

# Asma Grave di Difficile Controllo

## ***ASMA GRAVE DI DIFFICILE CONTROLLO***

La maggior parte dei pazienti asmatici può essere efficacemente trattata e controllata con farmaci solitamente utilizzati nella terapia standard (corticosteroidi inalatori e beta2 stimolanti), tuttavia una minoranza di pazienti con asma grave non viene adeguatamente controllata e continua a manifestare sintomi e frequenti riacutizzazioni. Questa tipologia di pazienti pur costituendo una percentuale relativamente limitata dell'intera popolazione di asmatici (5-10%) assorbe circa il 50% delle risorse economiche dedicate alla malattia a causa del frequente ricorso ai servizi sanitari, al consumo di farmaci, ed ai costi indiretti derivanti dalle assenze dall'attività scolastica e lavorativa.

La gravità dell'asma viene valutata sulla base del livello di trattamento che è necessario adottare per cercare di ottenere il controllo della malattia; definiamo grave un'asma che richieda un trattamento con 3 o più farmaci: alte dosi di CSI + LABA + uno (o più) fra: anti-leucotrieni, steroidi orali e tiotropio).

# Asma Grave Non Controllato

Un paziente con asma grave che nonostante tali terapie presenti una delle seguenti caratteristiche viene definito come “non controllato”:

- scarso controllo attuale dei sintomi, valutato con questionari di auto-somministrazione come l'Asma Control Test (ACT) e Asma Control Questionnaire (ACQ-5) dove un  $ACT < 20$  e un  $ACQ > 1,5$  indicano un cattivo controllo dell'asma (Vedi Allegato A.1);
- frequenti riacutizzazioni asmatiche (più di 2 episodi nell'anno precedente) che abbiano richiesto un trattamento con corticosteroidi orali per più di 3 giorni;
- episodi di riacutizzazione grave nell'anno precedente: almeno una ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva o intervento con ventilazione meccanica;
- limitazione al flusso aereo:  $FEV1 < 80\%$  dopo sospensione della terapia broncodilatante (con un indice di Tiffeneau più basso rispetto al limite inferiore di normalità)

# Asma Grave non controllata: inquadramento

**Al fine di inquadrare correttamente una condizione di asma grave non controllata è necessario effettuare una serie di valutazioni che hanno lo scopo di:**

- confermare la diagnosi di asma;
- escludere altre condizioni patologiche diverse dall'asma;
- verificare l'aderenza del paziente alla terapia;
- controllare la modalità di assunzione dei farmaci.

Successivamente, sarà importante verificare se esistono condizioni che possano essere responsabili del mancato controllo della malattia, come la persistenza di fattori aggravanti (fumo di sigaretta, esposizione persistente ad irritanti ambientali o professionali, o ad allergeni) o l'uso di farmaci aggravanti l'asma; queste condizioni dovrebbero essere appropriatamente riconosciute e trattate al meglio prima di definire il paziente come affetto da asma grave non controllata.



Nei pazienti con asma di difficile controllo o asma grave, particolare rilievo assume la presenza di eventuali comorbidità, che possono contribuire allo scarso controllo della patologia. Una gestione attiva delle comorbidità è raccomandata poiché queste possono contribuire a scatenare i sintomi, peggiorare la qualità della vita e portare a interazioni tra farmaci. Utile a tal proposito che il paziente sia valutato da un team multidisciplinare comprendente diverse competenze specialistiche.

#### **Principali comorbidità riscontrabili nei pazienti con asma grave:**

- Rinite allergica e non allergica;
- Poliposi nasale;
- Rinosinusite cronica;
- Malattia da reflusso gastro-esofageo;
- Obesità;
- Ansia e depressione;
- Disturbi sonno-correlati;
- Disfunzioni ormonali;
- Bronchiectasie.

# Asma Grave: trattamento aggiuntivo con farmaci biologici

Come già sottolineato nel paragrafo relativo alla definizione e diagnosi dell'asma grave, i pazienti con tale condizione devono essere opportunamente indirizzati presso centri di riferimento ad elevato grado di specializzazione per adottare le misure terapeutiche più idonee.

Nei pazienti con asma grave non controllato deve essere valutata la possibilità di trattamento aggiuntivo con farmaci biologici. Ad oggi sono disponibili i seguenti farmaci:

- **omalizumab** (anticorpo monoclonale umanizzato anti IgE)
- **mepolizumab** (anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'interleuchina 5 - IL5)
- **benralizumab** (anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore dell'IL5 – IL5R)

E' indispensabile operare la scelta del farmaco biologico più idoneo al trattamento dei singoli pazienti valutando attentamente i fattori di possibile efficacia e risposta alla terapia.

## Possibili criteri di scelta del farmaco biologico più idoneo

Il paziente con asma grave eleggibile al trattamento con omalizumab deve presentare:

- sensibilizzazione ad almeno un allergene perenne (valutata attraverso prove cutanee o livelli di IgE specifiche);
- livelli di IgE totali e peso corporeo nel range di dosaggio previsto;
- riacutizzazioni asmatiche nell'anno precedente.

Fattori in grado di predire una buona risposta ad omalizumab sono la presenza di asma comparso in età pediatrica, sintomi asmatici scatenati da esposizione allergica, livelli di eosinofili ematici  $\geq 260/\mu\text{l}$ , FeNO  $\geq 20$  ppb.

## Possibili criteri di scelta del farmaco biologico più idoneo

Il paziente con asma grave eleggibile al trattamento con farmaci biologici anti-IL5/anti-IL5R deve presentare:

- livelli di eosinofili nel sangue circolante  $\geq 150/\mu\text{l}$ , oltre ad un valore storico di livelli di eosinofili ematici  $\geq 300/\mu\text{l}$ ;
- riacutizzazioni asmatiche nell'anno precedente.

Fattori in grado di predire una buona risposta a mepolizumab o benralizumab sono la presenza di livelli elevati di eosinofili ematici, numerose riacutizzazioni nell'anno precedente, asma comparsa in età adulta, presenza di poliposi nasale.



## Follow-up dei pazienti con asma grave in trattamento

I pazienti trattati con terapia biologica devono essere adeguatamente controllati dopo 4 mesi per valutare l'efficacia del trattamento. E' opportuno valutare la risposta in termini di sintomi, riacutizzazioni, funzione polmonare, effetti collaterali e soddisfazione del paziente. In caso di buona risposta si programmano controlli ogni 3-6 mesi. Ad ogni controllo deve essere presa in considerazione la possibilità di ridurre o sospendere il trattamento con corticosteroidi orali, e ridurre il dosaggio dei corticosteroidi inalatori valutando attentamente il rapporto rischi/benefici.

Questi pazienti devono essere inseriti in un piano di monitoraggio attento e frequente, con controlli clinico-funzionali presso centri specialistici. E' fortemente raccomandato consegnare al paziente un piano scritto per la gestione delle riacutizzazioni.