infrequenti solo durante le riacutizzazioni e dai pazienti con asma più grave o brittle asthma, in modo regolare.

Il piano di self management basato sul PEF o quello basato sui sintomi hanno una efficacia simile, pertanto i metodi di self assessment dovrebbero essere personalizzati sulle abilità e preferenze e risorse del paziente.

Modulazione del trattamento in base alla gravità dell'asma da parte del paziente

I pazienti vengono istruiti sui farmaci da usare regolarmente e sui farmaci da usare al bisogno.

Indicazioni scritte per il self management (*Asthma Action Plan*)

Ai pazienti con asma lieve, ma con frequenti riacutizzazioni e a tutti i pazienti con asma moderato o grave, devono essere fornite delle indicazioni scritte per il self management.
Componenti essenziali: farmaci per l'uso corrente e loro dosaggio, sintomi d'allarme e sintomi di riacutizzazione imminente, misurazioni del PEF, istruzioni per l'uso di farmaci nella crisi asmatica, istruzioni con numero di telefono su come e quando chiamare.

Chi educa, chi va educato, quando educare

Tutte le figure sanitarie con cui il paziente viene a contatto dovrebbero svolgere attività educativa semplice (tabella 5.2).

Tabella 5.2 Il carico educativo

L'educazione del paziente asmatico spetta a queste figure:
• medico di medicina generale che ha in cura il paziente
• pneumologo e altri specialisti
• operatori non medici: fisioterapista, infermiera, psicologo
• farmacisti (in particolare per quanto riguarda il corretto uso dei diversi tipi di inalatori)
• associazioni del volontariato

Il processo educativo dovrebbe essere fatto da tutti gli operatori sanitari, almeno per quanto riguarda il cosiddetto *minimal advice* (cioè i messaggi essenziali da trasferire al paziente). Un'attività educativa più formale e strutturata potrebbe essere svolta da specifico personale sanitario appositamente addestrato (infermieri dei centri pneumologici, farmacisti).
L'educazione deve essere rivolta ai pazienti di tutte le età.
In età pediatrica devono essere coinvolti i familiari, ma già dall'età di tre anni il bambino può apprendere alcuni semplici elementi educativi.
L'educazione è un processo continuo che inizia al momento della prima diagnosi di asma e viene portato avanti nel corso di tutti i successivi incontri, durante il trattamento e il follow-up, con particolare riguardo alle eventualità di ricovero per riacutizzazione della malattia asmatica (Tapp 2007).

Metodi di somministrazione del programma educativo

I pazienti possono acquisire informazioni tramite varie modalità (tabella 5.3).

Tabella 5.3 Metodi di somministrazione del programma educativo

- colloquio diretto con l'operatore sanitario
- lettura di opuscoli, libri, articoli su giornali e stampa in generale
- frequenza a un corso di educazione di gruppo
- partecipazione a conferenze pubbliche o a gruppi di auto-aiuto per pazienti asmatici
- video, audiotape, televisione, radio
- attraverso internet e mezzi interattivi multimediali

Un migliore controllo si ottiene tramite interventi educativi interattivi associati a consigli personalizzati.
Le informazioni vanno fornite verbalmente e poi attraverso varie altre vie: le vie vanno selezionate in base al livello culturale del paziente e il tipo di informazione da dare. La preferenza del paziente non sempre equivale a efficacia.
L'insegnamento può essere su base individuale oppure rivolto a piccoli gruppi di pazienti. Sembra che l'insegnamento individuale e quello di gruppo siano ambedue efficaci; il programma di gruppo è però più facile da somministrare, più gradito al paziente e meno costoso (GINA 2007). Molti pazienti sembrano trarre benefici dai gruppi di sostegno (associazioni degli asmatici).

Contenuti del processo educativo

Il processo educativo riguarda informazioni e acquisizione di abilità. Tutti gli asmatici hanno necessità di informazioni di base e di acquisire alcune abilità, ma la maggior parte dell'educazione deve essere fornita al paziente in modo personalizzato e a tappe. Gli elementi del processo educativo sono elencati nella tabella 5.4 a pagina 68 e il riepilogo dei punti chiave è in tabella 5.5 a pagina 68. Nella tabella 5.6 a pagina 69 sono esplicitati i livelli di efficacia provata degli interventi.

Tabella 5.4 Elementi del processo educativo

Elementi critici

- dimostrazione della tecnica inalatoria: alla visita iniziale è necessario illustrare i diversi dispositivi incoraggiando il paziente a scegliere tra essi e controllando poi la tecnica inalatoria a ogni visita di controllo
- precoce riconoscimento e trattamento delle riacutizzazioni asmatiche
- piano d'azione per il controllo dell'asma

Elementi educativi aggiuntivi

- nozioni relative alla prevenzione dei fattori di rischio
- nozioni relative alla fisiopatologia di base dell'asma e ai meccanismi d'azione dei farmaci
- nozioni relative alle indicazioni e agli effetti avversi dei farmaci

All'interno del programma educativo devono essere inoltre affrontati alcuni aspetti recentemente riconosciuti importanti, quali la correzione dello stile di vita e la gestione dell'asma in gravidanza:

- fumo di tabacco: il fumo determina maggiore gravità e minore risposta al trattamento farmacologico; il paziente asmatico fumatore motivato a smettere e che non ci riesce con interventi di primo livello (*minimal advice*) deve ricevere un trattamento farmacologico e motivazionale di tipo intensivo per smettere di fumare e il fumo passivo deve essere evitato;
- obesità: un elevato indice di massa corporea si associa a maggiore gravità dell'asma;
- gravidanza: è più pericoloso per la donna asmatica interrompere le terapie esponendo il feto al rischio di ipossiemia per scarso controllo della malattia o per riacutizzazioni gravi piuttosto che assumere i farmaci efficaci alla dose minime sotto stretto controllo medico.

Tabella 5.5 Riepilogo dei punti chiave nell'educazione del paziente asmatico

- l'attività educativa rientra tra le necessità terapeutiche della patologia asmatica; tutti i pazienti affetti da asma bronchiale devono essere educati al self management
- il processo educativo è complesso, richiede tempo e pertanto deve svolgersi anche in momenti diversi dalle visita medica e con il contributo di figure non mediche quali infermieri o fisioterapisti specificatamente addestrati
- l'intervento educativo prevede due livelli:
  - individuale: messaggi personalizzati in occasione di tutti i contatti con il MMG o lo specialista;
  - collettivo: interventi più complessi presso centri specialistici, secondo protocollo uniformato su tutto il territorio regionale, utili per i pazienti con asma lieve, ma frequenti riacutizzazioni, e con asma moderato o grave.
- il riconoscimento delle risorse umane deve essere tradotto in prestazione sanitaria quantificabile a livello regionale.

Tabella 5.6 Tavola delle prove scientifiche

intervento	referenza	livello di prova di prova	forza della raccomandazione
linee guida generali	GINA 2007	IV	D
un approccio coordinato di educazione al self management, frequenti revisioni e piano d'azione scritto può cambiare il management dell'asma e migliore gli esiti di salute	Cochrane Database Systematic Reviews 2003; 4: CD002171	I	A
gli aggiustamenti della terapia farmacologica in accordo con il piano d'azione scritto danno gli stessi risultati in termini di salute che gli aggiustamenti fatti dal medico	Cochrane Database Systematic Reviews 2003; 1: CD004107	I	B
gli interventi educativi su pazienti asmatici in pronto soccorso sono in grado di ridurre la frequenza di ammissioni in ospedale	Cochrane Database Systematic Reviews 2007; 3: CD00300	I	B

Bibliografia

GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and prevention 2007. www.ginasthma.org

Powell H et al. Options for self management education for adults with asthma. Cochrane Database Systematic Reviews 2003; 1: CD004107.

Progetto Mondiale Asma. Linee guida italiane aggiornamento 2008. www.ginasma.it/material.htm

Tapp S et al. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. Cochrane Database Systematic Reviews 2007; 3: CD00300.

Toelle BG et al. Written individualised management plans for asthma in children and adults. Cochane Database Systematic Reviews 2003; 4: CD002171.

Parte sesta

Ruolo del medico di medicina generale e dello specialista nella gestione dell'asma e nel piano di follow-up

La collaborazione e l'integrazione di competenze tra il medico di medicina generale (MGG) e lo specialista (pneumologo o allergologo) è essenziale per una corretta ed efficace gestione della malattia.
Il medico di medicina generale solleva il sospetto diagnostico e collabora con lo specialista nell'individuazione dei fattori eziologici e nella conferma della diagnosi; collabora con lo specialista nel valutare i livelli di gravità di asma, imposta una corretta terapia e ne sorveglia gli effetti collaterali; collabora infine nell'educazione del paziente asmatico (tabella 6.1).

Tabella 6.1 Ruolo del medico di medicina generale nella gestione dell'asma

- sollevare il sospetto diagnostico di asma bronchiale
- collaborare nell'individuare i fattori eziologici di asma bronchiale
- effettuare un corretto inquadramento diagnostico, richiedendo la conferma strumentale da parte dello specialista
- collaborare nel valutare il livello di gravità di asma
- impostare una corretta terapia
- sorvegliare gli effetti collaterali della terapia specifica e le interferenze con altre eventuali terapie in corso
- collaborare all'educazione del paziente
  - alla corretta tecnica inalatoria
  - alla registrazione dei sintomi e del PEF
  - a eseguire le misure di controllo ambientale
  - alla corretta gestione dell'asma
- enfatizzare la necessità di eseguire periodici controlli
- rivolgersi allo specialista nei casi in cui è indicato

Le indicazioni per il consulto specialistico sono relative e dipendono dai servizi disponibili e dall'esperienza del MMG nel trattamento dell'asma. Lo specialista esegue la valutazione funzionale (essenziale per la conferma del sospetto clinico di asma) e la definizione eziologica dell'asma; valuta l'opportunità di trattamenti antiallergici (per esempio con l'immunoterapia); interviene nella diagnosi di asma professionale e valuta la capacità lavorativa; si occupa infine dei soggetti che necessitano di educazione aggiuntiva o intensiva (tabella 6.2 a pagina 72).
Compito specifico dello specialista è poi la cura dei pazienti con asma di difficile controllo: i pazienti (anche con diagnosi di asma già posta in precedenza) che apparentemente non rispondono al trattamento farmacologico abituale o che hanno caratteristiche di malattia che la rendono di difficile controllo (frequenti riacutizzazioni, marcata interferenza con la vita quotidiana, uso frequente

o regolare di alte dosi di terapia farmacologica ai livelli 4 o 5) dovrebbero essere inviati dallo specialista per appropriato inquadramento diagnostico e terapeutico e per un più stretto monitoraggio che preveda l'impiego di misurazioni funzionali (talora anche di marcatori di infiammazione bronchiale).
Infine, lo specialista ha il compito di certificare l'asma nei soggetti che effettuano attività sportiva agonistica e può contribuire alla definizione del piano di gestione.

Tabella 6.2 Quando inviare allo specialista

- pazienti in cui il sospetto diagnostico di asma viene posto per la prima volta:
  - per la conferma funzionale del sospetto diagnostico (spirometria e test di provocazione bronchiale)
  - per una corretta definizione eziologia
  - per certificare l'esenzione da ticket
- pazienti di difficile gestione:
  - asma scarsamente controllato o asma complesso (riacutizzazioni a rischio di vita, riacutizzazioni che richiedono più di due episodi di trattamento con steroidi orali in un anno, asma complicato da altre condizioni mediche o psicosociali)
  - sintomi nonostante dosi elevate degli steroidi per via inalatoria
  - donne in gravidanza con incremento dei sintomi
- pazienti che richiedono il livello terapeutico 3° o 4° (asma moderato persistente o grave persistente)
- indicazioni e prescrizione di immunoterapia specifica
- casi sospetti di asma professionale
- inquadramento della capacità lavorativa
- asma che interferisce con lo stile di vita (per esempio nell'attività sportiva)
- pazienti che richiedono educazione aggiuntiva o intensiva

Programmazione del follow-up

Poiché l'asma è una malattia frequente, dovrebbe essere trattata e seguita fondamentalmente dal medico di famiglia: il paziente in trattamento dovrebbe incontrare il suo medico in maniera regolare, con una frequenza di visite di follow-up proporzionata alla gravità dell'asma e al livello di controllo raggiunto (tabella 6.3).

Tabella 6.3 Frequenza del follow-up

gravità/controllo	visita di regolare follow-up
asma lieve intermittente o persistente o asma ben controllato	ogni 6-12 mesi
asma moderato persistente o asma parzialmente controllato	ogni 3 mesi
asma grave persistente o asma non controllato	ogni 1-2 mesi (o più spesso se necessario)

Come esame di follow-up è sufficiente la registrazione dei sintomi ed eventualmente anche del PEF per due settimane al proprio domicilio, eventualmente integrata da una semplice spirometria se la visita è effettuata in ambiente specialistico (tabella 6.4). Comunque, la frequenza di registrazione del PEF e dei sintomi dipende dalla gravità dell'asma: i casi di asma di asma lieve moderato con rare crisi possono registrare i sintomi e il PEF solo durante le riacutizzazioni o episodicamente per confermare il livello di controllo della malattia, mentre i pazienti con asma più grave e instabile dovrebbero eseguire la registrazione in modo più frequente.

Tabella 6.4 Cosa eseguire alle visite di follow-up

- valutazione del livello di controllo dell'asma
- verifica della corretta tecnica nell'uso degli inalatori
- verifica dell'aderenza al piano di trattamento
- verifica del rispetto delle raccomandazioni per il controllo ambientale e le abitudini di vita
- esame dell'eventuale diario del PEF e dei sintomi

L'uso di semplici questionari, come l'Asthma Control Test (ACT), proposto in figura 6.1 a pagina 74, può essere utile per valutare in maniera semplice, rapida e più standardizzata il livello di controllo dell'asma, parametro essenziale per l'adeguamento della terapia nelle visite di follow-up.

Le misurazioni spirometriche non sono essenziali a ogni visita di follow-up, per ogni grado di controllo della malattia: nei casi con controllo parziale o del tutto inadeguato, la spirometria può essere consigliata per integrare la valutazione clinica per effettuare variazioni del trattamento.
Anche nei soggetti stabilmente ben controllati, tuttavia, una spirometria annuale è utile per valutare se è presente un declino non fisiologico della funzione polmonare.
Non c'è prova che ripetere periodicamente il test alla metacolina sia utile, ma è consigliato eseguirlo almeno una volta ogni uno o due anni, specialmente quando si programmino variazioni sostanziali in step-down della terapia farmacologica.

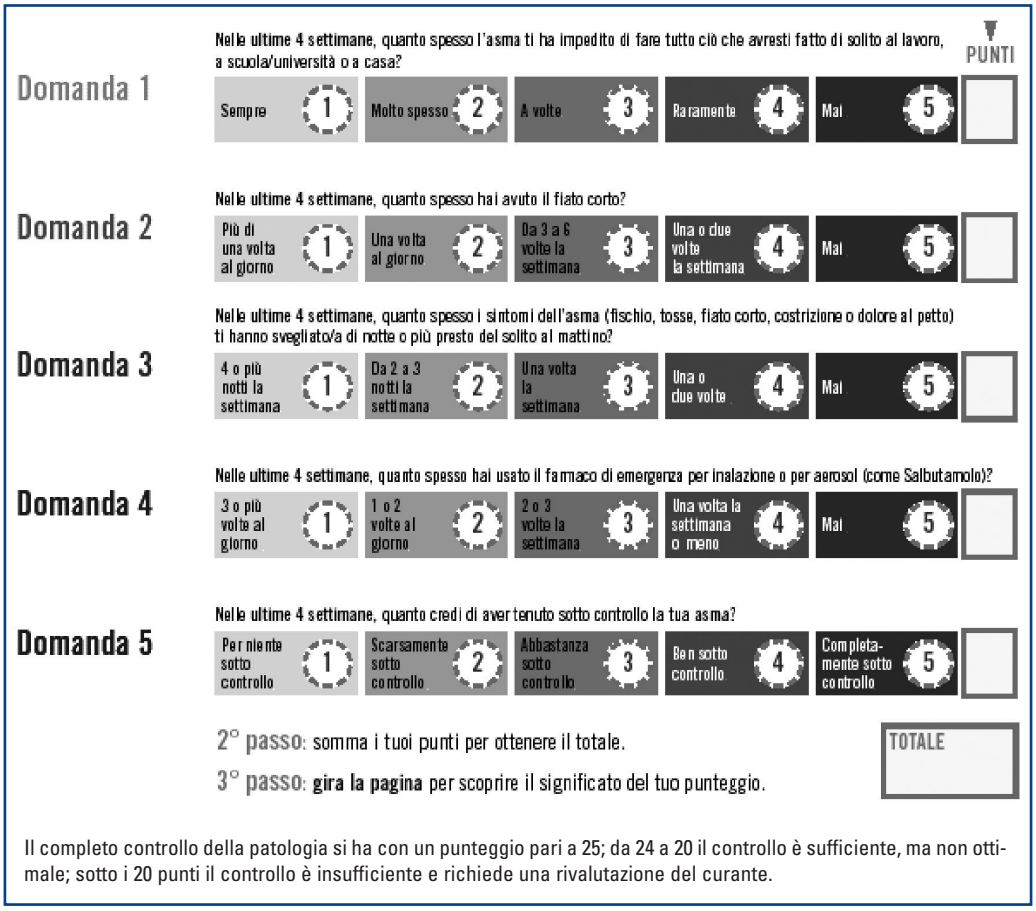
Bibliografia

GINA Global Initiative for Asthma. Linee guida aggiornamento 2008.
http://www.ginasma.it/materiale.htm

Institute for Clinical System Improvement: Health Care Guideline - Diagnosis and Management of Asthma, 2001; 1-37. www.ics.org

National Heart, Lung and Blood Institute. Expert Panel Report 3: gidelines for the diagnosis and management of asthma. Full Report 2007.
http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm

Figura 6.1 Asthma Control Test



Il completo controllo della patologia si ha con un punteggio pari a 25; da 24 a 20 il controllo è sufficiente, ma non ottimale; sotto i 20 punti il controllo è insufficiente e richiede una rivalutazione del curante.