

La terapia continuativa dell'asma Eppur si muove

Augusta Battistini, Roberta Marvasi

In tutti i paesi industrializzati si segnala un insufficiente controllo dell'asma [1-2] malgrado un'ampia disponibilità di farmaci e di linee guida: ben 12 solo in lingua inglese, pubblicate a partire dal 1998 e riguardanti più o meno specificamente il bambino [3].

Si tratta di documenti pubblicati sotto l'egida delle più importanti società scientifiche internazionali "con lo scopo primario di migliorare la salute del bambino e di assicurargli un trattamento aggiornato, basato sull'evidenza" [3]. Ma uno dei punti deboli delle Linee Guida sta probabilmente proprio nei complicati rapporti con l'Evidence Based Medicine (EBM). Quest'ultima ineguagliabile quando si tratta di fare il punto su quel determinato problema e per programmare quindi le successive ricerche, non è invece altrettanto semplice da applicare alla clinica [4]. Può ad esempio succedere che il punto di partenza della EBM e cioè la metanalisi della letteratura "escluda vecchi studi con controllo placebo perché insufficienti sul piano statistico e perda così informazioni fondamentali sul piano clinico" [4 bis]. L'EBM inoltre per la sua essenza stessa è più mirata a far emergere l'efficacia di un farmaco che non la sua efficienza clinica: vedi l'esempio dei Beta 2 stimolanti (β_2) per inalazione che poco efficaci nella bronchiolite, quando usati da soli e a bassi dosaggi, diventano invece efficienti quando associati allo steroide e usati a dosaggi adeguati [5]. Infine i tempi richiesti dall'EBM per convalidare la validità di un trattamento sono in genere talmente lunghi per cui si finisce per rimandare di anni l'utilizzo di quei farmaci e soprattutto di quelle nuove

strategie terapeutiche che vanno continuamente emergendo.

L'insieme di queste problematiche porta a rivedere uno degli aspetti più complessi e controversi dell'asma del bambino e cioè la terapia continuativa o a lungo termine [6].

Le linee guida per la terapia dell'asma persistente del bambino

L'accordo unanime sull'opportunità di iniziare una terapia continuativa con steroidi inal. nell'asma persistente lieve, è in realtà solo apparente in quanto la definizione di questa forma è estremamente variabile: si va infatti dalle Linee Guida Inglesi che definiscono affetto da asma persistente lieve quel paziente che usa il β_2 stimolante al bisogno fino a 22 volte alla settimana a quelle GINA in cui l'utilizzo del β_2 "si riduce" a 2 volte alla settimana [7-8]. Si tratta comunque di proposte tutte inaccettabili in quanto anche l'ultima, la meno assurda, lascia senza terapia di fondo un bambino che respira male una volta alla settimana e quindi non tiene conto né della qualità di vita del paziente né del fatto che i sintomi anche se saltuari sono un marker di flogosi bronchiale, che già di per se richiede una terapia antiflogistica [1]. Inoltre questo tipo di valutazione non è utilizzabile nel bambino, particolare di cui si sono finalmente accorti anche gli estensori delle linee guida GINA [7], tanto che nell'Edizione 2002 scrivono "i bambini raramente segnalano la necessità di un trattamento con reliver (vedi β_2 stimolanti) e inoltre chi si prende cura di loro non sa a quali segni dare importanza e non conosce i farmaci da usare... queste considerazioni

inducono quindi ad una più precoce introduzione dei controller (steroidi)”. L’assurdo utilizzo dello steroide inal raggiunge il suo apice quando si arriva alla posologia: la dose può essere infatti aumentata solo se il paziente usa il β_2 più di 4 volte al giorno, mentre deve essere già ridotta (e quindi azzerata nel caso di una asma persistente lieve) quando il bambino usa ancora il β_2 e quindi ha anche sintomi due volte al giorno [7-8]. L’irrazionalità e l’inapplicabilità di queste direttive sono state confermate sul campo da una ricerca svolta in Inghilterra dalla quale è emerso che: “i genitori per evitare un peggioramento della sintomatologia a volte si rifiutano di ridurre la dose dello steroide, opponendosi in questo modo ai criteri accettati a livello nazionale” [9]. Qualcosa comunque si sta muovendo, in particolare nella recentissima versione italiana delle linee Guida GINA per il bambino [10]: non solo si concede l’uso continuativo al bambino con dispnea da sforzo (vedi anche GINA 2002) ma se ne allarga l’indicazione, dal bambino che usa il β_2 una volta alla settimana a quello che lo usa anche “occasionalmente”, termine che seppur non facile da quantificare sta a nostro parere per un uso ogni 2-3 settimane.

Come ottimizzare l’uso dello steroide inal.

Riconosciuta la limitata efficacia degli antileukotrieni e dei cromoni e le difficoltà all’uso della teofillina (anche perché “costa troppo poco”), le ricerche degli ultimi anni si sono focalizzate sull’utilizzo ottimale dello steroide per inalazione fino a portare a tre nuovi indirizzi terapeutici.

Primo indirizzo = La terapia con **steroidi inal. al bisogno** al posto di quella continuativa (per mesi), è giustificata da un lato da un andamento ondulante presente anche nell’asma persistente, e dall’altro dalla prerogativa del farmaco di agire molto rapidamente, come confermato dal suo impiego nel episodio acuto grave [1].

Ed in effetti il trattamento al bisogno permette di ridurre la dose di steroidi inal. globalmente utilizzati, dando nello stesso tempo risultati sovrapponibili al trattamento continuativo sia per quanto riguarda numero di riacutizzazioni e qualità di vita [11]. Meno brillanti sono invece i risultati per gli indici di flogosi bronchiale (iperreattività bronchiale compresa) e per il numero di giorni in cui il paziente presenta sintomi [11]. In attesa di ulteriori verifiche la scelta fra steroidi inal continuativi o al bisogno, viene lasciata al paziente [1], approccio che non è ovviamente praticabile in pediatria.

Secondo indirizzo = In caso di mancato controllo di un asma persistente da parte del solo steroide inal, **l’aggiunta del β_2 long acting**. Si è confermata nettamente superiore alla vecchia prassi del raddoppio dello steroide inal. Quest’ultimo anche se usato ad alte dosi comporta infatti maggior uso di Beta2 al bisogno, flussi espiratori più bassi, più alto numero di pazienti costretti ad abbandonare il trattamento sia per il peggioramento della sintomatologia (OR = 1,58) sia per il maggior numero di riacutizzazioni (OR = 1,35) [12]. Gli ultimi strenui sostenitori dell’aumento della dose dello steroide sostengono che solo così si arresta la flogosi bronchiale mentre i suoi detrattori sottolineano che, una volta superati i dosaggi giornalieri di 200-400 μg per la budesonide e i 70-170 μg per il fluticasone, quelli che continuano ad aumentare sono solo gli effetti collaterali. Una recente Review della Cochrane [13] a favore dell’associazione precocissima del β_2 long acting allo steroide inal porterebbe sostanzialmente ad abbandonare l’uso dello steroide inal da solo. Questo approccio è ancor più auspicabile nel bambino: questo trattato con 320 μg die di budesonide, dosaggio ancora iniziale secondo le linee guida [8], cresce meno (in media 0,9 cm anno) rispetto a quello trattato con 80 μg di budesonide + β_2 long acting [15], anchese in genere si tratta di un rallentamento

temporaneo che non influenza la statura definitiva dell'adulto [14].

Nella scelta di una terapia, i criteri generali vanno comunque come sempre adattati al singolo paziente [14 bis]: così ad esempio in un soggetto con disturbi del ritmo cardiaco si propenderà più per un aumento della dose di steroidi mentre in uno con problemi di osteoporosi (vedi Fibrosi Cistica) si rende praticamente indispensabile un inserimento precoce dei β_2 long acting.

Il terzo indirizzo = **Amalgama i due precedenti** e quindi utilizza lo steroide inal $+\beta_2$ long acting non solo nella terapia a lungo termine (il indirizzo) ma anche alla comparsa dei sintomi (l'indirizzo) situazione quest'ultima fino ad ora affrontata con il solo β_2 short acting. Da un lato aumentare gli steroidi alla comparsa dei sintomi permette di spegnere la flogosi sul nascere e quindi di contenere anche le dosi di steroidi inal nella terapia a lungo termine. Dall'altro l'impiego dei β_2 stimolanti nelle varie fasi rappresenta l'arma indispensabile non solo per il controllo della sintomatologia in fase acuta ma anche per ridurre ulteriormente la dose dello steroide nella terapia di fondo. Si dovrebbero così raggiungere i tre scopi principali della terapia continuativa dell'asma: buona qualità di vita, controllo della flogosi bronchiale e contenimento della terapia steroidea. L'utilizzo di un preparato che contiene associati budesonide +formoterolo (Beta 2 long acting che ha anche un'azione immediata) sia nella terapia di base che in quella al bisogno [15] ha portato ad un calo delle riacutizzazioni del 47% rispetto al vecchio schema classico (budesonide continuativo ad alte dosi e β_2 short acting al bisogno) e del 45% rispetto alla seconda strategia (budesonide+formoterolo continuativi e β_2 short acting al bisogno). Il nuovo approccio si rivela vincente anche per quanto riguarda miglioramento della funzionalità respiratoria e riduzione delle riacutizzazioni gravi e dei sintomi sia diurni che notturni. In linea con questi risultati stanno anche gli unici dati parziali relativi ai

bambini (341 pazienti, età 4-12 anni): in questi il nuovo approccio riduce i trattamenti cortisonici per os per gravi episodi non solo in modo significativo all'indagine statistica ma anche in modo importante sul piano quantitativo (da 0,3 a 0,05 trattamenti per anno per bambino) [15]. A causa dei dosaggi di steroidi estremamente bassi (160 $\mu\text{g}/\text{die}$ di budesonide nell'adulto e 80 $\mu\text{g}/\text{die}$ nel bambino) anche il terzo indirizzo non riesce a controllare del tutto l'asma: il paziente ha infatti sintomi un giorno su due per cui è costretto ad usare in media un'inalazione extra di β_2 + steroide al giorno. Ma se dosaggi così bassi sono giustificati in una ricerca che deve evidenziare differenze fra protocolli diversi, non lo sono altrettanto nella pratica clinica. Questo rappresenta un ennesimo esempio di come una ricerca, pur rispondendo a tutti i requisiti dell'EBM, non possa poi essere sempre direttamente tradotta nella pratica: nel caso specifico per avere un risultato soddisfacente, non solo in rapporto ad altri trattamenti, ma anche in senso assoluto la dose di steroide continuativo dovrà essere infatti aumentata e tranquillamente raddoppiata (da 80 a 160 μg budesonide/die nel bambino) e questo soprattutto in età pediatrica nella quale ridurre i dosaggi della terapia inalatoria rispetto a quella dell'adulto è già di per sé un errore [16].

Un approccio mirato e aggiornato all'asma persistente del bambino

Contrariamente a quanto ritengono gli estensori delle "Linee Guida" l'asma del bambino non è come quella dell'adulto caratterizzata da sintomi (dispnea) momentanei che si presentano, ad esempio nella forma intermittente lieve, due o più volte alla settimana [7] o addirittura 2 o più volte al giorno [8]. L'asma del bambino si presenta invece con episodi di flogosi bronchiale ostruttiva, nella maggioranza dei casi scatenati da infezioni virali, che durano in genere dai 7 ai 15 giorni. Si capisce così come il gruppo pediatrico di Rochester [17]

suddivida l'asma in: 1) lieve, quella che negli ultimi 12 mesi ha comportato al massimo una visita medica e due episodi di sibili; 2) medio grave quella che sempre nel giro di un anno ha comportato 3 o più episodi di sibili o 2 o più visite mediche. Sulla stessa linea gli australiani [18] distinguono l'asma episodica infrequente da quella episodica frequente a seconda del numero di episodi broncostruttivi, rispettivamente meno o più di 5 in 6 mesi. A quest'ultima impostazione si attengono in pratica le ultime linee guida italiane [10] quando affermano che i pazienti con asma intermittente ma con riacutizzazioni frequenti (più di una volta ogni 4-6 settimane = 5 o più episodi in 6 mesi) o gravi devono essere trattati come asma persistente. Si tratta di una chiara e importante presa di posizione che finalmente prende le distanze dalle linee guida internazionali che trova appoggio anche nei risultati da noi ottenuti negli ultimi 15 anni [6].

Nel nostro approccio è già asma persistente lieve quella caratterizzata da sintomi o episodi broncostruttivi una volta ogni 30-40 giorni, questi bambini come quelli con episodi broncostruttivi gravi seppur più dilazionati nel tempo o con tosse persistente spontanea o da sforzo, sono stati trattati in modo continuativo con steroidi inal+ β_2 , sostituiti nei

periodi di remissione con controllers o antiflogistici "leggeri" come i cromoni e gli antileucotrieni. Un ulteriore provvedimento, da sempre utilizzato dai pediatri anche se solo recentemente validato dalla ricerca, è quello di usare sempre, nei momenti di riacutizzazione, accanto al β_2 anche lo steroide inal (vedi sopra = terzo indirizzo terapeutico). Il controllo della malattia seppur orientativamente, appare migliore rispetto a quello riportato in letteratura (Tabella) ma i risultati sono soddisfacente anche in senso assoluto, sia per quanto riguarda la clinica che gli indici spirometrici [6].

All'obiezione senz'altro giustificata che la nostra ricerca non rispetta i canoni dell'EBM possiamo solo rispondere che essa in compenso evita uno dei punti deboli dell'EBM e cioè lo "scampa cavallo che l'erba cresce". Possiamo anche, più "scientificamente" rispondere citando un articolo pubblicato recentemente sul British Medical Journal sull'"Uso del paracadute nella prevenzione della morte e dei traumi gravi da rischio gravitazionale: review sistematica degli studi randomizzati e controllati" [23]. Dopo aver documentato con humour tipicamente inglese la serietà della loro ricerca bibliografica, gli AA affermano che "come per molti altri provvedimenti preventivi non disponiamo

Tabella *Confronto fra parametri clinici dei pazienti seguiti dal Centro di Fisiopatologia Respiratoria Infantile dell'Università di Parma [6] e pazienti pediatriche di altri paesi [18-22]. La casistica personale è composta da 103 bambini trattati in modo continuativo con steroidi inal + Beta2 in media per 6,5 mesi/anno. Alla prima visita avevano un'età mediana di 5 anni e sei mesi e sono stati poi seguiti in media per 6 anni e 7 mesi (minimo 4 anni massimo 11 anni) nel periodo 1990-2001. I dati corrispondono alle medie rilevate ai controlli ambulatoriali pari ad un totale medio di 14,7 per paziente e quindi a poco più di due controlli anno per paziente.*

	Casistica personale	Letteratura	
% pazienti con più di 4 episodi broncostrutt./anno	20%	33%	Svizzera [19]
10 episodi broncostrutt./anno	1%	11%	Australia [18]
% pazienti ospedaliz./anno	7%	12%	Italia-Aire [20]
n° episodi broncostruttivi /anno/paziente	2,9	14,8	USA NY [21]
n° trattamenti steroidi- os per episodi bronc/paziente/anno	0,5	2,3	USA Baltimora [22]

ancora di una rigorosa ricerca randomizzata con controllo che dimostri l'utilità del paracadute. Di qui l'invito ai più radicali sostenitori della Medicina Basata sull'Evidenza ad organizzare e a partecipare ad uno studio randomizzato con placebo, in doppio cieco e crossover".

Quest'ultimo particolare richiede che chi, forse grazie al paracadute, si è salvato debba poi riprovare (crossover) senza paracadute perché solo la sua morte o un suo grave trauma permetteranno di dimostrare in maniera inequivocabile e definitiva che il paracadute è utile.

Per concludere più seriamente, citiamo due autorità in campo pneumologico pediatrico. La prima, la Von Mutius scrive testualmente: "la metanalisi è solo un modo per valutare le ricerche e non per dirci la verità. Noi abbiamo bisogno di dati oggettivi ma abbiamo anche bisogno di un medico esperto per trattare il paziente" [4]. Dal canto suo Balfour-Lynn riferendosi più specificamente ai rapporti fra EBM e Linee Guida sostiene che queste devono usare anche il buon senso. Ed è per questo che ai classici 4 livelli di evidenza che, come è noto, vanno da un massimo per la ricerca randomizzata controllata (I) ad un minimo per il consensus degli esperti (IV) ne andrebbe aggiunto un V, e cioè l'evidenza dell'ovvio. Nella specifica patologia trattata dall'AA il V livello quello dell'ovvio si riferisce alla necessità di ospedalizzare tutti i bambini con empiema parapneumonico [24] mentre nel nostro caso ci sembra altrettanto ovvio trattare in modo continuativo quei bambini che presentano episodi broncoostruttivi frequenti e a maggior ragione quelli che hanno sintomi anche una sola volta alla settimana [8].

Bibliografia

- [1] O'Byrne PM. Daily inhaled corticosteroids treatment should be prescribed for mild persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 410-416.
- [2] Riekert KA, Butz AM, Eggeston PA et al. Caregiver-Physician concordance and

undertreatment of asthma among inner-city children. *Pediatrics*. 2003; 111: e214-e220.

[3] Boluyt N, Lincke CR, Offringa M. Qualità of Evidence-Based pediatric guidelines. *Pediatrics*. 2005; 115: 1378-1391.

[4] Cartabellotta A. Facciamo luce sull'EBM. *Pneumorama*. 2004; 10: 10-15.

[4 bis] Von Mutius E. Presentation of new GINA guidelines for paediatrics. *Clin Exper Allergy*. 2000; 30: suppl. 1, 6-10.

[5] Battistini A. Terapia medica delle urgenze respiratorie. *Ped Med Chir*. 1999; 21: 171-179.

[6] Battistini A, Baroni V, Marvasi R. La terapia a lungo termine dell'asma: i risultati di un approccio più aggressivo rispetto alle Linee Guida. *Pneumologia Pediatrica*. 2004; 4: 42-55.

[7] British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2003; 58:1-94.

[8] Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institute. Bethesda, Maryland USA 2002.

[9] Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C et al. Clinical use of non-invasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1077-1082.

[10] Global Initiative for Asthma. Linee Guida Italiane-Aggiornamento 2005. www.ginasma.it

[11] Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1064-1069.

[12] Boushey HA, Sorkness CA, King TS et al. Daily versus as needed corticosteroids for mild persistent asthma. *New Engl J Med* 2005; 352: 1519-1528.

[13] Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax* 2005; 60: 730-734.

[14] Chroinin M, Greenstone IR, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonist to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults. *The Cochrane Data Base of Systematic Reviews* 2004; Issue 4.

[14 bis] Tattersfield AE. When should a long acting beta 2 agonist be added to an inhaled corticosteroid? *Thorax* 2005; 60: 710.

[15] O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP et al. Budesonide/Formoterolo combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 129-136.

[16] Battistini A. Terapia inalatoria nel bambino. (in corso di stampa su *Broncopneumologia Pediatrica*)

[17] Halterman JS, Aligne CA, Auinger P, et al. Health and Health care for high-risk children and adolescents. Inadequate therapy for asthma among children in United State. *Pediatrics* 2000; 105: 272-276.

[18] Haby MM, Powell CVE, Oberklaid F et al. Asthma in children: gaps between current management and best practice. *J Paediatr Child Health.* 2002; 38: 284-289.

[19] Kuehni CE, Frey U. Age-related differences in perceived asthma control in childhood-guideline and reality. *Eur Respir J* 2002; 20: 880-889.

[20] Vermeire PA, Rabe KF, Soriano JB. Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir Med* 2002, 96: 142-149.

[21] Warman KL, Silver EJ, Stein RE. Asthma symptoms, morbidity and anti-inflammatory in inner-city children. *Pediatrics* 2001; 108: 277-282.

[22] Riekert KA, Butz AM, Eggleston PA, et al. Care giver-physician medication concordance and undertreatment of asthma among inner-city children. *Pediatrics* 2003; 111: e214-220

[23] Smith GCS, Pell J. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2003; 327: 20-27.

[24] Balfour-Lynn IM. Some consensus but little evidence: guidelines on management of pleural infection in children. *Thorax* 2005; 60: 94-96.

Freedom to Breathe



KOKO Legend
SPIROMETRO PORTATILE A PNEUMOTACOGRAFO



- DISPLAY TOUCH SCREEN
- MEMORIA DI 6000 TEST

FACILE
ACCURATO
RIPETIBILE

INOLTRE... SISTEMA MODULARE PER:

- SPIROMETRIA
- VOLUMI POLMONARI (Elio, Azoto, CH4)
- DLCO
- PLETISMOGRAFIA
- PROVE DA SFORZO CARDIOPOLMONARI (interpretazione interattiva di Omri Inbar)
- RINOMANOMETRIA
- DOSIMETRO



morganitalia
strumenti scientifici

Tel. 051.454.200

Via Gramsci 30 - 40068 San Lazzaro di Savena (BO) - Fax 051.460.247
www.morganitalia.com - info@morganitalia.com