

Introduzione



Punti chiave

- In Europa circa 30 milioni di bambini e di adulti con meno di 45 anni sono asmatici.
- Nell'Europa Occidentale, la prevalenza dell'asma è aumentata nella seconda parte del XX secolo, ma ora sembra essersi stabilizzata in molti Paesi; Regno Unito e Irlanda hanno tra le più alte quote di asmatici nel mondo.
- Tra gli adulti asmatici vi sono quelli che ne sono affetti fin dall'età pediatrica, quelli nei quali si era apparentemente risolto per poi ricomparire e quelli che hanno sviluppato l'asma ex novo nell'età adulta.
- L'asma può svilupparsi nella vecchiaia, ma, a causa della somiglianza delle caratteristiche cliniche, può essere difficile distinguerlo dalla BPCO negli individui più anziani.
- La maggior parte degli asmatici può essere seguita con successo dalla medicina di base secondo le linee guida, diffusamente accettate, ma una significativa quota di essi deve rivolgersi alla supervisione di uno specialista.

L'asma è una malattia cronica delle vie aeree che causa episodi ripetuti di broncospasmo, dispnea, sensazione di costrizione toracica e tosse, in particolare di notte e la mattina presto. Si utilizzano tre termini per descrivere il decorso dell'asma: controllo dell'asma, gravità dell'asma e riacutizzazione dell'asma. A) Il controllo viene individuato dai sintomi, dalle attività della vita quotidiana e dalla qualità della vita. Il concetto include anche la probabilità di perdita del controllo, le riacutizzazioni, la diminuzione della funzionalità respiratoria e gli effetti collaterali del trattamento. B) La gravità dell'asma descrive la difficoltà nel controllare la malattia con il trattamento, e riflette il livello di terapia necessaria e l'attività della malattia che ne è concomitante. C) Le riacutizzazioni dell'asma sono episodi di peggioramento dei sintomi che necessitano di terapia aggiuntiva: l'asma è grave se necessita l'impiego di corticosteroidi per via sistemica e se si rende necessario il ricovero ospedaliero o in pronto soccorso.

L'asma è una malattia comune che interessa la popolazione di tutte le età in tutte le nazioni europee. Solitamente insorge nell'infanzia e può persistere nell'età adulta (vedi il capitolo 11). In circa i due terzi dei bambini asmatici la malattia va incontro a remissione nella prima adolescenza, per poi ripresentarsi, in circa un terzo di questi casi, nell'età adulta. Meno di frequente la malattia comincia nell'età adulta. Così l'asma negli adulti può rappresentare la persistenza o la ripresentazione dell'asma infantile, o una "nuova" malattia che si presenta nell'età adulta.

In questo caso è frequentemente associato con le allergie e/o accompagnato da altre manifestazioni allergiche, quali la febbre da fieno.

“

In Europa, circa 30 milioni di bambini e di adulti sotto i 45 anni sono asmatici

”

Epidemiologia



Non esistono prove diagnostiche disponibili per l'asma; la valutazione della sua frequenza e dei suoi determinanti si basa sulla risposta a questionari, che sono test semplici con sensibilità e specificità non ottimali, e sull'esito dell'assistenza medica come le degenze ospedaliere e la prescrizione di farmaci. Dato che l'asma tende sia a regredire sia a ripresentarsi, può essere difficile identificare e distinguere la malattia in termini di prevalenza (o ricorrenza) da quella che ne è invece l'incidenza. La maggior parte delle misurazioni di frequenza probabilmente riflette l'asma prevalente, cioè quello che è presente in un dato momento o per un dato periodo. Dal momento che i sintomi dell'asma non sono specifici della malattia, possono essere confusi con quelli di altre malattie respiratorie, in particolare nell'età più avanzata con la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Nell'intera Europa circa 30 milioni di bambini e adulti di età inferiore ai 45 anni sono asmatici. Nella maggior parte dei Paesi europei la prevalenza e, forse, l'incidenza dell'asma sono aumentate considerevolmente a un certo momento tra il 1950 e il 2000, per poi livellarsi nell'ultima decade almeno nell'Europa Occidentale. La figura 1 mostra la prevalenza

Dati sull'asma disponibili on-line

ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/diseases/asthma/index_en.htm

A public health summary of asthma provided by the European Commission with links to statistical data.

www.laia.ac.uk/pubs/sevasth.pdf

A summary of the epidemiology of severe asthma in Europe.

www.ginasthma.org/

Website of the Global Initiative for Asthma (GINA).

www.bohrf.org.uk/downloads/OccupationalAsthmaEvidenceReview-Mar2010.pdf

An evidence-based review of the recognition, management and prevention of occupational asthma.

www.efanet.org/wp-content/documents/SASSevereAsthmaBackgrounder050307.pdf Briefing document on asthma from the European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations.



attuale stimata dell'asma nelle nazioni europee tra i giovani adulti di età compresa tra i 18 e i 44 anni. La quota della malattia tende a essere più elevata nelle nazioni del nord e dell'ovest, dove la prevalenza può essere superiore al 10%. A differenza di quanto accade nei bambini, negli adulti tende a essere più comune nelle femmine.

Cause/patogenesi



La maggior parte dei casi di asma nell'adulto ha le sue origini – e le sue cause – nell'infanzia; la ripida ascesa della prevalenza dell'asma infantile nella maggior parte delle nazioni europee nelle ultime decadi indica che vi sono determinanti ambientali importanti, che agiscono su una popolazione geneticamente suscettibile, processo, questo, che viene comunemente definito interazione tra gene e ambiente. La natura dei fattori determinanti non è stata ancora chiarita, tuttavia la distribuzione della malattia suggerisce che essi siano associati con un ambiente di tipo "occidentale", che forse riflette l'urbanizzazione e la minore esposizione a microorganismi protettivi contro l'asma e l'allergia ("l'ipotesi igiene"). Studi ampi di associazione per il genoma hanno identificato una manciata di geni associati all'asma che giustificano solo una piccola parte di ereditarietà; tuttavia la regolazione epigenetica dei geni ("epigenetic silencing") e l'attivazione dei geni coinvolti nell'asma sono verosimilmente altri meccanismi importanti, nel determinare la suscettibilità alla malattia e che sono alla base delle interazioni gene-ambiente (vedi il capitolo 3).

Studi di immunopatologia eseguiti sulle vie aeree nell'asma hanno posto l'attenzione sulla presenza di un processo infiammatorio associato ai linfociti T-helper di tipo 2 (Th2), con il coinvolgimento di citochine, come le interleuchine (IL)-4, IL-5 e IL-13; il processo infiammatorio ha una quota predominante eosinofila, insieme con aspetti di rimodellamento delle vie aeree (fibrosi delle vie aeree, aumento della massa muscolare liscia e fragilità epiteliale). Una migliore comprensione del processo infiammatorio ha consentito di tracciare la via per nuove terapie mirate e specifiche.

Manifestazioni cliniche



Gli adulti con asma presentano una gamma di segni e sintomi che varia in gravità da paziente a paziente e, nello stesso paziente, nel tempo. Alcuni pazienti lamentano sintomi molto scarsi e lievi mentre altri si presentano con sintomi più gravi nonostante abbiano una ostruzione al flusso aereo soltanto moderata. La funzione

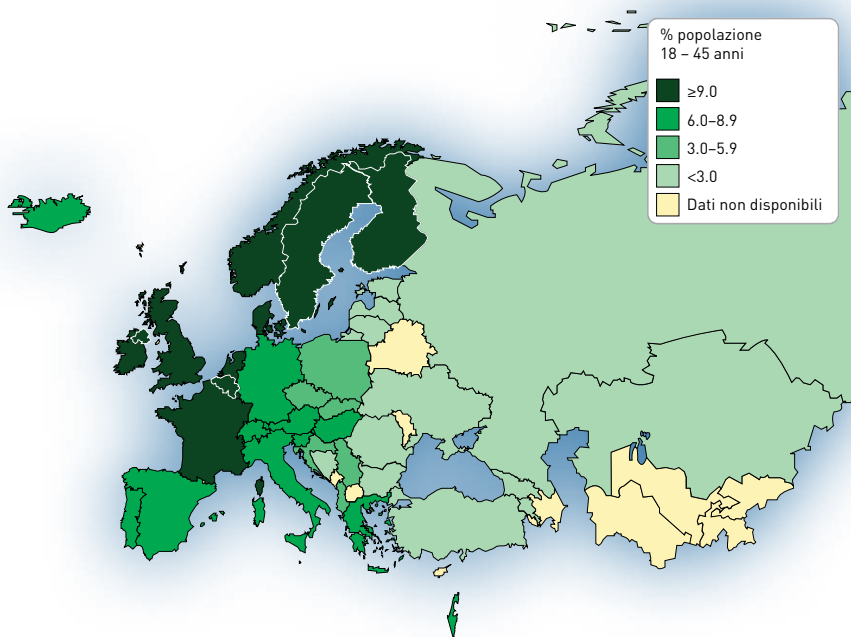


Figura 1 – Prevalenza di tutte le forme di asma in adulti di età 18–44 anni. Dati da: World Health Organization World Health Survey, 2002–2004. Sigurkarlsson et al., 2011; Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases; European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations; Serbian Health Insurance Fund; the Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults; PRIFTANJI et al., 1999; Organisation for Economic Co-operation and Development.

delle vie aeree dovrebbe essere misurata routinariamente per mezzo di test quali il volume di espirazione forzata in un secondo (FEV_1) o il picco di espirazione forzata (PEF). Le manifestazioni cliniche dell'asma includono episodi ricorrenti di broncospasmo, sensazione di costrizione toracica, tosse e dispnea. I sintomi sono spesso peggiori di notte o al momento del risveglio. Di solito si risolvono spontaneamente o grazie all'inalazione di un farmaco di sollievo. In altri casi possono peggiorare nel corso di ore o minuti, fino a giungere a un'ostruzione più grave del flusso delle vie aeree e all'"attacco d'asma" vero e proprio o alla riacutizzazione, che migliora solo per mezzo di una terapia aggiuntiva. Alcuni episodi molto gravi costituiscono una minaccia per la vita, anche se il decesso per asma negli adulti è un'eventualità non comune (figura 2), e in molte nazioni europee la mortalità è in diminuzione.

Le riacutizzazioni dell'asma sono provocate soprattutto dalle infezioni respiratorie - di solito virali, in origine - e sono frequenti soprattutto in inverno e nel periodo immediatamente seguente al ritorno a scuola del bambino dopo le vacanze estive. Negli adulti con asma allergico (come indicato dalla presenza contemporanea di rinite e congiuntivite) i sintomi sono provocati dall'esposizione agli allergeni pertinenti, di solito quelli della polvere di casa o degli animali domestici, oppure quelli presenti nel luogo di lavoro. Altri fattori scatenanti comuni comprendono l'esercizio fisico (soprattutto nell'aria fredda e secca) e l'inquinamento da traffico. Certi farmaci, come i β -bloccanti e gli agenti anti-infiammatori non steroidei, possono indurre l'asma. Una forma rara, ma caratteristica di asma a insorgenza in età adulta, si presenta con la poliposi nasale e i sintomi provocati dall'assunzione dell'aspirina o di simili agenti anti-infiammatori non steroidei; il suo meccanismo non è chiaro. Gli episodi di riacutizzazione rimangono il motivo principale di ospedalizzazione degli asmatici. Anche se la quota di ospedalizzazione è diminuita gradualmente negli anni recenti, essa rimane elevata, particolarmente nel Regno Unito, Spagna e Belgio (figura 3).

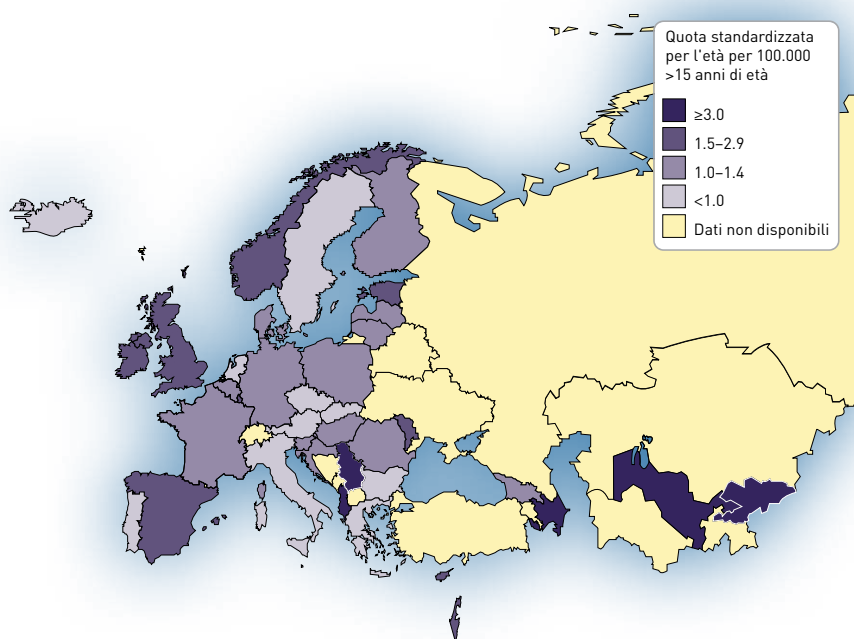


Figura 2 – Mortalità per asma negli adulti. Per alcune nazioni i dati sono mancanti, perché i decessi di asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva vengono segnalati insieme. Dati da: World Health Organization World and Europe Detailed Mortality Databases, aggiornamento Novembre 2011.

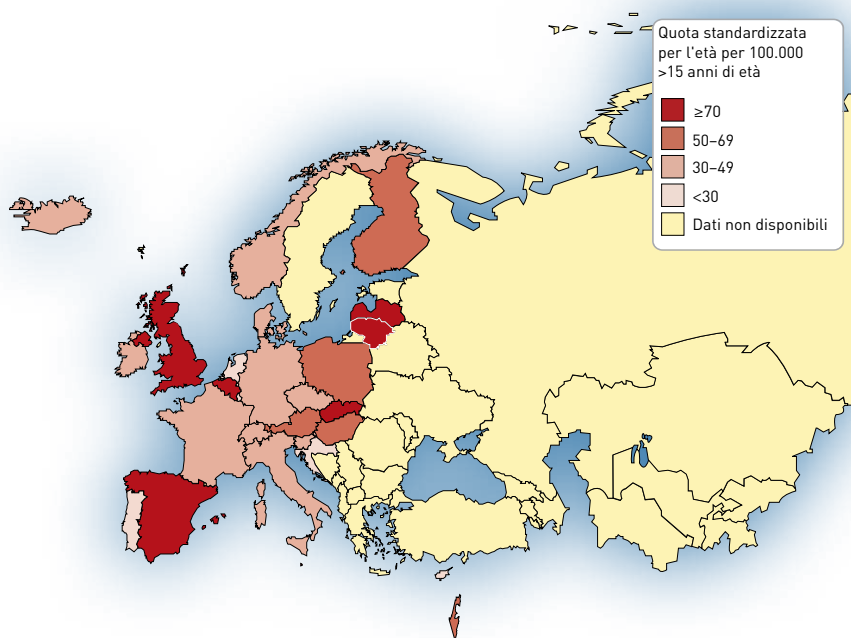


Figura 3 – Ricoveri ospedalieri di adulti per asma. Data da: World Health Organization Hospital Morbidity Database, aggiornamento Ottobre 2011, ed Eurostat aggiornamento Marzo 2012.

Un tipo importante di asma che insorge nell'età adulta e quello occupazionale; è indotto da agenti trasmessi per via aerea con i quali si viene a contatto nel luogo di lavoro. I lavoratori, per i quali esiste un alto rischio di asma occupazionale, sono i fornai, i verniciatori con gli spray, i chimici, gli addetti alla produzione di detersivi e i parrucchieri. Inoltre gli adulti affetti da asma di origine sconosciuta possono sperimentare che l'esposizione a irritanti o lo sforzo fisico durante il lavoro riacutizzino la loro malattia. Si stima che, in questo ambito, circa il 15% di tutte le forme di asma negli adulti sia "correlato al lavoro" (vedi il capitolo 24).

Prevenzione



Nella maggior parte degli adulti asmatici l'origine della malattia è sconosciuta ed è quindi difficile sapere quale misure debbano essere prese per prevenirne lo sviluppo. Un'eccezione importante è costituita dall'asma occupazionale, che può essere di solito prevenuto efficacemente con l'attento controllo dell'esposizione pertinente sul luogo di lavoro. In generale la prevenzione o il controllo dei sintomi dell'asma e delle riacutizzazioni possono essere realizzati utilizzando i farmaci di uso abituale.

Gestione



Attualmente non esiste alcuna cura risolutiva per la maggior parte dei tipi di asma e gli obiettivi primari della gestione sono: 1) ottenere e mantenere il controllo dei sintomi; 2) prevenire le riacutizzazioni. In molti casi è possibile migliorare e/o mantenere la funzionalità respiratoria, conservare i livelli di attività normale, prevenire lo sviluppo del restringimento irreversibile delle vie aeree e prevenire le morti per asma. È chiaro che è anche auspicabile evitare gli effetti collaterali a breve e a lungo termine dei farmaci indicati per la terapia dell'asma.

La gestione inizia con l'identificazione dei fattori che innescano o aggravano l'asma. Evitare il fumo attivo o passivo, l'esposizione ad alti livelli di allergeni trasmessi per via aerea o all'inquinamento ambientale, e a certi farmaci che possono provocare l'asma, sono tutte misure che possono migliorarne il controllo. L'educazione appropriata del paziente e l'autogestione sono aspetti importanti della terapia; in molti Paesi questa attività viene svolta e supervisionata con efficienza da infermieri specializzati nell'asma.

I trattamenti farmacologici includono farmaci "di controllo", a esempio i corticosteroidi per via inalatoria (ICS), con o senza β_2 -agonisti a lunga durata di azione (LABA), e medicazioni "di sollievo", che vengono assunte al bisogno per migliorare i sintomi, come i β_2 -agonisti a breve durata di azione (SABA). L'entità della terapia viene aggiustata secondo la gravità e la frequenza dei sintomi. Il bisogno terapeutico del paziente può variare nel tempo e il trattamento dovrebbe essere modificato in base alle necessità.

L'asma lieve viene usualmente tenuto sotto controllo utilizzando SABA da soli e al bisogno, o in combinazione con basse dosi di ICS. L'asma di gravità moderata può essere tenuto sotto controllo con una combinazione di basse o alte dosi di ICS insieme con LABA. Forme

“
*I decessi per
asma sono rari
e nella maggior
parte dei Paesi
europei la
mortalità è in
diminuzione*
”

asmatiche più gravi possono avere la necessità di aggiungere altri farmaci di controllo come gli inibitori dei leucotrieni e la teofillina a lento rilascio. I corticosteroidi per via orale possono essere necessari a intermittenza per la cura delle riacutizzazioni, o su base giornaliera nelle forme più gravi di malattia. In alcune nazioni la terapia con anticorpi anti-immunoglobuline (Ig) E è ora disponibile come terapia aggiuntiva per i pazienti con forme di asma allergico grave.

Utilizzando il trattamento secondo le linee guida la maggior parte degli asmatici adulti può essere adeguatamente gestita nella medicina generale, ma quelli affetti da forme più gravi, e particolarmente quelli che presentano riacutizzazioni ricorrenti, sono gestiti in ambito ospedaliero. La quota di ospedalizzazione per asma varia largamente in Europa (figura 3), ma nella maggior parte delle nazioni il ricovero è meno frequente che nel passato, probabilmente a causa del miglioramento dell'assistenza e dell'aumento della terapia con ICS.

Uso dei farmaci in Europa

Nello studio Asthma Insights and Reality (AIRE) eseguito in sette nazioni dell'Europa Occidentale, pubblicato nel 2002, 2.083 adulti e bambini asmatici, o i loro genitori, hanno partecipato a un'indagine sull'asma, tramite intervista telefonica. In questo modo il 12–18% dei bambini e il 15–28% degli adulti sono stati classificati come affetti da asma grave persistente. Tuttavia, nella categoria grave solo il 14–83% dei bambini e l'8–49% degli adulti venivano trattati con ICS. La nazione che li utilizzava maggiormente sia nei bambini che negli adulti era la Svezia. Dato che ci si sarebbe aspettato che tutti i pazienti con asma grave fossero stati sottoposti a terapia con ICS, l'indagine indicava che la terapia dell'asma era gravemente insufficiente; la ragione principale di questo dato era forse da attribuire alla mancanza di una gestione uniforme dell'asma, mediante le linee guida, in queste nazioni.

Comunque sia in Francia che nel Regno Unito, l'evidenza mostra che il numero di prescrizioni di farmaci anti asma è più che raddoppiato tra il 1980 e il 1990, specialmente per SABA e per ICS. Nel Regno Unito, il numero di prescrizioni per ICS è passato dai 1.2 milioni nel 1980, approssimativamente, ai 7 milioni del 1992. Una revisione, basata su campionamento trasversale eseguita in cinque grandi distretti di medicina generale nel Regno Unito, ha evidenziato che il 54% dei pazienti asmatici adulti riceveva la prescrizione solo di SABA, mentre la maggior parte dei rimanenti usava varie combinazioni di altri farmaci; una quota dell'8% non stava usando nessuna terapia. Nell'anno precedente il 14% aveva ricevuto almeno 10 prescrizioni di SABA/LABA e il 13% almeno un ciclo di corticosteroidi per via orale. Entrambe le condizioni si erano verificate più frequentemente in pazienti che assumevano in maggior misura la terapia di profilassi, indicando che esiste un gruppo di individui, anche se relativamente piccolo di numero, che è affetto da asma refrattario al miglior trattamento disponibile.



Molti asmatici riescono a ottenere un controllo buono o molto buono della loro malattia e riescono a condurre una vita normale, scandita solo dalla necessità di prendere piccole dosi di farmaco in modo regolare e da riacutizzazioni occasionali. Un piccolo sottogruppo di circa il 10% di adulti asmatici ha sintomi persistenti e riacutizzazioni, nonostante la terapia adeguata alle dosi più alte; l'impatto di queste forme, gravi, o "difficili da tenere sotto controllo" è spesso significativo e molti di questi pazienti lottano a casa e al lavoro, e sono predisposti agli effetti collaterali del trattamento, specialmente quelli associati ai corticosteroidi orali ad alte dosi. Gli asmatici più problematici sono quelli che fumano o che sono esposti al fumo passivo, che può far peggiorare l'asma. La sfida posta dall'asma grave è quella di trovare il modo di controllare la frequenza delle riacutizzazioni e di far regredire l'ostruzione cronica del flusso delle vie aeree, caratteristiche tipiche di questa condizione, nonostante l'istituzione di una terapia ottimale.

La conseguenza a lungo termine dell'asma è lo sviluppo del restringimento cronico delle vie aeree, che risponde poco e niente al trattamento; non è chiaro se sia prevenibile attraverso il trattamento regolare con farmaci "di controllo". La morte per asma, anche se veramente rara in Europa, si può verificare in adulti con qualsiasi forma della malattia, soprattutto se il trattamento sia stato subottimale.

Sviluppi futuri e necessità della ricerca



L'asma è comune negli adulti europei; in molte nazioni lo è ancora di più di quanto dovrebbe essere. Capire le sue origini rimane un'esigenza pressante – nella maggior parte dei casi inizia nell'infanzia – così da potere effettuare una prevenzione primaria efficace. Quando le sue cause siano conosciute – specialmente nella patologia indotta da lavoro – sforzi maggiori devono essere effettuati nella regolamentazione e nel controllo degli agenti responsabili.

Diffusione di buone procedure di trattamento dell'asma in Europa.

Le terapie attuali sono generalmente molto efficaci, ma richiedono che sia la loro disponibilità che i mezzi di somministrazione siano adeguati. L'introduzione di linee guida nazionali e internazionali è stata funzionale nel migliorare la terapia degli adulti asmatici, attraverso una migliore educazione dei medici di famiglia, coinvolgimento di infermieri specificatamente addestrati e miglioramento dei regimi di trattamento stabiliti. In alcune nazioni, come la Finlandia e la Francia, la partecipazione attiva del Ministero della Salute ha portato a importanti miglioramenti nel controllo dell'asma, con la conseguente riduzione di morbosità, mortalità e costi attribuibili alla malattia; questo dimostra che programmi nazionali finalizzati possono funzionare e sono probabilmente efficaci in rapporto ai costi. In simili programmi appare prioritario approcciare tre punti che contribuiscono al protrarsi dell'onere costituito dall'asma: 1) Tutti i pazienti che ne necessitano, ricevono e assumono una terapia di controllo adeguata? 2) I pazienti con asma persistente e non controllato sono monitorizzati e indagati adeguatamente circa le cause del controllo insufficiente? 3) Vengono trattati o presi in considerazione i fattori concomitanti, associati con l'asma, come il fumo di sigaretta o l'esposizione al fumo passivo, le allergie, la sino-rinite e l'obesità?

Asma grave difficile da controllare

L'asma grave difficile da controllare può essere diviso in: 1) asma grave non curato, a causa di accesso insufficiente all'assistenza medica e alle terapie specifiche; 2) asma grave difficile da trattare a causa di scarsa gestione o scarsa aderenza del paziente al trattamento; 3) asma resistente al trattamento per il quale non si sia ottenuto un adeguato controllo, nonostante sia stato effettuato il trattamento al più alto livello di raccomandazione (asma refrattario e resistente ai corticosteroidi), o per il quale il controllo possa essere mantenuto al livello più alto del trattamento raccomandato, con il rischio di effetti collaterali.

La categoria di pazienti con asma resistente al trattamento richiede nuovi approcci terapeutici. Innanzitutto, dobbiamo capire di più riguardo alla sua fisiopatologia e alla sua relazione con i vari fenotipi dell'asma nell'adulto, dal punto di vista della presentazione clinica, delle anomalie funzionali e delle caratteristiche dell'infiammazione e del rimodellamento delle vie aeree. Sono stati descritti molti fenotipi distinti di asma dell'adulto, per esempio, quelli con la malattia più grave, che richiedono l'impiego di due o più farmaci di controllo, hanno un'età di insorgenza più avanzata, un grado di ostruzione delle vie aeree assai elevato e una risposta alla terapia con broncodilatatori molto scarsa. Un'altra caratteristica di alcuni tipi di asma grave è la presenza di un numero persistentemente alto di eosinofili nell'espettorato, nonostante il trattamento ad alta intensità. Ci si aspetterebbe che questo tipo di asma risponda alle nuove terapie che mirano agli eosinofili, come l'impiego degli anticorpi anti-IL-5. Così l'importanza di definire i fenotipi consiste nel poterli affrontare con terapie nuove e specifiche, che gioverebbero al singolo paziente.

Lecture ulteriori



- Accordini S, Corsico AG, Braggion M, et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 93–101.
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization. Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 926–938.
- Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1360–1367.
- 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. *Eur Respir J* 1999; 13: 1198–1208.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218–224.
- Kauppi P, Linna M, Martikainen J, et al. Follow-up of the Finnish Asthma Programme 2000–2010: reduction of hospital burden needs risk group rethinking. *Thorax* 2013; 68: 292–293.
- Priftanji AV, Kirko E, Layzell JC, et al. Asthma and allergy in Albania. *Allergy* 1999; 54: 1042–1047.

- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 59–99.
- Sigurkarlsson S, Clausen M, Gislason T, et al. Prevalence of respiratory symptoms and use of asthma drugs are increasing among young adult Icelanders. *Laeknabladid* 2011; 97: 463–467.
- Siroux V, Boudier A, Anto JM, et al. Quality-of-life and asthma-severity in general population asthmatics: results of the ECRHS II study. *Allergy* 2008; 63: 547–554.
- Vermeire PA, Rabe KF, Soriano JB, et al. Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir Med* 2002; 96: 142–149.
- Walsh LJ, Wong CA, Cooper S, et al. Morbidity from asthma in relation to regular treatment: a community based study. *Thorax* 1999; 54: 296–300.
- Williams AE, Lloyd AC, Watson L. Cost of scheduled and unscheduled asthma management in seven European Union countries. *Eur Respir Rev* 2006; 15: 4–9.