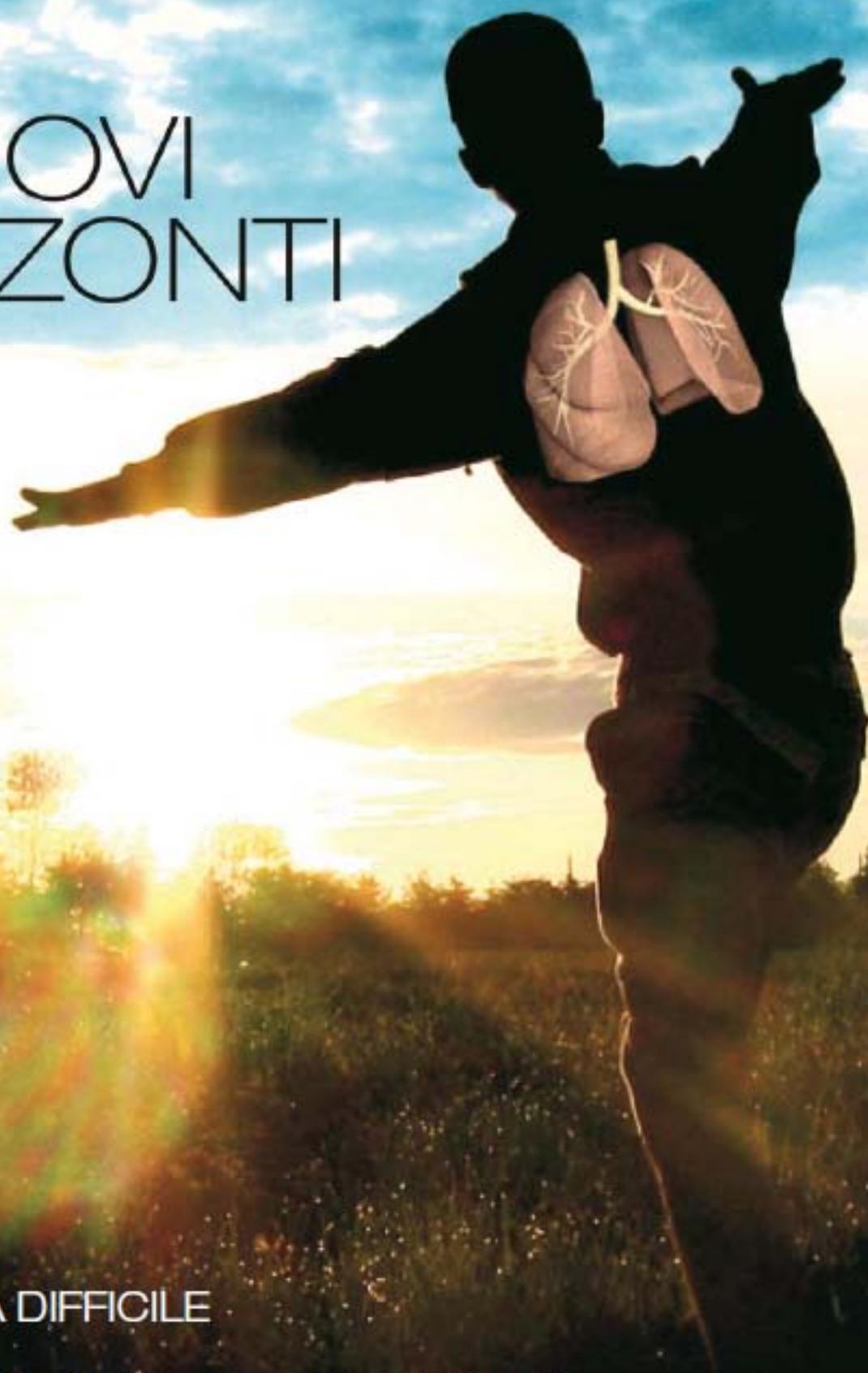


NUOVI ORIZZONTI



12

L'ASMA DIFFICILE

a cura di Pierluigi Paggiaro, Antonio Foresi



AIPD
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGICI
OSPEDALIERI

L'ASMA DIFFICILE

a cura di Pierluigi Paggiaro (Pisa), Antonio Foresi (Sesto San Giovanni, MI)

con la collaborazione di Lorenza Bancalari (Sarzana, SP), Barbara Barbone (Sesto San Giovanni, MI), Marco Bonavia (Arenzano, GE), Giampaolo Cavigioli (Sesto San Giovanni, MI), Roberto Dal Negro (Bussolengo, VR), Roberto D'Anneo (Messina), Federico L. Dente (Pisa), Giuseppe Madonia (Palermo), Sabrina Rocca (Busto Arsizio, VA), Pietro Zanon (Busto Arsizio, VA)

Prefazione.....	pag.	5
1. I fenotipi dell'asma difficile <i>Antonio Foresi, Barbara Barbone, Giampaolo Cavigioli</i>	»	7
2.eziopatogenesi dell'asma difficile <i>Giampaolo Cavigioli, Roberto D'Anneo, Giuseppe Madonia, Antonio Foresi</i>	»	19
3. L'asma difficile: la storia naturale <i>Pietro Zanon, Sabrina Rocca</i>	»	31
4. L'asma difficile: inquadramento clinico <i>Marco Bonavia, Lorenza Bancalari</i>	»	41
5. La terapia dell'asma difficile <i>Federico L. Dente, Pierluigi Paggiaro</i>	»	53
6. L'asma difficile: farmacoeconomia <i>Roberto Dal Negro</i>	»	73



PREFAZIONE

Negli ultimi anni la prevalenza dell'asma è aumentata gradualmente, ed a dispetto di una maggior conoscenza dei suoi meccanismi patogenetici, delle alterazioni morfo-funzionali che la caratterizzano e di una maggior disponibilità di sussidi terapeutici, anche la gravità delle manifestazioni asmatiche è andata gradualmente aumentando. Appare quindi opportuno esaminare in un testo succinto, ma nel contempo valido ed utile, i vari aspetti che caratterizzano quel 5% di forme asmatiche che rappresentano l'asma difficile o grave che dir si voglia.

Come esaminato nel capitolo sulla storia naturale, l'asma grave rappresenta, in alcuni casi il risultato, di un processo lento e graduale che si articola nel corso di più anni; mentre in altri casi, essa si presenta con le sue caratteristiche peculiari all'esordio della malattia asmatica. I fattori predittivi di un'evoluzione verso la gravità, siano essi genetici od ambientali, agenti singolarmente o, come più spesso accade, interagenti tra di loro, sono affrontati nel capitolo dedicato all'eziopatogenesi, laddove viene sottolineato come il rimodellamento delle vie aeree che caratterizza le forme di asma grave, abbia da un lato caratteristiche peculiari, ma, nel contempo presenti talora punti di contatto con le alterazioni che si riscontrano nelle altre patologie croniche ostruttive delle vie aeree. L'eterogeneità del manifestarsi del-

l'asma grave viene ben evidenziata allorché vengono descritti i principali fenotipi clinici e anatomico-funzionali della forma asmatica. Così come un giusto rilievo viene dato alle difficoltà che si possono incontrare nell'attuare un corretto inquadramento dell'asma grave, sia a livello clinico, che a livello funzionale, dovendosi da un lato escludere la presenza di patologie diverse dall'asma, a cui si aggiunge la necessità di considerare la presenza di importanti fattori di comorbidità che possono accentuare la gravità dell'asma. Così come talora frustrante, sia per il medico che per il paziente, risulta essere l'approccio terapeutico, che si avvale ovviamente di più farmaci e che non sempre permette il raggiungimento di un controllo soddisfacente della patologia asmatica.

Da ultimo viene evidenziato come l'asma grave rappresenti una delle principali cause di spesa per il sistema sanitario, sia in termini puramente economici che socio economici, e come solo un approccio razionale alla diagnosi, alla terapia ed alla gestione integrata del paziente asmatico grave permetta di razionalizzare e ridurre i costi economici. Poiché, di fronte alla maggiore conoscenza della gestione dell'asma da parte della Medicina Generale, lo Specialista Pneumologo si troverà sempre di più ad aver a che fare con questi soggetti con "asma difficile", è importante per lo Specialista approfondire

le conoscenze su questo gruppo di soggetti, numericamente poco rappresentati ma che costituiscono un carico assistenziale importante. Ciò ovviamente allo scopo di riuscire ad affrontare con spirito meno rinunciatario

questi soggetti “difficili” e a migliorarne la qualità di vita.

Antonio Foresi
Pierluigi Paggiaro

I FENOTIPI DELL'ASMA DIFFICILE

Antonio Foresi, Barbara Barbone, Giampaolo Caviglioli

Presidio Ospedaliero di Sesto San Giovanni (MI), Servizio di Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria

Introduzione

L'asma è una malattia infiammatoria delle vie aeree che si caratterizza per la presenza di un'ostruzione bronchiale, solitamente reversibile, e per un'aumentata reattività bronchiale a stimoli aspecifici. Attualmente la malattia asmatica colpisce circa il 7% della popolazione occidentale, e negli ultimi anni la prevalenza risulta in aumento^{1,2}. Nella maggior parte dei pazienti l'asma si presenta come una forma lieve o moderata e può essere controllata in modo soddisfacente ricorrendo alle terapie standardizzate nelle linee guida internazionali. Tuttavia una percentuale di soggetti asmatici, circa il 10%, presenta una malattia asmatica più problematica, caratterizzata da:

1. necessità di elevate dosi di farmaci per raggiungere un controllo appena sufficiente della malattia;
2. presenza di sintomi persistenti, frequenti riacutizzazioni ed ostruzione bronchiale non reversibile nonostante una terapia farmacologica importante³. Questa minoranza di pazienti ha un impatto notevole sui costi economico-sociali dell'asma, causando da sola più del 50% dei costi diretti ed indiretti della malattia. Infatti questi pazienti fanno uso di una quantità più elevata di farmaci ed hanno un numero di accessi al Pronto Soccor-

so che è 15 volte superiore rispetto agli asmatici lievi-moderati, nei confronti dei quali presentano una probabilità 20 volte superiore di essere ricoverati, oltre ad avere numerose assenze dal luogo di lavoro a causa della loro malattia⁴.

Se la definizione di asma, in quanto tale, si basa sulla clinica e sulla fisiopatologia, facendo riferimento alla presenza di determinati sintomi ed alla reversibilità dell'ostruzione delle vie aeree, definire e classificare in modo preciso l'asma che colpisce questo 10% di pazienti risulta molto più difficile. A riprova di ciò basta considerare i vari termini con cui di volta in volta è stata indicata: asma cronica, asma refrattaria, asma resistente agli steroidi, asma steroide dipendente, asma difficile/resistente alla terapia, asma grave. Le linee guida internazionali hanno proposto diverse classificazioni della gravità dell'asma. Le linee guida del *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP), un organismo affiliato al *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI)^{5,6} e le Linee guida della *Global Initiative for Asthma* (GINA) emanate congiuntamente dal NHLBI e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità⁷ stabiliscono la gravità della malattia asmatica sulla base dei sintomi diurni e notturni riferiti dai pazienti, necessità e frequenza dell'uso di β_2 -agonisti al bisogno, frequenza delle riacutizzazioni e valutazione

di alcuni indici di funzionalità respiratoria, segnatamente il FEV₁ ed il PEF, in condizioni basali prima della terapia. Le Linee Guida del NAEPP valutano il grado dell'asma senza aggiustare la scala di gravità in base alla terapia necessaria al paziente per avere un buon controllo della patologia. Nelle Linee Guida GINA, invece la terapia di base viene considerata, cosicché il grado di gravità dell'asma riflette la risposta del paziente alla terapia in corso⁷. Tuttavia, equiparare degli elementi soggettivi, i sintomi riportati, con dei dati oggettivi, gli indici di funzionalità polmonare, può essere fuorviante, poiché tra sintomatologia ed indici di funzionalità respiratoria il grado di correlazione è molto basso^{8,9}. A questa prima considerazione bisogna aggiungere che entrambe queste linee guida non tengono in considerazione, nel valutare la gravità dell'asma, se il paziente sia dovuto ricorrere, nei mesi precedenti, alle strutture e prestazioni sanitarie a causa della patologia asmatica; mentre appare ormai asodato che esiste una relazione positiva tra frequenza del ricorso alle prestazioni erogate dalle strutture sanitarie, o dal personale medico, e gravità dell'asma¹⁰.

A livello europeo, nel 1999, una task force della *European Respiratory Society* (ERS) ha definito come affetti da asma difficile/resistente alle terapie quei pazienti, esaminati

dallo specialista pneumologo al momento della visita iniziale ed a successivi follow up a 6 e 12 mesi, in cui risultava difficile raggiungere un controllo soddisfacente della patologia asmatica pur in presenza di una terapia ottimale e di una *compliance* ottimale del paziente verso le cure (Tab. I)¹¹. Nel 2003 l'iniziale definizione europea è stata in parte rielaborata secondo i criteri dello studio dello *European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma* (ENFUMOSA) in cui si definiva come affetto da asma grave il paziente che aveva presentato almeno una riacutizzazione asmatica durante l'anno precedente nonostante l'assunzione di beclometasone o budesonide con dosi \geq a 1.200 $\mu\text{g}/\text{die}$, o dosi equivalenti di altri steroidi inalatori (ICS); la riacutizzazione era definita o come la necessità di assumere un ciclo di steroidi orali (OCS) nei soggetti in regolare trattamento con ICS, oppure, per quei soggetti già in terapia con OCS, come la necessità di aumentare temporaneamente in modo significativo la dose di OCS assunta in seguito al peggioramento della patologia; non compare in questa rielaborazione alcun riferimento al controllo giornaliero dei sintomi, all'uso di terapia addizionale al bisogno ed agli indici di funzionalità polmonare¹². Probabilmente la miglior definizione dell'asma grave, o difficile, è quella proposta

Tabella I. Definizione di asma difficile/resistente alla terapia secondo la ERS (ERS, Task Force 1999).**

In presenza di terapia con ICS ad alte dosi*
1) Presenza di sintomi cronici
2) Riacutizzazioni episodiche
3) Ostruzione delle vie aeree persistente e variabile
4) Necessità di usare frequentemente β_2 <i>short acting</i>
5) Necessità di eseguire cicli con OCS, o di assumere OCS regolarmente

* Dosi di ICS

Adulti: Beclometasone = 2.000 $\mu\text{g}/\text{die}$; Budesonide = 1.600 $\mu\text{g}/\text{die}$; Fluticasone = 1.000 $\mu\text{g}/\text{die}$; o dosi equivalenti di altri ICS

Bambini: Beclometasone o Budesonide > 800 $\mu\text{g}/\text{die}$; Fluticasone > 400 $\mu\text{g}/\text{die}$

** Diagnosi di asma confermata, terapia ottimale; *compliance* verso la terapia ottimale, follow-up del paziente alla visita iniziale, a 6 e 12 mesi.

ERS: European Respiratory Society; ICS: Steroidi inalatori; OCS: Steroidi orali

nel 2000 dall'*American Thoracic Society* ¹³. In cui viene richiesto per parlare di asma grave la presenza di almeno 1 di 2 criteri maggiori:

- a. assunzione continua di steroidi inalatori ad alte dosi;
- b. assunzione di steroidi orali (OCS) per più di 6 mesi durante l'anno precedente in aggiunta ad almeno 2 di 7 criteri minori. Criteri minori che comprendono indici di funzionalità polmonare, frequenza delle riacutizzazioni, stabilità della malattia alle riduzioni della terapia, ricorso alle strutture sanitarie (Tab. II).

I fenotipi dell'asma grave/difficile

L'asma grave si presenta come una patologia eterogenea in cui possiamo identificare diversi fenotipi. Come appare difficile classificare in modo univoco e preciso l'asma grave, così non è semplice la classificazione in fenotipi, i quali possono essere classificati usando i diversi aspetti che caratterizzano la malattia asmatica, vale a dire la clinica,

l'ostruzione delle vie aeree (fissa o variabile), la risposta alla terapia steroidea, le caratteristiche dell'infiammazione delle vie aeree ¹⁴.

I fenotipi clinici in cui storicamente viene classificata l'asma grave sono, come definiti da Bel ¹⁵, cinque e comprendono:

1. l'asma fatale;
2. l'asma quasi fatale (NFA);
3. la brittle asma;
4. l'asma catameniale e;
5. l'asma indotta da aspirina.

L'asma fatale

La morte per asma acuta non è un evento frequente e si stima abbia una prevalenza dello 0,1% nella popolazione asmatica generale ¹⁶. L'asma fatale si presenta essenzialmente con due modalità temporali di decorso che sono illustrate nella Tabella III.

Nella maggior parte dei casi (80-85%) i pazienti vanno incontro ad un graduale peggioramento della malattia asmatica ¹⁷⁻¹⁹, manifestando la cosiddetta *Slow Onset Asthma* (SOA), la SOA fatale è solitamente evitabile e molto spesso la causa ultima dell'esito in-

Tabella II. Criteri per classificare l'asma come grave secondo ATS ** *.**

Criteri maggiori
1. Trattamento continuo con alte dosi di steroidi inalatori (ICS)*
2. Trattamento con steroidi orali (OCS) continuo o quasi continuo (> 50% dell'anno)
Criteri minori
1. Necessità di usare quotidianamente farmaci di controllo oltre agli ICS (es: β_2 <i>long acting</i> ; Antileucotrieni);
2. Necessità di usare tutti i giorni, o quasi, β_2 <i>short acting</i> per controllare i sintomi asmatici;
3. Ostruzione persistente delle vie aeree ($FEV_1 < 80\%$ predetto; variabilità diurna del PEF > 20%);
4. Una o più visite urgenti per l'asma durante l'anno
5. Tre o più cicli con steroidi orali (OCS) durante l'anno
6. Rapido peggioramento dei sintomi con la riduzione del 25% della dose di OCS o di ICS
7. Manifestazione di <i>near-fatal asma</i> in passato

* Dosi di ICS: Beclometasone dipropionato > 1.260 $\mu\text{g}/\text{die}$; Budesonide > 1.200 $\mu\text{g}/\text{die}$; Fluticasone propionato > 880 $\mu\text{g}/\text{die}$; Triamcinolone > 2.000 $\mu\text{g}/\text{die}$; Flunisolide > 2.000 $\mu\text{g}/\text{die}$

** È necessario che: Siano state escluse altre condizioni patologiche; Trattate le cause di riacutizzazione; Il paziente segua con scrupolo la terapia.

*** La definizione richiede la presenza di uno od entrambe i criteri maggiori e di almeno due criteri minori.

ATS: American Thoracic Society; ICS: Steroidi Inalatori; OCS: Steroidi orali; FEV_1 : Volume espiratorio forzato al 1° secondo; PEF: Picco di Flusso Espiratorio

Tabella III. *Evoluzione temporale e caratteristiche dei sottotipi dell'asma fatale e della near-fatal asma.*

Variabile	Tipo 1 Slow Onset Asma	Tipo 2 Rapid Onset Asma
Andamento temporale del peggioramento	Graduale (> 6 ore - giorni)	Acuto (< 3-6 ore)
Frequenza	Circa 80%-85%	Circa 15%- 20%
Sesso	Per lo più femmine	Per lo più maschi
Causa scatenante	Infezioni alte vie aeree	Allergeni, Esercizio
Ostruzione bronchiale	Meno elevata	Più elevata
Meccanismo principale	Infiammazione delle vie aeree	Spasmo del muscolo liscio
Bronchi	Estesi tappi di muco	Per lo più vuoti e liberi
Infiammazione	Eosinofili	Neutrofili
Risposta alla terapia	Lenta	Rapida
Prevenzione	Possibile	?

fausto è attribuibile sia al comportamento dei pazienti, sia agli errori e manchevolezze del personale sanitario. Per quanto riguarda i pazienti si tratta solitamente di una sottostima della gravità dei sintomi e di una scarsa *compliance* verso la terapia di base²⁰⁻²². Per quanto riguarda il personale medico e paramedico dobbiamo considerare sia la mancata identificazione dei sintomi e dei segni di allarme che caratterizzano l'attacco asmatico grave, sia la mancata esecuzione di quegli accertamenti diagnostici e strumentali deputati a stabilire la gravità dell'ostruzione ed a misurare l'efficienza degli scambi gassosi^{23 24}.

A tal proposito giova ricordare che l'emogasanalisi indispensabile per accertare l'ipercapnia, vero e proprio segnale dall'allarme, verrebbe eseguita solo nel 66% dei pazienti che presentano un attacco asmatico pericoloso per la vita²³.

In una minoranza di soggetti l'asma fatale si manifesta nell'ordine temporale di circa 2-3 ore come *Rapid Onset Asthma* (ROA), presentandosi come un evento improvviso ed inaspettato che determina la rapida comparsa di acidosi mista, respiratoria e metabolica con arresto cardio-respiratorio e morte per asfissia^{18 25 26}. Come si può notare dalla Tabella III i due sottotipi di asma fatale:

ROA e SOA differiscono oltre che per le modalità temporali di manifestazione anche per un diverso quadro infiammatorio di base, eosinofili nella SOA e neutrofili nella ROA²⁵; e per una differente risposta alla terapia in termini temporali: rapida nella ROA, più lenta e graduale nella SOA. Caratteristicamente nella ROA fatale le arteriole polmonari non evidenziano le alterazioni caratteristiche dell'ipossia cronica, indicativa di una patologia scarsamente controllata da tempo²⁷. La ROA fatale sembrerebbe quindi presentare caratteristiche di decorso clinico ed anatomico-istologiche tali da farla identificare come vero fenotipo clinico, a differenza della SOA fatale, tuttavia le osservazioni sono troppo scarse per arrivare a conclusioni univoche e certe^{28 29}.

L'asma quasi fatale

La *Near Fatal Asthma* (NFA) rappresenta il fenotipo clinico più grave dell'asma se si esclude l'asma fatale^{16 30}. Purtroppo non esiste un criterio diagnostico univoco con cui definire la NFA; essa viene solitamente definita e caratterizzata in base al verificarsi di determinate situazioni: ipercapnia causante acidosi respiratoria con necessità di

ventilazione meccanica e ricovero in unità di terapia intensiva^{24 31}. Tuttavia la comparsa dell'ipercapnia negli attacchi asmatici gravi è un evento 10-20 volte più frequente della necessità di ricorrere alla ventilazione meccanica e di per sé, l'acidosi respiratoria isolata, non è un indice prognostico infausto¹⁶. In modo analogo all'asma fatale anche la NFA si caratterizza per 2 sottotipi di evoluzione temporale (Tab. III), risultando anche in questo caso la SOA più frequente (66% dei casi) rispetto alla ROA^{24 31}. Gelb et al. nel 2003, in una popolazione di asmatici severi seguita per un periodo di 5 anni, hanno riscontrato che l'ostruzione bronchiale non reversibile e l'iperinflazione polmonare, conseguenza della diminuzione del ritorno elastico polmonare, riscontrabili in un gruppo di pazienti, costituivano un fattore di rischio per la comparsa di NFA³². A livello funzionale, in questi pazienti, l'iperinflazione polmonare si accompagnava ad una capacità di diffusione alveolo-capillare del tutto normale, confermando quanto già riscontrato in altri asmatici con ostruzione cronica^{33 34}, e si caratterizzavano per una maggior durata della malattia asmatica con una progressiva ostruzione al flusso. Veniva inoltre confermato che nel 50% dei casi di NFA non si evidenziava nessun fattore scatenante l'evento^{32 35}. L'unico studio prospettico condotto su larga scala che abbia valutato l'incidenza e la prevalenza della NFA è lo studio ENFUMOSA le cui conclusioni, pubblicate recentemente, suscitano alcune perplessità in merito al considerare la NFA un fenotipo clinico completamente autonomo. Infatti, in condizioni di stabilità clinica, i pazienti ENFUMOSA che nei cinque anni precedenti erano andati incontro ad un episodio di NFA, presentavano indici di funzionalità polmonare, dati emogasanalitici, quadro atopico e profilo infiammatorio ematico e dell'escreato sostanzialmente simili ai pazienti con asma lieve-moderata; l'unico fattore di rischio per la NFA risultava essere la scar-

sa *compliance* dei pazienti verso la terapia steroidea inalatoria di base³⁶. È tuttavia doveroso ricordare che anche altri fattori di rischio, più avanti esaminati, predispongono l'asma grave alla NFA.

La brittle asma

Il termine *brittle* è stato usato per la prima volta nel 1977 per indicare quei pazienti asmatici che presentavano un'ampia oscillazione nei valori del picco di flusso espiratorio (PEF) nonostante l'assunzione di steroidi inalatori ad alte dosi³⁷. Questa iniziale definizione risulta tuttavia imprecisa, in quanto non vi è alcun riferimento alle dosi di farmaco assunte, né all'intervallo temporale di osservazione della variabilità del PEF³⁸. Inoltre non vengono considerati quei pazienti che presentano attacchi gravi pur in presenza di condizioni basali di sufficiente controllo clinico della malattia asmatica. La definizione del fenotipo clinico è stata quindi aggiornata con l'identificazione di 2 sottotipi^{39 40}.

La *brittle* asma di 1° tipo caratterizzata dalla persistenza di ampie oscillazioni del PEF (variazioni giornaliere > del 40% per più del 50% durante un periodo di osservazione di almeno 5 mesi) nonostante una terapia importante comprendente ICS ad un dosaggio di almeno 1500 µgr di beclometasone, od equivalente, al giorno⁴⁰⁻⁴². La *brittle* asma di 2° tipo si caratterizza per la comparsa di attacchi tipo ROA, in assenza di evidenti fattori scatenanti che si manifestano in un quadro di controllo soddisfacente dell'asma cui concomitano valori normali degli indici di funzionalità respiratoria⁴⁰⁻⁴².

L'esatta prevalenza della *Brittle* asma è difficilmente stimabile, tuttavia una stima approssimativa porterebbe a calcolare una prevalenza globale pari allo 0,05%³⁸.

La *brittle* asma di 1° tipo sembra più frequente nel sesso femminile, nelle pazienti con età tra 15 ed 35 anni⁴³ e con tendenza ad un quadro funzionale di tipo restrittivo. Nella *brittle* asma di 2° tipo non vi è invece

alcuna differenza nella prevalenza tra i due sessi³⁸.

Rimane ancora aperto un problema di fondo, cioè se la *brittle* asma di 1° tipo abbia la dignità del fenotipo clinico caratterizzato da precisi meccanismi patogenetici o, piuttosto, non rappresenti la parte terminale dello spettro eterogeneo dell'asma grave che si manifesta come asma con resistenza alla terapia steroidea⁴⁴, come appare suggerito da un recente studio⁴⁵.

L'asma catameniale

È un attacco di asma caratterizzato da un aumento dei sintomi soggettivi asmatici cui concomita una caduta del PEF, tra 2 e 5 volte rispetto al valore basale, che si manifesta all'inizio del ciclo mestruale⁴⁶. L'esatta prevalenza del fenotipo non è nota, si stima che nel 40% delle pazienti asmatiche si verifichi un peggioramento del quadro asmatico nel periodo premestruale^{47,48}, come evidenziato dall'incremento dell'uso di farmaci di sollievo, β_2 *short acting*, nella settimana che precede l'inizio del ciclo. Mentre nella maggior parte delle pazienti la crisi asmatica è facilmente controllabile con l'incremento della terapia⁴⁹, in una minoranza di pazienti con asma grave ed instabile il ciclo mestruale può essere considerato uno dei fattori scatenanti la NFA⁴⁹⁻⁵¹. Sebbene i meccanismi che determinano il peggioramento dell'asma in relazione al ciclo mestruale siano sostanzialmente ignoti è verosimile ipotizzare che entrino in gioco i cambiamenti ormonali in grado di influenzare la funzionalità respiratoria o l'infiammazione asmatica^{52,53}.

L'asma indotta da aspirina

Meglio definibile come asma causata dai farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) si caratterizza per la presenza di una triade solitamente caratteristica: asma grave, intolleranza all'aspirina nonché ad altri FANS e poliposi nasale iperplastica, a questa triade si aggiunge solitamente un'eosinofilia delle

vie aeree^{54,55}. Si tratta di un fenotipo clinico frequente con una prevalenza di circa il 14% tra i soggetti asmatici^{56,57}. Mascia et al. in uno studio recente⁵⁸ hanno evidenziato in una popolazione di asmatici severi come le crisi asmatiche, indotte da aspirina, si accompagnano alla presenza di un quadro ostruttivo non reversibile, a testimonianza di un rimodellamento anatomico delle vie aeree. L'asma da aspirina potrebbe quindi rappresentare un fattore predittivo per la comparsa di un'ostruzione bronchiale irreversibile.

Benché l'esatto meccanismo che è alla base dell'asma indotta dai FANS sia scarsamente noto, è pressoché costante l'associazione con un'aumentata eliminazione urinaria di Leucotriene E4 (LTE4) e con difetti genetici nella sintesi dei leucotrieni^{57,59,60}. L'importanza dei cisteinil-leucotrieni è del resto confermata indirettamente dall'azione terapeutica svolta dagli anti-leucotrieni^{61,62}.

Accanto a questi fenotipi storici dell'asma grave, la cui autonomia tassonomica appare in alcuni casi discutibile, è opportuno considerare per importanza due fenotipi classificabili come clinico-funzionali:

- il fenotipo con ostruzione bronchiale irreversibile/persistente
- il fenotipo resistente alla terapia steroidea orale.

Il fenotipo con ostruzione bronchiale persistente

La presenza dell'ostruzione persistente al flusso è stata enfatizzata nella definizione di asma grave adottata da tutte le linee guida, tuttavia non tutti i pazienti classificabili come asmatici severi presentano un'ostruzione persistente⁴⁵. È quindi lecito ipotizzare che quei pazienti che presentino tale tipo di ostruzione al flusso costituiscano un fenotipo a parte.

Recentemente ten Brinke et al.⁶³ e Bumbacea et al.⁶⁴, in due studi distinti, hanno valutato un gruppo di pazienti asmatici con ostru-

zione non reversibile confrontandoli con un gruppo di controllo, in cui l'ostruzione risultava prontamente e completamente reversibile nell'immediato. In entrambe i gruppi erano inoltre valutate l'eosinofilia ematica e la concentrazione espiratoria del monossido d'azoto ($F_{E}NO$). I risultati dei due studi suggeriscono che la presenza di un'ostruzione non reversibile è correlabile alla durata della malattia, ad un'iperreattività bronchiale aspecifica più elevata ed ad un ispessimento delle pareti delle vie aeree visibile alla TAC. Inoltre la presenza di eosinofili in quantità elevata nel siero e nell'espettorato suggeriscono che la flogosi sottostante oltre ad essere sostenuta essenzialmente da questo tipo di granulociti sia anche resistente agli steroidi, almeno parzialmente, e cronica con risultante rimodellamento delle vie aeree. Queste conclusioni coincidono con quanto già riportato da Wenzel et al.⁶⁵, e dai dati dello studio SARP (*Severe Asthma Research Program*) del NHLBI⁶⁶, nonché da Miranda et al.⁶⁷ che nel 66% dei soggetti con asma grave esaminati ha riscontrato un'elevata eosinofilia nelle vie aeree nonostante l'adozione di terapia steroidea ad alte dosi. Inoltre quei pazienti in cui l'asma grave si era manifestata nell'età adulta evidenziavano indici di funzionalità polmonare più bassi rispetto ai pazienti in cui l'asma era comparsa in età infantile, e considerando la minor durata della malattia ciò indica la presenza di un decadimento del FEV_1 accelerato.

I risultati dello studio ENFUMOSA¹² confermano la presenza di un'ostruzione scarsamente reversibile nell'asma grave, nonché la presenza di una diminuzione dell'elastic recoil, in modo non diverso da quanto si evidenzia nella BPCO⁶⁸, e come già evidenziato tra i fattori di rischio della NFA da Gelb³² e nell'asma indotta da aspirina⁵⁸.

L'asma resistente agli steroidi orali

Il manifestarsi nell'asma grave di una resistenza totale e completa alla terapia steroi-

dea è un'eventualità estremamente rara, è invece più comune una ridotta responsività agli steroidi determinante la cosiddetta asma steroide-dipendente⁶⁹, in cui sono richieste dosi molto elevate sia di ICS, ed in alcuni casi anche di OCS, per arrivare ad un sufficiente controllo della patologia asmatica^{70,71}. D'altra parte i risultati dello studio ENFUMOSA¹², confermano la possibilità di una risposta agli steroidi subottimale o ridotta come attestato dal ritrovamento di eosinofili nell'espettorato indotto, dall'aumentata escrezione urinaria di LTE_4 e dall'aumento della $F_{E}NO$; tutti indici di uno scarso controllo dell'infiammazione bronchiale.

La scarsa responsività ai corticosteroidi è probabilmente multifattoriale e correlabile con i subfenotipi infiammatori. L'andamento clinico varia con la durata della malattia, con le condizioni ambientali e con il tipo cellulare. È infatti importante notare che nell'asma grave eosinofila l'uso di steroidi sistemici a dosi elevate determina una risposta clinica positiva significativa⁷².

L'asma grave neutrofilo ha acquisito negli ultimi tempi la dignità di un subfenotipo infiammatorio a sé stante. È ormai noto che i neutrofili risultano aumentati sia nel BAL che nell'espettorato dei pazienti affetti da asma grave steroide-dipendente^{73,74}. L'aumento dei neutrofili si accompagna ad un contemporaneo incremento della concentrazione della MMP-9^{75,76}, tale aumento sembra peraltro riconducibile non al puro aumento numerico dei neutrofili, ma bensì ad un'aumentata attivazione funzionale di quest'ultimi⁷⁷. L'asma grave neutrofila, sia moderata che grave, si caratterizza per la scarsa responsività agli ICS ad alte dosi^{78,79}, come ridotta appare la responsività agli steroidi nella vera SOA fatale²⁵, del resto caratterizzata dalla presenza dei neutrofili. Identificare con sicurezza il subfenotipo neutrofilo dell'asma grave non è tuttavia cosa facile, giacché l'aumento dei neutrofili si verifica per qualsiasi processo

infiammatorio-infettivo, anche il più banale; da qui la necessità di esami ripetuti nel tempo e durante i periodi di apparente benessere. Ai fini diagnostici l'esame meno invasivo e di più semplice esecuzione è rappresentato dall'espettorato indotto⁸⁰. Mentre appaiono promettenti il dosaggio sia dell'IL-8 che dell'elastasi neutrofila, entrambe aumentati nel subfenotipo neutrofilo dell'asma grave⁸¹.

La comprensione dei meccanismi che determinano una scarsa responsività agli steroidi necessita sicuramente di indagini ulteriori e mirate. Recentemente sono stati individuati diversi tipi di recettori per i glucocorticoidi⁸². Inoltre nelle cellule mononucleate degli asmatici severi la concentrazione di istone deacetilasi nucleare (HDAC) appare ridotta rispetto a quanto si verifica nei soggetti normali e nell'asma lieve-moderata⁷⁸. Appare quindi verosimile che lo studio del polimorfismo genetico ed epigenetico rappresenti la chiave per comprendere la ridotta o mancata risposta agli steroidi che si verifica nell'asma grave, forse tale risposta potrà un domani essere ristabilita con terapie che aumentino la concentrazione dell'HDAC^{83 84}.

Conclusioni

Classificare l'asma grave in fenotipi può essere di aiuto nell'individuare la terapia migliore, ed è di aiuto per comprendere la fisiopatologia e la storia naturale della malattia. Tuttavia classificare i pazienti in gruppi separati rigidamente non riflette in modo efficace la complessità della malattia asmatica. È auspicabile che l'adozione di elaborazioni statistiche complesse, quali le analisi fattoriali, in grado di valutare molti parametri contemporaneamente, permettano di arrivare ad una miglior classificazione basata sui fenotipi multidimensionali⁸⁵.

Bibliografia

- ¹ Weiss KB. *Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality*. Annu Rev Publ Health 1993;14:491-513.
- ² Burney PGL. *Epidemiology of asthma*. Allergy 1993;48:17-21.
- ³ Barnes PJ, Woolcock AJ. *Difficult asthma*. Eur Respir J 1998; 12: 1209-18.
- ⁴ Serra-Batlles J, Plaza V, Morejou E, Cornella A, Bruges J. *Costs of asthma according to the degree of severity*. Eur Respir J 1998; 12: 1322-6.
- ⁵ National Asthma Education and Prevention Program. *Expert Panel Report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma*. Bethesda (MD): US Department of Health and Human Services 1997.
- ⁶ National Asthma Education and Prevention Program. *Expert Panel Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics-2002*. J Allergy Clin Immunol 2002;110:S141-219.
- ⁷ Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). *Global strategy for asthma management and prevention*. Bethesda (MD): US Department of Health and Human Services 2003.
- ⁸ Colice GL. *Categorizing asthma severity: an overview of national guidelines*. Clin Med Res 2004;2:155-63.
- ⁹ Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF, Sorkness CA. *Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use and lung function*. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:426-32.
- ¹⁰ Miller MK, Johnson C, Miller DP, Deniz Y, Bleecker ER, Wenzel SE, for the TENOR Study Group. *Severity assessment in asthma: An evolving concept*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:990-5.
- ¹¹ Chung KF, Godard P, Adelroth E, et al. *Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies*.

- ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. *European Respiratory Society*. Eur Respir J 1999;13:1198-208.
- 12 European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma*. Eur Respir J 2003;22:470-7.
- 13 Wenzel SE, Fahy JV, Irvin CG, Peters SP, Spector S, Szefer SJ. *Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma: current understanding, recommendations and unanswered questions*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2341-51.
- 14 Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. *Severe asthma in adults: what are the important questions?* J Allergy Clin Immunol 2007;119:1337-48.
- 15 Bel EH. *Clinical phenotypes of asthma*. Curr Opin Pulm Med 2004;10:44-50.
- 16 McFadden ER Jr. *Acute Severe Asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:740-59.
- 17 British Thoracic Association. *Death due to asthma*. Br Med J 1982;285:1251-5.
- 18 Strunk RC. *Death due to asthma [editorial]*. Am J Respir Crit Care Med 1993;148:550-2.
- 19 McFadden ER Jr, Warren EL. *Observations on asthma mortality*. Ann Intern Med 1997;127:142-7.
- 20 Eason J, Markowe HL. *Controlled investigation of deaths from asthma in hospitals in the North East Thames region*. BMJ 1987;294:1255-8.
- 21 Robertson CF, Rubinfeld AR, Bowes G. *Deaths from asthma in Victoria: a 12-month study*. Med J Aust 1990;52:511-7.
- 22 Fletcher HJ, Ibrahim SA, Spreight N. *Survey of asthma deaths in the Northern region, 1970-1985*. Arch Dis Child 1990;65:163-7.
- 23 Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, Muir J, Neukirch F, Ellrodt A. *Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study*. Lancet 2001;25:629-35.
- 24 Rodrigo GJ, Rodrigo C, Nannini LJ. *Fatal or near-fatal asthma: clinical entity or incorrect management?* Arch Broncopneumol 2004;40:24-33.
- 25 Sur S, Crotty TB, Kephart GM, et al. *Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa?* Am J Respir Crit Care Med 1993;148:713-9.
- 26 Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. *Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma*. Eur Respir J 2002;19:846-52.
- 27 Saetta M, Di Stefano A, Rosina C, Thiene G, Fabbri LM. *Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma*. Am Rev Respir Dis 1991;143:138-43.
- 28 Carroll A, Carello N, Cooke S, James A. *Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma*. Eur Respir J 1996;9:709-15.
- 29 Faul LW, Tormey JL, Leonard VJ, Burke C, et al. *Lung immunopathology in cases of sudden asthma death*. Eur Respir J 1997;10:301-7.
- 30 Dupher S, Maggiore D, Chung V, Shim C. *Profile of near-fatal asthma in an inner-city hospital*. Chest 2003;124:1880-4.
- 31 Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. *Acute asthma in adults: a review*. Chest 2004;125:1081-102.
- 32 Gelb AF, Schein A, Nussbaum Eshinar CM, et al. *Risk factor for near-fatal asthma*. Chest 2004;126:1138-46.
- 33 Gelb AF, Zamel N. *Unsuspected pseudo-physiologic emphysema in chronic persistent asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1778-82.
- 34 Gelb AF, Licuanan J, Shinar CM, et al. *Unsuspected loss of lung elastic recoil in chronic persistent asthma*. Chest 2002;121:715-21.
- 35 Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, et al. *Risk factors for near-fatal asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1804-9.
- 36 Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, Ravenna F, et al. *Near-fatal asthma in the ENFUMOSA cohort*. Clin Exper Allergy 2007;37:552-7.
- 37 Turner Warwick M. *On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma*. Br J Dis Chest 1977;71:73-86.

- ³⁸ Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. *Brittle asthma*. Thorax 1998;53:315-21.
- ³⁹ Ayres JG. *Classification and management of brittle asthma*. Br J Hosp Med 1997;57:387-9.
- ⁴⁰ Ayres JG. *Brittle asthma: the management*. Practice Nursing 1998;9:23-7.
- ⁴¹ Ayres JG, Jyothish D, Ninan T. *Brittle asthma*. Pediatric Respir Rev 2004;5:40-4.
- ⁴² Tillie-Leblond I, Gosset P, Tonnel AB. *Inflammatory events in severe acute asthma*. Allergy 2005;60:23-9.
- ⁴³ Kenyon NJ, Jarjour NN. *Severe asthma*. Clin Rev Allergy Immunol 2003;25:131-49.
- ⁴⁴ Hetzel MR. *Brittle asthma: fiend or phantom?* Thorax 1998;53:235-6.
- ⁴⁵ Moore WC, Peters SP. *Severe asthma. An overview*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:487-94.
- ⁴⁶ Streck ME. *Difficult asthma*. Proc Am Thorac Soc 2006;3:116-23.
- ⁴⁷ Skobeloff EM, Spivey WH, Silverman R, Eskin BA, Harchelroad F, Alessi TV. *The effect of the menstrual cycle on asthma presentations in the emergency department*. Arch Intern Med 1996;156:1837-40.
- ⁴⁸ Tan KS. *Premenstrual asthma: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Drugs 2001;61:2079-86.
- ⁴⁹ Moragon-Martinez E, Plaza V, Serrano J, et al. *Near-fatal asthma related to menstruation*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:242-4.
- ⁵⁰ Lenoir RJ. *Severe acute asthma and the menstrual cycle*. Anaesthesia 1987;42:1287-90.
- ⁵¹ Perrin B, Bousquet J, Michel FB, et al. *Severe premenstrual asthma*. Lancet 1988;2:843-4.
- ⁵² Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, et al. *Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and risk of adult-onset asthma: a prospective cohort study*. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1183-8.
- ⁵³ Varraso R, Siroux V, Maccario J, et al. *Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women*. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:334-9.
- ⁵⁴ Newman LJ, Platts-Mills TAE, Phillips CD, Hazen KC, Gross CW. *Chronic sinusitis: relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia*. JAMA 1994;271:363-7.
- ⁵⁵ Bresciani M, Paradis L, Des Rouches A, et al. *Rhinosinusitis in severe asthma*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:73-80.
- ⁵⁶ Jenkins C, Costello J, Hodge L. *Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice*. BMJ 2004;328:434-6.
- ⁵⁷ Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. *The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients*. Thorax 2002;57:569-74.
- ⁵⁸ Mascia K, Haselkorn Tmirah, Deniz YM, et al.; for the TENOR Study. *Aspirin sensitivity and severity of asthma: Evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:970-5.
- ⁵⁹ Sayers I, Barton S, Rorke S, et al. *Allelic association and functional studies of promoter polymorphism in the leukotriene C4 synthase gene (LTC4S) in asthma*. Thorax 2003;58:417-24.
- ⁶⁰ Sampson AP, Cowburn AS, Sladek K, et al. *Profound overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from aspirin-intolerant asthmatic patients*. Int Arch Allergy Immunology 1997;113:355-7.
- ⁶¹ Dahlen B. *Treatment of aspirin-intolerant asthma with antileukotrienes*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(Suppl):S137-41.
- ⁶² Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, et al. *Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:9-14.
- ⁶³ Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. *Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:744-8.
- ⁶⁴ Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, et al. *Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma*. Eur Respir J 2004;24:122-8.
- ⁶⁵ Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. *Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory*

- subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001-8.
- 66 Wenzel SE, Busse WW, for the NHLBI Severe Asthma Research Program. *Severe asthma: Lessons from the Severe Asthma Research Program*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:14-21.
- 67 Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. *Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age of onset and eosinophilic inflammation*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101-8.
- 68 O'Byrne PM, Postma DS. *The many faces of airway inflammation – asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S41-66.
- 69 Bonnans C, Chanez P, Meziane H, Godard P, Bousquet J, Vachier I. *Glucocorticoid receptor-binding characteristics in severe asthma*. *Eur Respir J* 2003;21:985-8.
- 70 Barnes PJ. *Corticosteroid resistance in airway disease*. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:264-8.
- 71 Ito K, Chung KF, Adcock IM. *Update on glucocorticoid action and resistance*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-43.
- 72 ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. *“Refractory” eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:601-5.
- 73 Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, et al. *Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1532-9.
- 74 Louis R, Lau LC, Bron AO, et al. *The relationship between airways inflammation and asthma severity*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:9-16.
- 75 Kelly EAB, Busse WW, Jarjour NN. *Increased matrix metalloproteinase-9 in the airway after allergen challenge*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1157-61.
- 76 Cataldo DD, Bettiol J, Noel A, et al. *Matrix metalloproteinase-9, but not tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, increases in the sputum from allergic asthmatic patients after allergen challenge*. *Chest* 2002;122:1553-9.
- 77 Cundall M, Sun Y, Miranda C, et al. *Neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 is increased in severe asthma and poorly inhibited by glucocorticoids*. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1064-71.
- 78 Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. *Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids*. *Thorax* 2002;57:875-9.
- 79 Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. *Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma*. *Thorax* 2007;62:1043-9.
- 80 Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, et al. *Airway inflammation assessed by invasive and non invasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1033-9.
- 81 Simpson JL, Scott RJ, Boyle MJ, et al. *Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:559-65.
- 82 Rhen T, Cidlowski JA. *Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs*. *N Engl J Med* 2005;353:1711-23.
- 83 Cosio BG, Mann B, Ito K, et al. *Histone acetylase and deacetylase activity in alveolar macrophages and blood monocytes in asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:141-7.
- 84 Ito K, Yamamura S, Essilfie-Quaye S, et al. *Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-kappaB suppression*. *J Exp Med* 2006;203:7-13.
- 85 Schatz M, Mosen D, Apter AJ, et al. *Relationships among quality of life, severity, and control measures in asthma: an evaluation using factor analysis*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1049-55.

EZIOPATOGENESI DELL'ASMA DIFFICILE

Giampaolo Cavigioli, Roberto D'Anne*, Giuseppe Madonia**, Antonio Foresi

Presidio Ospedaliero di Sesto San Giovanni (MI), Servizio di Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria;

* Ambulatorio di Allergologia, Unità di Pneumologia, Ospedale Papardo, Messina; ** Ambulatorio Asma, Unità di Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale Civico, Palermo

Introduzione

I pazienti affetti da asma difficile, meglio definibile come asma grave, costituiscono circa il 5-10% della popolazione asmatica¹.

Nell'esaminare la patogenesi dell'asma grave, non si possono considerare tra i meccanismi patogenetici in quanto tali né l'errata diagnosi di asma bronchiale, né l'inadeguatezza della terapia farmacologica prescritta o la scarsa *compliance* verso una terapia adeguata, né l'esistenza di comorbidità di tipo psichiatrico^{2,3}. Il principale ostacolo che si incontra nell'identificare i meccanismi patogenetici dell'asma grave è concettuale⁴, poiché la classificazione dei pazienti asmatici in gruppi avviene in base a criteri, sia sintomatologici, e quindi fenotipici; sia causali, e quindi patogenetici. Il tutto è ancor più complicato dal fatto che l'adozione della classificazione fenotipica, per sua definizione eterogenea, è valida sia nel caso dell'ipotesi pleiotropica, vale a dire una causa latente comune che determina tutte le forme di asma, sia nel caso dell'ipotesi dell'eterogeneità eziologica, vale a dire esistenza di specifici fattori per specifiche forme di asma (Fig. 1)⁴. L'asma è quindi una malattia dalla patogenesi complessa la cui storia naturale è in ogni fase caratterizzata dalla interazione tra fattori genetici individuali e fattori

ambientali scatenanti⁵. Ciò premesso è tuttavia possibile identificare nella patogenesi dell'asma grave 3 categorie di fattori, elencati in Tabella I, che possono causare l'insorgenza ed il mantenersi dell'asma grave e precisamente: 1) Fattori genetici; 2) Fattori ambientali ed individuali di comorbidità; 3) Le patologie concomitanti; a questi si deve aggiungere, come tratto distintivo che contribuisce a differenziare la forma grave dalle forme di asma moderata e lieve, una quarta caratteristica rappresentata dagli aspetti peculiari dell'infiammazione cronica e del rimodellamento delle vie aeree.

I fattori genetici

Appare sempre più evidente che i fattori genetici hanno un ruolo importante nella patogenesi dell'asma grave, se è infatti noto da tempo l'esistenza della predisposizione genetica all'asma *tout court*^{6,7}, in tempi più recenti i dati epidemiologici suffragano l'ipotesi di un coinvolgimento del polimorfismo genetico nelle varie fasi dell'asma grave⁸. I principali determinanti genetici implicati nell'asma grave sono indicati nella Tabella II. Come evidenziabile dalla Tabella II il polimorfismo genetico è in grado di influenzare la malattia asmatica facendola progredire verso la forma grave agendo in modo particolare acceleran-

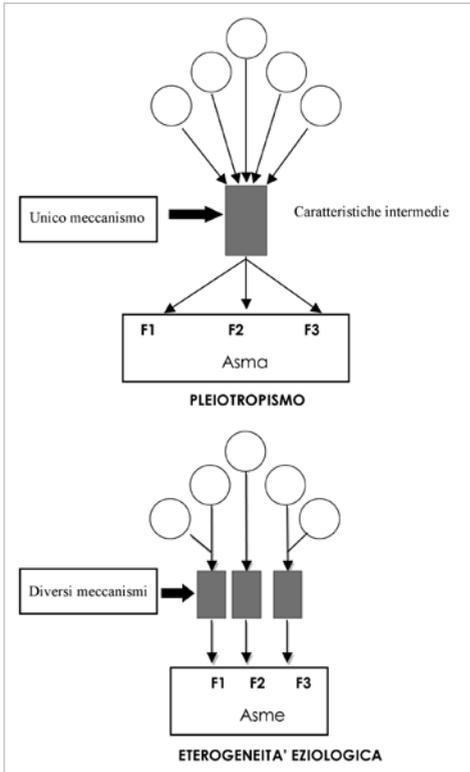


Figura 1. Fenotipi dell'asma nelle ipotesi di pleiotropismo e di eterogeneità eziologica.

do il declino della funzionalità respiratoria ed alterando la risposta alla terapia.

Il polimorfismo del gene codificante per il recettore β_2 adrenergico (ADR- β_2) nella sua variante Glu-27 β_2 AR si associa ad un aumento della reattività bronchiale ⁹, ed ad alcuni indicatori funzionali dell'asma grave quali un ridotto FEV₁ basale, indice di ostruzione persistente, e con un rischio aumentato di eventi acuti molto gravi (asma quasi fatale ed asma fatale) ¹⁰; anche la variante Gly-16 β_2 AR risulta associata oltre che all'asma notturna ¹¹, ed all'asma grave ¹², anche ad una ridotta risposta ai broncodilatatori inalatori ¹³.

Anche il polimorfismo del gene ADAM33, un disintegrina e metallo proteinasi, è stato associato oltre che ad un'accelerata diminuzione del FEV₁ nel tempo anche ad un aumentata reattività bronchiale ^{14,15}, ed al rimodellamento delle vie aeree ¹⁶.

Il polimorfismo per il Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) si associa ad un'aumentata risposta infiammatoria che favorisce la comparsa di asma grave ¹⁷.

Un ruolo importante sembra essere rivestito inoltre da alcune varianti nel polimorfismo dei geni antiossidanti della Glutazione-S-Transferasi T1 ed M1 i quali si associano ad un accelerato declino degli indici di fun-

Tabella I. Fattori implicati nella patogenesi dell'asma grave.

Fattori genetici	
Fattori ambientali	allergeni; sostanze chimiche occupazionali
Fattori individuali	obesità; infezioni delle vie aeree inferiori; fumo di sigaretta
Patologie concomitanti	rino-sinusiti; epatiti croniche; reflusso gastro-esofageo?

Tabella II. Geni il cui polimorfismo influenza la gravità dell'asma.

ADR, 2, TNF α	Progressione verso asma grave
ADAM33, ESR1, GSTM1 e GSTT1	Ostruzione fissa vie aeree e accelerato declino della funzione respiratoria
ADR, 2, CRHR1	Risposta alterata alla terapia

ADR, 2: Recettore β_2 adrenergico; TNF α : Tumor Necrosis Factor α ; ESR1: Recettore 1 per gli estrogeni; GSTM1: Glutazione-S-transferasi M1; GSTT1: Glutazione-S-transferasi T1; CRHR1: Recettore 1 per l'ormone rilasciante corticotropina

zionalità respiratoria sia nella popolazione generale¹⁸ che nei fumatori¹⁹. Le stesse varianti risultano associate alla completa maturazione della funzione polmonare nell'infanzia e modulano inoltre gli effetti del fumo passivo a livello fetale influenzando sulla suscettibilità all'asma infantile grave^{20,21}. Le varianti genetiche dell'interleuchina 4 (IL-4) e del recettore α dell'interleuchina 4 (IL-4R- α) risultano associate a bassi valori di FEV₁ ed ad un aumento delle riacutizzazioni asmatiche pericolose per la vita²², mentre associato unicamente a bassi valori di FEV₁ è il polimorfismo genetico del *Tissue Growth Factor*- β 1 (TGF- β 1)²³.

Recenti studi epidemiologici che hanno esaminato il polimorfismo del gene della acetilidrolasi del Fattore Aggregante le Piastrine (PAF) hanno fornito risultati contraddittori, nel primo studio si è riscontrata l'associazione tra variante genetica ed asma grave²⁴, ma non nel secondo²⁵.

Il polimorfismo genetico del recettore 1 degli estrogeni (ESR-1) risulta associato ad un accelerato declino del FEV₁²⁶, mentre la risposta alla terapia steroidea inalatoria risulta influenzata dalle varianti genetiche del recettore 1 dell'ormone rilasciante corticotropina (CRHR-1)²⁷.

I fattori ambientali ed individuali di comorbidità

a) Il ruolo dell'esposizione ambientale

La sensibilizzazione atopica non si associa solitamente all'asma grave con l'eccezione dell'esposizione ad alcuni determinati antigeni quali le muffe^{28,29}. Studi recenti hanno evidenziato come nei soggetti con asma grave sia presente nel 76% dei casi una sensibilizzazione verso le principali muffe: *Alternaria*, *Cladosporio*, ed *Aspergillo*, a differenza del 16-19% di positività riscontrabile nei pazienti affetti da asma moderata o lieve³⁰. Sempre più numerosi sono le osservazioni

che correlano temporalmente l'aumento della concentrazione di spore fungine nell'aria e l'insorgenza di attacchi asmatici acuti severi^{31,32}. A corollario si può ricordare come l'aumentata concentrazione nell'aria delle spore fungine, riscontrabile prima dei temporali, correli in modo significativo con l'insorgenza di asma acuta molto più di quanto non si verifichi per altri allergeni, quali i pollini di graminacee^{33,34}. Per quanto riguarda il meccanismo d'azione giova ricordare che, potendo i funghi colonizzare sia parti della superficie cutanea che le stesse vie aeree, oltre alla tipica azione come allergeni, non è escludibile l'intervento di altri meccanismi, riconducibili vuoi all'attività di costituenti della parete fungina quali i glucani, vuoi all'induzione di cross reattività e quindi fenomeni autoimmunitari, vuoi alla costituzione di composti organici volatili.

Le sostanze e gli agenti sensibilizzanti di natura professionale, oltre a provocare molto spesso l'asma grave persistente, molto volte né rappresentano la causa iniziale nei soggetti adulti²⁹. In relazione all'esposizione lavorativa possono evidenziarsi due differenti tipi di manifestazioni asmatiche: l'insorgenza di un'asma professionale vera e propria, oppure l'aggravarsi sul luogo di lavoro di un'asma già presente nel soggetto. È quasi superfluo precisare che solo la prima manifestazione è riconducibile all'esposizione a sensibilizzanti occupazionali ed è solitamente caratterizzata da un periodo di latenza, sia a livello espositivo sia a livello sintomatologico, che può variare da alcuni giorni ad alcuni anni³⁵.

Le sostanze occupazionali che possono causare asma professionale sono più di 250, tra queste le più importanti in termini di frequenza e gravità delle manifestazioni indotte sono gli isocianati³⁶. Sono sempre più numerosi gli studi che evidenziano come l'asma occupazionale caratterizzata da latenza si accompagni sia alla persistenza di un'elevata iperreattività bronchiale, anche ad anni di distanza della cessata esposizione, sia

al cronicizzarsi dei sintomi tipici dell'asma grave^{37 38}. Appare quindi plausibile pensare che il processo infiammatorio nelle vie aeree, una volta iniziato sia in grado di auto mantenersi³⁹. In uno studio è stato riportato che alleli della classe II del sistema HLA sarebbero implicati nell'asma indotta da isocianati⁴⁰, tuttavia il dato non è mai stato confermato; sembrerebbe quindi che, nell'asma occupazionale, il grado di esposizione agli agenti sensibilizzanti sia più importante della variabilità genetica.

b) L'obesità

L'obesità nelle popolazioni occidentali presenta un tasso di prevalenza in crescita costante, di pari passo sono aumentati gli studi da cui risulta una correlazione tra obesità ed asma grave⁴¹, a cui si aggiunge l'osservazione che la diminuzione del peso corporeo rende l'asma più facilmente controllabile⁴². La correlazione tra obesità ed asma grave è più evidente nel sesso femminile e sembra accompagnarsi ad influenze ormonali^{41 43}. Giova sottolineare che, nei soggetti con asma grave, l'obesità è inversamente correlata sia alla concentrazione di eosinofili nell'espettorato sia alla quantità di NO esalata; mentre risulta associata sia alla presenza di fattori di comorbidità, quali il reflusso gastro-esofageo (RGE) e la sleep apnea, che alla presenza di volumi polmonari ridotti, ad indicare che altri fattori, oltre la sola infiammazione nelle vie aeree, possono giustificare la relazione tra obesità ed asma grave⁴⁴.

c) Le infezioni delle vie aeree

Il ruolo delle infezioni virali e di alcune forme di infezione batterica nel causare l'asma grave è ancora poco chiaro ed oggetto di discussione. Sebbene studi prospettici recenti abbiano evidenziato un ruolo delle infezioni virali come fattore di rischio per l'insorgenza dell'asma, l'influenza sul grado di gravità della malattia è ancora sconosciuto⁴⁵. È infatti ben noto come agenti virali, special-

mente i comuni rinovirus, siano la causa più frequente di riacutizzazioni asmatiche gravi⁴⁶. Infatti, le riacutizzazioni causate dai virus sono solitamente più gravi e di durata superiore, caratterizzate da infiammazione neutrofila e refrattarie alla terapia preventiva steroidea, se paragonate ad altre forme di riacutizzazione^{47 48}. Perché le forme virali rivestano un ruolo così importante nell'indurre riacutizzazioni severe non è chiaro. Tuttavia i risultati di un recente studio in vitro hanno fornito una spiegazione plausibile, sembra infatti che l'epitelio bronchiale degli asmatici non riesca a generare l'interferone, come invece ci si aspetterebbe, in risposta all'infezione con i rinovirus⁴⁹. Questo spiegherebbe perché i virus continuano a replicarsi ed a svolgere la loro azione citotossica e perché le forme virali siano poco sensibili alla terapia steroidea.

La persistenza di infezione cronica da *Mycoplasma Pneumoniae* e soprattutto da *Chlamidia Pneumoniae* è implicata nella patogenesi dell'asma grave⁵⁰.

Nel caso dell'Endotossina, la frazione lipopolisaccaridica della membrana più esterna dei batteri Gram negativi, gli effetti finali sono diversi a seconda dell'età in cui avviene l'esposizione e della carica cui ci si espone, infatti, all'azione protettiva nei confronti dell'asma che si determinerebbe in seguito all'esposizione nella prima infanzia, si contrappone l'azione favorente l'asma grave che si verifica in seguito all'esposizione nell'età adulta⁵¹.

d) Il fumo di sigaretta

Il fumo di sigaretta influenza negativamente l'asma determinando: sintomi peggiori, un declino accelerato della funzionalità respiratoria ed un'alterata risposta alla terapia steroidea, sia inalatoria che sistemica⁵², alterata risposta che non sembra confinata alle vie aeree⁵³. I meccanismi che, negli asmatici fumatori, sarebbero alla base della resistenza agli steroidi sono numerosi, tra questi ricordiamo: lo squilibrio tra recettori α (effi-

cienti) e β (poco efficienti) dei glucorticoidi con prevalenza dei secondi ⁵⁴; l'aumentata produzione di citochine infiammatorie quali IL-4, IL-8 e TNF α cui concomita riduzione delle citochine ad azione antinfiammatoria quali l'IL-10 ⁵⁵; ridotta attività della istone-deacetilasi (HDAC) ⁵⁶ in modo non dissimile da quanto si verifica nella BPCO.

Le patologie concomitanti

L'importanza che riveste la presenza di malattie infiammatorie croniche in altre parti dell'organismo nel determinare l'insorgenza di asma grave è ormai accertata ed associata, e per molti aspetti comprensibile, come nel caso delle riniti e delle rino-sinusiti. Dal vecchio concetto della sindrome rino-bronchiale si è passati al giorno d'oggi ad una visione più integrata di quel continuum anatomico-funzionale che va dalle vie aeree superiori all'albero bronchiale. È infatti noto da tempo che le affezioni rinitiche e rino-sinusitiche possono innescare manifestazioni asmatiche come sembra avvenire in quelle patologie rino-sinusal non accompagnate da poliposi e senza segni di flogosi eosinofila; mentre nelle riniti e rino-sinusiti caratterizzate da presenza di poliposi e di infiltrato flogistico eosinofilo appare probabile sia la condivisione di meccanismi patogenetici con l'asma, sia, tenuto conto della diversità delle strutture, la somiglianza delle alterazioni morfo-strutturali ^{57 58}. Oltre ad innescare le manifestazioni asmatiche tout court; la patologia rino sinusitica, sia allergica che non allergica, appare direttamente coinvolta nel determinare l'asma grave e frequenti riacutizzazioni asmatiche ⁵⁹.

È sicuramente più sorprendente che l'epatite C cronica, nella popolazione asmatica, si associ ad una caduta accelerata del FEV₁ ⁶⁰ e nell'asma grave ad una diminuita risposta terapeutica sia ai broncodilatatori che agli steroidi ^{60 61}.

Il ruolo rivestito dal RGE nella patogenesi dell'asma grave è controverso. Secondo i dati di ten Brinke e coll. in una popolazione di soggetti affetti da asma grave il RGE risultava essere il secondo fattore di rischio favorente l'insorgenza di riacutizzazioni asmatiche ⁶². Tuttavia, per quanto il RGE risulti una patologia di comune riscontro nelle forme di asma grave, il trattamento del reflusso determina uno scarso miglioramento clinico del quadro asmatico di questi pazienti, sembra perciò che l'importanza patogenetica del RGE sia variabile se non persino trascurabile ^{63 64}. Secondo alcune osservazioni sarebbe la malattia asmatica a poter peggiorare il RGE ⁶⁵.

Le caratteristiche dell'infiammazione cronica e del rimodellamento delle vie aeree

Alcune caratteristiche peculiari dell'infiammazione cronica delle vie aeree ⁶⁶ e del conseguente rimodellamento ⁶⁷ si sono rilevati sempre più importanti nel caratterizzare l'asma grave.

Nell'asma grave il processo infiammatorio interessa anche le parti più distali del polmone (Fig. 2) come evidenziato dall'aumento, nell'aria espirata degli asmatici severi, della frazione di NO di origine alveolare, è inoltre ben noto, che tali distretti periferici risultano difficilmente raggiungibili dagli steroidi inalatori ⁶⁸. Inoltre l'infiammazione cronica che si riscontra nell'asma grave, oltre che per una maggior estensione del processo infiammatorio nelle vie aeree, si caratterizza anche per la presenza di alcuni mediatori flogistici e di alcune cellule infiammatorie in concentrazione aumentata rispetto alle forme più lievi di asma.

L'aumento dei Linfociti CD8 che infiltrano la parete bronchiale degli asmatici severi si associa ad un accelerato declino del FEV₁ ⁶⁹. Inoltre alcune citochine risultano presenti

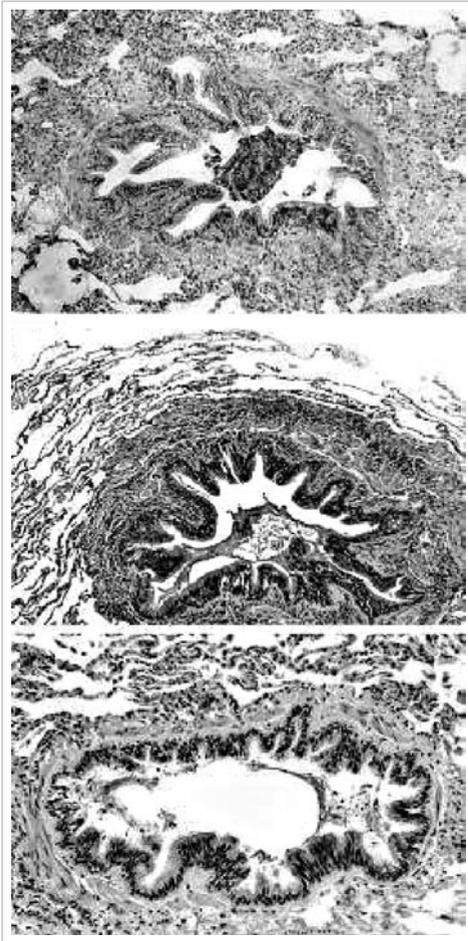


Figura 2. *Morfologia delle piccole vie aeree nelle condizioni di: A: asma grave cronica; B: Asma fatale acuta; C: Normalità. (da ERS Research Seminar: Severe Asthma- Athens - <http://ERS.Educational.org/Pages/defaults.aspx?id=570>, mod.).*

in concentrazione più elevata, mentre altre risultano essere relativamente diminuite. Infatti studi recenti evidenziano un aumento della IL-8 e dell'Interferone Gamma (IFN- γ), cui si contrappone una riduzione della IL-4. L'aumento della IL-8, che si accumula soprattutto nel compartimento sub-epiteliale della parete delle vie aeree, sarebbe il fattore responsabile dell'aumento dei neutrofili nell'asma grave rispetto alle forme di asma

meno gravi ⁷⁰, mentre non deve stupire che vi sia una correlazione inversa tra espressione dell'IL-8 a livello epiteliale e concentrazione degli eosinofili nell'espettorato. Oltre ad influenzare il reclutamento dei neutrofili l'IL-8 agisce anche sul rimodellamento delle vie aeree favorendo la migrazione delle cellule muscolari lisce all'interno della parete bronchiale ⁷¹. I fattori che innescano un aumento della IL-8 non sono completamente chiari; sebbene sia noto che l'esposizione all'Endotossina ed alle infezioni virali ^{72 73}, nonché il fumo di sigaretta possano determinare un aumento dell'IL-8.

L'aumento dell'IFN- γ nell'espettorato dei soggetti asmatici è un indice di asma grave ⁹⁸, ed è degno di nota sottolineare che la principale sorgente di questa citochina nell'espettorato è costituita dai Linfociti CD8⁺ ⁷⁴ che come già visto sono aumentati nell'asma grave. I livelli serici di IFN- γ correlano con un accelerato declino del FEV₁ nei pazienti asmatici ⁷⁵.

Benayoun et al. ⁶⁷ hanno dimostrato che, nei soggetti adulti, l'asma grave a differenza delle forme lievi-moderate, si caratterizza per un aumento delle ghiandole mucose e della muscolatura liscia, per un più alto numero di fibroblasti ed un aumento della deposizione di fibre collagene.

Etina et al. ^{76 77} hanno evidenziato che nell'asma fatale la muscolatura liscia aumenta sia nelle vie aeree centrali che nelle periferiche, nelle vie aeree centrali per un processo di ipertrofia ed iperplasia, nelle vie aeree periferiche unicamente per ipertrofia. Tuttavia, un aumento della muscolatura liscia non è di per sé indice di maggior contrattilità ⁷⁸, infatti la muscolatura liscia degli asmatici non sembra contenere una quantità maggiore di proteine contrattili ⁷⁹. Anzi l'aumento della Matrice Extra Cellulare (ECM), la sostanza amorfa costituita da una parte fluida e da una combinazione di proteoglicani (PG) e glicosaminoglicani, all'interno del muscolo liscio, da un lato rappresenterebbe una delle

cause che determina l'aumento dimensionale della muscolatura liscia bronchiale, ma dall'altro potrebbe, in via teorica, alterarne la *compliance*⁸⁰ e ridurre il rendimento delle fibre muscolari⁸¹. Araujo et al. hanno riscontrato che, nei casi di asma fatale, l'elastina era presente in concentrazioni più elevate nella lamina muscolare liscia⁸², rispetto alle asme più lievi. Pini et al.⁸³, valutando la distribuzione dei PG nelle vie aeree di soggetti con asma moderata e soggetti con asma grave, hanno evidenziato che mentre il contenuto di proteoglicani nella membrana sub-epiteliale era pressoché identico nelle due popolazioni, la concentrazione di PG presenti nella lamina muscolare dei soggetti con asma moderata era nettamente superiore rispetto a quanto si evidenziava nei soggetti con asma grave. Tale dato è per certi versi sorprendente come ad indicare che il rimodellamento possa svolgere un ruolo protettivo per l'individuo⁸⁴. Infatti l'aumento della ECM potrebbe determinare un aumento dell'impedenza del muscolo e quindi una diminuzione della contrattilità a parità di stimolazione.

Tale ipotesi sembra peraltro confermata da De Medeiros et al.⁸⁵ che per mezzo di microfotografie delle vie aeree di soggetti deceduti per asma fatale hanno documentato l'assenza di PG nella lamina muscolare liscia. Nelle forme di asma grave la deposizione delle proteine della ECM si avrebbe soprattutto nella membrana reticolare basale che si presenta ispessita^{86 87}.

Alcuni aspetti peculiari del rimodellamento delle vie aeree sembrano avere un ruolo importante nel determinare la gravità dell'asma, tuttavia non si può non evidenziare che i dati sono talora contraddittori, alcuni aspetti del rimodellamento si accompagnano ad un'umentata ostruzione delle vie aeree, altri aspetti, viceversa, sembrano rivestire un ruolo protettivo contro l'ostruzione.

Appare quindi sempre più verosimile che ancora una volta sia la variabilità genetica

individuale a determinare la gravità dell'asma specificatamente attraverso gli effetti sul rimodellamento delle vie aeree^{88 89} e/o sulla funzionalità della muscolatura liscia⁹⁰.

Bibliografia

- 1 Barnes PJ, Woolcock AJ. *Difficult asthma*. Eur Respir J 1998;12:1209-18.
- 2 Wenzel SE, Fahy JV, Irvin CG, et al. *Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma: current understanding, recommendations and unanswered questions*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2341-51.
- 3 Miles JF, Garden GM, Tunnicliffe WS, et al. *Psychological morbidity and coping skills in patients with brittle and non-brittle asthma: a case-control study*. Clin Exp Allergy 1997;27:1151-9.
- 4 Kaufmann F, Dizier MH, Pin I, et al. *Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy*. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:s13-s129.
- 5 Martinez FD. *Genes, environments, development and asthma: a reappraisal*. Eur Respir J 2007;29:179-84.
- 6 Cookson W. *The alliance of genes and environment in asthma and allergy*. Nature 1999;402:B5-B11.
- 7 Los H, Koppelman GH, Postma DS. *The importance of genetic influences in asthma*. Eur Respir J 1999;14:1210-27.
- 8 Teerlink CC, Hegewald MJ, Cannon-Albright LA. *A genealogic assessment of heritable predisposition to asthma mortality*. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:865-70.
- 9 Hall IP, Wheatley A, Wilding P, et al. *Association of Glu 27 beta 2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects*. Lancet 1995;345:1213-4.
- 10 Contopoulos-Ioannidis DG, Manoli EN, Ioannidis JP. *Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:963-72.
- 11 Turki J, Pak J, Green SA, et al. *Genetic polymorphisms of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and non nocturnal asthma. Evidence that Gly16 correlates*

- with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest* 1995;95:1635-41.
- 12 Holloway JW, Dunbar PR, Riley GA, et al. Association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1097-103.
- 13 Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC. Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:519-26.
- 14 Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A, et al. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:757-60.
- 15 Lee JY, Park SW, Chang HK, et al. A disintegrin and metalloproteinase 33 protein in patients with asthma: relevance to airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:729-35.
- 16 Foley SC, Mogas AK, Olivenstein R, et al. Increased expression of ADAM33 and ADAM8 with disease progression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:863-71.
- 17 Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of Tumor necrosis Factor α in refractory asthma. *N Eng J Med* 2006;354:697-708.
- 18 Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A, et al. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:757-60.
- 19 He JQ, Connett JE, Anthonisen NR, et al. Glutathione S-transferase variants and their interaction with smoking on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 388-94.
- 20 Gilliland FD, Gauderman WJ, Vora H, et al. Effects of glutathione-S-transferase M1, T1, and P1 on childhood lung function growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:710-6.
- 21 Gilliland FD, Li YF, Dubeau L, et al. Effects of glutathione S-transferase M1, maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:457-63.
- 22 Sandford AJ, Chagani T, Zhu S, et al. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FC_RIB genes and asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:135-40.
- 23 Pulleyn LJ, Newton R, Adcock IM, et al. TGF β 1 allele association with asthma severity. *Hum Genet* 2001;109:623-7.
- 24 Stafforini DM, Numao T, Tsodikov A, et al. Deficiency of platelet-activating factor acetylhydrolase is a severity factor for asthma. *J Clin Invest* 1999;103:989-97.
- 25 Satoh N, Asano K, Naoki K, et al. Plasma platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency in Japanese patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:974-9.
- 26 Dijkstra A, Howard TD, Vonk JM, et al. Estrogen receptor 1 polymorphisms are associated with airway hyperresponsiveness and lung function decline, particularly in female subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:604-11.
- 27 Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet* 2004;13:1353-9.
- 28 Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000;55:501-4.
- 29 Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. Severe asthma in adults: What are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1337-48.
- 30 O'Driscoll RB, Hopkinson L, Denning DW. Mold sensitization allergy is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med* 2005;5:4.
- 31 TargonskyPV, Persky VW, Ramekrishnan V. Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:955-61.
- 32 Salvalaggio J, Seabury J, Schoenhardt E. New Orleans Asthma V. Relationship between Charity Hospital admission rates, semiquantitative pollen and fungal spore counts and total particulate aerometric sampling data. *J Allergy Clin Immunol* 1971;48:96-114.
- 33 Newson R, Strachan D; Corden J. Fungal and other spore counts as predictors of admissions for asthma in the Trent region. *Occup Environ Med* 2000;57:786-92.
- 34 Dales RE, Cakmak S, Judek S et al. The role of fungal spores in thunderstorm asthma. *Chest* 2003;123:745-50.

- 35 Chan-Yeung M, Malo JL. *Occupational asthma*. N Eng J Med 1995;333:107-12.
- 36 Chan-Yeung M, Malo J-L. *Epidemiology of occupational asthma*. In: Busse WW, Holgate ST, eds. *Asthma and rhinitis*. Boston: Blackwell Scientific Publications 1995, pp. 44-57.
- 37 Rachiotis G, Savani R, Brant A, et al. *Outcome of occupational asthma after cessation of exposure: a systematic review*. Thorax 2007;62:147-52.
- 38 Piirila PL, Meuronen A, Majuri ML, et al. *Inflammation and functional outcome in diisocyanate-induced asthma after cessation of exposure*. Allergy 2008;63:583-91.
- 39 Saetta M, Maestrelli P, Di Stefano A, et al. *Effect of cessation of exposure to toluene diisocyanate (TDI) on bronchial mucosa of subjects with TDI induced asthma*. Am Rev Respir Dis 1992;145:169-74.
- 40 Bignon JS, Aron Y, Ju LJ, et al. *HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:71-5.
- 41 Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, et al. *Are overweight asthmatics more difficult to control?* Allergy 2006;61:79-84.
- 42 Ford ES. *The epidemiology of obesity and asthma*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:897-909.
- 43 Varraso R, Siroux V, Maccario J, et al. *Asthma Severity Is Associated with Body Mass Index and Early Menarche in Women*. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:334-9.
- 44 van Veen IH, ten Brinke A, Sterk PJ, et al. *Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma*. Allergy 2008;63:570-4.
- 45 Everard ML. *The relationship between respiratory syncytial virus infections and the development of wheezing and asthma in children*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:56-61.
- 46 Murray CS, Simpson A, Custovic A. *Allergens, viruses, and asthma exacerbations*. Proc Am Thorac Soc 2004;1:99-104.
- 47 Grissell TV, Powell H, Shafren DR, et al. *Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:433-9.
- 48 Wark PA, Johnston SL, Moric I, et al. *Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma*. Eur Respir J 2002;19:68-75.
- 49 Chen Y, Hamati E, Lee PK, Lee WM, et al. *Rhinovirus induces airway epithelial gene expression through doublestranded RNA and IFN-dependent pathways*. Am J Respir Cell Mol Biol 2006;34:192-203.
- 50 Kraft M, Cassell G, Pak J, et al. *Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin*. Chest 2002;121:1782-8.
- 51 Reed CE, Milton DK. *Endotoxin-stimulated innate immunity: a contributing factor for asthma*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:157-66.
- 52 Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. *Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1308-11.
- 53 Livingston E, Chaudhuri R, McMahon AD, et al. *Systemic sensitivity to corticosteroids in smokers with asthma*. Eur Respir J 2007;29:64-70.
- 54 Webster J, Oakley R, Jewell C, et al. *Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative b isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance*. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:6865-70.
- 55 Hawrylowicz C, Richards D, Loke T-K, et al. *A defect in corticosteroid induced IL-10 production in T lymphocytes from corticosteroid-resistant patients*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:369-70.
- 56 Ito K, Lim S, Caramori G, et al. *Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages*. FASEB J 2001;15:1110-2.
- 57 Smart BA. *Is rhinosinusitis a cause of asthma?* Clin Rev Allergy Immunol 2006;30:153-64.
- 58 Cruz AA, Popov T, Panwankar R, et al. *Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA2LEN*. Allergy 2007;62:1-41.
- 59 Ponte EV, Franco R, Nadcimento HF, et al. *Lack of control of severe asthma is associated with coexistence of moderate - to - severe rhinitis*. Allergy 2008;63:564-9.
- 60 Kanazawa H, Yoshikawa J. *Accelerated decline in lung function and impaired reversibil-*

- ity with salbutamol in asthmatic patients with chronic hepatitis C virus infection: a 6-years follow-up study. *Am J Med* 2004;116:749-52.
- 61 Kanazawa H, Mamoto T, Hirata K, et al. Interferon therapy induces the improvement of lung function by inhaled corticosteroid therapy in asthmatic patients with chronic hepatitis c virus infection. *Chest* 2003;123:600-3.
- 62 Ten Brinke A, Sterk POJ, Masclee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbation in difficult to treat asthma. *Eur Respir J* 2005;26:812-8.
- 63 Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastroesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001496.
- 64 LeggettJJ, Johnston BT, Mills M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest* 2005;127:1227-31.
- 65 Al Asoom, AL Rubaish, Al-Quoraim AA, et al. The association of gastroesophageal reflux with bronchial asthma. Can asthma also trigger reflux? *Hepatogastroenterology* 2006;53:64-72.
- 66 Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma: persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:737-43.
- 67 Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1360-8.
- 68 Berry M, Hargadon B, Morgan A, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005;25:986-91.
- 69 van Rensen ELJ, Sont JK, Evertse CE, et al. Bronchial CD8 cell infiltrate and lung function decline in asthma. *Am J Respir Clin Care Med* 2005;172:837-41.
- 70 Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, et al. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1532-9.
- 71 Govindaraju V, Michoud MC, Al Chalabi M, et al. Interleukin-8: novel roles in human airway smooth muscle cell contraction and migration. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;291:C957-C965.
- 72 Michel O, Kips J, Duchateau J, et al. Severity of asthma is related to endotoxin in house dust. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1641-6.
- 73 Corne JM, Holgate ST. Mechanisms of virus induced exacerbations of asthma. *Thorax* 1997;52:380-9.
- 74 Cho SH, Stanciu LA, Holgate ST, et al. Increased interleukin-4, interleukin-5, and interferon-gamma in airway CD4 and CD8 T cells in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:224-30.
- 75 Litonjua AA, Sparrow D, Guevarra L, et al. Serum interferon-gamma is associated with longitudinal decline in lung function among asthmatic patients: the Normative Aging Study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:422-8.
- 76 Ebina M, Takahashi T, Chiba T, et al. Cellular hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscles underlying bronchial asthma. A 3-D morphometric study. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:720-6.
- 77 Ebina M, Yaegashi H, Takahashi T, et al. Distribution of smooth muscles along the bronchial tree. A morphometric study of ordinary autopsy lungs. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1322-6.
- 78 Zhou L, Li J, Goldsmith AM, et al. Human bronchial smooth muscle cell lines show a hypertrophic phenotype typical of severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:703-11.
- 79 Woodruff PG, Dolganov GM, Ferrando RE, et al. Hypertrophy of smooth muscle in mild to moderate asthma without changes in cell size or gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1001-6.
- 80 Seow CY, Schellenberg RR, Pare PD. Structural and functional changes in the airway smooth muscle of asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(Suppl.5):S179-S186.
- 81 Lambert RK, Codd SL, Alley MR, et al. Physical determinants of bronchial mucosal folding. *J Appl Physiol* 1994;77:1206-16.
- 82 Araujo BB, Silva LFF, Saldiva PHN, et al. Elastic fiber content in airway smooth muscle in fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 2005;2:A516.
- 83 Pini L, Hamid Q, Shannon J, et al. Differences in proteoglycan deposition in the airways of moderate and severe asthmatics. *Eur Respir J* 2007;37:188-96.

- ⁸⁴ Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, et al. *Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity.* Am Rev Respir Dis 1989;140:1745-53.
- ⁸⁵ de Medeiros Matsushita M, da Silva LF, dos Santos MA, et al. *Airway proteoglycans are differentially altered in fatal asthma.* J Pathol 2005;207:102-10.
- ⁸⁶ James AL, Maxwell PS, Pearce-Pinto G, et al. *The relationship of reticular basement membrane thickness to airway wall remodeling in asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1590-5.
- ⁸⁷ Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. *Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation.* J Allergy Clin Immunol 2004;113:101-18.
- ⁸⁸ Pulleyn LJ, Newton R, Adcock IM, et al. *TGFbeta1 allele association with asthma severity.* Hum Genet 2001;109:623-7.
- ⁸⁹ Szalai C, Kozma GT, Nagy A, et al. *Polymorphism in the gene regulatory region of MCP-1 is associated with asthma susceptibility and severity.* J Allergy Clin Immunol 2001;108:375-81.
- ⁹⁰ Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al. *Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotypestratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial.* Lancet 2004;364:1505-12.

L'ASMA DIFFICILE: LA STORIA NATURALE

Pietro Zanon, Sabrina Rocca

Struttura Complessa di Broncopneumologia, Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio (VA)

Introduzione

L'interesse di conoscere la storia naturale dell'asma come di tutte le altre malattie consiste nella convinzione che questa informazione ci consenta di impostare una terapia più o meno aggressiva e di fornire al paziente informazioni prognostiche attendibili.

Il problema è che conosciamo pochissimo di questo aspetto^{1,2}. I motivi di questa scarsa conoscenza sono molteplici. Gli studi trasversali che valutano la storia clinica di gruppi di diverse età in un determinato momento sono inficiati dalla diversa incidenza negli anni dell'asma e quindi dalla diversa storia clinica di pazienti che si sono ammalati in diverse età. Gli studi longitudinali che seguono nel tempo una determinata popolazione sono inficiati dalla diversa definizione dell'asma nel corso degli anni, dai diversi strumenti diagnostici disponibili, dalla diversa disponibilità di terapie che possono influenzare la storia clinica della malattia. L'ambiente in cui vivono i pazienti cambia notevolmente negli anni cambiando l'esposizione ad allergeni, irritanti, germi e virus. Un ultimo e forse più importante problema è costituito dal fatto che noi consideriamo l'asma una malattia come se ci fosse un'unica eziologia, patogenesi, manifestazione clinica, risposta alla terapia etc. Dobbiamo invece considerare l'asma come una sindrome

me con eziologie, patogenesi ed evoluzione completamente diverse³.

Trattare la storia naturale dell'asma significa anzitutto identificare età di insorgenza ed in seguito definirne l'evoluzione. In realtà la sindrome origina ancor prima della nascita, si può presentare a qualsiasi età, raramente si risolve, se non talvolta l'asma infantile o quella professionale, e la gravità è spesso non prevedibile. L'etnia è in grado di influenzare in modo rilevante la suscettibilità ad ammalare di asma⁴: è noto infatti che in alcune popolazioni l'incidenza di questa sindrome è più elevata che in altre. Sorprendentemente, però, l'incidenza non è determinata solo dalla predisposizione genetica ma anche dall'ambiente. La probabilità di ammalare varia infatti in una stessa popolazione a seconda del luogo di nascita: ad esempio, i messicani nati negli Stati Uniti hanno il doppio di probabilità di ammalare rispetto a quelli nati in Messico.

Asma e genetica

Studi su gemelli hanno riportato un'ereditabilità che varia dal 36 al 79%⁴. Non rientra negli obiettivi di questo contributo analizzare nel dettaglio gli aspetti della genetica dell'asma, si rimanda alla lettura specifica l'approfondimento⁵⁻⁸; sembra però utile, al

fine di comprendere i meccanismi che guidano la storia naturale, sottolineare alcuni aspetti. Numerosi cromosomi e numerosissimi geni sono riportati influenzare la patologia asmatica. Questi riguardano vari aspetti quali l'iperresponsività bronchiale, il grado di ostruzione inteso come rapporto FEV_1/FVC , la conta degli eosinofili, le sottoclassi linfocitarie, i livelli di IgE totali ma anche specifiche e quindi la possibilità di sensibilizzarsi a singoli allergeni etc. Un aspetto particolarmente rilevante per valutare l'evoluzione e la gravità dell'asma è la determinazione genetica alla risposta ai singoli farmaci antiasmatici anche se i dati attualmente disponibili sono in gran parte contraddittori⁸. In ogni caso la genetica determina la probabilità di sviluppare la malattia ma è l'interazione ambiente-genetica che determina il fenotipo⁹. Sicuramente in un futuro non molto lontano si sarà in grado di identificare i soggetti predisposti e la suscettibilità alla terapia del singolo individuo, per il momento esiste solo un dato statistico.

Asma nel periodo prenatale

È dimostrato che l'esposizione al fumo sia attivo sia passivo o ad elevati livelli di NO in gravidanza determina una maggiore probabilità di sviluppare asma e questo in misura maggiore nei figli delle asmatiche rispetto ai figli di non asmatiche. I dati riguardanti la stimolazione microbica in gravidanza sono più controversi¹⁰. La gravidanza del resto altera le difese organiche: una dimostrazione è che l'esposizione ad ossido di titanio e diesel esausto provoca infiammazione nelle topoline gravide ma non nei controlli. Questo determina una maggiore suscettibilità all'asma neonatale¹¹. Il parto prematuro è un fattore di rischio per asma nell'adulto ma anche il parto cesareo. Il meccanismo con cui il parto cesareo determina un aumento del rischio non è chiaro, si è ipotizzato che il contatto

con la flora batterica della madre possa condizionare il bilanciamento dei linfociti helper 1 o 2.

Asma nell'infanzia

La diagnosi di asma si basa sul riscontro di una patologia ostruttiva cronica delle vie aeree, reversibile spontaneamente o a seguito della terapia, associate ad infiammazione delle vie aeree e non attribuibile ad altra causa. Ora sembra veramente difficile applicare questa definizione a soggetti della prima infanzia almeno fino all'età scolare. Le numerose infezioni virali i cui sintomi sono sovrapponibili spesso all'asma, l'impossibilità di misurare l'ostruzione bronchiale, la mancanza di tempo necessario per verificare la cronicità della malattia rende improbabile una diagnosi certa di asma nell'infanzia. Younginger in uno studio su una popolazione di Rochester (Minnesota) trova che all'età di un anno il 5% ha manifestato almeno un episodio di respiro sibilante ma solo il 3% ha una diagnosi di asma almeno probabile, ma scende rapidamente a 0,9% alla età di 4 anni e diventa lo 0,1% all'età di 15 anni. Significa che solo l'osservazione dopo i 6 anni permette di identificare i bambini con asma rispetto a quanti hanno sibili di altra natura. Questo aspetto è rilevante nella valutazione degli studi epidemiologici che esplorano la storia naturale dell'asma dall'infanzia all'età adulta.

Fiocchi et al.¹² affrontano questo problema argomentando nel modo seguente: a) infiammazione: l'analisi dell'NO espirato, considerato marker di infiammazione è più elevato in infanti figli di madri asmatiche e fumatrici ed è predittivo per lo sviluppo di asma; b) cellule infiammatorie: nel lavaggio broncoalveolare di bambini con almeno 2 episodi di respiro sibilante sono maggiori i livelli di eicosanoidi (leucotrieni, prostaglandine, acido 15-idrossieicosatetraenoico) e triptasi, quali indici di attivazione di cellu-

le infiammatorie rispetto ai controlli. Inoltre bambini atopici hanno un maggior numero di eosinofili e mastociti rispetto a bambini che hanno sibili associati ad infezioni virali dove prevalgono i neutrofilii; c) cronicità: è esperienza di ogni pediatra il riscontro di sintomi recidivanti quali sibili, tosse, “respiro corto” mentre nei bambini più grandi è stata dimostrata l'ostruzione variabile delle vie aeree.

Epidemiologia dell'asma dall'infanzia

Lo studio più completo sulla storia naturale dell'asma è lo studio eseguito a Melbourne in Australia^{13 14}: tra i nati nel 1957 è stato randomizzato un campione alla età di 7 anni cui si è aggiunto un ulteriore campione di coetanei alla età di 10 anni affetti da respiro sibilante grave. Questi soggetti sono stati seguiti fino all'età di 42 anni per un totale di 479 partecipanti. Sono stati suddivisi in: 1) 105 che non hanno mai sofferto di respiro sibilante; 2) 104 con bronchite asmatica (5 o più episodi di bronchite infettiva con respiro sibilante); 3) 113 asmatici (respiro sibilante non associato ad infezioni); 4) 83 asmatici gravi con sintomi insorti prima dei 3 anni e persistenti a 10, torace a botte, FEV₁/FVC < 50% (Tab. I).

A 42 anni l'85% del gruppo di controllo, il 60% degli asmatici episodici e il 21% degli asmatici persistenti o gravi erano liberi da sibili respiratori da almeno un anno

Il 33% degli asmatici episodici e il 89% degli asmatici gravi continuavano ad avere asma. La funzione respiratoria valutata con l'FEV₁ era rispettivamente del 104%, 105%, 95% e 85% nei 4 gruppi.

Fattori di rischio per lo sviluppo dell'asma erano, a parte l'entità dei sintomi, l'alterazione della funzionalità respiratoria, l'eczema e l'atopia.

Quindi dopo i 7 anni è possibile avere un'indicazione sulla probabilità di evoluzione dell'asma nell'età adulta: più sono gravi e persistenti i sintomi all'età di 7 anni e maggiore è la probabilità di sviluppare asma anche se una buona percentuale di asmatici persistenti a 10 anni non svilupperà asma.

Informazioni analoghe vengono dallo studio di Tucson (Arizona)¹⁰: 1.246 bambini sono stati arruolati alla nascita. Sono stati distinti in 4 gruppi in base alla presenza di sibili fino ai tre anni, e fino ai sei anni e poi seguiti nel tempo all'età di 8, 11, 13, 16 anni con questionario, spirometria, test cutanei, IgE totali.

Il gruppo con sibili transitori precoci avevano in partenza una funzionalità respiratoria più bassa e l'hanno mantenuta più bassa fino ai 16 anni ma non hanno avuto più si-

Tabella I. Sintomi rilevati all'età di 42 anni in gruppi di soggetti di controllo e con asma di diversa gravità, arruolati all'età di 7 e 10 anni, nello studio di Melbourne (da Robertson, 2002¹⁴, mod.).

Classificazione iniziale	Sintomi alla età di 42 anni (N. partecipanti e %)			
	Non asma recente	Asma infrequente	Asma frequente	Asma persistente
Controlli	73 (85%)	5 (6%)	4 (5%)	4 (5%)
Asma episodico	90 (60%)	25 (17%)	25 (28%)	9 (6%)
Asma persistente	28 (29%)	19 (19%)	27 (28%)	24 (24%)
Asma grave persistente	8 (11%)	9 (13%)	20 (29%)	33 (47%)
Totale	199	58	76	70

bili rispetto al gruppo di controllo. I soggetti appartenenti ai due gruppi con sibili insorti tardi o persistenti hanno mantenuto una sintomatologia persistente, peggiorata fino agli 11 anni poi migliorata. I soggetti con sibili persistenti avevano una funzionalità respiratoria più bassa e l'hanno mantenuta più bassa fino ai 16 anni (Fig. 1). Quindi la sintomatologia asmatica e la funzionalità respiratoria all'età di 6 anni è predittiva di quanto succederà negli anni successivi. Sembra che la sintomatologia precoce determini la funzionalità respiratoria mentre la presenza di sibili in età più tardiva e persistente sia predittiva della sintomatologia asmatica.

Uno studio norvegese¹¹ ha potuto misurare la funzionalità respiratoria mediante la misura del tempo espiratorio fino al picco di flusso rispetto al tempo totale espiratorio di una curva flusso/volume a volume corrente, e la *compliance* del sistema respiratorio, rispettivamente in 802 e 664 bambini sani alla nascita. Il 77% di essi è stato rivisto all'età di 10 anni con la misura della funzione respiratoria, la broncoostruzione da esercizio fisico, l'iperreattività bronchiale mediante test alla metacolina e mediante un'intervista. Una ridotta funzione respiratoria alla nascita correlava con la storia di asma nei primi 10 anni e la presenza di asma a 10 anni. Il ridotto rapporto tra tempo espiratorio fino al picco rispetto al tempo espiratorio totale era predittivo della gravità dell'asma valutata con l'iperreattività e la necessità di steroidi inalatori mentre non lo era la *compliance*.

Un importante studio condotto a Dunedin in Nuova Zelanda¹⁵ ha coinvolto 1.139 bambini nati tra aprile 1972 e

marzo 1973, essi sono stati seguiti ogni 2 anni fino ai 15 e poi a 18, 21 e 26 anni. A 9 anni il 27% aveva avuto almeno un episodio di respiro sibilante e il 4,2% stava assumendo farmaci antiasmatici. A 26 anni il 72,6% aveva avuto almeno un episodio di respiro sibilante e il 51,4% aveva avuto più di un episodio; il 14,5% aveva respiro sibilante persistente, il 15% era andato incontro a remissione, il 12,4% aveva avuto ricadute. Fattori di rischio per asma erano la risposta al broncodilatatore o l'iperreattività bronchiale, la cutipositività ad allergeni perenni, il fumo a 21 anni e la storia familiare di asma.

Rhodes et al.¹⁶ hanno selezionato un centinaio di neonati con storia familiare di asma a Poole (UK) e li hanno seguiti annualmente fino ai 6 anni poi a 11 e 22 anni. Come negli altri studi citati, il primo episodio di respiro sibilante era più frequente nel primo anno poi si è stabilizzato dopo i 10. A 22 anni il 40% aveva presentato almeno un episodio ma solo il 25% era asmatico. La remissione dei sinto-

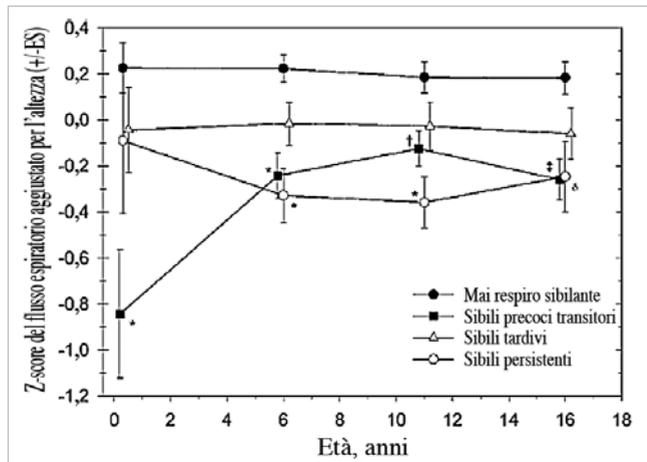


Figura 1. Valori dei flussi espiratori aggiustati e misurati all'età di 2,4 mesi, nonché a 6, 11 e 16 anni, in bambini prescolari con diversi fenotipi di respiro sibilante: a) non sibili dalla nascita a 6 anni (cerchi pieni); b) sibili in corso di infezioni respiratorie prima dei 3 anni (quadrati pieni); c) sibili solo dall'età di 6 anni (triangoli vuoti); d) sibili sia in corso di infezioni a 3 anni che dopo i 6 anni (cerchi vuoti) (da Morgan et al., 2005¹⁰, mod.).

mi era più frequente in chi li aveva presentati prima dei 5 anni; tra gli 11 e i 22 anni 5 avevano avuto la remissione dell'asma e 5 avevano presentato asma per la prima volta. La cutipositività aumentava annualmente fino a raggiungere il 37% a 22 anni e anche in questo caso fattori di rischio erano la comparsa dei sintomi dopo i 5 anni, la loro persistenza e l'iperresponsività bronchiale. L'atopia era correlata con la probabilità di asma quando la sensibilizzazione era precoce.

Fattori prognostici per lo sviluppo di asma

L'asma può sorgere nell'infanzia e guarire oppure presentarsi dopo la pubertà o in età adulta. I lavori esaminati fino a questo momento hanno fornito alcuni elementi che indicano maggiori probabilità di persistenza di asma dall'infanzia all'età adulta. Come riferisce Reed³, nella prima infanzia, fino ai 5 anni, ci possono essere episodi di respiro sibilante che raramente sono prodromi di asma, la gravità dell'asma persistente si mantiene costante nell'adolescenza, raramente peggiora, generalmente migliora. Gli elementi che possono predire la persistenza dell'asma dall'infanzia sono riportati nella Tabella II.

Settipane et al.¹⁷ hanno seguito un gruppo di studenti in un college per rinite allergica e asma e lo hanno controllato dopo 23 anni. A 40 anni metà degli asmatici a 17 anni continuavano ad avere asma, di questi la metà (un quarto del gruppo originario) aveva sintomi invariati, pochissimi erano peggiorati, la maggior parte era migliorata. Solo il 5,2% dei non asmatici a 17 anni era diventato asmatico.

La progressione dell'asma

Lo studio di De Marco et al.¹⁸ analizza la correlazione tra le caratteristiche di una coorte di 1.582 asmatici studiati tra il 1991 e il 1993 e la gravità della loro asma nel 2002 (980 pazienti). I 102 pazienti in remissione erano quelli che 9 anni prima avevano meno sintomi, migliore funzionalità respiratoria e minor uso di steroidi. Viceversa chi aveva più sintomi, peggiore funzionalità respiratoria e consumava più steroidi aveva più probabilità di avere asma persistente (moderata o grave). Chi aveva asma grave, si presentava 9 anni prima con asma non stagionale, ipersecrezione di muco, tosse cronica, elevati livelli di IgE, storia familiare di asma, livello di istruzione più basso e pregressi ricoveri ospedalieri. Chi aveva asma grave nel follow-up aveva

Tabella II. Elementi predittivi della persistenza dell'asma dall'infanzia all'età adulta.

• Gravità e frequenza degli episodi di sibili respiratori in età prescolare
• Insorgenza in età scolare
• Familiarità di asma o atopia IgE sieriche elevate
• Sviluppo di cutipositività verso gli allergeni precoce e persistente
• Manifestazione di iperreattività bronchiale precoce Infezioni respiratorie frequenti
• Mancato contatto con bambini più grandi
• Difficoltà parentali Rischio psicologico infantile elevato

Da Reed, 2006³, mod.

maggior ipersecrezione di muco e maggiore tosse cronica facendo avvicinare questo gruppo alle caratteristiche dei bronchitici cronici ostruttivi (BPCO) (Tab. III). Questa somiglianza tra asma e BPCO è sottolineata in numerosi lavori^{19,20}. Del resto la polemica tra i sostenitori della Dutch Hypothesis^{21,22} e la British Hypothesis²³ non è ancora sopita.

Le esacerbazioni sono un evento comune sia nella BPCO sia nell'asma. Come esacerbazione si intende un incremento prolungato dei sintomi rispetto alla variazione abituale della sintomatologia. L'identificazione delle esacerbazioni non è peraltro scontata dal momento che entrambe le patologie sono caratterizzate da una variabilità della sintomatologia sia spontanea sia a seguito della terapia. Appare suggestivo però pensare che un'esacer-

erbazione possa determinare dei danni sulla parete bronchiale e sulla mucosa in grado di determinare una progressione della patologia. Mentre però per la BPCO questo è sufficientemente provato, per quanto riguarda l'asma le prove sono certamente meno chiare.

Nello studio "Childhood Asthma Management Program"²⁴ la terapia steroidea inalatoria ha determinato nei bambini un miglior controllo dell'asma attraverso la riduzione delle riacutizzazioni ma non una modificazione nella crescita della funzione polmonare. Al contrario, lo studio di Vonk et al.²⁵, analogamente a quanto riportato da De Marco, valutando l'evoluzione dell'asma in un gruppo seguito per 26 anni, rileva che la sintomatologia simile a quella bronchitica conduce più facilmente ad un'ostruzione irreversibile.

Tabella III. Distribuzione dei fattori prognostici, misurati al basale, secondo il livello di gravità (GINA) misurato dopo 10 anni circa dal basale. I valori (media e DS) in grassetto sono statisticamente diversi da quelli dei soggetti con asma intermittente.

Covariabili misurate all'esordio (1991-1993)	Gravità dell'asma valutato in ECHRS II (2002)				
	In remissione (102)	Intermittente (388)	Persistente lieve (69)	Persistente moderata (143)	Persistente grave (154)
Età** (aa)	34,8 (6,9)	32,9 (7,3)	32,3 (7,3)	34,2 (7,3)	35,0 (7,0)
Sesso * (% femmine)	62,8	50,8	62,3	55,2	63,6
Età all'esordio di asma (aa)	17,8 (12,9)	15,0 (11,0)	16,0 (10,9)	18,0 (12,1)	16,8 (12,4)
Asma non stagionale *** (%)	37,0	43,3	52,2	57,0	64,3
Rinite allergica (%)	59,8	68,0	79,7	70,2	69,5
Tosse *** (%)	20,6	25,3	39,1	30,1	42,2
IgE totali *** logUI/ml	1,72 (0,67)	1,89 (0,68)	1,96 (0,65)	2,12 (0,70)	2,07 (0,70)
Asma familiare * (%)	20,9	27,0	22,1	31,3	37,0
Infezioni respiratorie (%)	23,1	18,9	14,5	20,6	23,7
Basso livello educativo* (%)	12,8	8,8	10,1	11,9	18,8
Fumatori (% ex)	20,6	20,4	23,2	20,3	24,7
(% attuali)	29,4	32,2	23,2	25,2	30,5
Esposizione occupazionale (%)	39,2	47,8	40,3	49,6	52,3
BMI (kg/m ²)	23,9 (4,6)	23,7 (3,8)	23,4 (5,0)	24,5 (4,9)	24,8 (4,9)
Ospedalizzazione *** (%)	30,4	33,8	36,2	41,3	53,9

* p < ,05; ** p < ,01; *** p < ,001

Da De Marco et al., 2006¹⁸, mod.

La storia naturale dell'asma grave

Le modalità con cui si sviluppa l'asma grave sono sorprendentemente poco conosciute. In particolare non è chiaro se l'asma grave si sviluppi lentamente nel tempo, in seguito all'influenza di fattori genetici ed ambientali, o piuttosto rappresenti il risultato di eventi acuti che si verificano all'inizio della malattia determinando un'alterazione delle strutture parenchimali polmonari o delle vie aeree. Inoltre, risulta al momento difficile stabilire se lo sviluppo dell'asma grave rappresenti un rischio per tutti gli asmatici o solo per un gruppo limitato di questi. Fino ad ora gli studi longitudinali hanno valutato prevalentemente le modificazioni nel tempo della funzionalità polmonare e precisamente del FEV₁, tuttavia, sebbene il declino accelerato del FEV₁ contribuisca a causare un asma più grave, è probabilmente necessario l'intervento anche di altri fattori per la progressione della malattia. Questi fattori addizionali possono consistere in un'iperreattività dei bronchi più accentuata durante gli stati di infiammazione bronchiale, alterazioni della *compliance* polmonare o semplicemente un aumento della sintomatologia. Sarebbe quindi opportuno approntare studi longitudinali basati su analisi multivariate dei vari fattori causali. Sfortunatamente, il FEV₁, sebbene di utilità limitata, è l'unico parametro funzionale studiato longitudinalmente che possa essere correlato al grado di gravità dell'asma.

Come già evidenziato¹⁵, i bambini che presentano una ridotta funzionalità polmonare in età infantile, probabilmente avranno una ridotta funzionalità polmonare in età adulta. Tuttavia il "declino" progressivo del FEV₁ sembra evidenziare un rallentamento con l'aumentare dell'età. Ciò non è tuttavia confermato dai dati di Lange et al.²⁶ che hanno evidenziato un'aumentata velocità di diminuzione del FEV₁ negli asmatici rispetto ai

controlli a prescindere dal grado iniziale di gravità dell'asma. Due studi europei recenti hanno dimostrato come il declino accelerato del FEV₁ si riscontri nell'asma che esordisce nell'età adulta^{27,28}. I dati di Miranda et al.²⁹ sembrano confermare quanto affermato, poiché in un campione di asmatici gravi il 33% dei pazienti con esordio della malattia dopo l'adolescenza avevano valori di FEV₁ più bassi rispetto al 66% dei pazienti che avevano presentato l'esordio dell'asma in età infantile.

I fattori di rischio genetici ed ambientali e i cofattori che possono favorire l'insorgenza di asma grave saranno trattati nel capitolo della patogenesi. Merita invece un approfondimento la storia naturale degli attacchi acuti che si presentano nell'asma grave.

L'incidenza e la prevalenza degli episodi di asma grave sono sostanzialmente ignote e variabili in base alla definizione adottata per definire l'asma grave. Tuttavia, secondo McFadden, circa il 21% dei pazienti asmatici che si presentano al pronto soccorso avrebbero le caratteristiche cliniche e funzionali dell'attacco asmatico grave, presentando ipercapnia e necessità di ventilazione assistita³⁰.

La maggior parte degli attacchi asmatici sarebbero di breve durata e si risolverebbero con il venir meno della causa scatenante, tuttavia, se si escludono i dati ottenuti nei laboratori durante le prove di scatenamento, non ci sono dati attendibili sul recupero dagli attacchi spontanei³⁰. Nelle situazioni provocate, più lo stimolo asmogeno è intenso, maggiore è il tempo necessario per la risoluzione; nelle manifestazioni "naturali" dell'asma grave soggetti con situazioni cliniche simili possono ristabilirsi con modalità temporali differenti³¹⁻³⁵.

I motivi per cui i pazienti sviluppino un attacco asmatico grave persistente non sono né completamente noti, né univoci. Molto spesso all'anamnesi risultano come fattori scatenanti: flogosi infettive delle vie aeree

superiori; assunzione irregolare della terapia prescritta, contatto con allergeni o sostanze irritanti, stress psichico di grado elevato, sia isolatamente che in associazione.

Lo sviluppo e la progressione dei sintomi dell'asma grave sono rapidi solo in una minoranza dei casi, non più del 13-14% dei soggetti; manifestandosi in meno di 3 ore^{36,37}. Nella maggior parte dei casi i sintomi sono spesso presenti per giorni o settimane ed i pazienti si presentano dal medico od al Pronto Soccorso quando gli abituali farmaci dell'emergenza (β_2 stimolanti a rapida durata d'azione) sono ormai inefficaci, è infatti tipico che il progressivo peggioramento dell'asma si accompagni ad un graduale aumento nell'uso dei β_2 stimolanti nella settimana che precede l'attacco³⁸.

La modalità con cui avviene il recupero dall'attacco asmatico acuto è sostanzialmente bimodale, nella maggior parte dei casi, l'adozione del protocollo terapeutico adeguato consente la risoluzione in circa 2-3 ore. Merita di essere evidenziato che dei pazienti dimessi dal PS senza copertura steroidea il 3% si presenta entro le 24 ore successive per la riacutizzazione asmatica, ed il 7% entro una settimana³¹. Una percentuale variabile tra il 25% ed il 33% dei pazienti che si presentano in PS hanno una risposta inadeguata alla terapia a breve termine e richiedono il ricovero ospedaliero^{31,35,37}. Di questi pazienti un 30% dei casi necessita il ricovero nelle unità di terapia intensiva respiratoria o generale per assistenza ventilatoria non invasiva od invasiva. I criteri che rendono necessario il supporto ventilatorio sono ormai stabiliti e comprendono: fatica dei muscoli respiratori, ipercapnia, deterioramento del grado di coscienza. La necessità del supporto ventilatorio correla con il tasso di mortalità dei pazienti asmatici acuti nelle unità di terapia intensiva che è di circa il 2,1% in totale e sale all'8% se si considerano i soli pazienti intubati. La ventilazione meccanica nell'1,3% dei casi si associa a

complicazioni rappresentate soprattutto da: pneumotorace, pneumomediastino, atelettasie, polmoniti nosocomiali, aritmie, ipossia cerebrale.

In conclusione si può affermare che la morbilità e la mortalità per asma grave correlano in modo significativo con le basse condizioni socio-economiche, il risiedere nei grossi centri urbani, l'appartenenza alle minoranze etniche, l'esistenza di fattori di comorbilità³⁹⁻⁴², la scarsa *compliance* alla terapia steroidea^{30,43}.

Bibliografia

- 1 Maestrelli P. *Natural History of adults-onset asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:331-2.
- 2 Winkler Prins V, van den Nieuwenhof L, van den Hoogen H, et al. *The natural history of asthma in a primary care cohort*. Ann Fam Med 2004;2:110-5.
- 3 Reed CE. *The natural history of asthma*. J Allergy Clin Immunol 2006;118:543-8.
- 4 Scirica VC. *Genetics of asthma. Potential implications for reducing asthma disparities*. Chest 2007;132:770S-81S.
- 5 Holgate TS. *The genetic of asthma. Adam33 as an example of a susceptibility gene*. Proc Am Thorac Soc 2006;3:440-3.
- 6 Hansel NN, Diette BG. *Gene expression profiling in human asthma*. Proc Am Thorac Soc 2007;4:32-6.
- 7 London JS. *Gene-air pollution interactions in asthma*. Proc Am Thorac Soc 2007;4:217-20.
- 8 Morrow JT. *Implications of pharmacogenomics in the current and future treatment of asthma*. JMCP 2007;13.
- 9 Giner-Castro F, Kauffmann F, de Cid R, et al. *Gene-environment interactions in asthma*. Occup Environ Med 2006;63:776-86.
- 10 Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. *Outcome of Asthma and Wheezing in the first 6 years of life. Follow-up through adolescence*. Am J Crit Care Med 2005;172:1253-8.
- 11 Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, et al. *Reduced lung-function at birth and the risk of asthma at 10 years of age*. N Engl J Med 2006;355:1682-9.

- 12 Fiocchi A, Terracciano L, Martelli A, et al. *The natural history of childhood-onset asthma*. Allergy Asthma Proc 2006;27:178-85.
- 13 Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. *The Melbourne asthma study: 1964-1999*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:189-94.
- 14 Robertson CF. *Long-term outcome of childhood asthma*. Med J Aust 2002;177:S42-4.
- 15 Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. *A longitudinal, population-based cohort study of childhood asthma followed to adulthood*. N Engl J Med 2003;349:1414-22.
- 16 Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, et al. *A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:176-80.
- 17 Settipane GA, Greisner WA, Settipane RJ. *Natural history of asthma: a 23-year follow-up of college students*. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84:499-503.
- 18 De Marco R, Marcon A, Jarvis D, et al. *Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1249-56.
- 19 Pavord ID, Birring SS, Berry M, et al. *Multiple inflammatory hits and the pathogenesis of severe airway disease*. Eur Respir J 2006;27:884-8.
- 20 Rennard S, Farmer SG. *Exacerbations and progression of disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Am Thorac Soc 2004;1:88-92.
- 21 Orië NGM, Sluiter HJ, De Vries K, et al. *The host factor in bronchiolitis*. Assen 1961:43-9.
- 22 Sluiter HJ, Koëter G, de Monchy JGR, et al. *The dutch hypothesis (chronic non specific lung disease) revisited*. Eur Respir J 1991;4:479-89.
- 23 Reid L. *The British hypothesis*. J Am Med Women Assoc 1965;20:633.
- 24 The Childhood Asthma Management Program Research Group. *Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma*. N Engl J Med 2000;343:1054-63.
- 25 Vonk JM. *Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow-up*. Thorax 2003;58:322-7.
- 26 Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. *A 15-year followup study of ventilatory function in adults with asthma*. N Engl J Med 1998;339:1194-200.
- 27 Ulrik CS, Lange P. *Decline of lung function in adults with bronchial asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:629-34.
- 28 ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. *Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:449-54.
- 29 Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. *Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:101-8.
- 30 McFadden ER Jr. *Acute severe asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:740-59.
- 31 McFadden ER Jr, Elsanadi N, Dixon L, et al. *Protocol therapy for acute asthma: therapeutic benefits and cost savings*. Am J Med 1995;99:651-61.
- 32 Strauss L, Hejal R, Galan G, Dixon L, McFadden ER Jr. *Observations on the effects of aerosolized albuterol in acute asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:454-8.
- 33 McFadden ER Jr, El Sanadi N, Strauss L, et al. *The influence of parasympatholytics on the resolution of acute attacks of asthma*. Am J Med 1997;102:7-13.
- 34 McFadden ER Jr, Strauss L, Hejal R, Galan G, Dixon L. *Comparison of two dosage regimens of albuterol in acute asthma*. Am J Med 1998;105:12-7.
- 35 Korosec M, Novak RD, Myers E, Skowronski M, McFadden ER Jr. *Salmeterol does not compromise the bronchodilator response to albuterol during acute episodes of asthma*. Am J Med 1999;107:209-13.
- 36 Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, Muir J, Neukirch F, Ellrodt A. *Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study*. Lancet 2001;25:629-35.
- 37 Barr GR, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. *Sudden-onset asthma exacerbations: clinical features, response to therapy, and 2-week follow-up*. Eur Respir J 2000;15:266-73.

- ³⁸ Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, et al. *Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations*. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:594-9.
- ³⁹ Weiss KB, Wagener DK. *Changing patterns of asthma mortality*. JAMA 1990;264:1683-7.
- ⁴⁰ Lang DM, Polansky M. *Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991*. N Engl J Med 1994;331:1542-6.
- ⁴¹ Gottlieb DJ, Beiser AS, O'Connor GT. *Poverty, race, and medication use are correlates of asthma hospitalization rates; a small area analysis in Boston*. Chest 1995;108:28-35.
- ⁴² Ray NF, Thamer M, Fadillioglu B, Gergen PJ. *Race, income, urbanicity, and asthma hospitalization in California: a small area analysis*. Chest 1998;113:1277-84.
- ⁴³ Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, et al. *Near-fatal asthma in the ENFUMOSA cohort*. Clin Exper Allergy 2007;37:552-7.

L'ASMA DIFFICILE: INQUADRAMENTO CLINICO

Marco Bonavia, Lorenza Bancalari*

*Unità Operativa Complessa di Pneumologia, Ospedale di Arenzano (GE); * Unità Operativa Complessa di Pneumologia, Ospedale di Sarzana (SP)*

La prima visita

L'inquadramento clinico di un asma difficile inizia con un duplice passaggio, che deve comprendere due direzioni: l'inquadramento sintomatologico e l'inquadramento funzionale.

Ciò risulta necessario dalla definizione stessa di asma difficile¹: l'asma dell'incongruenza, della sproporzione, talvolta del contrasto tra il dato clinico e il dato funzionale, tra la prescrizione terapeutica e l'esito della stessa, richiede necessariamente, per essere inquadrato e compreso, entrambe le valutazioni.

Spesso questo approccio "combinato" può essere difficile:

- a) il rischio di escludere l'inquadramento funzionale: l'asma in Pronto Soccorso – quando un paziente accede ad un Pronto Soccorso viene interrogato e valutato, ma raramente risulta possibile inquadrare funzionalmente la sua malattia. Fatta eccezione per le forme più evidenti, spesso anche gravi, che paradossalmente possono anche risultare più facili da essere inquadrare e trattate, tutte le altre forme non ricevono una "pesatura funzionale". Quest'ultima, nella migliore delle ipotesi, viene rimandata di qualche ora o di qualche giorno, in occasione di una consulenza specialistica. Talvolta

invece non viene nemmeno richiesta né programmata;

- b) il rischio di sacrificare l'inquadramento sintomatologico: l'asma dallo specialista – il difetto dello specialista pneumologo può essere opposto: la malattia viene misurata in maniera semplice (spirometria forzata) o in maniera più approfondita (spirometria completa, test broncodinamico, test di diffusione polmonare, test di reattività bronchiale, indici di flogosi), ma possono sfuggire elementi clinici importanti che emergerebbero solo dalla analisi accurata della storia riferita dal paziente. Le cause possono risiedere sia nella difficoltà del paziente a riferire la propria storia, sia nella scarsa capacità di ascolto dello specialista a cui il paziente si rivolge.

Questo teorema del doppio inquadramento sintomatologico-funzionale può essere illustrato da un grafico, all'interno del quale si possono ritrovare le diverse forme di asma. Le forme più lineari, più semplici da essere inquadrare, sono quelle rappresentate dalla retta diagonale al centro; sono le forme nelle quali si può parlare di una buona corrispondenza tra il dato clinico e il dato funzionale: la stretta correlazione tra dato clinico e funzionale indica che la variazione del dato spirometrico si sposa bene con l'esperienza clinica riferita dal paziente di peggioramen-

to o miglioramento della propria condizione, e pone le basi per un buon inquadramento della forma asmatica e la sua soluzione terapeutica (Fig. 1).

L'asma difficile si allontana dalle forme più lineari e più semplici di asma:

- a sinistra nella Figura 1 (retta verticale) si trovano tutte quelle forme in cui una situazione funzionale non lontana dalla normalità fa contrasto con un rilevante malessere clinico raccontato dal paziente (clinica evidente – quadro funzionale normale o poco lontano dalla norma);
- a destra (retta orizzontale) si trovano quelle forme in cui, viceversa, una condizione funzionale francamente patologica non viene identificata dai dati clinici riferiti dal paziente come si può riscontrare nell'asma "abituale", oppure nell'asma mal o poco percepito (pochi elementi clinici – chiara anomalia funzionale di tipo ostruttivo).

Dopo avere "misurato" l'asma clinicamente e funzionalmente, il clinico può trovarsi di fronte a quattro diverse condizioni, due delle quali potrebbero anche configurare una condizione di asma difficile, definita come quelle condizioni in cui dato clinico e dato funzionale paiono incongruenti fra loro:

- A) paziente che riferisce malessere – dato funzionale normale;
- B) paziente che riferisce benessere – dato funzionale patologico.

A – Paziente che riferisce malessere – dato funzionale normale

Un paziente che sta male e presenta una spirometria definibile "normale" pone al clinico tre domande:

- ha un asma instabile?
- ha una malattia diversa dall'asma?
- esagera nella assunzione di farmaci?

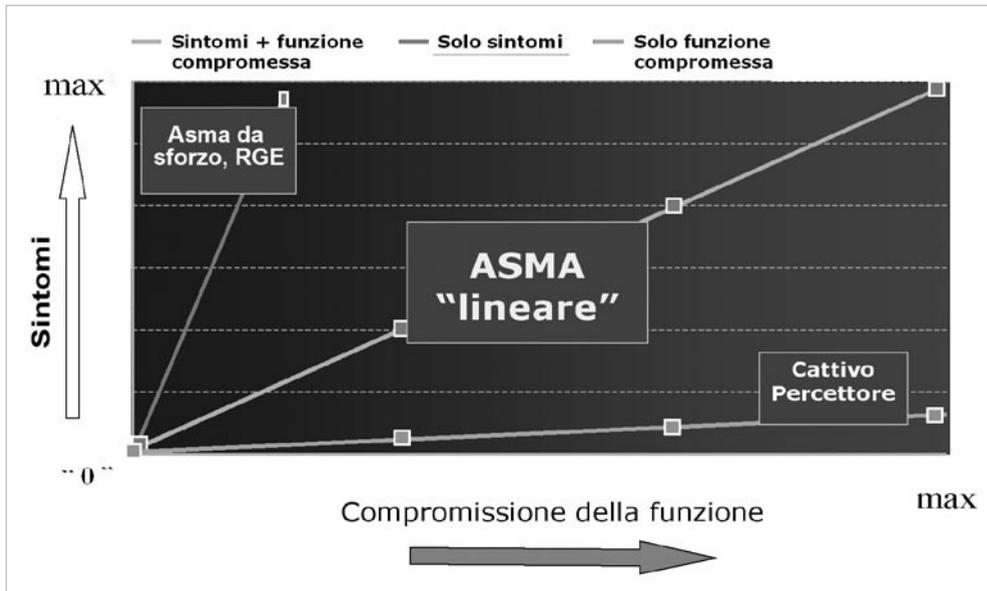


Figura 1. Relazione tra sintomi e valutazione funzionale in differenti situazioni: nel caso di un soggetto molto sintomatico ma con buona funzione polmonare (in cui i sintomi sono frequentemente scatenati da vari fattori) e nel caso di un soggetto "scarso percettore" dei suoi sintomi ma con marcata compromissione funzionale. Entrambi questi casi "estremi" possono essere esempi di "asma difficile".

A1: Ha un asma instabile?

L'asma instabile, nota anche come *brittle asthma*, è una condizione in cui il paziente può passare nel giro di poche ore da una situazione di benessere respiratorio ad una condizione respiratoria molto critica. Pertanto una condizione funzionale normale può rappresentare una fase intercritica tra momenti anche drammaticamente vicini in cui può verificarsi un evento broncostruttivo anche grave. In questo caso la misura spirometrica in occasione di una visita specialistica può mancare di sensibilità rispetto ad una registrazione giornaliera del Picco di Flusso Espiratorio (PEF).

Il termine di asma instabile è stato usato la prima volta nel 1977 per definire asmatici con ampia variabilità giornaliera del PEF nonostante un trattamento regolare con dosi elevate di steroidi per via inalatoria. Questi pazienti presentavano un asma grave persistente difficile da controllare con riacutizzazioni asmatiche che potevano risultare mortali.

Più recentemente l'asma instabile è stato definito sulla base di una variabilità giornaliera consistente (maggiore del 40%) per più della metà del tempo (ad esempio 16 giorni al mese) nonostante il miglior trattamento farmacologico possibile costituito da dosi elevate di steroidi inalatori, bronco-dilatatori inalatori ed uso regolare di steroidi per via sistemica².

A2: Ha una malattia diversa dall'asma?

La maggior parte delle forme di asma rispondono alle terapie convenzionali. Pertanto una mancata risposta clinica ad una terapia congrua pone al clinico il dubbio della presenza di altre condizioni che possono mimare l'asma, alcune nell'ambito delle malattie respiratorie, altre extra-respiratorie. Tali situazioni saranno analizzate nel paragrafo del follow-up dell'asma.

A3: Esagera nella assunzione di farmaci?

Alcuni pazienti, per propria propensione, talvolta non solo nella cura dell'asma, tendono ad assumere quantitativi elevati di farmaci, sproporzionati rispetto a deficit funzionali modesti o assenti, e possono facilmente incorrere in effetti indesiderati farmacologici. Questi pazienti spesso preferiscono ricorrere a farmaci sistemici (cortisonici per compresse, o iniettivi) a singhiozzo piuttosto che affidarsi ad una terapia inalatoria regolare e continuativa¹.

B – Paziente che riferisce benessere – dato funzionale patologico

Un paziente che dice di non stare male e presenta una spirometria francamente patologica pone al clinico due domande:

- è “abituato” a stare male?
- non si rende conto di stare male?

B1: È “abituato” a stare male?

In pazienti asmatici cronici, con ostruzione bronchiale persistente³, intesa come valore del VEMS < 80% del predetto nonostante l'ottimizzazione della terapia, nei quali alla prima visita per asma era stata rilevata una discreta correlazione tra il punteggio sintomatologico ed il dato funzionale, alla visita di follow-up ad un anno di distanza, in questi pazienti, a differenza di quelli migliorati e normalizzati funzionalmente, si perdeva tale correlazione: in pratica riferivano miglioramento clinico, pur presentando ostruzione residua. Questi pazienti potrebbero aver ritardato il loro “stare bene” clinico ad un livello funzionale patologico (potrebbero essersi abituati ad una condizione funzionale patologica).

B2: Non si rende conto di stare male?

Tutta la bibliografia sulla scarsa percezione della propria condizione patologica delinea la situazione B2, definita da quei pazienti che non si rendono conto clinicamente del peggioramento della propria condizione asmatica.

Uno studio ha preso in esame pazienti asmatici che hanno avuto in passato riacutizzazioni quasi mortali, pazienti asmatici che non hanno mai avuto riacutizzazioni quasi mortali e soggetti sani⁴. I risultati hanno messo in evidenza che i pazienti con asma quasi fatale sono caratterizzati da una ridotta capacità di risposta ventilatoria all'ipossia, con mancata attivazione dell'ipocapnia caratteristica delle riacutizzazioni, e da una ridotta percezione della dispnea. Si pensa quindi che la ridotta sensibilità dei chemocettori all'ipossiemia e la ridotta percezione della dispnea possano essere considerate fattori di rischio per lo sviluppo di asma quasi fatale. Oltre a motivi fisiologici, anche motivi psicologici possono portare il paziente a negare/minimizzare i propri sintomi asmatici. Spesso questi pazienti sono portati ad interrompere o ridurre prematuramente le terapie: si può affermare che buona parte degli attacchi asmatici anche gravi cui possono andare incontro sarebbero stati evitati se il regime terapeutico prescritto fosse stato seguito con buona aderenza⁵.

La crescente esperienza nel follow-up di forme di asma allergico particolarmente impegnative, trattate con anticorpi monoclonali Anti IgE, ha mostrato forme in cui spesso può non riscontrarsi un preciso accoppiamento tra modificazioni cliniche e funzionali anche all'interno di uno stesso paziente: lo Studio INNOVATE ha riportato come pazienti trattati con Omalizumab abbiano riferito una migliore qualità di vita⁶ ed abbiano presentato un minor numero di esacerbazioni gravi durante trattamento, senza che però si siano potute evidenziare significative modificazioni spirometriche nei pazienti prima e dopo trattamento o tra pazienti trattati con farmaco e pazienti trattati con placebo⁷.

La visita di follow-up

Una volta inquadrato correttamente il problema "asma" va introdotta la variabile "tempo". Un buon inquadramento di ogni caso di

asma passa attraverso la variabile "tempo". Tutte le forme di asma devono essere rivalutate dopo un tempo diverso, più o meno ravvicinato, a seconda della gravità o della problematicità della situazione⁸; solo questo tempo può fare emergere le reali dimensioni del problema.

A titolo esemplificativo si riportano due grafici di tendenza del VEMS di due pazienti che, presentano condizioni identiche in occasione di due momenti cruciali della loro malattia: una grave riacutizzazione ("R" in figura: per entrambe VEMS gravemente compromesso, intorno al 30% dei valori teorici di riferimento) e alla prime visita di controllo ("M" in figura: Netto Miglioramento con VEMS intorno al 100% dei valori teorici). Solo il grafico del tempo consente di differenziarle nettamente: mentre nella prima forma (Fig. 2) ci si può solamente porre l'obiettivo di un controllo parziale della malattia, pur con una terapia inalatoria comprendente corticosteroidi inalatori a dosaggi medio-alti, con aggiunta di steroide sistemico orale quotidiano, nella seconda forma (Fig. 3) si raggiunge agevolmente il controllo totale della malattia con sola terapia inalatoria di mantenimento a basse dosi.

Nelle forme più lineari di malattia un controllo a distanza consente di registrare quei miglioramenti clinici e funzionali attesi dalla introduzione/variazione di una terapia o di un comportamento. In queste forme, quelle in cui si ottengono i migliori risultati, dopo un adeguato training educativo, si può e si deve arrivare alla condivisione della gestione di malattia con il paziente⁹.

Nei paragrafi precedenti abbiamo sottolineato come la valutazione del controllo della malattia debba risultare da una combinazione tra dato funzionale (spirometria e/o PEF) e score dei sintomi asmatici. Per non sacrificare il dato clinico (sintomi, uso di terapia di sollievo, situazioni che possono scatenare il sintomo), considerato anche il tempo esiguo che il medico dedica ad una visita ambula-

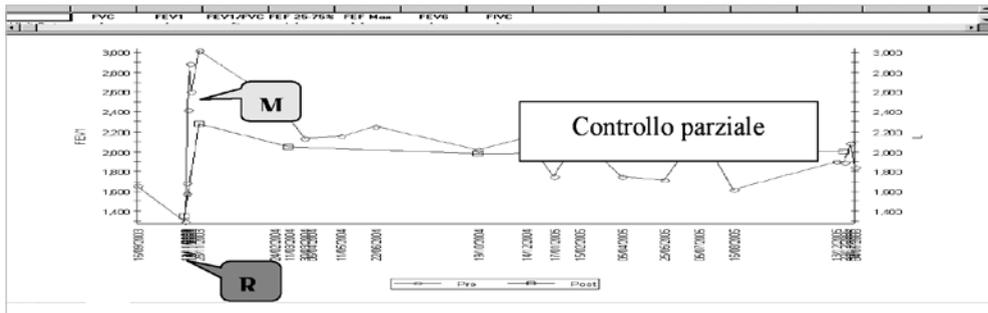


Figura 2. Andamento del VEMS in corso di riacutizzazione (R) e durante il monitoraggio nei giorni successivi (M) in un soggetto che, dopo la buona risposta al trattamento della riacutizzazione, dimostra un parziale controllo della malattia nel periodo successivo alla riacutizzazione.

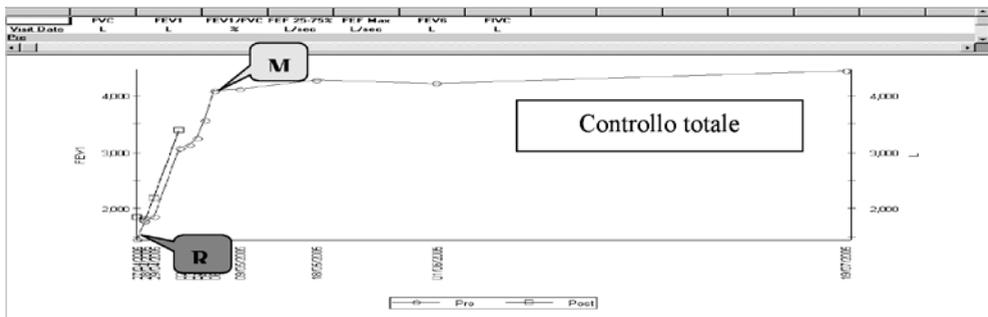


Figura 3. Andamento del VEMS in corso di riacutizzazione (R) e durante il monitoraggio nei giorni successivi (M) in un soggetto che, dopo la buona risposta al trattamento della riacutizzazione, dimostra un buon controllo della malattia nel periodo successivo alla riacutizzazione.

toriale (tempo medio per visita calcolato di 7 min), nell'ultima decade l'attenzione dei clinici si è spostata sul concetto di "controllo" dell'asma; pertanto sono stati introdotti diversi strumenti che potessero rappresentare un mezzo valido, riproducibile che riflettesse lo stato di controllo della malattia. "Asma control Test" (ACT) ne è un esempio efficace poiché riesce, in pazienti ultra-dodicienni, a determinare una utile integrazione con la valutazione funzionale, che da sola non garantisce la presenza di un controllo di malattia, con un'intervista al paziente in merito alle quattro settimane precedenti la visita (impatto dell'asma, sintomi asma-correlabili, uso di farmaci, controllo della malattia). Diversi studi hanno dimostrato la capacità di

questo semplice questionario, possibile da utilizzare in un qualunque setting, di predire riacutizzazioni asmatiche, necessità di visite extra, accessi in PS e ospedalizzazioni e quindi aumentati costi di gestione dell'asma. Sono stati identificati i valori (20-25) entro i quali il paziente risulta controllato, oppure il cut off (< 20) al di sotto del quale il paziente risulta per niente controllato e pertanto a rischio di peggioramento di malattia¹⁰.

Nelle forme più instabili i controlli devono avvenire con maggior frequenza, per cercare di evitare o procrastinare nuove riacutizzazioni. Quando però il tempo non porta i risultati sperati, la situazione può diventare complessa e il clinico deve cominciare a considerare l'eventualità di trovarsi di fronte

ad una forma di asma difficile: perché la terapia non dà la risposta attesa?

La forma di asma mostrata nella Figura 2, quella che nel tempo (3 anni di follow-up) si mantiene controllata solo parzialmente, non risulterà comunque una forma di asma difficile: in realtà si tratta di una forma steroido-dipendente, che risponde sempre molto bene alla introduzione-incremento della terapia steroidea sistemica, e ne richiederebbe l'uso continuativo.

Ci sono molti fattori che possono contribuire ad una risposta incompleta o nulla alla terapia antiasmatica convenzionale. È a questo punto che il clinico deve ricercare attentamente i fattori che possano determinare tale inadeguata risposta e deve porsi le domande che riguardano l'asma difficile.

Esaminiamo il primo ambito, le domande che lo specialista che si occupa di asma deve porre a se stesso (Tab. I).

Tabella I. *Lo specialista pneumologo si domanda se necessitano procedure diverse.*

Quali esami spirometrici?
C'è un allergene?
Ha fatto le terapie (qualità e/o quantità)?
È una forma poco responsiva agli steroidi?
Quanta flogosi – che tipo di flogosi?
Diagnosi diversa da asma?

Quali esami spirometrici?

Ogni specialista deve porsi costantemente in tensione di qualità verso le misure spirometriche di cui si serve quotidianamente, soprattutto quando queste vengono eseguite da personale formato ed esperto. Il VEMS è la misura principale⁸ sulla quale si basa la classificazione degli stadi della malattia e sulla quale si imposta il programma di follow-up funzionale; esso si ricava dalla Manovra di Espirazione Forzata, che, per una corretta esecuzione, richiede pochi minuti e strumenti non molto dispendiosi. Tuttavia, nei casi meno semplici, possono essere utili misura-

zioni funzionali più complesse come la misura dei volumi polmonari, il test di Diffusione, la valutazione della Reattività Bronchiale.

Altre volte, la misurazione funzionale, in maniera molto semplificata, può svolgersi al di fuori del laboratorio specialistico: un paziente motivato può fornire un tracciato storico di alcune settimane/mesi, registrando su un proprio diario scritto i dati del proprio PEF registrati a momenti fissi della giornata (mattina e sera) e in momenti caratterizzati da difficoltà respiratoria. Il diario funzionale del PEF va completato con la registrazione dei sintomi diurni, dei sintomi notturni, della frequenza di uso del farmaco d'emergenza.

Inoltre, potrebbe essere il Medico di Famiglia in condizione di registrare la condizione funzionale di un proprio paziente che si rechi da lui in prossimità di un sintomo respiratorio.

Ponendosi poi anche nel caso di una misura funzionale correttamente impostata ed eseguita, è noto sin dai tempi del diagramma di Venn, come Asma e BPCO possano avere punti in comune anche dal punto di vista funzionale; il crinale della broncoreversibilità del 12% sul VEMS dopo inalazione di farmaco β_2 -stimolante non sempre può rigidamente funzionare da spartiacque tra le due forme. Schematicamente:

- ci sono forme di asma in cui il difetto broncostruttivo può risultare non chiaramente o completamente reversibile;
- ci sono forme di asma in cui il difetto broncostruttivo, che può non risultare chiaramente reversibile in prima osservazione, può acquistare β -reversibilità dopo un periodo di alcune settimane di terapia steroidea, sistemica o inalatoria;
- ci sono forme di BPCO in cui esiste una buona componente β_2 -reversibile.

C'è un allergene?

Anche se un inquadramento allergologico deve essere impostato almeno anamnesticamente¹¹ già all'atto della prima visita, questo andrebbe completato a partire dal primo con-

trollo della malattia in avanti. Infatti l'individuazione di un allergene domestico, occupazionale o ambientale risulta fondamentale per il raggiungimento del miglior risultato possibile nel controllo della malattia. La sua sottovalutazione può infatti frustrare l'effetto curativo della miglior terapia farmacologica possibile. Nella maggior parte dei casi può risultare dirimente una buona combinazione tra una accurata storia riferita dal paziente e l'effettuazione dei Skin Prick Test.

Ha fatto le terapie (qualità-quantità)?

Nel follow-up della malattia non bisogna mai dare per scontato che il paziente assuma la quantità dei farmaci prescritti e/o li assuma in maniera corretta¹². L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) riporta che la scarsa aderenza al trattamento indicato o la *noncompliance* rappresenta un problema rilevante (World Health Organization. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva, Switzerland: WHO 2003); i livelli riportati di *compliance* al trattamento steroideo inalatorio variano dal 30% negli adolescenti al 55% negli adulti e il grado di aderenza alla terapia prescritta nei pazienti asmatici rimane difficile da stimare e valutare. Il paziente, nei casi di malattia persistente, si trova di fronte al dilemma se convivere con una malattia cronica, subendone i sintomi, o se ricorrere per tutta la vita, o almeno lunghi periodi, a terapie farmacologiche, inalatorie e talvolta, sistemiche.

È una forma poco responsiva agli steroidi?

Vi sono forme di asma grave che sono caratterizzate da uno shift della curva dose di farmaco/risposta terapeutica verso destra, che cioè richiedono dosaggi più alti di steroidi per poter giungere ad una accettabile stabilità di controllo della malattia, mentre è probabile che si verifichi molto raramente l'assoluta resistenza agli steroidi, anche nell'asma grave¹³. Studi del fenotipo di scarsa risposta agli steroidi hanno tradizionalmente focalizzato

l'attenzione sul linfocita come target per la via della resistenza, soprattutto sul sottogruppo di pazienti con persistente infiammazione eosinofilo-linfocitica. Altre chiavi di lettura comprendono la presenza di alti livelli di mediatori pro-infiammatori che causerebbero una diminuita risposta agli steroidi sequestrando il recettore per i glucocorticosteroidi².

Quanta flogosi – che tipo di flogosi?

Nelle forme più difficili di asma potrebbe essere necessario puntualizzare meglio la quantità/qualità di flogosi che sottende alle manifestazioni cliniche della malattia.

Un contributo importante può essere dato oggi da misurazioni che stanno uscendo dall'uso di nicchia della ricerca e potrebbero entrare nell'uso clinico quotidiano.

Alti indici di flogosi derivabili da alta presenza di Ossido Nitrico Esalato¹⁴ o di cellule infiammatorie nell'espettorato indotto¹⁵, possono essere utili nell'indicare l'utilità della prosecuzione o della ripresa della terapia steroidea anche quando indici clinici e spirometrici sembrerebbero suggerire il raggiungimento di un buon risultato terapeutico: tale proroga di terapia consentirebbe di evitare al paziente l'esperienza di nuove esacerbazioni.

Viceversa, bassi indici di flogosi (bassa presenza di NO esalato o di cellule infiammatorie nell'espettorato indotto) in pazienti che riferiscono sintomi asma-correlabili, possono indirizzare lo specialista pneumologo ad approfondire anche versanti diversi che potrebbero portare a diagnosi diverse dall'asma bronchiale, o a forme di asma poco steroideo-responsive¹⁶.

L'Ossido Nitrico Esalato recentemente è stato utilizzato per predire la risposta al trattamento steroideo in soggetti asmatici e per predire la comparsa di riacutizzazioni asmatiche¹⁷ in soggetti asmatici apparentemente stabili in seguito a progressiva riduzione della terapia steroidea.

Diagnosi diversa da asma?

Talvolta vi possono essere diagnosi confondenti, riferibili a patologie che possono mimare l'asma, o possono anche associarsi a questa. Nel tentativo di privilegiare la sintesi si riporta una tavola con le diagnosi che più frequentemente possono essere riscontrate nell'adulto, l'elemento clinico che può richiamarle, l'esame che può indirizzare la diagnosi (Tab. II).

Le visite di completamento

Quando, nonostante tutti gli approfondimenti e puntualizzazioni prima proposti, lo pneumologo continua a trovarsi di fronte a domande non risolte e la malattia asmatica rimane di difficile gestione, può essere utile ricorrere al contributo di altri specialisti.

Visita gastroenterologica

Il reflusso gastro-esofageo tra i pazienti asmatici sarebbe presente con una prevalenza che va dal 34 all'80%¹⁸, sensibilmente maggiore di quel 5-10% che riguarda la popolazione generale.

Il reflusso gastro-esofageo può esprimersi con sintomi asma-correlabili secondo due modalità differenti: può provocare asma, oppure può mimarne i sintomi. Ciò va tenuto presente anche ai fini di un aggiustamento della

terapia, nel senso che gli spray antiasmatici impiegati prima del coricamento serale in pazienti con reflusso possono anche avere effetto contrario, cioè potenziante i sintomi. È molto importante considerare il reflusso GE nei pazienti asmatici che non paiono rispondere adeguatamente alla terapia antiasmatica. A quest'ultima deve essere aggiunta una terapia antireflusso costituita da norme igieniche comportamentali e dalla introduzione di una terapia a base di farmaci inibitori di pompa protonica^{19,20}. I pazienti nei quali esista il sospetto di RGE, ma che non rispondono alla terapia antireflusso devono essere avviati ad indagini di approfondimento quali la PH-Manometria e l'esame gastroscopico²¹.

Valutazione delle vie aeree superiori e visita otorinolaringoiatrica

Una associazione tra rinite cronica ed asma è riportata nel 20-70% dei pazienti asmatici adulti e ciò vale per le diverse forme di rinite: Rinite Cronica, Ipertrofia dei turbinati, Sinusite, Poliposi. Soprattutto quest'ultima sembra predisporre ad un incompleto controllo della malattia asmatica anche se non vi sono ancora dati sufficienti che definiscano l'impatto della terapia medico-chirurgica dei polipi nasali sulla gestione dell'asma²².

Inoltre la valutazione ORL può fornire informazioni importanti su laringite cronica indicativa di GER, e su una eventuale pre-

Tabella II. Possibili diagnosi differenziali dell'asma difficile.

Diagnosi	Sospetto clinico	Procedura diagnostica
COPD	Fumo in anamnesi	Vedi paragrafo: manovre spirometriche
Disfunzione corde vocali	Sibili con spirometria normale	Fibroscopia
Insuffici. ventricolare sinistra	Dispnea sproporzionata ai valori spirometrici	Ecocardiogramma
Churg Strauss	Necessità di ter. cortisonica sistemica	Emocromo
SDR. da iperventilazione	Atteggiamento-partecipazione esagerati per difetto modesto	Modificazione del <i>setting</i> di visita
Disturbi sonno-correlati	Obesità, sonnolenza diurna	Poligrafia cardiorespiratoria

senza di disfunzione delle corde vocali, che può, anche nell'adulto, mimare una condizione asmatica. Questa determina ostruzione al flusso aereo per una adduzione dei 2/3 anteriori delle corde vocali. Questi pazienti, spesso trattati con alti dosaggi di farmaci steroidei per il loro fischio respiratorio, sono in realtà di non facile trattamento, potendo giovare di trattamento logopedico-foniatrico, psicologico²³.

Visita psicologica: l'equilibrio psicologico e comportamentale

L'asma può mettere a dura prova l'equilibrio mentale di una persona e nel caso di un asma difficile non può essere tralasciato l'inquadramento psicologico comportamentale.

Inoltre possono essere presenti in oltre il 40% dei casi²⁴, e spesso misconosciuti, disturbi della sfera psichiatrica. Il primo approccio potrebbe essere costituito dall'uso di questionari auto compilati dai pazienti (HA&DS, GHQ) dai quali medici e infermieri potrebbero ricavarne una indicazione all'approfondimento diagnostico in senso

psichiatrico: la patologia asmatica può infatti spesso comprendere²⁵ anche una componente psichiatrica, che può contribuire allo sviluppo dell'asma. Inoltre, prima di arrivare ad un inquadramento psicologico vero e proprio, già lo specialista pneumologo deve cercare di comprendere la *compliance* da parte del paziente verso il trattamento della propria malattia: assunzione dei farmaci, puntualità ai controlli pianificati, esecuzione dei compiti assegnati. Pazienti scarsamente complianti, per i quali risulta assai difficile il controllo della malattia asmatica rappresentano una sotto-popolazione di pazienti ad alto rischio di attacchi d'asma fatali o quasi fatali²⁶.

In sintesi

L'inquadramento clinico di un paziente con asma di difficile controllo comprende numerose valutazioni cliniche e funzionali (Tab. III), che hanno lo scopo di:

- a) confermare con metodi oggettivi la mancanza di un adeguato controllo del-

Tabella III. Indagini necessarie per un corretto inquadramento del paziente con asma di difficile controllo.

Valutazioni relative al controllo
• frequenza dei sintomi diurni e notturni
• frequenza delle riacutizzazioni
• limitazioni nella vita quotidiana
• frequenza dell'uso del farmaco d'emergenza
• livello di funzione polmonare
Valutazioni relative a specifici rischi e/o patologie associate
• indagini allergologiche in vivo e in vitro
• ricerca di possibili agenti professionali
• ricerca di possibili fattori scatenanti (alimenti, farmaci, etc.)
• valutazione otorinolaringoiatria
• valutazione gastro-enterologica
• valutazione psicologica o psichiatrica
Valutazione del grado e/o tipo di infiammazione bronchiale
• ricerca degli eosinofili nell'espettorato indotto
• misurazione della concentrazione di ossido nitrico (NO) nell'aria esalata

l'asma, nonostante una corretta diagnosi di asma, un adeguato livello di terapia farmacologica, e una sufficiente *compliance* del paziente al piano di trattamento;

- b) valutare la presenza di specifici rischi e/o patologie associate, che possono essere responsabili di insufficiente controllo nonostante un adeguato livello di terapia, e che possono richiedere specifici interventi, come l'allontanamento da specifici allergeni o fattori scatenanti noti, o il trattamento della rino-sinusite o del reflusso gastro-esofageo;
- c) valutare il livello di infiammazione bronchiale, anche sotto il massimo di terapia possibile, allo scopo di identificare i soggetti con asma steroide-dipendente o resistente, come pure i soggetti con asma non eosinoflica che invece si possono giovare meglio di altri farmaci piuttosto che degli steroidi ma dosi molto elevate.

Tutte queste valutazioni dovrebbero essere sempre effettuate quando, dopo la prima visita, si documenta che il paziente continua a non risultare ben controllato nonostante una terapia apparentemente adeguata. Esse possono guidare verso un migliore inquadramento clinico e una migliore gestione terapeutica di ogni singolo caso con asma difficile.

Bibliografia

- 1 Harrison BDV. *Difficult asthma in adults: recognition and approaches to management*. Internal Medicine Journal 2005;35:543-7.
- 2 Wenzel SE, Fahy JV, Irvin CG, et al. *Proceedings of the ATS workshop on Refractory asthma- Current understanding, recommendations and unanswered questions*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2341-51.
- 3 Aburuz S, McElnay J, Gamble J, et al. *Relationship between lung function and asthma symptoms in patients with difficult to control asthma*. J Asthma 2005;42:859-64.
- 4 Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. *The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea*. Chest 2002;121:329-33.
- 5 Yellowless PM, Ruffin RE. *Psychological defences and coping styles in patients following a life-threatening attack of asthma*. Chest 1989;95:1298-303.
- 6 Niebauer K, Dewilde S, Fox-Rushby G, et al. *Impact of omalizumab on quality-of-life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96:316-26.
- 7 Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. *Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA2002 step 4 treatment): INNOVATE*. Allergy 2005;60:309-16.
- 8 Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). *Global strategy for asthma management and prevention*. Bethesda (MD): US Department of Health and Human Services 2003.
- 9 Neri M, Spanevello A. *Chronic bronchial asthma from challenge to treatment: epidemiology and social impact*. Thorax 2000;55: S57-8.
- 10 Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. *Asthma Control Test: Reliability, Responsiveness in patients non previously followed by asthma specialists*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:549-56.
- 11 Georgiu A, Pearson MG. *Measuring outcomes with tools of proven feasibility and utility: the example of a patient-focused asthma measure*. J Eval Clin Pract 2002;8:199-204.
- 12 Melani A, Zanchetta D, Barbato N, et al. *Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer powder inhalers in experienced adults*. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93:439-46.
- 13 Sher E, Leung DYM, Surs W, et al. *Steroid-resistant asthma. Cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy*. J Clin Invest 1994;93:33-9.
- 14 Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. *Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma*. N Engl J Med 2005;352:2163-73.
- 15 Green RII, Brightling CE, McKenna S, et al. *Asthma exacerbations and sputum eosinophil*

- count: a randoized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715-21.
- 16 Green RII, Brightling CE, Woltmann G, et al. *Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroid*. *Thorax* 2002;57:875-9.
- 17 Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, et al. *Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma*. *Thorax* 2000;55:232-4.
- 18 Simpson WG. *Gastroesophageal reflux disease and asthma. Diagnosis Manage*. *Arch Intern Med* 1995;155:798-803.
- 19 Boeree MJ, Peters FT, Postma DS, et al. *No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and symptomatic gastro.oesophageal reflux*. *Eur Respir J* 1998;11:1070-4.
- 20 Ekstrom T, Lindgren BR, Tibbling L. *Effects of ranitidine treatment on patients with asthma and a history of gastro-oesophageal reflux: a double blind crossover study*. *Thorax* 1989;44:19-23.
- 21 Schindlbeck NE, Heinrich C, Konig A, et al. *Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease*. *Gastroenterology* 1987;93:85-90.
- 22 Bosquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. *J Allergy Clin Immunology* 2001;108:s147-s334.
- 23 Gavin LA, Wamboldt M, Brugman S, et al. *Psychosocial and family characteristics of adolescents with vocal cord dysfunction*. *J Asthma* 1998;35:409-17.
- 24 Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. *Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol*. *Thorax* 2003;58:561-6.
- 25 Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF, et al. *Systematic assessment of difficult-to-treat asthma*. *Eur Respir J* 2003;22:478-83.
- 26 Innes NJ, Reid A, Halstead J, et al. *Psychosocial risk factors in near fatal asthma and in asthma deaths*. *JR Coll Physician Lond* 1998;32:430-4.

LA TERAPIA DELL'ASMA DIFFICILE

Federico L. Dente, Pierluigi Paggiaro

Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare, Università di Pisa

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree. La maggior parte dei pazienti affetti risponde bene a trattamenti che impiegano in prima linea i farmaci anti-infiammatori, soprattutto i corticosteroidi inalatori (CSI), con l'eventuale accompagnamento di altra terapia. Vi sono però alcuni pazienti che rispondono poco ad una terapia antiasmatica massimale, comprensiva non solo dei CSI ad alta dose, ma anche di combinazioni di questi con altri farmaci anti-asmatici, compresi talvolta anche i corticosteroidi per via generale; questo livello massimale di terapia

antiasmatica è rappresentato dallo step 5 della tabella di terapia dell'asma a step incrementanti (Tab. I)¹.

Nella pratica, il fatto di avere un ridotto controllo di malattia nonostante tutta la terapia anti-asmatica massimale possibile, ha portato a stabilire una gestione dell'asma difficile più articolata e differente rispetto agli altri livelli di malattia^{2,3}. Infatti in questi casi si raccomanda di porre attenzione al riconoscimento di possibili fattori correlati con l'insorgenza e le riacutizzazioni dell'asma, e che possono contribuire a una ridotta risposta

Tabella I. *Approccio progressivo alla terapia dell'asma nell'adulto.*

	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
Opzione principale	β_2 -agonisti a rapida azione	CSI a bassa dose	CSI a bassa dose + LABA	CSI a media dose + LABA	CSI a alta dose + LABA
Altre opzioni (in ordine decrescente di efficacia)	al bisogno	Anti-leucotrieni * Cromoni	CSI a bassa dose + anti-leucotrieni * CSI a bassa dose + teofilina-LR CSI a dose medio-alta	aggiungere 1 o più: Anti-leucotrieni Teofilina-LR	aggiungere 1 o più: Anti-leucotrieni Anti-IgE (omalizumab) ** Teofilina-LR CS orali
	β_2 -agonisti a rapida azione al bisogno				
	Programma di educazione				
	Controllo ambientale e Immunoterapia quando indicata				

CSI = corticosteroidi inalatori; LABA = β_2 -agonisti *long acting*; LR = a lento rilascio

* i pazienti con asma e rinite rispondono bene agli anti-leucotrieni

** nei pazienti allergici ad allergeni perenni e con livelli di IgE totali sieriche compresi tra 30 e 700 U/ml

alla terapia standard. Diventa inoltre essenziale essere sicuri della diagnosi ed escludere le altre possibili diagnosi alternative.

Per facilitare quindi una corretta gestione dell'asma difficile sono stati proposti degli algoritmi diagnostici, di cui un esempio dei migliori è riportato in Figura 1. In particolare è necessario sottolineare che la diagnosi di asma difficile o "di difficile controllo" si basa non solo sui criteri ormai stabiliti dalle Linee Guida internazionali per la diagnosi di asma⁴⁵, ma anche su alcuni assiomi aggiuntivi (Tab. II).

Il primo punto è la certezza della diagnosi di asma. I criteri diagnostici dell'asma sono da tempo ben definiti, e si basano su una corretta valutazione della storia clinica (sintomi e fattori scatenanti, fattori di rischio) e sulla dimostrazione delle alterazioni funzionali respiratorie (ostruzione bronchiale reversibile e/o variabile nel tempo, e/o iperreattività bronchiale)^{1 4 5}, associata quando possibile alla dimostrazione della presenza di infiammazione bronchiale eosinofila (con l'impiego dei test non invasivi, come l'espettorato indotto da inalazione di soluzione ipertonica e l'ossido nitrico nell'aria esalata). Se un paziente, diagnosticato come asmatico, non risponde appropriatamente ad una idonea terapia antiasmatica, uno dei punti da considerare è la correttezza della diagnosi. È ben noto che, sia nell'adulto che nel bambino, altre patologie delle vie aeree superiori ed inferiori possono simulare l'asma, e queste vanno attentamente escluse. La dimostrazione, meglio se ripetuta in diverse occasioni, dell'ostruzione bronchiale reversibile e variabile è comunque un elemento di conforto per confermare il sospetto clinico.

Il secondo punto riguarda la *compliance* o aderenza del paziente al trattamento e alla gestione dell'asma. La scarsa *compliance* è un problema importante e significativo e può spiegare in parte il fallimento delle terapie⁶. Il grado di aderenza alla terapia prescritta nei pazienti asmatici è difficile da misurare nella pratica clinica. Alcuni studi indicano che i livelli di *compliance* al trattamento per gli corticosteroidi inalatori oscillano tra 30% negli adolescenti e 55% per gli adulti, altri indicano una oscillazione tra il 30 e il 70% di aderenza al trattamento con corticosteroidi inalatori. Una analisi del percorso tra la prescrizione, l'educazione e l'aderenza del paziente alla terapia, indica che la *compliance* è un processo complesso con diverse componenti e che può essere influenzato da adeguata educazione^{6 7}.

Il terzo punto riguarda la certezza che il soggetto faccia la terapia massimale possibile, soprattutto utilizzando alte dosi di CSI. Talvolta il trattamento in realtà è sottodosato, e questo può comportare sintomi continui o frequenti che sembrano indicare la presenza di un asma difficile, mentre in realtà ciò può non essere vero e l'asma potrebbe essere posta sotto controllo con un adeguato trattamento⁵. Questo aspetto richiede un attento monitoraggio del controllo di asma nelle visite successive alla prima, ricordando che il ridotto controllo di malattia è un fattore predittivo di crisi asmatiche anche gravi⁸. Il controllo di asma è di solito misurato attraverso la valutazione dei sintomi del paziente (difficoltà di respiro, tosse, risvegli notturni) e dell'uso di β_2 -agonista all'occorrenza; queste informazioni devono essere combi-

Tabella II. Valutazioni da condurre in un paziente con asma "di difficile controllo" prima di confermare la diagnosi.

Riconsiderare la correttezza della diagnosi
Valutare l'aderenza del paziente alla terapia
Valutare se il paziente fa realmente una terapia farmacologica adeguata
Valutare (e trattare) fattori aggiuntivi e/o scatenanti l'asma

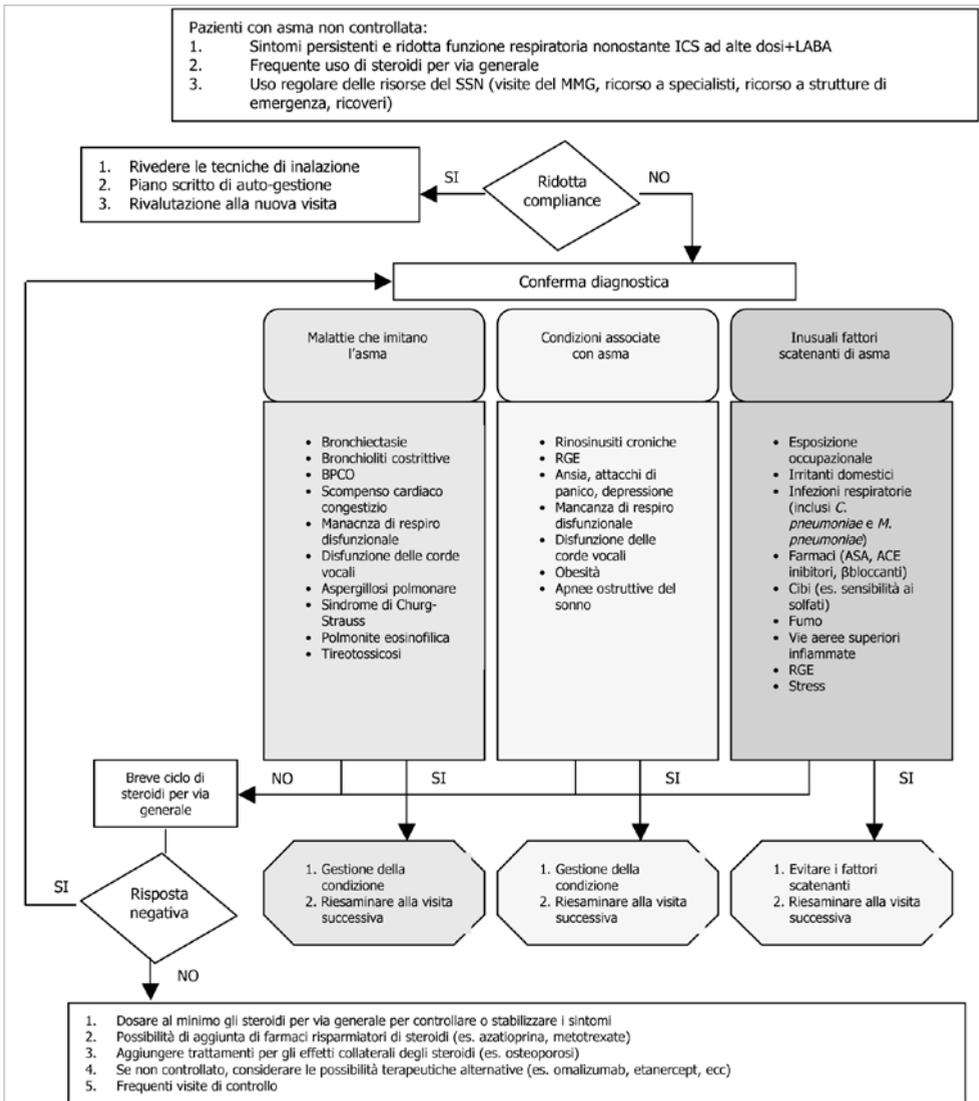


Figura 1. Algoritmo delle possibili strategie e raccomandazioni per gestire pazienti con asma di-difficile-controllo (da Ten Thoren et al., 2000²⁸, mod.)

nate con degli indicatori obiettivi, come il numero delle riacutizzazioni che richiedono uso di corticosteroidi per via generale, e la misura della funzione tramite FEV₁ e monitoraggio del PEF, oltre alle possibili misure della qualità di vita⁴ (Tab. III). Naturalmente questo implica un appropriato monitoraggio per periodi di settimane o mesi.

Infine occorre valutare se eventuali fattori aggravanti l'asma (come la patologia rinosinusale, il reflusso gastro-esofageo, la persistenza dell'esposizione ad allergeni o altri fattori scatenanti) sono identificabili e adeguatamente trattati. In questo senso, il trattamento dell'asma difficile in realtà si divide in due parti: il riconoscimento e il trattamen-

Tabella III. Valutazione del controllo di asma (tratto da Linee Guida GINA Italiane, aggiornamento 2008¹).

Livelli di controllo dell'asma			
Caratteristiche	Controllato	Parzialmente controllato	Non controllato
<i>Sintomi giornalieri</i>	Nessuno (< 2/settimana)	> 2/settimana	3 o più aspetti presenti nell'asma parzialmente controllato
<i>Limitazione delle attività</i>	Nessuna	Qualche	
<i>Sintomi notturni / risvegli</i>	Nessuno	Qualche	
<i>Necessità di farmaco al bisogno</i>	Nessuna (< 2/settimana)	> 2/settimana	
<i>Funzione polmonare (PEF o FEV₁)***</i>	Normale	< 80% del predetto o del personal best (se noto)	
<i>Riacutizzazioni</i>	Nessuna	1 o più per anno*	1 in qualsiasi settimana**

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

** Per definizione, 1 riacutizzazione in una qualsiasi delle settimane di monitoraggio rende l'intera settimana non controllata

*** La funzione polmonare è valutabile solo in individui con età superiore a 5 anni

to mirato dei fattori che possono scatenare o aggravare l'asma, e il trattamento dell'asma vero e proprio.

Allo scopo di facilitare la gestione dell'asma di-difficile-controllo, l'algoritmo della Figura 2 riporta i fattori necessari per diagnosi e la gestione di questa particolare forma di asma.

Individuazione e trattamento dei fattori aggravanti

È ormai ben stabilito come l'asma difficile sia correlato a diversi fattori di aggravamento della malattia e/o di scatenamento delle crisi asmatiche in questi soggetti. Questi sono classificabili, oltre che in fattori genetici inerenti l'individuo (che pertanto non sono modificabili), in fattori ambientali e in comorbidità (Tab. IV).

Ne consegue che nella gestione dell'asma difficile deve essere considerata, accanto alla massimale terapia anti-asmatica, anche la terapia per i fattori di rischio che vengono individuati per i singoli pazienti. Segue pertanto una trattazione dei principali fattori

associati implicati nell'asma di-difficile-controllo. Per il ruolo dei possibili fattori genetici, si rimanda al capitolo 2.

a. Fattori ambientali

La presenza di abitudine al fumo, come anche elementi indicativi di una componente di "bronchite" (come l'ispessimento della parete bronchiale e la dilatazione dei bronchi visibili alla TAC torace) sono sicuramente collegati allo sviluppo di forme di asma di-difficile-controllo⁹. È stato riconosciuto

Tabella IV. Fattori responsabili della mancanza di controllo dell'asma.

a) Fattori genetici
b) Fattori ambientali
a. fumo attivo e passivo
b. infezione da virus respiratorio sinciziale o da microrganismi intracellulari
c. agenti sensibilizzanti professionali
c) Comorbidità
a. malattie delle vie aeree superiori
b. reflusso gastro-esofageo
c. fattori psico-sociali
d. fattori ormonali, obesità

come il fumo determini una tendenza alla resistenza all'effetto dei corticosteroidi¹⁰ e sia ben associato non tanto allo sviluppo di asma nell'adulto, ma bensì al maggior grado di gravità della malattia¹⁰. In questo caso, assume maggiore importanza l'educazione del paziente, con particolare attenzione alle raccomandazioni e alle strategie per favorire la cessazione del fumo attivo.

Anche le infezioni possono contribuire a rendere meno controllabile l'asma, soprattutto le infezioni da virus nei bambini, ad esempio le infezioni da virus respiratorio sinciziale¹¹, e le infezioni da *Chlamydia pneumoniae*¹² o da *Mycoplasma pneumoniae*¹³ negli adulti. Questo comporta che una terapia antibiotica con macrolidi può essere di beneficio nell'asma refrattario o di-difficile-controllo¹⁴, previa la identificazione dei soggetti in cui l'asma è presente insieme a infezione da germi atipici. Inoltre alcuni studi hanno associato la gravità dell'asma con l'esposizione e/o la sensibilizzazione a micofiti¹⁵.

In alcuni casi va considerata la natura dell'asma, che può essere di origine professionale e quindi dipendere da sensibilizzanti presenti sul luogo di lavoro, e questo può essere elemento di gravità dell'asma¹⁶.

b. Malattie delle vie aeree superiori

Queste comprendono rinite, sinusite e poliposi nasale. La rinite si ritrova associata con asma nel 20-70% dei casi di asma dell'adulto, alcuni hanno descritto una associazione delle rinite allergica con asma grave¹⁷, come pure che la sinusite è un fattore di rischio per asma grave¹⁸, ma altri non confermano tali associazioni¹⁹. Più recentemente però uno studio ha dimostrato che la rinite o la sinusite sono presenti in percentuali anche più alte di asmatici, che la loro presenza è associata con più gravi sintomi asmatici e con maggior frequenza di riacutizzazioni nei soggetti con asma difficile²⁰. D'altronde in passato è stato dimostrato che una adeguata cura della patologia nasale con cor-

ticosteroidi nasali permette di migliorare la iperreattività bronchiale e i segni clinici di asma²¹. D'altro canto sembra più evidente che la poliposi nasale è legata ad aumentata gravità dell'asma²², in particolare ad aumentata sensibilità all'aspirina e ad aspirino-simili²³.

Il trattamento delle vie aeree superiori è quindi parte integrante della gestione dell'asma. I corticosteroidi intra-nasali sono raccomandati per il trattamento delle riniti croniche nei pazienti con asma bronchiale, perché riducono la infiammazione nasale, e, come già detto, riducono la iperreattività bronchiale e i sintomi di asma²¹.

c. Reflusso gastro-esofageo

Il reflusso gastro-esofageo (RGE) sembra più comune nei soggetti con asma, dove la incidenza oscilla tra il 30 e l'80%, che nella popolazione generale, dove è 5-10%²⁴. Uno studio recente ha cercato l'incidenza di RGE in 52 pazienti con asma difficile e l'effetto del trattamento del RGE sull'asma stesso²⁵. La frequenza di RGE nell'asma difficile appare essere del 75% valutando solo i sintomi, ma si riduce al 55% quando valutata mediante pH-manometria per 24 ore all'elettrodo profondo vicino allo sfintere esofageo inferiore, e solo al 34,6% valutando l'elettrodo prossimale più alto. Queste sono comunque percentuali di incidenza più alte di quelle osservabili nella popolazione normale. Però va segnalato il fatto che quando nei pazienti dello studio citato veniva instaurata una efficace terapia anti-RGE, questa determinava un significativo miglioramento dei sintomi di RGE, ma non si rifletteva in alcun modo sulle caratteristiche dell'asma difficile. Quindi, il RGE è un reperto abbastanza comune nei soggetti con asma e soprattutto nei soggetti con asma di-difficile-controllo, ma sembra più frequentemente una conseguenza della malattia o della terapia, e non un fattore determinante della gravità. In ogni modo, il GRE

va diagnosticato e trattato perché potrebbe talvolta essere una concausa del difficile controllo dell'asma.

d. Fattori psico-sociali e ridotta aderenza

L'asma di-difficile-controllo è stata associata ad una alta frequenza di disturbi psichici e di elementi di disadattamento sociale, dovuti a molteplici fattori di tipo ambientale anche collegato alla malattia²⁶. Molte di queste condizioni sembrano associate ad una particolare gravità dell'asma, in quanto inducono una bassa aderenza al piano di trattamento. Come già detto, l'aderenza al trattamento è un elemento importante per garantire di poter ottenere un buon controllo dell'asma, mentre invece nell'asma in generale l'aderenza al trattamento è bassa^{6,7}. È stato dimostrato il fatto che la ridotta aderenza può ridurre significativamente il successo nel trattare l'asma⁶. In particolare, è stato dimostrato che il fattore più forte di non-aderenza negli asmatici era proprio di avere una forma di "asma grave" o di "asma fatale o quasi-fatale"²⁷, quindi i soggetti con asma grave sono quelli che più facilmente hanno scarsa aderenza. L'aderenza non concerne solo l'uso di farmaci, ma coinvolge anche le tecniche di inalazione, l'uso di indicatori di variabilità come la misura del *Peak Flow Meter* (PEF), l'allontanamento di allergeni, la relazione del paziente con le strutture sanitarie, tutti fattori che contribuiscono ad ottenere un controllo di asma. Tutti i metodi che possono essere messi in atto per aumentare l'aderenza del paziente hanno comunque delle limitazioni pratiche di applicazione.

D'altra parte anche alcuni fattori psico-sociali sono associati a ridotto controllo, come ad esempio la presenza di sindromi ansioso-depressive, di solito attraverso l'influenza su una ridotta aderenza²⁸. In particolare, fattori psicologici e un più alto consumo di farmaci della sfera psichiatrica sono collegati allo sviluppo di asma-potenzialmente-fatale.

e. Altri fattori

Talvolta la ricorrenza di attacchi asmatici e di maggiori segni di infiammazione eosinofilica delle vie aeree è da collegare alla ipersensibilità all'aspirina e simili²⁹. Vi sono poi delle prove a favore del fatto che in alcune donne possa essere il fattore ormonale a rendere instabile l'asma, come dimostrato dalla aumentata frequenza di episodi di asma potenzialmente fatale in vicinanza delle mestruazioni³⁰.

Un recente studio epidemiologico suggerisce che l'incremento del BMI è correlato ad aumento di gravità dell'asma³¹. Da ricordare che molti pazienti obesi possono avere anche sindrome delle apnee ostruttive del sonno che può contribuire allo scarso controllo di malattia. Comunque questa relazione resta ancora controversa. Naturalmente è sempre opportuna una terapia educativa mirata alla perdita di peso.

Trattamento dell'asma difficile

Lo schema di trattamento farmacologico di questa categoria di pazienti deve prevedere l'uso di tutte le categorie di farmaci antiasmatici disponibili, partendo dai corticosteroidi inalatori alle dosi massime consigliate associati a β_2 -agonisti a lunga durata d'azione, ed aggiungendo successivamente in progressione gli altri farmaci disponibili (Tab. V). I corticosteroidi orali devono essere l'ultima categoria di farmaci da aggiungere, quando un controllo accettabile dell'asma non è raggiunto con tutti gli altri farmaci.

Corticosteroidi inalatori

Per definizione, i soggetti con asma difficile assumono alte dosi di corticosteroidi inalatori. È stato stabilito cosa si intende per dosi elevate dei singoli corticosteroidi inalatori nell'ambito dell'ultima revisione delle Linee Guida internazionali, recepita anche dalla annuale adattamento italiano^{1,5} (Tab. VI). Va ricordato che il concetto di potenza relativa

Tabella V. Farmaci antiasmatici raccomandati. Step 5: Adulti.

	Farmaci quotidiani per il controllo	Altre opzioni
Step 5	Glucocorticosteroidi inalatori (> 1000 µg BDP o equivalenti) <i>più</i> β ₂ -agonisti a lunga durata d'azione <i>più</i> uno o più dei seguenti, se necessario: - Antileucotrieni - Anti IgE - Teofillina a lento rilascio - Glucocorticosteroidi orali (solo dopo aver ottimizzato tutto il resto)	Valutare possibili fattori aggravanti o che possono rendere la malattia non controllata (aderenza al trattamento, fattori psico-sociali, esposizione ad allergeni, RGE, rino-sinusite, sensibilità ad ASA, etc.)

Farmaci per il sollievo dei sintomi: β₂-agonisti a rapida azione q.o., in uso occasionale.

degli corticosteroidi inalatori si basa tuttora sul metodo cutaneo di inibizione della iperemia indotta. Inoltre studi di relazione dose-risposta degli corticosteroidi inalatori individuano un incremento della risposta solo fino ad una dose giornaliera di circa 800 mcg per la budesonide e 400 per il fluticasone, oltre la quale la risposta tende progressivamente a diminuire³². Nonostante il fatto che la gran parte dell'efficacia degli corticosteroidi inalatori si ottenga con le dosi medio-basse, nei soggetti con asma grave, è stato ben dimostrato un modesto, ma significativo effetto di riduzione delle riacutizzazioni asmatiche e di miglioramento della funzione delle vie aeree utilizzando le alte dosi di corticosteroidi inalatori³³. Inoltre alcuni dati ben strutturati hanno misurato l'effetto risparmiatore sugli

corticosteroidi orali, e questo può essere significativo in asmatici difficili quando sono utilizzate alte dosi di fluticasone inalatorio, di almeno 2000 mcg al dì³⁴.

Un problema che è tipico del gruppo dei soggetti con asma difficile è quello del non completo effetto degli corticosteroidi, che può essere definito come "insensibilità". D'altronde, mentre la maggior parte dei soggetti asmatici ben risponde alla terapia steroidea, i pazienti con forme gravi di asma, oltre ad utilizzare alte dosi di corticosteroidi inalatori, devono talvolta far ricorso costante o quasi (oltre il 50% dei giorni dell'anno) a corticosteroidi per via generale, e questi sono i soggetti con asma steroide-dipendente; altri, pur utilizzando corticosteroidi inalatori e corticosteroidi per via generale,

Tabella VI. Dosi quotidiane (in mcg) comparative di corticosteroidi per via inalatoria.

Farmaco	Adulti *		
	Dose bassa	Dose intermedia	Dose Alta
<i>Beclometasone dipropionato CFC</i>	200 – 500	>500 – 1000	>1000 – 2000
<i>Beclometasone Dipropionato HFA</i>	100 – 200	>200 – 400	>400 – 800
<i>Budesonide</i>	200 – 400	>400 – 800	>800 – 1600
<i>Flunisolide</i>	500 – 1000	>1000 – 2000	>2000
<i>Fluticasone</i>	100 – 250	>250 – 500	>500 – 1000

* confronto basato sui dati di efficacia

hanno egualmente segni di malattia, e questi sono definiti soggetti con asma steroideo-resistente. Questi ultimi sono circa il 5% dei pazienti asmatici, ma la vera resistenza a corticosteroidi colpisce una minoranza dei pazienti³⁵. In realtà, se potessimo aumentare a piacere la dose di corticosteroidi per via generale, vedremo comparire una risposta anche in questi soggetti, per cui sarebbe più appropriato parlare di “relativa insensibilità” piuttosto che di “steroido-resistenza”. Infatti la sensibilità agli corticosteroidi copre uno spettro di azione, ad un'estremità del quale ci sono i pochi casi di vera e propria resistenza agli corticosteroidi; in realtà, subito accanto ci sono i soggetti con steroideo-dipendenza, quelli che per mantenere un controllo richiedono alte dosi di corticosteroidi inalatori e frequentemente anche di corticosteroidi orali. In tutto i pazienti così identificati sono relativamente pochi, ma pongono importanti problemi di gestione, visto che ci sono ben poche alternative alla terapia steroidea.

β_2 -agonisti

Come accettato dalle Linee Guida, i LABA (*long-acting* β_2 -agonisti) hanno una azione complementare e sinergica a quella dei corticosteroidi inalatori, per cui devono essere sempre usati nei soggetti con asma grave, insieme a corticosteroidi inalatori ad alto dosaggio e agli eventuali altri farmaci. D'altronde, i β_2 -agonisti sono i migliori broncodilatatori disponibili ancora oggi dopo circa 100 anni dalla loro scoperta³⁶. I LABA sono attualmente due: il salmeterolo, un β_2 -agonista parziale, e il formoterolo, un β_2 -agonista dotato di maggiore “efficacia intrinseca”, che indica un più diretto effetto sui β_2 -recettori; vi sono quindi delle differenze tra i due farmaci, ma è invece a comune la lunga durata d'azione. D'altronde è ben noto che in generale nell'asma l'aggiunta di LABA al trattamento con corticosteroidi inalatori determina un miglioramento della funzione polmonare, come anche dei sintomi e del-

l'uso di β_2 -agonisti a rapida azione, come riportato in una recente meta-analisi³⁷.

Alcune ricerche di farmacogenetica hanno mostrato una variabilità genotipica a carico del residuo 16 del β_2 -recettore. Il genotipo Arginina/Arginina in luogo di Glicina/Glicina si associa ad una risposta acuta ai β_2 -agonisti maggiore e più rapida, ma anche ad una ridotta risposta nel lungo periodo alla terapia con β_2 -agonisti, con aumentato rischio di riacutizzazioni³⁸. Il ruolo del polimorfismo genetico del β_2 -recettore sulla risposta broncodilatatrice nell'asma è comunque ancora controverso³⁹.

L'utilizzo dei β_2 -agonisti nell'asma difficile, in particolare dei LABA, determina principalmente un effetto broncodilatatore, ma potrebbe contribuire anche ad una riduzione dell'infiammazione delle vie aeree, attraverso la riduzione della liberazione di mediatori dai mastociti, dell'essudazione plasmatica, delle secrezioni dalle strutture mucosecarnenti bronchiali⁴⁰. Anche se i β_2 -agonisti sono capaci di avere un effetto diretto sulle cellule infiammatorie circolanti come eosinofili e neutrofilo, nella pratica clinica non riescono ad agire realmente come anti-infiammatori per le rapida desensibilizzazione cui i β_2 -recettori delle cellule infiammatorie sono soggette.

In sintesi, i β_2 -agonisti, in particolare i LABA, sono i maggiori farmaci broncodilatatori disponibili, hanno un effetto additivo ai corticosteroidi inalatori, visto che la loro aggiunta ai corticosteroidi inalatori è più efficace di un ulteriore aumento della dose degli corticosteroidi inalatori, ed hanno effetti ulteriori rispetto alla semplice broncodilatazione. Nonostante i segnali di cautela nell'uso dei β_2 -agonisti a lunga durata d'azione derivati da recenti studi⁴¹, nell'asma di difficile controllo non è possibile fare a meno di questa importantissima categoria di farmaci, considerando anche che il contemporaneo utilizzo di corticosteroidi inalatori ad alte dosi garantisce circa i possibili effetti negativi di questi farmaci osservati in monoterapia.

Inibitori dei leucotrieni

È ormai noto che il trattamento con inibitori dei leucotrieni (come il montelukast) riduce l'infiammazione eosinofila e migliora il controllo dell'asma nei pazienti con asma persistente⁴². Ci sono alcune meta-analisi che dimostrano come l'utilizzo di anti-leucotrieni possa migliorare il controllo dell'asma mantenuto scalando la dose di steroidi inalatorio⁴³, mentre può essere alternativo all'utilizzo di LABA come additivo agli corticosteroidi inalatori solo in una quota minoritaria di asmatici⁴⁴.

Nel caso dei pazienti con asma difficile, come pazienti asmatici steroide-dipendenti in trattamento regolare con corticosteroidi inalatori ad alta dose e/o prednisone, che comunque mantenevano un innalzamento degli eosinofili nelle vie aeree, l'aggiunta di montelukast non riusciva a ridurre ulteriormente la ipereosinofilia delle vie aeree⁴⁵ né a migliorare il controllo dell'asma⁴⁶. Altri studi hanno invece dimostrato che un sottogruppo di pazienti con asma difficile risentivano positivamente dell'aggiunta degli antileucotrieni⁴⁷.

Gli inibitori dei leucotrieni potrebbero essere particolarmente utili nei casi di asma con sensibilità all'acido acetilsalicilico (ASA). Questa forma di asma deve essere sempre considerata in ogni caso di asma "difficile". Una recente revisione ha concluso che la sensibilità all'ASA è più frequente di quanto atteso, in quanto attraverso i test di provocazione orale risultava essere intorno al 21% nei casi di asma dell'adulto, in percentuale ben superiore a quella indicata dalla intervista del paziente, che era intorno al 3%⁴⁸. In questo gruppo ci sono soprattutto soggetti di sesso femminile, con una forma di asma più grave, con un fenotipo caratterizzato spesso da eosinofilia, rino-sinusite e polipi nasali. La sensibilità ad ASA è legata ad alterato metabolismo degli eicosanoidi, con aumentati livelli dei leucotrieni cisteinici. Questi pazienti hanno più spesso che gli altri fenotipi una forma di

difficile controllo, non rispondono bene ai corticosteroidi, e per questo gli antagonisti dei leucotrieni sono una opzione terapeutica che può essere efficace soprattutto in questi soggetti.

In generale, nell'asma di difficile controllo è sempre opportuno aggiungere alla terapia di base, costituita da alte dosi di corticosteroidi inalatori e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione, anche un inibitore dei leucotrieni (in Italia, il montelukast presenta maggiore maneggevolezza ed efficacia rispetto allo zafirlukast), verificando che questo permetta realmente un miglior controllo dell'asma. Una prova di almeno 2 mesi dovrebbe essere sempre effettuata.

Teofillina

La teofillina, una volta ampiamente usata per il controllo dei sintomi dell'asma, ha visto nettamente ridotto il suo campo di applicazione negli ultimi decenni, soprattutto per la scoperta dei LABA, in confronto ai quali ha una minore efficacia e una maggiore frequenza di effetti collaterali, soprattutto a livello gastro-enterico e cardio-vascolare. Negli ultimi anni è stato suggerito di utilizzare basse dosi di teofillina, che avrebbero un effetto immunomodulatore, unitamente ad un abbattimento di effetti collaterali⁴⁹. In questa ottica, il farmaco (nelle formulazioni orali a lento rilascio) è stato utilizzato come aggiunta agli corticosteroidi inalatori, con discordanti risultati⁵⁰. Una multicentrica recente ha valutato l'effetto di aggiunta di teofillina a bassa dose alla terapia in atto in soggetti con asma difficile, paragonandola all'aggiunta di montelukast: i due farmaci davano un modesto incremento della funzione respiratoria ma nessuna riduzione degli episodi acuti, mentre la teofillina risultava più efficace in quei (pochi) soggetti che non potevano o non volevano usare corticosteroidi inalatori⁵¹.

Quindi la teofillina orale rappresenta solo una possibile aggiunta alla terapia nell'asma

di difficile controllo, in cui si stia già usando corticosteroidi inalatori ad alta dose e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione, spesso in associazione con antileucotrieni. Comunque la probabilità di migliorare significativamente il controllo dell'asma tramite l'aggiunta della teofillina per os, se questo non è raggiunto con la precedente terapia, è molto scarsa.

Anticorpi anti-IgE

L'efficacia e il profilo di sicurezza di Omalizumab (Xolair), un anticorpo monoclonale anti-IgE, sono stati ben indagati negli ultimi anni. Il farmaco è frutto di un lungo periodo di complessi studi di ingegneria genetica che hanno portato, dopo numeri tentativi, alla produzione di un anticorpo monoclonale di origine murina, ma "umanizzato" (quindi non anafilattogeno, cioè privo della capacità di essere riconosciuto come "estraneo" dal sistema immunitario umano) e capace di legarsi con elevata affinità alle IgE circolanti (non a quelle già legate al recettore per il frammento Fc presente su mastociti e basofili). Tale anticorpo forma con le IgE circolanti degli immunocomplessi (trimeri ed esameri) che vengono eliminati dalle cellule del sistema reticolo-endoteliale e che, per le loro piccole dimensioni, non precipitano a livello dei vasi o del rene, quindi non determinando malattia da immunocomplessi. In questo modo, la concentrazione delle IgE libere circolanti viene drammaticamente ridotta fino ad annullarsi, e ciò impedisce il legame delle IgE ai recettori per il frammento Fc presente sulla superficie di molte cellule infiammatorie, in particolare i mastociti, i basofili e le cellule detritiche (che posseggono il recettore ad alta affinità per il frammento Fc delle IgE). In tal modo viene impedita l'attivazione dei mastociti (e delle altre cellule che possono legare IgE) da parte dello specifico allergene, con conseguente prevenzione della liberazione dei vari mediatori chimici preformati e neoformati da queste cellule infiammatorie. In

questo modo, la cascata degli eventi infiammatori che vengono iniziati dalla reazione tra l'allergene specifico e il mastocita viene bloccata in fase molto precoce, con conseguente riduzione dei meccanismi cellulari e biomolecolari che sottendono all'amplificazione e alla persistenza dell'infiammazione allergica⁵² (Fig. 2).

Il razionale per trattare l'asma allergico con un anticorpo anti-IgE deriva da molteplici considerazioni: a) lo stato atopico (alti livelli di IgE totali e/o specifiche verso allergeni ubiquitari) è il più forte fattore di rischio per lo sviluppo dell'asma⁵³ e per la persistenza dei sintomi asmatici nel bambino in età scolare⁵⁴; b) l'attivazione dei mastociti tramite il legame specifico tra allergene ed IgE innesca la reazione infiammatoria allergica che porta successivamente all'attivazione, richiamo e proliferazione delle cellule infiammatorie (linfociti T ed eosinofili in particolare), come ben dimostrato da modelli sperimentali *in vivo* e *in vitro*; c) l'eliminazione della risposta all'allergene specifico a cui il soggetto è sensibile (in questo caso attraverso l'attenuazione della risposta infiammatoria all'esposizione dell'allergene) migliora il controllo dell'asma, specialmente per quanto riguarda la frequenza e gravità delle riacutizzazioni⁵⁵.

L'efficacia dell'Omalizumab sui meccanismi dell'infiammazione allergica è stata dimostrata in vari modelli sperimentali. L'Omalizumab è capace di determinare una *down-regulation* dei recettori cellulari per il frammento Fc (riducendo quindi la capacità delle cellule infiammatorie di reagire allo specifico allergene)⁵⁶, attenua la risposta broncostruttiva immediata e ritardata delle vie aeree all'inhalazione dello specifico allergene⁵⁷, e migliora numerosi indici di infiammazione delle vie aeree misurabili nell'espettorato indotto o nel sangue periferico^{58,59}. La sua efficacia clinica è stata ben documentata sia nell'asma allergico stagionale o perenne di grado lieve-moderato, sia nella rinite allergica⁶⁰.

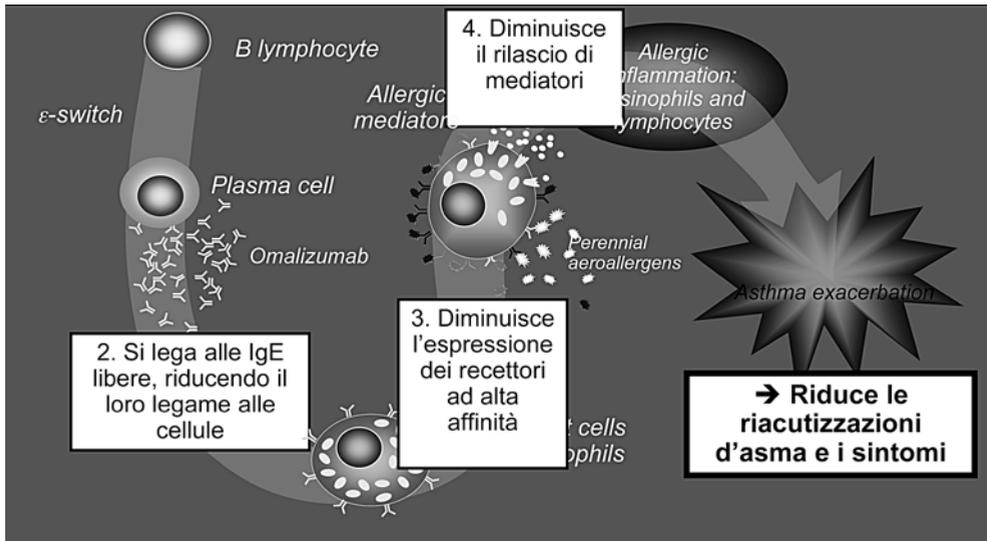


Figura 2. Meccanismo d'azione di omalizumab nell'asma IgE-mediata.

Numerosi studi sull'efficacia dell'Omalizumab sono stati condotti nell'asma grave, sia perché è in questi soggetti che c'è maggiormente il bisogno di nuove terapie efficaci, sia perché l'elevato costo del farmaco può permetterne una giustificazione solo in quei pazienti che non sono controllabili con il massimo della terapia farmacologia attualmente disponibile o che devono ricorrere al trattamento frequente o continuativo con gli steroidi orali, a rischio quindi di importanti effetti collaterali. In tutti gli studi effettuati su pazienti definiti come affetti da asma grave secondo le Linee Guida GINA internazionali, l'Omalizumab si è dimostrato capace di ridurre sensibilmente la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni e del ricorso alle strutture ospedaliere, oltre ad avere effetti positivi sulla qualità di vita del paziente. Una sintesi dell'efficacia dell'Omalizumab sulla frequenza di riacutizzazioni asmatiche nei vari studi è riportata nella Tabella VII, dove si può notare una riduzione media delle riacutizzazioni di circa il 38%⁶¹. Anche recenti metanalisi hanno confermato tale efficacia⁶².

Lo studio che maggiormente ha dimostrato l'efficacia dell'Omalizumab in pazienti con asma allergico grave, definiti come pazienti da Step 4 GINA (non controllati con alte dosi di corticosteroidi inalatori e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione, e spesso anche con altri farmaci aggiuntivi, di cui steroidi orali regolari nel 22%) è lo studio INNOVATE⁶³. In questo studio, oltre 400 pazienti con le suddette caratteristiche sono stati trattati per 28 settimane con Omalizumab o placebo, ottenendo una netta riduzione delle riacutizzazioni clinicamente significative (Fig. 3). Questo effetto era maggiormente evidente sulle riacutizzazioni più gravi (quelle che richiedevano ospedalizzazione o intervento al Pronto Soccorso, e che quindi erano a maggior rischio per il paziente) e nei pazienti più gravi. Grazie a questo effetto, l'Omalizumab determinava un importante miglioramento negli indici di qualità della vita. Lo studio ha permesso di calcolare che è sufficiente trattare circa 2 gravi asmatici con Omalizumab per prevenire statisticamente una grave riacutizzazione all'anno.

Tabella VII. Riduzione della frequenza di riacutizzazioni nei sette studi considerati.

	Differenza tra i trattamenti nel tasso di riacutizzazioni	Riduzione percentuale	Significatività (p)
Studio INNOVATE ¹	0,37	19,2%	0,156
Studio ETOPA ²	1,49	60,4%	< 0,001
Studio SOLAR ³	0,29	37,5%	0,027
Studio Busse ⁴	0,40	40,3%	< 0,001
Studio Solèr ⁵	0,70	57,6%	< 0,001
Studio Holgate ⁶	0,42	26,5%	0,165
Studio ALTO	0,18	15,3%	0,077
Tutti gli studi combinati ⁷	0,56	38,3%	< 0,0001

¹ Humbert M, et al. Allergy 2005; ² Ayres JG, et al. Allergy 2004; ³ Vignola AM, et al. Allergy 2004; ⁴ Busse W, et al. J Allergy Clin Immunol 2001; ⁵ Solèr M, et al. Eur Respir J 2001; ⁶ Holgate ST et al. Clin Exp Allerg 2004; ⁷ Bousquet J, et al. Allergy 2005.

Gli effetti collaterali si sono dimostrati lievi e facilmente regredibili (reazioni locali nella sede di iniezione). Va comunque considerato il rischio di una reazione anafilattica, che è stata riportata in meno dello 0,2% dei pazienti. In ogni modo, il farmaco va somministrato in ambiente ospedaliero, con le opportune precauzioni. Inoltre si raccomanda attenzione nel somministrare il farmaco in persone pro-

venienti da paesi con alto tasso endemico di infezioni parassitarie, anche se studi in paesi ad endemia parassitaria non hanno mostrato un più alto tasso di morbilità attribuibile ad elmintiasi intestinale ⁶⁴. Segnalazioni di una possibile maggior frequenza di neoplasie non sono state confermate dal riesame delle varie casistiche, sono comunque in corso numerosi studi di sorveglianza sanitaria.

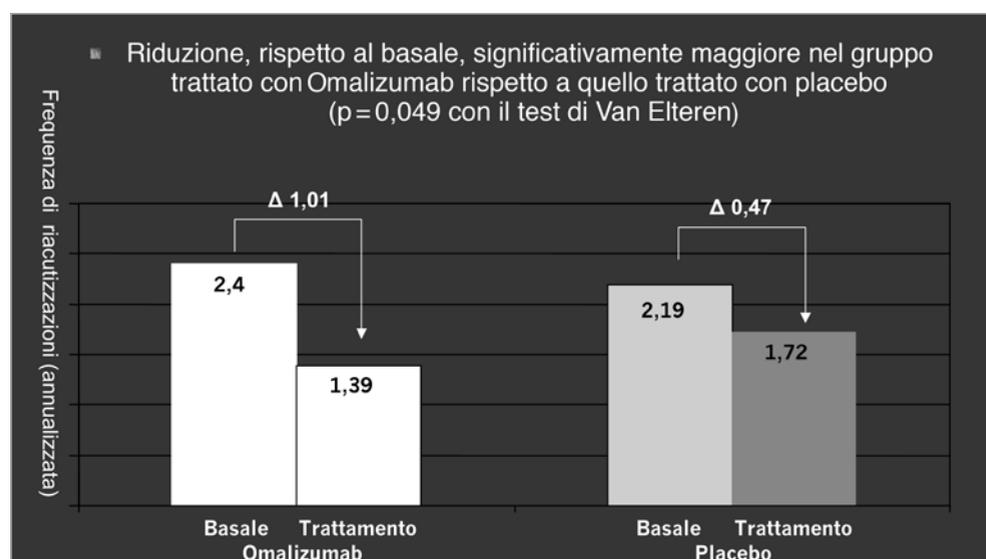


Figura 3. Risultati dello studio INNOVATE relativamente alla capacità di Omalizumab di ridurre la frequenza di riacutizzazioni rispetto al basale, in confronto al placebo (da Humbert et al., 2005 ⁶³, mod.).

Il farmaco va somministrato per via sottocutanea, ogni 2 o 4 settimane, a dosi dipendenti dal peso del soggetto e dal livello delle IgE sieriche, secondo tabelle appropriate (Figura 4). In Italia il farmaco è disponibile in fascia H (utilizzabile solo in ambiente ospedaliero), da potersi utilizzare secondo le indicazioni riportate nella Tabella VIII, derivata dalla Gazzetta Ufficiale⁶⁵. L'efficacia del trattamento dovrebbe essere valutata con metodi oggettivi per almeno 16 settimane, dopodiché il trattamento dovrebbe essere interrotto in caso di mancato effetto. L'efficacia del trattamento dovrebbe permettere anche la interruzione dell'uso regolare o frequente degli steroidi orali, e la riduzione delle dosi di corticosteroidi inalatori. Attualmente l'indicazione è limitata a soggetti sensibilizzati ad allergeni perenni, anche se la distinzione tra allergeni perenni e stagionali è soggetta attualmente a revisione e discussione, come pure il concetto di "alte dosi" di corticosteroidi inalatori⁶⁶. Sono auspicabili studi anche in soggetti con asma di difficile controllo, con alti livelli di IgE sieriche ma senza la dimostrazione di IgE specifiche per allergeni riconoscibili.

Corticosteroidi per via generale

La terapia con corticosteroidi per via generale è di prima scelta per la crisi asmatica, in cui è efficace, determinando un miglioramento clinico relativamente rapido e un più lento miglioramento funzionale, nel giro di 6-12 ore^{4,5}. È importante notare che non è stata riscontrata una curva dose-risposta per i corticosteroidi per via generale nel trattamento dell'asma acuto: ad aumenti delle dosi non si accompagna un maggiore o un più rapido effetto. Inoltre non sono state riscontrate differenze tra l'utilizzo di corticosteroidi per via orale o corticosteroidi per via iniettiva⁶⁷. Alcuni studi hanno valutato l'effetto del trattamento con alte dosi di corticosteroidi inalatori nell'asma acuto, in confronto con quello di corticosteroidi per via generale, sia in bambini che in adulti^{68,69}: il trattamento con corticosteroidi per via generale era più efficace sia sulla funzione che sulla percentuale di nuovi ricoveri.

Per quanto riguarda invece il trattamento delle forme di asma difficile, in questo ambito vi sono i soggetti "steroido-dipendenti" e i soggetti "steroido-resistenti", che in realtà sono due gradi molto simili di malattia avanzata, in cui i soggetti, per avere un

IgE (UI/ml)	Peso corporeo (kg)							
	20-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-150
>30-100								300
>100-200			300	300	300	300	300	450
>200-300		300	300	300	450	450	450	600
>300-400	300	300	450	450	450	600	600	
>400-500	300	450	450	600	600	750	750	
>500-600	300	450	600	600	750			
>600-700	450	450	600	750				
>700-800	450	600	750					
>800-900	450	600	750					
>900-1,000	600	750						
>1,000-1,100	600	750						
>1,100-1,200	600							
>1,200-1,300	750							

- Dosi < 300mg sono somministrate in un'unica iniezione SC/4 settimane
- Dosi > 300mg/ sono somministrate in due diverse iniezioni/2 settimane

Figura 4. Omalizumab: schema di dosaggio.

Tabella VIII. Omalizumab: indicazioni approvate*.

<p>Omalizumab è indicato, come terapia aggiuntiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Per migliorare il controllo dell'asma in pazienti adulti e adolescenti (a partire dai dodici anni di età): • Con asma allergico grave e persistente • Positivi ai test cutanei o al test di reattività in vitro per un aeroallergene perenne • Con funzionalità polmonare ridotta ($FEV_1 < 80\%$) • Con frequenti sintomi diurni e risvegli notturni • Che abbiano avuto numerosi e documentati episodi di riacutizzazione di asma grave, nonostante l'assunzione giornaliera di corticosteroidi inalatori ad alto dosaggio, più un β_2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria • Il trattamento con Omalizumab dovrebbe essere considerato solo per i pazienti con asma di accertata natura IgE mediata
<p>Valutazione dell'efficacia del trattamento</p> <ul style="list-style-type: none"> • A 16 settimane dall'inizio della terapia con Omalizumab i pazienti devono essere valutati dal proprio medico per verificare l'efficacia del trattamento prima che vengano effettuate ulteriori iniezioni. La decisione di continuare la terapia con Omalizumab deve basarsi sull'osservazione di un marcato miglioramento del controllo complessivo dell'asma

* Da riassunto delle caratteristiche del prodotto

sia pure parziale sollievo dai segni di asma, devono ricorrere regolarmente, oltre che alla massimale terapia anti-asmatica con corticosteroidi inalatori e altri farmaci, anche a corticosteroidi per via generale^{4,5}. In questi casi, la dose di corticosteroidi per via generale è la minima dose capace di offrire una attenuazione significativa della sintomatologia asmatica ai soggetti con asma difficile. La dose dello steroide per via generale permette di distinguere i bassi dosaggi dagli alti alla soglia di 5 mg/die di prednisone o prednisolone, o equivalenti, come è riportato nella Tabella IX. La differenza tra i dosaggi al di sopra e al di sotto di questa soglia è nella maggiore o minore possibilità di inibire l'asse ipotalamo-ipofisi.

Immunosoppressori

Un farmaco che ha mostrato azione sull'asma è il metotrexate, che agisce in modo non così chiaro: è in grado di ridurre l'incremento di istamina e di diverse citochine, ma forse la sua azione preminente è sui linfociti. A partire dal 1988, esistono diversi studi in cui il trattamento con metotrexate è stato

condotto per un periodo di 2-3 mesi in asmatici steroide-dipendenti. Sono state anche effettuate tre meta-analisi che hanno valutato l'effetto di un trattamento continuativo con metotrexate nell'asma bronchiale, in particolare nei soggetti con asma difficile. I risultati sono stati discordanti: 8 studi riportavano un significativo calo della dose di corticosteroidi, che comunque non era diversa nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo (probabilmente dovuto all'educazione terapeutica che i pazienti comunque ricevevano durante il periodo di studio), 6 studi riportavano una significativa riduzione della dose di corticosteroidi usando metotrexate, e 5 non dimostravano alcun calo della dose di steroide nel gruppo con metotrexate⁷⁰. Ad onore del vero, almeno 2 studi sono stati pubblicati su un periodo di trattamento decisamente più lungo (di oltre un anno), in cui gli autori dimostravano un effetto risparmiatore degli corticosteroidi per via generale⁷¹. Infine è bene ricordare che metotrexate può causare facilmente effetti collaterali generali, a carico del fegato e dell'apparato gastro-enterico, nonché effetti anche a carico del polmone

Tabella IX. Dosi comparative dei diversi corticosteroidi per uso sistemico.

Farmaco	Potenze stimate ¹		Efficacia anti-infiammatoria equivalente	Dose giornaliera sopra la quale c'è possibile effetto su asse ipotalamo-ipofisi (mg) ²		Emivita plasmatica (min)	Emivita biologica (ore)
	Glucocorticoide	Mineralcorticoide		Maschi	Femmine		
Cortisolo (idrocortisone)	1	1	20 mg	20-30	15-25	90	8-12
Cortisone	0,8	0,8	25 mg	25-35	20-30	90	8-12
Prednisolone	4	0,25	5 mg	7,5-10	7,5	200 o >	18-36
Prednisone	4	0,25	5 mg	7,5-10	7,5	200 o >	18-36
Metilprednisolone	5	+/-	4 mg	7,5-10	7,5	200 o >	18-36
Triamcinolone	5	+/-	4 mg	7,5-10	7,5	200 o >	18-36
Parametasone	10	+/-	2 mg	7,5-10	7,5	300 o >	36-54
Desametasone	25	+/-	0,8 mg	1,-1,5	2,5-5	300 o >	36-54
Betametasone	25-30	+/-	0,6 mg	1-1,5	1,15	300 o >	36-54
Aldosterone	0,3	400	-	-	-	30	
Fludrocortisone (flu-idrocortisone)	10	300	-	-	-	200 o >	18-36

¹ In mg di paragone al cortisolo, una volta che la potenza glucocorticoide e mineralcorticoide del cortisolo sia posta a 1. Di solito la ritenzione di sodio è insignificante per le dosi abitualmente usate di metilprednisolone, triamcinolone, desametasone, betametasone.

² Va intesa solo come una guida, infatti la dose individuale dipende dalla superficie corporea.

da Avery GS. *Drug Treatment*. II edizione. Edimburgo e Londra: Churchill Livingstone Eds., p. 530, mod.

stesso, come polmoniti da ipersensibilità, tutti effetti che vanno considerati qualora se ne voglia fare uso.

Gli effetti anti-linfociti T della ciclosporina sono stati alla base delle sperimentazioni effettuate sull'asma grave steroido-dipendente. Due studi hanno dimostrato che pazienti con asma steroido-dipendente avevano un miglioramento delle riacutizzazioni accompagnato ad una riduzione degli corticosteroidi per via generale^{72 73}, mentre un terzo non riusciva a dimostrare né un miglioramento clinico che una riduzione della dose di corticosteroidi per via generale⁷⁴. Gli effetti collaterali della ciclosporina, come neuropatia, tremori, ipertensione arteriosa, complicanze infettive, erano comunque pressoché assenti alle dosi utilizzate negli studi sull'asma. Anche i sali d'oro hanno dimostrato un effetto anti-infiammatorio ben conosciuto, che è alla base del loro uso nelle malattie immunologiche/reumatologiche; sono, ad esempio,

inibitori della attività fagocitaria, dei linfociti, come anche della degranolazione mastocitaria indotta dalle reazioni IgE-mediate. Per questo è stato fatto uno studio su oltre 250 asmatici in terapia con corticosteroidi orali (10 mg di prednisone al giorno): l'*Auranofin Multicentre Drug Trial*. Lo studio è stato comunque influenzato da un elevato numero di *drop-out* sia nel gruppo trattato con sali d'oro che nel gruppo placebo; nonostante questo, il trattamento per 6 mesi permetteva di ridurre di oltre il 50% la dose di prednisone giornaliera, oltre ad una riduzione significativa delle IgE totali, ma tra i 2 gruppi non c'era alcuna differenza né per i sintomi né per le misure obiettive di asma⁷⁵.

Quelli elencati sopra sono i risultati migliori ottenuti con i farmaci che appartengono a questa categoria. Metotrexate e Sali d'oro sono probabilmente più efficaci, il primo ha dimostrato in 2 studi a lungo termine che probabilmente richiede lunghi periodi di

trattamento per essere efficace, il secondo è stato oggetto di uno studio strutturalmente valido, ma gravato da un gran numero di defezioni durante la sua effettuazione. Dei due, il Metotrexate è quello raccomandato in questi casi, alle dosi di 7,5-10 mg alla settimana, a cui ha pochi effetti collaterali o comunque più facilmente reversibili alla cessazione del trattamento. La ciclosporina, benché probabilmente efficace, è gravata da un grosso carico di effetti collaterali anche gravi che ne limita l'uso.

Pertanto, questi farmaci (in particolare il Metotrexate) sono utilizzabili in soggetti con asma di difficile controllo che non riescono a raggiungere un equilibrio accettabile senza dosi medio-elevate di corticosteroidi orali per uso regolare, associati al massimo della restante terapia. In questi casi l'aggiunta di Metotrexate (alle dosi di 7,5-10 mg alla settimana) può permettere al paziente di ridurre considerevolmente, e talora anche di sospendere, il trattamento con corticosteroidi orali, il tutto a vantaggio della sicurezza di impiego a lungo termine.

Futuro della terapia dell'asma difficile

Attualmente la ricerca farmaceutica porta verso un perfezionamento dei farmaci già disponibili nel trattamento dell'asma, con lo sviluppo di β_2 -agonisti a molto lunga azione da unire a nuovi corticosteroidi inalatori (più efficaci e più sicuri) e permetterne l'uso in monosomministrazione giornaliera. Questi potranno favorire soprattutto l'aderenza alla terapia nei soggetti più "difficili"⁷⁶.

Inoltre sono in sviluppo farmaci (come alcuni oligonucleotidi) che agiscono su diverse fasi dell'infiammazione delle vie aeree, in particolare interferendo contemporaneamente con l'attività di diverse citochine, allo

scopo di ridurre efficacemente il livello di infiammazione delle vie aeree. Potranno trovare campo soprattutto nei fenotipi di asma "difficile" che continuano ad avere segni di infiammazione delle vie aeree nonostante la terapia massimale in corso. Mentre studi precedenti erano risultati negativi circa l'efficacia di anticorpi anti-IL5 nel migliorare il controllo dell'asma⁷⁷, uno studio più recente ha mostrato l'efficacia nei soggetti con più elevati livelli di IL-5 nel sangue⁷⁸. Recentemente alcuni studi sono stati condotti sull'efficacia di anticorpi anti-TNF α o inibitori recettoriali di questa citochina nell'asma grave, specialmente nei soggetti senza componente infiammatoria di tipo eosinofilo, mostrando un modesto ma significativo effetto^{79 80}.

Una nuova tecnica di trattamento dell'asma bronchiale è rappresentata dalla termoplastica bronchiale. Partendo dal presupposto che buona parte dei sintomi dell'asma sono dovuti alla contrazione del muscolo liscio bronchiale, il quale è ipertrofico e iperplastico nell'asmatico⁸¹ ed ha alterati meccanismi di contrazione⁸², negli ultimi anni è stato proposto un trattamento (la termoplastica bronchiale) capace di ridurre la massa del muscolo liscio bronchiale e conseguentemente la sua risposta broncostrittiva⁸³. Questa tecnica è stata testata dapprima con beneficio nei soggetti con asma lieve-moderato, poi in soggetti con asma da moderato a grave⁸³⁻⁸⁵. Quest'ultimo studio è stato effettuato su un piccolo numero di soggetti con asma di-difficile-controllo, in cui la termoplastica bronchiale ha determinato un aumento a breve termine dei sintomi di asma, ma a più lungo termine un miglioramento dei sintomi, della funzione respiratoria e dell'uso di SABA al bisogno⁸⁵. Questo studio fa ben sperare per poter disporre di una nuova terapia da usare nei pazienti con asma difficile.

Conclusioni

L'asma difficile rimane il maggior problema di trattamento nel campo dell'asma. Le terapie attuali, che pur possono mettere sotto controllo la malattia nella maggior parte dei soggetti con asma, non riescono a far migliorare invece i soggetti con la forma 'difficile'. Naturalmente tutte le terapie riepilogate devono essere impiegate al massimo delle loro possibilità, e combinate in maniera sequenziale, allo scopo di raggiungere il miglior controllo possibile. Possiamo sperare che altre terapie, non solo farmacologiche, si rivelino efficaci nel prossimo futuro.

Bibliografia

- 1 Linee Guida GINA Italiane, aggiornamento 2008. www.ginasma.it
- 2 Chanez P, Godard P. *Is difficult asthma still clinically meaningful?* Eur Respir J 2006;28:897-9.
- 3 Roberts NJ, Robinson DS, Partridge MR. *How is difficult asthma managed?* Eur Respir J 2006;28:968-73.
- 4 Expert Panel Report 3 (EPR-3). *Guidelines for the diagnosis and management of asthma – Summary Report 2007*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:S94-S138.
- 5 Global Initiative for Asthma, up-date 2007. www.ginasthma.org
- 6 Horne R. *Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment*. Chest 2006;130:65-72.
- 7 Cochcrane MG, Bala MV, Downs KE, et al. *Inhaled corticosteroids for asthma therapy. Patient compliance, devices, and inhalation technique*. Chest 2000;117:542-50.
- 8 Sullivan SD, Wenzel SE, Bresnahan BW, et al. *Association of control and risk of severe asthma-related events in severe or difficult-to-treat asthma patients*. Allergy 2007;62:655-60.
- 9 Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. *Active cigarette smoking and asthma*. Clin Exp Allergy 2003;33:1471-5.
- 10 Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, et al. *Relationship of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study*. Eur Respir J 2000;15:470-7.
- 11 Wenzel SE, Gibbs RL, Lehr MV, et al. *Respiratory outcomes in high-risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immune globulin*. Am J Med 2002;112:627-33.
- 12 ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ, et al. *Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:449-54.
- 13 Kraft M, Cassell GH, Henson JE, et al. *Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:998-1001.
- 14 Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, et al. *Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:148-55.
- 15 Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. *The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence*. Eur Respir J 2006;27:615-26.
- 16 Le Moual N, Siroux V, Pin I, et al.; Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. *Asthma severity and exposure to occupational asthmagens*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:440-5.
- 17 Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, et al. *Allergic rhinitis and sinusitis in asthma. Differential effects on symptoms and pulmonary function*. Chest 2006;130:429-35.
- 18 ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, et al. *Chronic sinusitis in young asthmatics is related to sputum eosinophilia*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:621-6.
- 19 Zimmerman B, Stringer D, Feanny S, et al. *Prevalence of abnormalities found by sinus x-rays in childhood asthma: lack of relation to severity of asthma*. J Allergy Clin Immunol 1987;80:268-73.
- 20 Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, et al. *Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trial*. Clin Exp Allergy 2005;35:723-7.
- 21 Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, et al. *Once daily intranasal fluticasone propionate (200 micrograms) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase*

- in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:274-82.
- 22 Ceylan E, Gencer M, San I. *Nasal polyps and the severity of asthma*. *Respirology* 2007;12:272-6.
- 23 Szczeklik A, Stevenson DD. *Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1089-90.
- 24 Simpson WG. *Gastroesophageal reflux disease and asthma. Diagnosis and Manage*. *Arch Intern Med* 1995;155:798-803.
- 25 Leggett JJ, Johnson BT, Mills M, et al. *Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma. Relationship to asthma outcome*. *Chest* 2005;127:1227-31.
- 26 Halimi L, Vachier I, Varrin M, et al. *Interference of psychological factors in difficult-to-control asthma*. *Respir Med* 2007;101:154-61.
- 27 Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. *Psychological interventions for adults with asthma: a systematic review*. *Respir Med* 2007;101:1-14.
- 28 Ten Thoren C, Peterman F. *Reviewing asthma and anxiety*. *Respir Med* 2000;94:409-15.
- 29 Stevenson DD, Szczeklik A. *Clinical and pathological perspectives on aspirin sensitivity and asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-86.
- 30 Martinez-Moragòn E, Plaza V, Serrano J, et al. *Near-fatal asthma related to menstruation*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:242-4.
- 31 Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. *Obesity and Asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:112-9.
- 32 Adams NP, Jones PW. *The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews*. *Respir Med* 2006;100:1297-306.
- 33 Nelson HS, Busse WW, de Boisblanc BP, et al. *Fluticasone propionate powder: oral corticosteroid-sparing effect and improved lung function and quality of life in patients with severe chronic asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:267-75.
- 34 Ververeli K, Chipps B. *Oral corticosteroid-sparing effects of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent and acute asthma*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:512-22.
- 35 Adcock IM, Lane SJ. *Corticosteroid-insensitive asthma: molecular mechanisms*. *J Endocrinol* 2003;178:347-55.
- 36 Waldeck B. *β-adrenoceptor agonists and asthma – 100 years of development*. *Eur J Pharmacol* 2002;445:1-12.
- 37 Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, et al. *Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroids (Review)*. *The Cochrane Library* 2007;1:1-285.
- 38 Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MH, et al. *Impact of genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics*. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:519-25.
- 39 Morrow TJ. *Implications of pharmacogenomics in the current and future treatment of asthma*. *J Manag Care Pharm* 2007;13:497-505.
- 40 Johnson M. *Beta 2-agonists as anti-inflammatory therapies in the lung*. *Agents Actions* 1993;41(Suppl):27-45.
- 41 Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al., and the SMART study group. *The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol*. *Chest* 2006;129:15-26.
- 42 Pizzichini E, Leff JA, Hendeles L, et al. *Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized controlled trial*. *Eur Respir J* 1999;14:12-8.
- 43 Duscharme FM. *Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systemic review of current evidence*. *Brit Med J* 2002;324:1545-51.
- 44 Ram FSF, Cates CJ, Ducharme FM. *Long-acting beta2-agonists vs. anti-leukotriene as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma*. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD003137.
- 45 Jayaram L, Duong M, Pizzichini MMM, et al. *Failure of montelukast to reduce sputum eosinophilia in high-dose corticosteroid-dependent asthma*. *Eur Respir J* 2005;25:41-6.
- 46 Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. *Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial*. *Lancet* 2001;357:2007-11.
- 47 Tonelli M, Zingoni M, Bacci E, et al. *Short-*

- term effect of the addition of leukotriene receptor antagonists to the current therapy in severe asthmatics. *Pulm Pharmacol Ther* 2003;16:237-40.
- 48 Jenkins C, Costello J, Hodge L. *Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice.* *Brit Med J* 2004;328:434-51.
- 49 Barnes PJ. *Theophylline: new perspectives for an old drug.* *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:813-8.
- 50 Ukena D, Hamest U, Sakalaukas R, et al. *Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma.* *Eur Respir J* 1997;10:2754-60.
- 51 Dempsey OJ, Fowler SJ, Wilson A, et al. *Effects of adding either a leukotriene receptor antagonist or low-dose theophylline to a low or medium dose of inhaled corticosteroid in patients with persistent asthma.* *Chest* 2002;122:151-9.
- 52 Schulman ES. *Development of a monoclonal anti-Immunoglobulin E antibody (Omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:S6-S11.
- 53 Burrows B, Martinez FD, Halonen M, et al. *Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens.* *N Engl J Med* 1989;320:271-7.
- 54 Illi S, Von Mutius E, Lau S, et al. *Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study.* *Lancet* 2006;368:763-70.
- 55 Simpson A, Custovic A. *The role of allergen avoidance in the secondary prevention of atopic disorders.* *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:223-7.
- 56 MacGlashan DW, Boechner BS, Adelman DC, et al. *Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody.* *J Immunol* 1997;158:1438-45.
- 57 Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, et al. *The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects.* *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1828-34.
- 58 Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, et al. *Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583-93.
- 59 Noga O, Hanf G, Brachmann I, et al. *Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1493-9.
- 60 Easthope S, Jarvis B. *Omalizumab.* *Drugs* 2001;61:253-60.
- 61 Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. *The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma.* *Allergy* 2005;60:302-8.
- 62 Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. *Anti-IgE for chronic asthma in adults and children.* *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003559.
- 63 Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. *Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE.* *Allergy* 2005;60:309-16.
- 64 Cruz AA, Lima F, Sarinho E, et al. *Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection.* *Clin Exper Allergy* 2007;37:197-207.
- 65 Gazzetta Ufficiale 30 novembre 2006 – serie generale – n. 36.
- 66 Newsletter Progetto Libra – speciale asma grave. Euromedica srl, Roma, novembre 2007.
- 67 Fulco PP, Lone AA, Pugh CB. *Intravenous vs. oral corticosteroids for treatment of acute asthma exacerbations.* *Ann Pharmacother* 2002;36:565-70.
- 68 Berger WE. *Budesonide inhalation suspension for the treatment of asthma in infants and children.* *Drugs* 2005;65:1973-89.
- 69 Belda J, Margarit G, Martínez C, et al. *Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone vs. oral prednisone in asthma exacerbations.* *Eur Respir J* 2007;30:1143-9.
- 70 Aaron SD, Dales RE, Pham B. *Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials.* *Respir Med* 1998;92:1059-65.
- 71 Comet R, Domingo C, Lardosa M, et al. *Ben-*

- efits of low weekly doses of methotrexate in steroid-dependent asthmatic patients. A double-blind, randomized, placebo-controlled study.* Resp Med 2006;100:411-9.
- 72 Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. *Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma.* Lancet 1992;339:324-8.
- 73 Lock SH, Kay AB, Barnes NC. *Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporine A as a corticosteroid-dependent asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1996;153:509-14.
- 74 Nizankowska E, Soja J, Pinis G, et al. *Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporine.* Eur Respir J 1995;8:1091-9.
- 75 Bernstein IL, Bernstein DI, Dubb JW, et al. *A placebo-controlled multicenter study of auranofin in the treatment of patients with corticosteroid-dependent asthma: Auranofin Multicenter Drug Trial.* J Allergy Clin Immunol 1996;98:317-24.
- 76 Barnes PJ. *New therapies for asthma.* Trends Mol Med 2006;12:515-20.
- 77 Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. *Effects of an IL-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness, and the late asthmatic response.* Lancet 2000;356:2144-8.
- 78 Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, et al. *Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma. A pilot study.* Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1655-9.
- 79 Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, et al. *The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor- α in asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2006;174:753-62.
- 80 Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, et al. *The role of soluble TNF α receptor fusion protein (etarnecept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial.* Thorax 2008;63:584-91.
- 81 Warner SM, Knight DA. *Airway modeling and remodeling in the pathogenesis of asthma.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:44-8.
- 82 Léguillette R, Lauzon AM. *Molecular mechanics of smooth muscle contractile proteins in airway hyperresponsiveness and asthma.* Proc Am Thorac Soc 2008;5:40-6.
- 83 Cox G, Miller JD, McWilliams A, et al. *Bronchial thermoplasty for asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2006;173:965-9.
- 84 Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. *Asthma control during the year after bronchial thermoplasty.* N Engl J Med 2007;356:1327-37.
- 85 Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. *Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic severe asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2007;176:1185-91.

6

L'ASMA DIFFICILE: FARMACOECONOMIA

Roberto Dal Negro

U.O.C. di Pneumologia, ASL22 Regione Veneto, Ospedale "Orlandi", Bussolengo (VR)

Nell'ambito delle malattie respiratorie di maggior impatto epidemiologico, l'asma bronchiale rappresenta certamente la forma morbosa da più tempo e più estesamente studiata dal punto di vista farmacoeconomico, anche se tale interesse nei suoi confronti sembra andare via via scemando, ed altre patologie respiratorie croniche di altrettanto elevata rilevanza sociale sembrano attualmente attirare maggiormente l'interesse dei ricercatori.

L'elevato impatto che l'asma bronchiale da sempre esercita sia sulle popolazioni che sui sistemi sanitari è il *primum movens* a giustificazione di questo particolare interesse culturale. D'altra parte, in un contesto storico in cui le risorse si fanno sempre più limitate e le richieste di salute da parte dell'utenza sono, per converso, sempre maggiori e meglio definite, l'ottimizzazione delle strategie di intervento è ormai un aspetto ineludibile del problema, oltre che un *must* gestionale, sia da parte dei decisori della politica sanitaria, che della stessa classe medica.

Fatte salve le motivazioni generali appena sopra riportate, va detto che i risvolti farmacoeconomici dell'asma bronchiale sono stati perlopiù affrontati nel medesimo modo da quasi tutti i ricercatori del settore e in tutti i Paesi (per primi quelli a modello sanitario di tipo occidentale). In altri termini, l'analisi dei costi correlati alla malattia "asma bron-

chiale" è stata ovunque condotta applicando la medesima filosofia, avendo cioè come univoco *target* l'asma bronchiale nella sua accezione più globale. Ciò, per esempio, ha fatto sì che pressoché tutti gli studi ad oggi disponibili abbiano prodotto dati relativi all'"asma bronchiale" quasi esclusivamente di natura atopica. Risultano infatti rarissimi gli studi di settore orientati in modo peculiare, o alle diverse forme cliniche dell'asma bronchiale, o finalizzati a confrontare gli *outcomes* gestionali nei vari tipi di asma a diversa etiologia.

Inoltre, nella quasi totalità degli studi sono stati analizzati e confrontati i costi (diretti, indiretti, marginali, etc.) e le diverse voci di costo (ospedalizzazioni, n. visite mediche, n. accessi alle strutture di emergenza, spesa farmaceutica, consumo di altri beni sanitari, assenteismo lavorativo e scolastico, etc.) relativi alla malattia asma bronchiale, avendo presente, quale unico obiettivo analitico, di diversificare i costi esclusivamente in base alla gravità clinica della malattia. Non a caso, a partire dai primi studi storici sull'argomento, è stato tutto un succedersi di dati che, sulla base di diversi modelli di studio (retrospettivi, prospettici, *top-down*, *bottom-up*, etc.), periodicamente hanno precisato e aggiornato le cifre relative ai costi dell'asma bronchiale a diversa gravità clinica (intermittente, lieve, moderata e grave)¹⁻⁵.

Il primo studio italiano sull'argomento fu invece particolarmente originale a tale proposito, avendo proceduto fin da allora a discriminare i costi dell'asma di origine atopica da quelli dell'asma cosiddetta "intrinseca"¹: sembrò, infatti, fin da subito degno di attenzione immaginare che diversi determinanti etiologici dell'asma bronchiale potessero sottintendere costi gestionali anche sensibilmente diversi, non foss'altro che per la diversità dei percorsi diagnostico-terapeutici da intraprendere⁶.

In via generale, il concetto di "gravità clinica", piuttosto che quello di "fattore etiologico" della malattia, ha di fatto funzionato da principale *driver* dei diversi studi farmacoeconomici sull'asma. D'altra parte è facilmente intuibile come, proprio per i motivi socio-sanitari e socio-economici sopra citati, le forme più gravi della malattia abbiano attirato e continuino ad attirare l'attenzione di tutti i cultori della materia, pur senza tuttavia dimenticare il rilevante valore da attribuire ai dati relativi alle forme cliniche meno gravi, perlopiù utilizzabili a fini programmatori delle strategie preventive o di intervento ritenute più convenienti nel medio-lungo termine⁷.

A questo proposito, tutti gli studi disponibili hanno infatti documentato come il costo della malattia subisca una brusca impennata a partire dal livello moderato-grave di gravità clinica, con andamento quasi esponenziale dei costi in presenza di asma grave^{1-3 5 8 9} (Fig. 1). È stato anche verificato come i soggetti più gravi, quelli cioè meno rappresentati dal punto di vista epidemiologico in termini di prevalenza ed incidenza (circa il 10-15%), siano comunque in grado di assorbire la quota maggiore di risorse sanitarie ed economiche (fino ad oltre l'80% del totale)¹⁰. Anche i

dati più recenti relativi al nostro Paese confermano il maggiore assorbimento di risorse da parte delle forme più gravi della malattia, con una preponderante quota dei costi diretti (visite mediche, ricorso alle strutture di emergenza, ricoveri ospedalieri, terapia farmacologica, diagnostica)¹¹.

Un altro studio italiano condotto su 16 centri pneumologici ed allergologici, ha mostrato che il costo dell'asma è molto elevato per i soggetti con asma grave, sia per quanto riguarda i costi diretti (in particolare il costo relativo a prestazioni di pronto soccorso e di ricovero) sia per i costi indiretti (per assenza dal lavoro o da scuola) (Fig. 2).

Ancora per quanto attiene alla spesa farmaceutica, va comunque detto che, fra tutte le componenti che contribuiscono a determinare i costi diretti, l'incidenza ad essa attribuibile è fra le meno rilevanti, pur derivando da essa la gran parte dei determinanti del controllo clinico della malattia¹¹. È stato infatti dimostrato come il costo totale della malattia può diminuire in maniera anche significativa quando si riesce a contenere nel medio-lungo periodo la frequenza delle riacutizzazioni mediante un approccio terapeutico più appropriato ed in linea con le linee guida internazionali¹¹⁻¹⁴.

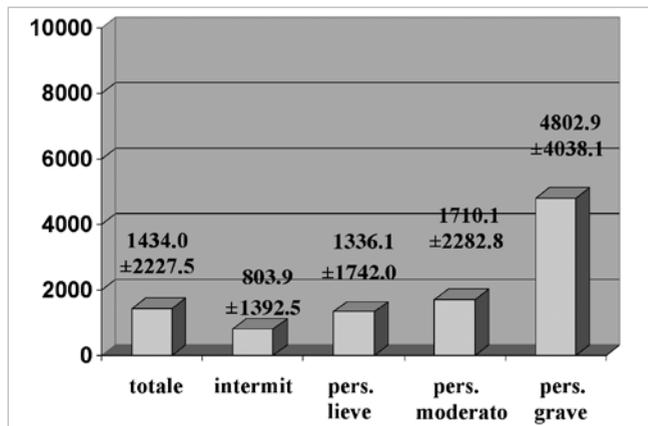


Figura 1. Costo Medio Totale e costo suddiviso per stadi di gravità dell'asma (da Dal Negro et al., 2007¹¹, mod.).

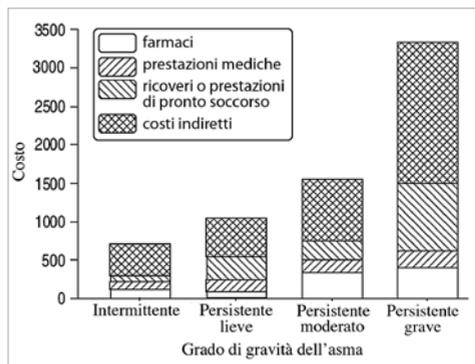


Figura 2. Costi diretti e costi indiretti per paziente, in relazione alla gravità dell'asma (da Antonicelli et al., 2004¹², mod.).

Sempre in tema di costi diretti, da segnalare, inoltre, la modestissima quota di risorse assorbite dal percorso per la precisazione diagnostico-etologica ed il monitoraggio dell'asma bronchiale: anche nel nostro Paese tale quota a mala pena raggiunge il 6% del costo totale (Tab. I)¹¹, cifra che, senza

dubbio, enfatizza ulteriormente come l'impegno diagnostico nei confronti dell'asma bronchiale necessiti di essere sostanzialmente incrementato, sia in termini assoluti che relativi. In altri termini, troppo poco viene ancora investito nella precisazione dei determinanti di malattia. Poiché non è assolutamente detto che il concetto di "gravità" debba obbligatoriamente coincidere con quello di "difficile", ecco che risulta ancora del tutto indefinito il problema, ad oggi solo episodicamente affrontato, del ruolo dei diversi fattori etiologici dell'asma nel determinarne il costo gestionale totale.

È ormai condivisibile il principio che per "asma difficile" si può intendere l'asma non controllata clinicamente, nonostante il trattamento ottimale secondo le indicazioni condivise a livello internazionale.

In verità, quello dell'"asma difficile" è un terreno particolarmente complesso e "scivoloso", in quanto, ad oggi, non è assolutamente chiaro cosa in effetti essa rappresenti e come

Tabella I. Costo medio diretto, indiretto e totale per paziente/anno (da Dal Negro et al., 2007¹¹, mod.).

Parametri	Basale	
	Costo medio per paziente (n = 485)	
	val in €	%
Terapia farmacologica principale	398,79	27,8%
Terapia farmacologica concomitante	59,02	4,1%
Ricoveri	348,47	24,3%
Day hospital	113,41	7,9%
Accessi Pronto Soccorso	5,11	0,4%
Visite**	112,26	7,8%
Esami*	127,76	8,9%
Immunoterapia specifica	31,86	2,2%
Accertamenti per effetti collaterali	0,30	0,0%
Profilassi ambientale e aiuti domestici	19,56	1,4%
Terapia alternativa	10,35	0,7%
Totale costi diretti	1.226,88	85,6%
Assenze lavoro	207,14	14,4%
Totale costi indiretti	207,14	14,4%
Costo totale	1.434,02	100%

* Spirometrie, emogasanalisi, prove allergiche cutanee, ECG, RX torace, IgE/Rast, broncostimolazioni, test di broncodilatazione, broncoscopie, etc.; ** Visite MMG e specialistiche

essa possa e debba essere contestualizzata nel panorama generale della “malattia asmatica”. In primis, prima di definire l’asma come “difficile”, andrebbe condotta una attenta valutazione clinica al fine di eliminare potenziali (e non infrequenti) fattori di confondimento, rappresentati da sindromi cliniche che possono essere scambiate per asma (patologia da aspirazione, broncomalacia, presenza di corpi estranei, fibrosi cistica, etc.).

Qualora poi si trattasse effettivamente di asma, è comunque assai probabile che al termine “difficile” si possa o si debba attribuire soltanto un significato “relativo”, piuttosto che “assoluto”. È evidente che il termine “difficile” potrebbe in questo caso essere indifferentemente attribuito a forme di asma intrinsecamente “facili” dal punto di vista della loro definizione clinico-etiological, ma di fatto rese “difficili” in *real-life*, a causa, ad esempio, di limiti culturali specialistici, o di insufficiente esperienza clinica, o di particolari limiti tecnologici per la precisazione diagnostica della malattia. Infatti, indipendentemente dal livello di gravità, quante delle “asme difficili” che nella pratica clinica giungono dal territorio ai Centri specialistici si possono trasformare in “asme semplici” dal punto di vista gestionale dopo un’attenta riconsiderazione anamnestica, clinica e farmacologica? Tale considerazione contribuisce ad enfatizzare ulteriormente il significato relativo del termine “difficile”.

È ancora, quando un soggetto asmatico non viene tempestivamente riconosciuto e/o gestito come tale per un lungo periodo di tempo, si tratta in questo caso di asma “difficile” o si può invece presumere, se non proprio un errore, quantomeno un troppo superficiale approccio diagnostico? Peraltro la letteratura insiste nel segnalare tale accadimento con frequenza per nulla trascurabile, con punte anche del 30% degli asmatici di primo accertamento¹⁵.

Inoltre, è da considerare “asma difficile” l’asma trattata per lungo tempo in maniera

inappropriata per tipo e dose di principio(i) attivo(i), o per durata del trattamento? A tale proposito, è noto da tempo che non raramente l’asma bronchiale non raggiunge un controllo clinico accettabile proprio a causa di tale genere di motivi¹⁶.

Ed infine, qual è il ruolo dell’atteggiamento del paziente nel rendere “difficile” un’asma altrimenti facilmente trattabile quando non accetta di buon grado la strategia terapeutica prescrittagli e il suo livello di aderenza al trattamento è meno che sufficiente?¹⁷.

Ognuna delle circostanze sopra menzionate può di per sé rappresentare causa determinante di “asma difficile” ed è quindi in grado di condizionare, anche pesantemente, l’impatto farmacoeconomico complessivo dell’asma bronchiale “semplice”, sia nell’ottica del singolo paziente, che del soggetto pagatore, che della comunità di appartenenza: ciò è ancor più vero se più di una di queste evenienze coesistono e finiscono col sinergizzare.

È ad ogni modo dimostrato che i soggetti con asma di “difficile gestione” o con un controllo clinico sub-ottimale assorbono una quantità sproporzionata di risorse economiche e sanitarie, proprio perché, più frequentemente di altri, incorrono in esacerbazioni, ricoveri ospedalieri e periodi di assenteismo lavorativo.

Tale aspetto è stato di recente affrontato anche in alcuni studi che hanno documentato la convenienza terapeutica dell’impiego dell’anticorpo monoclonale anti-IgE Omalizumab nella gestione terapeutica dell’“asma difficile” e/o non controllata^{18,19}. A conferma però di quanto precedentemente accennato in tema di scarsità di dati farmacoeconomici sul ruolo dei diversi determinanti etiologici dell’asma, anche questi studi recentissimi condotti sull’“asma difficile” insistono nel limitarsi ad impiegare il termine globale “asma bronchiale”, senza altra qualificazione in chiave etiologica: nella fattispecie, trattasi ancora una volta di asma di origine atopica, poiché, se così non fosse, il tratta-

mento in questione risulterebbe addirittura inappropriato, oltre che non *cost-effective*.

Non sono quindi molti i fenotipi dell'asma che, pur in presenza di una loro esatta precisazione diagnostica, risultano intrinsecamente "difficili" da gestire: l'asma "femminile" correlata a disordini ormonali (perimestruali o perimenopausali); l'asma indotta da intolleranza all'aspirina; l'asma associata a patologia rino-sinusale; l'asma indotta da reflusso gastro-esofageo, oltre alle forme asmatiche che, indipendentemente dalla loro etiologia, sono effettivamente definibili come steroi-do-dipendenti o steroi-do-resistenti.

Per quanto attiene alle prime due condizioni, non risulta esistano in letteratura specifici riscontri di natura farmaco-economica ad esse dedicate.

Pur se non estensivi, alcuni dati farmaco-economici relativi all'asma bronchiale in presenza di (o complicata da) patologia rino-sinusale sono disponibili in letteratura. È questa infatti una associazione di forme morbose sempre più frequente²⁰ che, per la complessità del suo regime gestionale, può in effetti condizionare in maniera significativa l'assorbimento di risorse. Non a caso, se nel 1998 l'asma costava negli USA 12,7 miliardi \$ all'anno, nel 1994 la sola rinite atopica produsse, sempre negli USA, un costo pari a 1,2 Miliardi \$²¹. Peraltro, la rinite, specie quella persistente, si è dimostrata in grado di aumentare il costo totale dell'asma (costi diretti e costi indiretti) del 46% rispetto ai costi sanitari prodotti dal paziente con solo asma²².

A conferma di ciò, ulteriori e più recenti studi hanno infatti dimostrato che la concomitanza di rinite produce un impatto negativo sull'assorbimento di risorse economico-sanitarie prevalentemente in virtù di un più basso livello di controllo clinico dell'asma^{23 24}.

Il valore strategico di una gestione che tenga in debito conto quanto sopra accennato sulla concomitanza fra asma e rinite è stato poi enfatizzato dai dati farmaco-economici

di uno studio internazionale multicentrico a ciò dedicato. I dati emersi hanno consentito di confermare come, nei casi di asma non controllata dalla comune terapia a causa della presenza di rinite, l'ottimizzazione della terapia anche in tal senso (nella fattispecie l'aggiunta di un antagonista recettoriale dei leucotrieni) consenta considerevoli risparmi di risorse, abbassando drasticamente e sistematicamente il costo totale della malattia, ed in particolare riducendo sensibilmente il numero di riacutizzazioni ed il consumo di beni sanitari ad esse correlate²⁵.

Un altro rilevante capitolo nel contesto delle asme "difficili" è senza dubbio rappresentato dall'asma correlata alla presenza di reflusso gastro-esofageo. Negli ultimi anni, questa particolare forma clinica della malattia asmatica ha stimolato un crescente interesse culturale sia in virtù della elevata prevalenza, ma soprattutto in virtù della scarsità di indicatori pneumologici specifici utili ad una rapida diagnosi di certezza e, di conseguenza, della difficoltà di definirne un preciso profilo clinico-terapeutico: non a caso, l'asma correlata al reflusso gastro-esofageo è stata infatti inserita nel novero delle "asme difficili". Tuttavia, il suo elevato impatto in termini economici è stato soltanto presunto in passato sulla base del complicato iter diagnostico per la sua definizione, poiché nessun dato specifico in tal senso risultava disponibile in letteratura.

Del tutto recentemente, l'unico studio sulla farmaco-economia dell'asma indotta da reflusso gastro-esofageo ha consentito di dimostrare come tale tipo particolare di asma risulti assai più costoso sia in termini di costi diretti che di costi indiretti rispetto all'asma atopico di pari gravità clinica (Tab. II)²⁶. E ciò nonostante che nel caso dell'asma correlato alla presenza di reflusso gastro-esofageo, a causa del suo *onset* sistematicamente più tardivo, la durata della malattia sia mediamente più breve che nell'asma. È questo in effetti un tipo di asma che richiede

Tabella II. Costo medio totale e analitico/paziente/anno (in €) nei soggetti con asma atopico e GER-correlata: range interquartile (iqr); rapporto sul costo annuo totale (%).

	Asma Atopico			Asma GER-correlata			p
	Mediana	iqr	%	Mediana	iqr	%	
Farmaci	423,4	(604,4)	23,3	496,5	(860,1)	11,1	< 0,004
Visite mediche	124,0	(82,6)	5,7	227,3	(247,9)	4,2	< 0,001
Diagnostica	235,6	(194,8)	15,0	392,8	(336,6)	8,5	< 0,001
Ospitalizzazione (*)	567,1	(± 11,0)	45,5	2201,0	(± 90,0)	55,5	< 0,001
Day Hospital (*)	24,7	(± 12,6)	2,0	43,6	(± 11,1)	1,1	< 0,001
Assenteismo (*)	103,6	(± 33,9)	8,3	748,7	(± 94,7)	18,9	< 0,001
Costo totale (**)	1246,7	(1979,6)	100,0	3967,1	(3751,5)	100,0	< 0,001

Da Dal Negro et al., 2007²⁵, mod.

un elevato livello di cultura e professionalità trans-specialistica (gastroenterologica e pneumologica) per poter giungere in tempi accettabili ad una chiara precisazione diagnostica in termini etiologici.

Lo studio ha chiaramente dimostrato che se non viene fin da subito avviato un percorso diagnostico orientato alla definizione etiologica del problema, la storia naturale di questo particolare tipo di asma si fa veramente difficile, sia per il paziente che per il medico. La situazione finisce infatti con l'imboccare un pericoloso vicolo cieco gestionale che conduce ad un progressivo ed inarrestabile incremento di assorbimento di risorse (frequenti ricoveri ospedalieri, inutili e frequenti ripetizioni di test diagnostici aspecifici, elevato numero di visite mediche, incremento considerevole dei consumi farmacologici, elevato assenteismo lavorativo), senza apportare significativi miglioramenti al paziente che infatti manifesta un livello di qualità di vita mediamente assai inferiore rispetto a quello del paziente con asma atopico di equivalente gravità clinica.

Per quanto attiene agli aspetti farmacoeconomici delle forme cliniche di asma riconosciute come steroide-dipendenti o steroide-resistenti, va detto che le valutazioni e le considerazioni in tal senso rientrano di fatto in quelle relative all'asma grave, dato che tali forme risultano collocate sistema-

ticamente, sia pure in modo aspecifico, in tale contesto clinico. Vale, tuttavia, anche in questi casi quanto precedentemente detto in tema di utilità della precisazione etiologica, ovviamente quando ciò si rende possibile.

Queste forme cliniche di asma risultano quasi sempre caratterizzate da una persistente e significativa ostruzione delle vie aeree, condizione, quest'ultima, a sua volta favorita da fattori indipendenti quali età, sesso, etnia, durata della malattia, abitudine tabagica e condizioni socio-economiche del paziente²⁷, oltre che dal suo profilo di personalità²⁸.

In conclusione, se risulta ancora non consueto associare valutazioni farmacoeconomiche formali alle scelte cliniche e/o alle decisioni di politica sanitaria in tema di asma bronchiale, a tutt'oggi risulta ancor più occasionale correlare tali valutazioni alla malattia asmatica partendo dall'analisi dei suoi determinanti etiologici.

Nel prossimo futuro, studi comparativi in tal senso sono certamente da incentivare e favorire poiché potrebbero chiarire molti aspetti ancora inediti della farmacoeconomia dell'asma bronchiale, oltre a consentire di superare i limiti dell'attuale modello interpretativo, pressoché esclusivamente basato sul confronto dei diversi livelli di gravità della malattia e sulla comparazione degli effetti correlati all'impiego delle diverse scelte terapeutiche finalizzate al suo controllo clinico.

Bibliografia

- ¹ De Carli GF, Dal Negro R, Recchia G, et al. *Asma bronchiale: considerazioni farmacoeconomiche*. *Rass Patol App Respir* 1991;6:3.
- ² Dal Negro R, Pomari C, Micheletto C, et al. *Studi farmacoeconomici sull'asma in Italia*. *It J Chest Dis* 1992;47:261-4.
- ³ Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. *An economic evaluation of asthma in the united states*. *N Engl J Med* 1992;326:662-6.
- ⁴ Lucioni C, Mazzi S, Serra G, et al. *Il costo sociale dell'asma nell'adulto, in Italia*. *Rass Patol App Respir* 2001;16:90-103.
- ⁵ Dal Negro R, Berto P, Tognella S, et al. *Cost-of-illness of lung diseases in the TriVeneto Region, Italy: the GOLD study*. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002;57:1-7.
- ⁶ Jones PW. *Assessment of the impact of mild asthma in adults*. *Eur Respir J* 1996;33:57-60.
- ⁷ Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, Molitor S, et al. *Cost of asthma therapy in relation to severity. An empirical study*. *Med Klin* 1996;91:670-6.
- ⁸ Godard P, Chanez P, Siraudin L, et al. *Costs of asthma are correlated with severity: a 1yr prospective study*. *Eur Respir J* 2002;19:61-7.
- ⁹ Schwenkglenks M, Lowy A, Anderhub H, et al. *Costs of asthma in a cohort of Swiss adults: associations with exacerbation status and severity*. *Value Health* 2003;6:75-83.
- ¹⁰ Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, et al. *Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life*. *Health Econ* 1997;6:217-27.
- ¹¹ Dal Negro RW, Micheletto C, Tosatto R, et al. *Costs of asthma in Italy: results of the SIRIO (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes) study*. *Respir Med* 2007;101:2511-9.
- ¹² Antonicelli L, Bucca C, Neri M, et al. *Asthma severity and medical resource utilisation*. *Eur Respir J* 2004;23:723-9.
- ¹³ Sullivan SD. *Cost-effectiveness of drug interventions*. *Eur Respir J* 1996;35:116-8.
- ¹⁴ Buist SA. *Cost-effectiveness of asthma management strategies*. *Eur Respir J* 1996;35:292-4.
- ¹⁵ Marklund B. *How often is the diagnosis of bronchial asthma correct?* *Fam Pract* 1999;16:112-6.
- ¹⁶ Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. *Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study*. *Eur Respir J* 2000;16:802-7.
- ¹⁷ Brocckebank D, Ram F, Wright J, et al. *Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airway disease: a systematic review of the literature*. *Health Technol Assess* 2001;5:1-149.
- ¹⁸ Bootman JL, Crown WH, Luskin AT. *Clinical and economic effects of suboptimally controlled asthma*. *Manag Care Interface* 2004;17:31-6.
- ¹⁹ Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, et al. *Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment*. *Respir Med* 2006;100:1139-51.
- ²⁰ Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. *Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:86-93.
- ²¹ Weiss KB, Sullivan SD. *The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact*. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:3-8.
- ²² Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, et al. *Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: frequency and impact on health care charges*. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:54-9.
- ²³ Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS. *Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trial*. *Clin Exp Allergy* 2005;35:723-7.
- ²⁴ Price DB, Zhang Q, Sazonov Kocevar V. *Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults*. *Clin Exp Allergy* 2005;35:282-7.
- ²⁵ Dal Negro RW, Piskorz P, Vives R, et al. *Health care utilisation and costs associated with adding montelukast to current therapy in patients with mild to moderate asthma and comorbid allergic rhinitis*. *Pharmacoeconomics* 2007;25:665-76.
- ²⁶ Dal Negro RW, Turco P, Micheletto C, et al. *Cost analysis of GER-induced asthma: a controlled study vs. atopic asthma of comparable severity*. *Respir Med* 2007;101:1814-20.
- ²⁷ Lee JH, Haselkorn T, Borish L, et al. *Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study*. *Chest* 2007;132:1882-9.
- ²⁸ Smith JR, Mugford M, Holland R, et al. *A systematic review to examine the impact of psycho-educational interventions on health outcomes and costs in adult and children with difficult asthma*. *Health Technol Assess* 2005;9:1-167.



Finito di stampare nel mese di Dicembre 2008
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacineditore.it