

# TERAPIA DELL'ASMA BRONCHIALE IN MEDICINA GENERALE

Prescrivere

GERMANO BETTONCELLI

Coordinatore Nazionale, Area Pneumologica SIMG

Nonostante i dati di incidenza e di mortalità per asma bronchiale non appaiano in aumento, un certo numero di pazienti che afferisce al Medico di famiglia vive ancora senza avere ricevuto una diagnosi<sup>1</sup>, e spesso in coloro che pure l'hanno avuta il controllo della malattia non è affatto soddisfacente; ciò malgrado oggi esistano farmaci molto efficaci e vengano continuamente studiate nuove strategie terapeutiche in grado di offrire a medici e pazienti sistemi di cura sempre migliori. Una maggiore diffusione e utilizzo di pratici questionari, come quello messo a punto dal *Royal College of Physicians* nel Regno Unito, basato su tre semplici domande, consentirebbe al medico di apprezzare in modo rapido il grado di controllo dell'asma raggiunto dal paziente<sup>2</sup> (Tab. I).

L'obiettivo di raggiungere e mantenere il controllo dell'asma è possibile, a patto che vengano soddisfatte alcune condizioni. In primo luogo è necessario che il paziente riceva una conferma diagnostica e venga definito lo stadio di gravità della malattia; in secondo luogo egli, o la sua famiglia, devono essere in grado di sviluppare una buona *partnership* con il proprio medico nella gestione dell'asma condividendo obiettivi e strategie, in particolare ci si deve concentrare sulla necessità di intervenire sia sui fattori ambientali che sulle condizioni di comorbidità (ad es. sinusiti, riniti, malattia da reflusso gastroesofageo [GERD], obesità ecc.) capaci di influire non solo sulla malattia, ma anche sull'efficacia delle terapie messe in atto.

Queste premesse sono necessarie affinché la terapia farmacologica, cui spetta un ruolo cardine, possa espletare completamente tutti i suoi potenziali importanti effetti positivi. L'approccio terapeutico maggiormente raccomandato si basa su una strategia a gradini che tiene conto dello stadio di gravità dell'asma e che prevede un aumento della terapia in caso di non controllo (*step up*) ed una riduzione dopo un periodo (2-3 mesi) di controllo

stabile (*step down*) (Tab. II). Tale modello operativo è contenuto in numerose linee guida, comprese le GINA (*Global Initiative on Asthma*) nella loro ultima edizione e, in particolare, nel relativo adattamento effettuato per l'Italia ([www.ginasma.it](http://www.ginasma.it)). È utile peraltro ricordare che quanto contenuto in questi autorevoli documenti ha l'esclusivo scopo di aiutare il medico nella quotidiana gestione della malattia, e non assolutamente quello di sostituirlo. Il processo clinico-decisionale, necessario a stabilire il più appropriato trattamento per uno specifico paziente, deve tenere conto dei suoi personali desideri e delle circostanze in cui ci si trova a operare. In questo senso la conoscenza diretta del paziente, la cultura, l'esperienza e la sensibilità del medico sono tutti elementi che giocano ancora un ruolo determinante.

In Medicina Generale l'abitudine a stadiare la severità della malattia, per lo meno secondo i criteri suggeriti dalle principali linee guida, non è molto diffusa, sia nella fase di inquadramento iniziale dell'asma, quando il paziente non assume ancora una terapia a lungo termine, sia quando il paziente ha raggiunto una stabilità e lo stadio di gravità viene definito in base alla quantità di farmaci necessari a tale scopo. La conseguenza di tale comportamento è che la terapia viene prescritta spesso in modo empirico, sulla base della richiesta del paziente piuttosto che in attuazione di un piano terapeutico di lungo periodo, in grado di tener conto di due aspetti essenziali: il condizionamento della malattia sulla vita del paziente e il rischio connesso con la stessa. La prima condizione si traduce nella frequenza ed intensità dei sintomi e nelle limitazioni funzionali che il paziente sperimenta o ha sperimentato in precedenza. La seconda si riferisce al rischio di esacerbazioni dell'asma, al progressivo declino della funzionalità respiratoria e alle reazioni avverse indotte dai farmaci assunti. Nella definizione quindi della propria strategia terapeutica il Medico

**Tabella I**  
**Questionario del Royal College of Physicians.**

**NELL'ULTIMA SETTIMANA O MESE:**

|    |   |
|----|---|
| 1. | Ha avuto difficoltà a dormire a causa dei suoi sintomi di asma (compresa la tosse)?                         |
| 2. | Ha manifestato i tipici sintomi di asma durante il giorno (tosse, dispnea, oppressione toracica o affanno)? |
| 3. | L'asma ha interferito con le sue normali attività (ad es. lavoro, scuola, lavori domestici)?                |

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

|   | STEP 1  | STEP 2  | STEP 3   | STEP 4  | STEP 5   |
|---|---|---|--|---|--|
| <b>OPZIONE PRINCIPALE</b>                                 | SABA al bisogno                                       | CSI a bassa dose  | CSI a bassa dose + LABA  | CSI a media dose + LABA   | CSI ad alta dose + LABA  |
| <b>ALTRE OPZIONI (IN ORDINE DECRESCENTE DI EFFICACIA)</b> |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antileucotrieni*</li> <li>• Cromoni</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CSI a bassa dose + antileucotrieni*</li> <li>• CSI a bassa dose + teofilline-LR</li> <li>• CSI a dose medio-alta</li> </ul> | <i>Aggiungere 1 o più:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antileucotrieni</li> <li>• teofilline-LR</li> </ul> | <i>Aggiungere 1 o più:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antileucotrieni</li> <li>• anti-IgE (omalizumab)<sup>†</sup></li> <li>• teofilline-LR</li> <li>• CS orali</li> </ul> |
|   | SABA al bisogno                                       |   |  |   |  |
|   | Programma di educazione                               |   |  |   |  |
|   | Controllo ambientale e immunoterapia, quando indicati |   |  |   |  |

CSI = Corticosteroidi inalatori; LABA = Long-Acting Beta Agonists; SABA =  $\beta_2$ -agonisti a breve azione; LR = A lento rilascio.

\* Nei pazienti con asma e rinite; <sup>†</sup> Nei pazienti allergici ad allergeni perenni e con livelli di IgE totali sieriche compresi tra 30 e 7000 U/ml.

di Medicina Generale (MMG) deve avere ben chiari questi due diversi ma inscindibili obiettivi: da un lato garantire il controllo dei sintomi che impattano sulla qualità di vita del paziente e sulle relative limitazioni funzionali, dall'altro la prevenzione del potenziale rischio di riacutizzazioni della malattia. Questi due momenti possono anche rispondere in modo differente alla terapia farmacologica; infatti, si osserva ad esempio come l'assenza o una scarsa presenza di sintomi o di limitazioni funzionali possa talora anche non correlare direttamente con il rischio di esacerbazioni. La pianificazione del trattamento deve necessariamente tenere conto di questi aspetti.

L'asma persistente richiede l'utilizzo quotidiano di farmaci che consentano di raggiungere e mantenere nel tempo il controllo. I più efficaci tra questi sono quelli che permettono di ridurre l'infiammazione bronchiale, ossia il principale fenomeno che sta alla base della malattia. Nella Tabella III sono elencate le principali molecole utilizzate per la terapia a lungo termine.

Le Linee Guida GINA riferiscono che a partire dal secondo stadio di gravità (asma lieve persistente e/o sintomi non quotidiani e funzione polmonare nella norma) l'utilizzo di

basse dosi di steroidi inalatori ha dimostrato un'efficacia maggiore rispetto ad altre opzioni terapeutiche. Uno studio recente<sup>3</sup> ha tuttavia ottenuto uguali risultati, in termini di controllo, confrontando pazienti con asma lieve-persistente trattati in terapia continuativa con beclometasone 250  $\mu\text{g}$  *bis in die* e pazienti che assumevano una terapia al bisogno a base di beclometasone 250  $\mu\text{g}$  + salbutamolo 100  $\mu\text{g}$ . Non vi sono ancora prove convincenti, invece, a favore dell'utilizzo costante di un'associazione di steroidi inalatori +  $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione nei pazienti con malattia lieve-moderata<sup>4</sup>.

Nei pazienti in terzo stadio di gravità, con asma da moderata a severa, l'assunzione in combinazione di corticosteroidi inalatori a dosi medio-basse +  $\beta_2$ -stimolanti a lunga durata d'azione (LABA) si è dimostrata più efficace, rispetto alle altre opzioni, nel confronto con diversi indicatori di controllo (sintomi, funzione polmonare, riacutizzazioni)<sup>5,6</sup>. È stato anche recentemente dimostrato che la combinazione fissa budesonide + formoterolo può essere utilizzata sia come terapia di fondo che per un uso al bisogno. Si è ottenuto in questo modo un miglioramento nel controllo dell'asma e una riduzione delle sue riacutizzazioni (strategia

**Tabella III**  
**Farmaci per il controllo dell'asma.**

| AZIONE PROTRATTA  | AZIONE RAPIDA   |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Corticosteroidi inalatori (ICS)</li> <li>2. <math>\beta_2</math>-agonisti a lunga durata d'azione (LABA)</li> <li>3. Antileucotrieni</li> <li>4. Sodio cromoglicato e nedocromile</li> <li>5. Immunomodulatori (omalizumab)</li> <li>6. Metilxantine</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>\beta_2</math>-agonisti a breve durata d'azione (SABA)</li> <li>2. Anticolinergici</li> <li>3. Corticosteroidi sistemici (in quanto usati in associazione ai SABA nelle riacutizzazioni)</li> </ol> |

SMART [*Symbicort Maintenance And Reliever Therapy*])<sup>7</sup> grazie al duplice intervento sui sintomi e sul momento eziopatogenetico fondamentale: la flogosi. Per questo motivo tale indicazione è stata recepita anche dall'ultima revisione delle Linee Guida GINA. Kuna et al.<sup>8</sup> hanno dimostrato che pazienti adulti e adolescenti trattati con dosi di mantenimento dell'associazione fissa budesonide/formoterolo pari al 50% di quelle standard, utilizzando la medesima associazione anche come terapia al bisogno, riducevano il rischio di severe esacerbazioni in misura maggiore rispetto a una strategia basata su alte dosi di mantenimento delle stesse molecole o di salmeterolo/fluticasone con l'aggiunta di un SABA per il sollievo sintomatologico.

Il formoterolo è un  $\beta_2$ -stimolante a lunga durata (LABA) che, grazie alla rapidità di inizio della sua azione (paragonabile al salbutamolo), dà al paziente la sensazione della pronta efficacia subito dopo l'inalazione del farmaco. Per questa caratteristica esso si differenzia da altre molecole di LABA che hanno un inizio di azione più lento. In particolare, l'utilizzo dell'associazione budesonide/formoterolo come terapia al bisogno sembra essere più efficace del formoterolo da solo, dimostrando che anche il corticosteroide topico, se assunto al bisogno, in aggiunta alla terapia di mantenimento, svolge un ruolo importante<sup>9</sup>.

A proposito degli studi che hanno evidenziato l'alta morbilità dell'asma e lo scarso controllo della malattia, è stato osservato che circa tre quarti dei soggetti compresi nelle casistiche non ricevevano una regolare terapia di mantenimento e in molti casi dichiaravano una diagnosi non confermata dal medico. Questo ha portato alcuni a ritenere che fossero proprio queste le cause di non efficacia o non completa efficacia del trattamento. Recentemente, tuttavia, è stato rilevato che anche i pazienti asmatici che assumono con regolarità la terapia di mantenimento (corticosteroidi inalati [ICS] o ICS/LABA) possono presentare considerevoli percentuali di insufficiente controllo della malattia. Quando i pazienti asmatici avvertono il peggioramento dei sintomi e l'inadeguatezza della consueta terapia, tendono in genere a provvedere autonomamente al suo adeguamento, di solito aumentando l'utilizzo dei  $\beta_2$ -stimolanti a breve durata d'azione (SABA). L'incremento dell'utilizzo degli steroidi inalatori avviene per lo più quando ormai il peggioramento ha raggiunto la sua fase più avanzata. Tale comportamento finisce purtroppo col vanificare l'opportunità di riportare i sintomi e la malattia rapidamente sotto controllo, e nel contempo prevenire ulteriori esacerbazioni, così come sarebbe possibile mediante l'assunzione di un'associazione di steroide e un  $\beta_2$ -stimolante a lunga durata d'azione<sup>10</sup>.

## CONCLUSIONI

La gestione dell'asma, malattia ad andamento variabile e soggetta a periodiche esacerbazioni, richiede che il medico pianifichi, accanto a una corretta diagnosi, la stadiazione del paziente e un regolare follow-up per la valutazione dello stato di controllo della malattia. Tali con-

trolli devono riguardare anche i pazienti che assumono con regolarità la terapia a lungo termine. Infatti, la frequenza di manifestazioni sintomatologiche e in generale di non controllo è in questi pazienti considerevole e determina un impatto notevole sulla loro qualità di vita. Spesso i pazienti, che avvertono precocemente il peggioramento dell'asma incrementano di propria iniziativa la loro terapia, ma in modo non sempre corretto e non completamente efficace. Invece, proprio nell'intervallo di tempo compreso tra l'inizio dei sintomi e il raggiungimento del momento di massima gravità dovrebbe essere colta l'opportunità per un intervento farmacologico più efficace e sicuro. L'utilizzo anche al bisogno di un'associazione di budesonide + formoterolo in un unico erogatore sembra rispondere in modo efficace a queste esigenze. La possibilità di controllare in modo più rapido e completo l'esacerbazione della malattia non sembra comportare il rischio per il paziente di un uso eccessivo di farmaci; i pazienti dovrebbero comunque informare il medico in caso di non risposta alla terapia o di necessità di assunzione di dosi frequenti del farmaco. L'incremento del costo derivato dall'uso del farmaco in associazione rispetto alla singola molecola di  $\beta_2$ -stimolante a breve durata d'azione, sembra essere compensato dalla più rapida risoluzione degli eventi e quindi da una diminuzione dei costi globali dell'assistenza.

## Bibliografia

- 1 Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ. *Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over*. J Asthma 2006;43:75-80.
- 2 BTS/SIGN. *Guideline on asthma management*. Thorax 2003;58(Suppl.):1-192.
- 3 Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al.; BEST Study Group. *Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma*. N Engl J Med 2007;356:2040-52.
- 4 Ni CM, Greenstone IR, Ducharme FM. *Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults*. Cochrane Database Syst Rev 2005;2:CD005307.
- 5 O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandström T, Svensson K, et al. *Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial*. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1392-7.
- 6 Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, et al. *Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations*. The FACET International Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:594-9.
- 7 O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. *Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:129-36.
- 8 Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martinez-Jimenez NE, et al. *Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations*. Int J Clin Pract 2007;61:725-36.
- 9 Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. *Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study*. Lancet 2006;368:744-53.
- 10 Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. *Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study*. BMC Pulm Med 2006;6:13.