

Documenti dalle
nostre Commissioni
Review

Controversie nel trattamento dell'asma lieve: quali novità e implicazioni pratiche

Controversies in the treatment of mild asthma: what news and practical implications

A cura della Commissione Asma e Terapie personalizzate della SIAIP
**Maria Angela Tosca¹, Sara Bozzetto², Carlo Capristo³,
Valentina De Vittori⁴, Maria Elisa Di Cicco⁵, Dora Di Mauro⁶,
Maddalena Leone⁷, Maria Scavone⁸, Amelia Licari⁹**

¹ Centro Allergologico, IRCCS Ospedale Pediatrico G. Gaslini, Genova; ² Pediatria di Libera Scelta, Padova; ³ Dipartimento della donna e del bambino di Chirurgia generale e specialistica, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli; ⁴ Pediatria di Libera Scelta, Roma; ⁵ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Pisa; ⁶ Pediatria di Libera Scelta, Carpi, AUSL Modena; ⁷ Dipartimento di Pediatria, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; ⁸ Unità di Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale San Carlo, Potenza; ⁹ SC Pediatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

CORRISPONDENZA

Mariangela Tosca
mariangelatosca@gaslini.org

Conflitto di interessi: Maria Angela Tosca, Sara Bozzetto, Valentina De Vittori, Maria Elisa Di Cicco, Dora Di Mauro, Maddalena Leone, Maria Scavone e Amelia Licari dichiarano nessun conflitto di interessi.

Come citare questo articolo: Commissione Asma e Terapie personalizzate della SIAIP, a cura della. Tosca MA, Bozzetto S, Capristo C, et al. Controversie nel trattamento dell'asma lieve: quali novità e implicazioni pratiche. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(04):3-9. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2021-8>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

RIASSUNTO

Il trattamento dell'asma nei bambini rappresenta ancora una sfida importante nella pratica clinica, spesso ostacolata dalla scarsa compliance terapeutica. A partire dal 2019 è stato introdotto un importante cambiamento nelle raccomandazioni *Global Initiative for Asthma* (GINA) per il trattamento dell'asma lieve dei pazienti adulti e adolescenti e nuove evidenze stanno emergendo anche per l'età pediatrica. L'obiettivo di questo articolo è quello di prendere in esame le nuove acquisizioni nell'approccio terapeutico delle forme lievi di asma nella fascia pediatrica e fare il punto sul controllo della patologia asmatica nella realtà pediatrica italiana alla luce delle ultime evidenze scientifiche.

PAROLE CHIAVE: asma, bambini, gravità, controllo, corticosteroidi inalatori, broncodilatatori

SUMMARY

Asthma treatment in children still represents a major challenge in clinical practice, often hampered by poor therapeutic adherence. Starting in 2019, the Global Initiative for Asthma (GINA) recommendations for the treatment of mild asthma in adults and adolescents significantly changed. Also, new evidences are emerging for the pediatric age. The goal of this article is to examine the new findings in the therapeutic approach of mild forms of asthma in the pediatric age, pointing out the control of asthma in the Italian pediatric "real life" in the light of the latest scientific evidences.

KEY WORDS: asthma, children, severity, control, inhaled corticosteroids, bronchodilators

INTRODUZIONE

L'asma è una delle malattie respiratorie croniche più frequenti, solitamente caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree e che provoca sintomi quali respiro sibilante, dispnea, senso di costrizione toracica e tosse, che variano nel tempo in frequenza e intensità. Que-

sti sintomi sono associati a un'ostruzione variabile del flusso aereo, ispessimento delle pareti bronchiali e aumento della produzione di muco ¹.

I pazienti con asma, soprattutto se non trattati, hanno spesso periodi di peggioramento dei sintomi e dell'ostruzione bronchiale (attacchi acuti o riacutizzazioni), che possono anche essere fatali. La maggior parte della morbilità e della mortalità associate all'asma è comunque prevenibile, in particolare con l'uso di corticosteroidi per via inalatoria (CSI) ¹.

L'asma colpisce circa 300 milioni di persone al mondo, di cui circa 30 milioni di bambini e adulti (con meno di 45 anni) in Europa, con una percentuale variabile dal 3 al 10% nei paesi del Nord-ovest Europeo ². In Italia la prevalenza dell'asma è di circa l'8% tra la popolazione generale, l'8,9% tra i giovani adulti e il 9,5 e il 10,4% rispettivamente tra bambini e adolescenti ³.

Definire la gravità dell'asma e valutare e monitorarne il controllo sono momenti essenziali per ottimizzare al meglio il trattamento di questa patologia. La valutazione del controllo dell'asma comprende il controllo dei sintomi e la valutazione dei fattori di rischio che aumentano il rischio di riacutizzazioni, contribuiscono alla perdita di funzione polmonare o aumentano gli effetti collaterali dovuti all'uso dei farmaci. Diversi strumenti validati possono essere utilizzati nella pratica clinica per valutare il controllo dei sintomi dell'asma in età pediatrica, come i test di controllo dell'asma (ACT, *Asthma Control Test/c-ACT, childhood-Asthma Control Test*), la scala visuo-analogica (VAS) ⁴. Nel documento GINA il livello di controllo dell'asma è valutato sulla base della frequenza e dell'intensità dei sintomi, sulla necessità di terapia aggiuntiva con broncodilatatori e sulla limitazione delle attività giornaliere ¹. La gravità dell'asma è invece un parametro definito retrospettivamente in base al livello di trattamento richiesto per il controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni. Si tratta pertanto di una caratteristica non statica, ma che si modifica nel tempo e che può essere definita solamente quando il paziente abbia raggiunto un buon controllo dei sintomi da diversi mesi, permettendoci di distinguere forme lievi, moderate e gravi di asma ¹.

La maggior parte delle linee guida per il trattamento dell'asma, tra cui le ultime raccomandazioni *Global Initiative for Asthma* (GINA), propongono un approccio "a step" che riflette un crescente incremento nel dosaggio e nella tipologia di farmaci necessari per ottimizzare il controllo dei sintomi e per minimizzare i rischi futuri correlati alla patologia stessa, quali la mortalità, le riacutizzazioni, la limitazione persistente al flusso aereo e gli effetti avversi della terapia farmacologica ¹. Al fine di raggiungere tali obiettivi, un appropriato trattamento farmacologico necessita di essere accompagnato da strategie non farmacologiche che includano l'educazione del paziente alla gestione della patologia, l'utilizzo corretto dei dispositivi, la profilassi ambientale e l'identificazione e il conseguente trattamento delle comorbidità ⁵.

Dal 2019 è stato introdotto un importante cambiamento nelle raccomandazioni GINA per il trattamento dell'asma lieve dei pazienti adulti e adolescenti e nuove evidenze stanno emergendo anche per l'età pediatrica. L'obiettivo di questo articolo è quello di prendere in

esame le nuove acquisizioni nell'approccio terapeutico delle forme lievi di asma nella fascia pediatrica e fare il punto sul controllo della patologia asmatica nella realtà pediatrica italiana alla luce delle ultime evidenze scientifiche.

QUANTO È FREQUENTE L'ASMA LIEVE?

L'asma lieve è l'asma che può essere controllato con i farmaci previsti per gli Step 1 o 2 del trattamento secondo le ultime raccomandazioni GINA elaborate nel 2021 (Tabb. I, II).

Nel complesso, l'asma lieve è il fenotipo più frequente di asma, rappresentando fino al 75% di tutti i pazienti con asma, con una prevalenza mondiale stimata intorno al 3,3% ⁶.

Solo pochi studi si sono concentrati sulla prevalenza dell'asma in relazione alla sua gravità. Tra questi studi Rabe et al. hanno valutato 10.939 pazienti asmatici distribuiti in 29 Paesi: la percentuale di asma intermittente si attestava al 22-54% e quella di asma lieve persistente al 12-20%. In questo studio, la classificazione della gravità dell'asma era stata effettuata secondo GINA ⁷. Zureik et al. hanno valutato 1.132 pazienti asmatici in uno studio internazionale in cui l'asma è stata classificata come lieve, moderata o grave in base al volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1), al numero di esacerbazioni asmatiche e di ricoveri ospedalieri per asma negli ultimi 12 mesi e all'uso di farmaci inalatori al bisogno. Dei 1.132 pazienti asmatici, il 50% aveva un'asma lieve, il 29% un'asma moderata e il 21% un'asma grave. La prevalenza di asma lieve variava a seconda dell'area geografica, dal 63% in Europa al 42% in Australia e Nuova Zelanda ⁸. In un altro studio epidemiologico, Firoozi et al. hanno utilizzato un indice di gravità e controllo dell'asma basato sulle definizioni delle linee guida canadesi in una coorte di 139.283 pazienti con asma: la distribuzione dei livelli di gravità era del 63% per l'asma lieve, 23% per l'asma moderata e 14% per l'asma grave ⁹. Inoltre, lo studio CREDES ha individuato una percentuale del 49% per l'asma intermittente e del 29% per l'asma lieve con una diversa distribuzione della gravità in base all'età: il 69 e il 15% dei bambini sotto i 5 anni avevano asma intermittente o lieve persistente, mentre il 24 e il 38% dei soggetti oltre i 70 anni presentava rispettivamente asma intermittente o lieve ¹⁰. Infine, Liard et al. hanno classificato 4.362 pazienti asmatici con una combinazione di due classificazioni GINA indipendenti: la prima basata su sintomi e FEV1 (intermittente - fase 1: sintomi asmatici < 1/settimana; asma notturno < 2/mese; FEV1 > 80%; lieve persistente - fase 2: sintomi dell'asma > 1/settimana ma < 1/die, asma notturno > 2/mese ma < 1/settimana, FEV1 > 80%) e la seconda basata sulla terapia di fondo (intermittente - fase 1: nessun farmaco di controllo; lieve persistente - fase 2: CSI a bassa dose giornaliera < 800 µg/die). Gli autori hanno mostrato che, tra i 953 pazienti classificati come fase 1 nella classificazione sintomi-FEV1 solo il 60,3% era nella fase 1 della classificazione finale, mentre il 30,3% dei 1.368 pazienti classificati come fase 2 nella classificazione sintomi-FEV1 veniva assegnato alle categorie di gravità più elevata

TABELLA I. Strategie terapeutiche per il trattamento dell'asma lieve in adulti e adolescenti (raccomandazioni GINA 2021). *The GINA asthma treatment strategy - adults and adolescents.*

Step 1	Step 2
Opzione 1* (sintomi meno di 4-5 giorni a settimana) <i>Farmaci di controllo e al bisogno</i> Basse dosi di CSI + formoterolo al bisogno	
Opzione 2[§] (sintomi meno di 2 volte al mese) <i>Farmaci di controllo</i> CSI associati all'uso di SABA al bisogno <i>Farmaci al bisogno</i> SABA quando necessario	Opzione 2[§] (sintomi più di 2 volte al mese ma meno di 4-5 giorni a settimana) <i>Farmaci di controllo</i> Basse dosi giornaliere di CSI <i>Farmaci al bisogno</i> SABA quando necessario
<i>Altre opzioni:</i> basse dosi di CSI associati all'uso di SABA al bisogno <i>oppure</i> LTRA assunti giornalmente <i>oppure</i> considerare immunoterapia per acari come terapia aggiuntiva	

CSI: corticosteroidi inalatori; LTRA: antagonisti recettoriali dei leucotrieni; SABA: beta2-agonisti a breve durata d'azione.

* Opzione 1: prima scelta per terapia di mantenimento e al bisogno: utilizzare CSI + formoterolo al bisogno riduce il rischio di riacutizzazioni rispetto all'uso di SABA al bisogno.

§ Opzione 2: terapia alternativa di mantenimento e al bisogno: prima di considerare una terapia con SABA al bisogno, è importante verificare l'aderenza terapeutica alla terapia giornaliera di mantenimento.

TABELLA II. Strategie terapeutiche per il trattamento dell'asma lieve in età pediatrica (raccomandazioni GINA 2021). *The GINA asthma treatment strategy - children 6-11 years.*

	Bambini (6-11 anni)	Bambini (< 5 anni)
Step 1 (sintomi meno di due volte al mese e nessun fattore di rischio di riacutizzazione)	<i>Farmaci di controllo</i> Prima scelta: basse dosi di CSI associati all'uso di SABA al bisogno Altre opzioni: basse dosi giornaliere di CSI <i>Farmaci al bisogno</i> SABA quando necessario	<i>Farmaci di controllo</i> Prima scelta: nessuna Altre opzioni: nessuna <i>Farmaci al bisogno</i> SABA quando necessario
Step 2 (sintomi due o più volte al mese, ma non giornalieri)	<i>Farmaci di controllo</i> Prima scelta: basse dosi giornaliere di CSI Altre opzioni: LTRA assunti giornalmente <i>oppure</i> basse dosi di CSI associati all'uso di SABA al bisogno <i>Farmaci al bisogno</i> SABA quando necessario	<i>Farmaci di controllo</i> Prima scelta: basse dosi giornaliere di CSI Altre opzioni: LTRA assunti giornalmente <i>oppure</i> brevi cicli intermittenti di CSI da iniziare subito all'insorgenza dei primi sintomi respiratori <i>Farmaci al bisogno</i> SABA quando necessario

CSI: corticosteroidi inalatori; LTRA: antagonisti recettoriali dei leucotrieni; SABA: beta2-agonisti a breve durata d'azione.

nella classificazione finale, mostrando come il livello di trattamento associato a una classificazione integrata dei sintomi e della funzionalità respiratoria possa modificare la classificazione della gravità dell'asma¹¹.

Per quanto riguarda i bambini di età compresa tra 6 e 12 anni, la maggior parte è affetto da asma lieve, mentre i casi di asma grave non superano più del 5% dei casi globali osservati nella popolazione pediatrica^{12,13}. Dati estrapolati da studi epidemiologici confermano infatti che i fenotipi di asma intermittente e lieve persistente rappresentano la maggiore parte nella popolazione pediatrica¹⁴.

IL RISCHIO DELL'ASMA LIEVE E L'EVOLUZIONE DELLE STRATEGIE DI TRATTAMENTO

Sebbene sia ben consolidato il concetto di asma come malattia caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree, per molti anni le forme intermittenti e lievi sono state trattate con il solo utilizzo di farmaci sintomatici. Nello specifico, differenti linee guida hanno suggerito nello Step 1 il solo trattamento con beta-2 agonisti a breve durata d'azione (SABA), pur non avendo questo farmaco proprietà

antinfiammatorie¹⁵. L'infiammazione è stata inizialmente considerata un elemento presente solo nelle forme di asma moderato-grave, ritenendo al contrario le forme lievi e intermittenti come condizioni caratterizzate principalmente da iperreattività bronchiale, sebbene già nel 1988 e successivamente nel 1990 alcuni autori abbiano dimostrato la presenza di un marcata componente flogistica nel lavaggio bronco-alveolare in un gruppo di pazienti con asma lieve, sia sintomatici che asintomatici^{16,17}.

È stato stimato che la frequenza di riacutizzazioni gravi nei pazienti con asma lieve si attesta intorno a 0,12-0,77 per paziente/anno e che circa il 30-40% delle esacerbazioni in questo gruppo di pazienti richiede interventi di emergenza⁶. La bassa frequenza e/o la natura in genere non problematica dei sintomi nei pazienti con asma lieve si associa spesso a una non soddisfacente aderenza terapeutica alla terapia di fondo, in particolare ai CSI, contribuendo a un uso eccessivo di SABA. L'eccessiva dipendenza dai SABA è peraltro favorita dalla percezione di un rapido sollievo dai sintomi quando tali farmaci vengono utilizzati¹⁸⁻²¹.

Gli eventi avversi correlati all'utilizzo di SABA sono stati argomento di estese ricerche nel tempo. Alcuni di questi effetti, come la tachicardia, i tremori, la cefalea, sono dovuti alla perdita di selettività recettoriale, mentre un meccanismo di desensibilizzazione dei recettori β_2 determinerebbe una perdita dell'effetto broncoprotettivo o un'esacerbazione dell'infiammazione a carico delle vie aeree²². Effetti avversi più gravi includono un'improvvisa broncocostrizione (broncospasmo paradossale), ipokaliemia, infarto miocardico²³. Inoltre, lo scarso controllo dell'asma è stato strettamente associato all'uso incostante di farmaci "di controllo" e al conseguente abuso di SABA¹⁵.

Evidenze recenti hanno chiarito che l'associazione tra SABA ed eventi avversi non è necessariamente dovuta all'azione diretta di tali farmaci, bensì al fatto che questi farmaci vengono utilizzati preferenzialmente dal paziente rispetto ai CSI o all'associazione CSI-beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e che il loro sovra-utilizzo può mascherare il peggioramento dei sintomi dell'asma²⁴.

Inoltre, è riconosciuto che l'abuso di SABA è associato a un aumento del rischio di morte per asma²⁵, un dato purtroppo confermato dal report inglese "National Review of Asthma Deaths" che ha dimostrato come un aumento dell'uso di SABA e la mancanza di uso di CSI siano entrambi associati a un aumento della mortalità²⁶. In particolare, l'analisi condotta su scala nazionale in Gran Bretagna sui decessi per asma nel 2014 ha mostrato come il 9% delle morti correlate all'asma si verificava nei pazienti trattati con solo SABA e che il 39% era associato a un'eccessiva prescrizione di SABA²⁶. Queste preoccupanti osservazioni sono state supportate da studi meccanicistici che mostrano come l'uso regolare di SABA, anche solo una volta a settimana, sia associato a un aumento della broncocostrizione da sforzo²⁷ e a infiammazione allergica delle vie aeree²⁸, e da studi che dimostrano che l'erogazione di tre o più inalatori di SABA all'anno (utilizzo \geq 3-4 volte a settimana) sia associato a un aumento delle riacutizzazioni asmatiche²⁹ e ad aumentata mortalità³⁰.

Non sorprende, quindi, che nel 2014 il documento GINA abbia ri-

stretto l'utilizzo dei SABA ai pazienti con una frequenza di sintomi pari o inferiore a due volte al mese e assenza di fattori di rischio per riacutizzazioni. La preoccupazione legata ai rischi connessi all'approccio ormai datato di trattare l'asma lieve con il solo SABA ha portato, nell'aprile 2019, alla pubblicazione di nuove raccomandazioni. Secondo gli esperti GINA, l'aggiornamento delle raccomandazioni terapeutiche pubblicato nel 2019 potrebbe essere considerato il cambiamento più importante nella gestione dell'asma degli ultimi 30 anni: in sostanza, la nuova strategia GINA 2019 non supporta più la sola terapia con SABA allo Step 1 di trattamento, ma include l'utilizzo al bisogno dell'associazione CSI-formoterolo. Tale indicazione, off-label in età pediatrica nella maggior parte dei Paesi, è stata formulata tenendo conto dell'ampio profilo di sicurezza già dimostrato circa l'utilizzo di CSI e CSI-LABA rispetto ai SABA in monoterapia. Queste raccomandazioni sono basate su evidenze estrapolate da diversi studi come SYGMA 1 e 2 (*Symbicort Given As Needed in Mild Asthma*), che supportano l'uso di tale associazione come terapia al bisogno³¹ e mostrano la non inferiorità della combinazione budesonide-formoterolo al bisogno, rispetto alla terapia di mantenimento con CSI (e SABA al bisogno), nel ridurre il tasso annuo di riacutizzazioni gravi nei pazienti con asma lieve¹⁸.

Il razionale sotteso alla strategia SYGMA ha una base fisiopatologica. Difatti, è stato dimostrato che la somministrazione di LABA può influenzare la disponibilità dei recettori per i glucocorticoidi e innescare la funzione di questi recettori all'interno del nucleo e, viceversa, i glucocorticoidi possono modulare la funzione dei recettori β -agonisti aumentandone l'espressione e inibendone la down-regulation, così da prevenirne i meccanismi di tachifilassi, ovvero di mancata risposta al farmaco³¹.

I risultati dei recenti studi START (*Symbicort Turbohaler Asthma Reliever Therapy*) e PRACTICAL (*Personalised Asthma Combination Therapy with an Inhaled Corticosteroid And fast-onset Long-acting beta agonist*) hanno avvalorato questi risultati non supportando la monoterapia con SABA^{32,33}.

Partendo da tali presupposti, le linee guida GINA 2020 hanno ulteriormente sconsigliato l'utilizzo del SABA in monoterapia nello Step 1 e raccomandato la somministrazione di basse dosi di CSI ogniqualvolta venga utilizzato il SABA oppure basse dosi giornaliere di CSI continue nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, e la combinazione al bisogno di basse dosi di CSI e formoterolo come terapia preferenziale negli adolescenti e negli adulti.

Nell'aggiornamento del 2021, GINA sottolinea che la somministrazione di CSI associata all'uso di SABA al bisogno è preferibile alla somministrazione quotidiana di CSI nei bambini di 6-11 anni di età con una frequenza di sintomi inferiore a due volte al mese (Step 1), essendo altamente probabile in questo gruppo di pazienti una scarsa aderenza terapeutica (Tab. II). Qualora i sintomi siano presenti due o più volte al mese (Step 2) è invece raccomandata la somministrazione quotidiana di CSI a basse dosi sempre nei bambini di 6-11 anni¹.

Nel gruppo di adolescenti e adulti viene suggerito un approccio a 2 opzioni basato sulle evidenze circa gli esiti, con le due scelte di far-

maci *controller* e *reliever* in base alla gravità dell'asma (Tab. I). Nello specifico, l'opzione 1 accorpa gli Step 1 e 2 suggerendo la combinazione di basse dosi di CSI e formoterolo come terapia *reliever* di prima scelta, mentre l'opzione 2 suggerisce la somministrazione di CSI ogniqualvolta venga utilizzato il SABA come alternativa nello Step 1. L'opzione 2 rappresenta un'alternativa qualora l'opzione 1 non sia possibile o non sia preferita dal paziente che non presenta riacutizzazioni con la terapia di controllo in atto. Prima di considerare un approccio con SABA come terapia *reliever*, è comunque importante verificare l'aderenza terapeutica del paziente alla terapia di controllo quotidiana¹.

Nella scelta tra le due opzioni principali raccomandata nello Step 2 per gli adolescenti, è opportuno tenere in considerazione alcuni fattori: i) la presenza di uno o più fattori di rischio non modificabili per l'insorgenza di riacutizzazioni o di perdita progressiva di funzione polmonare (tra cui storia di riacutizzazioni molto gravi o quasi-fatali, persistente esposizione ad allergeni rilevanti, persistenza dell'abitudine al fumo, presenza di importanti comorbidità, bassi valori di FEV1 e valori persistentemente abnormi degli indicatori di infiammazione bronchiale (eosinofilia nel sangue o nell'espettorato, aumentato ossido nitrico esalato [FeNO]); ii) l'attitudine del paziente all'autogestione e la capacità di essere un buon percettore dei sintomi; iii) le precedenti esperienze di trattamento, inclusi i possibili effetti collaterali.

IL CONTROLLO DELL'ASMA

Il controllo dei sintomi asmatici e la riduzione dei rischi futuri correlati alla patologia costituiscono l'obiettivo a lungo termine per una gestione ottimale dell'asma.

Le più recenti linee guida sottolineano l'importanza della valutazione e del monitoraggio del controllo della malattia per la sua gestione^{1,34-37}. Il monitoraggio del controllo dell'asma aiuta a determinare se la terapia farmacologica è adeguata alla gravità e a modificare la terapia in base all'andamento dei sintomi con l'approccio "step by step". GINA identifica tre livelli di controllo dell'asma: asma ben controllato, parzialmente controllato e non controllato¹.

Una delle difficoltà principali che si riscontrano nella pratica clinica è però la mancanza di una valutazione unica e universalmente riconosciuta per il controllo dell'asma che includa sia elementi soggettivi, come la sintomatologia riferita dai pazienti, sia misure oggettive dei sintomi e/o della funzionalità polmonare. I sintomi e la funzionalità respiratoria rappresentano due aspetti differenti dell'asma che non sempre correlano nel tempo e per questo devono essere entrambi monitorati.

Per la valutazione del controllo dell'asma, il documento GINA suggerisce di valutare le ultime quattro settimane prendendo in considerazione la frequenza dei sintomi, l'uso del broncodilatatore, il numero dei risvegli notturni e le limitazioni delle normali attività quotidiane, nonché i fattori di rischio che possono essere responsabili di scarsi risultati futuri¹. La misura degli indici spirometrici di funzionalità respiratoria fa parte delle misure oggettive utili a valutare il controllo

dell'asma; in particolare il FEV1 è parte integrante della valutazione della gravità dell'asma, del controllo e della risposta al trattamento³⁸. La spirometria va, perciò, effettuata alla diagnosi, dopo 3-6 mesi dall'inizio della terapia e poi periodicamente, soprattutto nei bambini e nei soggetti a rischio più elevato di riacutizzazioni o di declino della funzionalità respiratoria.

Recenti evidenze dimostrano che il controllo ottimale dell'asma in età pediatrica è difficile da raggiungere nella pratica clinica quotidiana. Sebbene siano stati fatti importanti progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici dell'asma e nonostante lo sviluppo e l'implementazione di linee guida internazionali e di nuovi farmaci per il suo trattamento, molti pazienti in età pediatrica presentano ancora una condizione di asma non controllata. Questo aspetto impone uno sforzo comune per comprendere le motivazioni alla base dello scarso controllo della malattia, che è associato a un aumentato numero di riacutizzazioni, alla compromissione della qualità della vita e a una persistente ostruzione bronchiale³⁹.

A questo proposito nuove strategie sono in fase di ricerca per implementare una gestione dell'asma che sia efficace e più aderente alla "real life". La SIAIP ha recentemente coordinato e realizzato uno studio multicentrico ("Control'Asma" study) con lo scopo di valutare il controllo dell'asma nei bambini e negli adolescenti sul territorio nazionale. Sono stati coinvolti 10 centri italiani di terzo livello di Allergologia pediatrica, dove sono stati arruolati consecutivamente 480 bambini e adolescenti con asma (333 maschi, età media 11,2 anni)⁴⁰⁻⁴³.

In questi pazienti sono stati valutati la storia clinica, l'uso dei farmaci, le prove di funzionalità respiratoria e la scala VAS, che valuta la percezione dei sintomi attraverso una scala con punteggio da 1 a 10 (1 = respirazione molto difficoltosa, 10 = respirazione ottimale). È stato inoltre somministrato il questionario c-ACT per la valutazione del controllo dell'asma nella versione rivolta anche al genitore per i bambini di età < 12 anni e il questionario ACT per i bambini di età ≥ 12 anni. I primi risultati di questo studio hanno mostrato che l'asma in età pediatrica sembra esordire precocemente (a 6 anni circa) con una prevalenza maggiore nei maschi (circa il 70%). La rinite rappresenta una comorbidità in quasi il 90% dei soggetti e ben il 95% dei bambini/adolescenti valutati presenta un'allergia respiratoria⁴⁰⁻⁴⁵.

Raccogliendo i dati secondo le 4 domande GINA (relative alle ultime 4 settimane), il 55% dei bambini aveva raggiunto un buon controllo della malattia, ma ben il 45% dei soggetti analizzati non aveva raggiunto, o solo parzialmente, il controllo dell'asma (in particolare il 32,4% aveva asma parzialmente controllato e il 12,6% asma non controllato). Molti fattori potrebbero essere coinvolti nel mancato controllo, tra cui la scarsa aderenza alla terapia, la presenza di fenotipi-endotipi gravi di malattia, le comorbidità e i disturbi della sfera emotiva, quali ansia e depressione tra i pazienti, ma anche tra i genitori. Confrontando nello specifico i tre gruppi con diverso livello di controllo, si evidenzia che i pazienti non controllati, mostravano valori più bassi alla spirometria e bassi punteggi di cACT /ACT e VAS, così come un maggiore uso di farmaci corticosteroidi (sia orali che per via inalatoria). Alcuni lavori recentemente pubblicati e derivati dallo studio "Control'Asma" mettono in risalto un'importante infor-

mazione: la valutazione della percezione dei sintomi (VAS) e la raccolta di punteggi e scale utili al monitoraggio di malattia possono essere strumenti semplici per avere informazioni immediate sulla condizione del paziente, sia per quanto riguarda gli aspetti clinici che funzionali⁴⁰⁻⁴⁵.

Queste evidenze suggeriscono la necessità di implementare le conoscenze sulle caratteristiche e necessità non soddisfatte dei bambini con asma, per assicurare loro un migliore supporto, intervenendo in fase precoce sulla prevenzione della cronicità della malattia, migliorando il controllo dei sintomi, la qualità di vita dei pazienti e dei loro genitori e riducendo i costi sociali legati alla gestione e alle ripercussioni a lungo termine dell'asma.

Uno dei principali e più comuni ostacoli che si incontrano nella gestione dell'asma in età pediatrica è infatti riuscire a ottenere una buona *compliance* ai trattamenti, in particolare ai farmaci di controllo a lungo termine. Non sorprende che la *compliance* sia peggiore negli adolescenti e nell'asma lieve rispetto all'asma moderato o grave³⁹ e molti studi dimostrano che una *compliance* non adeguata è associata a uno scarso controllo dei sintomi e a una ridotta qualità della vita. In questo contesto, le nuove tecnologie digitali offrono grandi possibilità per migliorare la gestione dell'asma⁴⁶: infatti, sono già disponibili diversi tipi di applicazioni digitali per l'asma infantile, che vanno dal monitoraggio elettronico dei sintomi e dell'utilizzo dei farmaci (con la possibilità di impostare promemoria acustici quotidiani) a materiale didattico interattivo, quali video o giochi interattivi sulla tecnica inalatoria⁴⁷. Inoltre, sono disponibili molte app gratuite per smartphone che forniscono quotidianamente dati su meteo, inquinamento atmosferico e concentrazione di pollini, ma non esiste una metodica di valutazione standard per stabilirne la qualità tecnica e scientifica né la sicurezza della condivisione dei dati. Le società scientifiche stanno valutando questi aspetti e implementando specifici progetti sugli aspetti pratici di gestione dell'asma e le relative opportunità e si spera che nel prossimo futuro medici e pazienti avranno indicazioni precise su quale strategia digitale utilizzare e con quali modalità⁴⁸.

CONCLUSIONI

Il trattamento dell'asma nei bambini, in particolare quelli con asma lieve, rappresenta ancora una sfida importante nella pratica clinica, spesso ostacolata dalla scarsa *compliance* terapeutica. Attualmente sono disponibili diverse strategie di trattamento e basse dosi di CSI consentono di mantenere in condizioni di buon controllo la maggior parte dei bambini asmatici, in particolare quelli con infiammazione di tipo 2 (atopia, eosinofilia, aumento del FeNO).

Le linee guida internazionali stanno cambiando l'approccio al trattamento delle forme più lievi di asma, sottolineando l'importanza dei farmaci antinfiammatori da somministrare insieme ai broncodilatatori, ma probabilmente questa evoluzione richiederà tempo per essere conosciuta e applicata nella pratica. Studi futuri su biomarcatori clinici, genetici e di laboratorio faranno luce sui possibili fenotipi di asma lieve per definire la migliore strategia per questi pazienti.

Bibliografia

- 1 Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention 2021. Available at: www.ginasthma.org. Accessed May 2021.
- 2 Gibson GJ, Loddenkemper R, Sibille Y, et al. European Lung white book: Respiratory Health and disease in Europe. Available at <https://www.ers-education.org>. Accessed May 2021.
- 3 Baldacci S, Simoni M, Maio S, et al. Prescriptive adherence to GINA guidelines and asthma control: an Italian cross-sectional study in general practice. *Respir Med* 2019;146:10-17. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.11.001>
- 4 Licari A, Brambilla I, Marseglia A, et al. Difficult vs severe asthma: definition and limits of asthma control in the pediatric population. *Front Pediatr* 2018;6:170. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00170>
- 5 Kalayci O, Abdelateef H, Pozo Beltrán CF, et al. Challenges and choices in the pharmacological treatment of non-severe pediatric asthma: A commentary for the practicing physician. *World Allergy Organ J* 2019;12:100054. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100054>
- 6 Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007;62:591-604. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x>
- 7 Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:40-47. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.04.042>
- 8 Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross-sectional study from European Community respiratory health survey. *Br Med J* 2002;325:411-414. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7361.411>
- 9 Firooz F, Lemièrre C, Beauchesne MF, et al. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax* 2007; 62:581-587. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.061572>
- 10 Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil S. L'asthme en France selon les stades de sévérité. Paris: CREDES 2000 (Rapport n. 1290).
- 11 Liard R, Leynaert B, Zureik M, et al. Using global initiative for asthma guidelines to assess asthma severity in populations. *Eur Respir J* 2000;16:615-620. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16d08.x>
- 12 Deliu M, Yavuz TS, Sperrin M, et al. Features of asthma which provide meaningful insights for understanding the disease heterogeneity. *Clin Exp Allergy* 2018;48:39-47. <https://doi.org/10.1111/cea.13014>
- 13 Deliu M, Belgrave D, Sperrin M, et al. Asthma phenotypes in childhood. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:705-713. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1257940>
- 14 Ferrante G, La Grutta S. The burden of pediatric asthma. *Frontiers in Pediatrics* 2018;6:186. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00186>
- 15 O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J* 2017;50:1701103. <https://doi.org/10.1183/13993003.01103-2017>
- 16 Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleich GJ, et al. Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma. Relationship to bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:62-69. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.1.62>
- 17 Foresi A, Bertorelli G, Pesci A, et al. Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage and in bronchial biopsy in asthma during remission. *Chest* 1990;98:528-535. <https://doi.org/10.1378/chest.98.3.528>

- 18 Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-1887. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715275>
- 19 Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care* 2015;60:455-468. <https://doi.org/10.4187/respcare.03200>
- 20 Beasley R, Weatherall M, Shirtcliffe P, et al. Combination corticosteroid/beta-agonist inhaler as reliever therapy: a solution for intermittent and mild asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:39-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.053>
- 21 Muneswarao J, Hassali MA, Ibrahim B, et al. It is time to change the way we manage mild asthma: an update in GINA 2019. *Respir Res* 2019;20:183. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1159-y>
- 22 Billington CK, Penn RB, Hall IP. β_2 Agonists. *Handb Exp Pharmacol* 2017;237:23-40. https://doi.org/10.1007/164_2016_64
- 23 Magee JS, Pittman LM, Jette-Kelly LA. Paradoxical bronchoconstriction with short-acting beta agonist. *Am J Case Rep* 2018;19:1204-1207. <https://doi.org/10.12659/AJCR.910888>
- 24 Martin MJ, Harrison TW. Is it time to move away from short-acting beta agonists in asthma management? *Eur Respir J* 2019;53:1802223. <https://doi.org/10.1183/13993003.02223-2018>
- 25 Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of β -agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-506. <https://doi.org/10.1056/NEJM199202203260801>
- 26 Levy M, Andrews R, Buckingham R, et al. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD). London: Royal College of Physicians 2014.
- 27 Inman MD, O'Byrne PM. The effect of regular inhaled albuterol on exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:65-69. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542164>
- 28 Gauvreau GM, Jordana M, Watson RM, et al. Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1738-1745. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.6.96-08042>
- 29 Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, et al. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:403-407. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.08.014>
- 30 Nwaru BI, Ekstrom M, Hasvold P, et al. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020;55:1901872. <https://doi.org/10.1183/13993003.01872-2019>
- 31 O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715274>
- 32 Fingleton J, Hardy J, Baggott C, et al. Description of the protocol for the PRACTICAL study: a randomised controlled trial of the efficacy and safety of ICS/LABA reliever therapy in asthma. *BMJ Open Res* 2017;4:e000217. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000217>
- 33 Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-2030. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901963>
- 34 Chipps BE, Bacharier LB, Farrar JR, et al. The pediatric asthma yardstick. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:559-579. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.04.002>
- 35 British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2014;69(Suppl 1):1-192.
- 36 Australian Asthma Handbook Melbourne: National Asthma Council, Australia. <https://www.astmahandbook.org.au>. Accessed May 2021.
- 37 NICE. Asthma: diagnosis, monitoring, and chronic asthma management. NICE guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>. Accessed May 2021.
- 38 Dinakar C, Chipps BE, Section on allergy and immunology, et al. Clinical Tools to Assess Asthma Control in Children. *Pediatrics* 2017;139:e20163438. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3438>
- 39 Papadopoulou N, Čustović A, Cabana M, et al. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:7-16. <https://doi.org/10.1111/pai.12990>
- 40 Licari A, Ciprandi G, Marseglia GL, et al. Asthma in children and adolescents: the Control'Asma project. *Acta Biomed* 2020;91(11-S):e2020002. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-S.10295>
- 41 Tosca MA, Licari A, Pistorio A, et al. Control'Asma Project: new insights. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(Suppl 26):23-25. <https://doi.org/10.1111/pai.13353>
- 42 Tosca MA, Pistorio A, Silvestri M, et al. The comparison between children and adolescents with asthma provided by the real-world "Control'Asma" study. *J Asthma* 2021;1-6. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1941089>
- 43 Tosca MA, Marseglia GL, Ciprandi G, et al. The real-world "Control'Asma" study: a nationwide taskforce on asthma control in children and adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2021;49:32-39. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i1.14>
- 44 Tosca MA, Duse M, Marseglia G, et al. The practical clinical relevance of rhinitis classification in children with asthma: outcomes of the "Control'Asma" study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:516-519. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.003>
- 45 Tosca MA, Marseglia GL, Ciprandi G, et al. The treatment of allergic rhinitis in asthmatic children and adolescents: practical outcomes from the real-world "Control'Asma" study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021;53:143-145. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.171>
- 46 Kagen S, Garland A. Asthma and Allergy Mobile Apps in 2018. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19:6. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0840-z>
- 47 Ferrante G, Licari A, Marseglia GL, et al. Digital health interventions in children with asthma. *Clin Exp Allergy* 2021;51:212-220. <https://doi.org/10.1111/cea.13793>
- 48 Matricardi PM, Dramburg S, Alvarez-Perea A, et al. The role of mobile health technologies in allergy care: an EAACI position paper. *Allergy* 2020;75:259-272. <https://doi.org/10.1111/all.13953>