

Riacutizzazione e qualità di vita nell’asma grave

NICOLA SCICHILONE

*Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e
Specialistica DIBIMIS
AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo*

Nell’immaginario comune, l’asma bronchiale rappresenta una patologia di facile gestione e, non raramente, di “autogestione”. Tuttavia, la malattia può complicarsi o evolvere verso forme più gravi e di difficile controllo che, benché numericamente meno frequenti, pongono il paziente a rischio di riacutizzazioni che possono anche condurre all’ospedalizzazione e perfino alla morte, compromettendone comunque la salute e la vita di relazione.

Nelle malattie croniche, l’approccio terapeutico mira a mantenere sotto controllo i sintomi, a prevenire le riacutizzazioni e a migliorare la qualità di vita (*quality of life*, QoL): nel diabete mellito, per esempio, la terapia farmacologica si propone di mantenere i livelli glicemici entro i limiti di norma ed evitare così le complicanze sistemiche a breve e lungo termine; nell’ipertensione arteriosa, la terapia è volta a stabilizzare i valori pressori e prevenire i picchi ipertensivi che potrebbero avere conseguenze drammatiche.

Allo stesso modo, la terapia dell’asma bronchiale è specificamente volta al controllo della malattia: le linee guida internazionali GINA enfatizzano la necessità di mantenere sotto controllo i sintomi respiratori, prevenire le riacutizzazioni e mantenere la funzione respiratoria entro i limiti di norma.

Le più recenti raccomandazioni internazionali suggeriscono l’utilizzo di farmaci biologici per migliorare il controllo dei sintomi nei pazienti con asma grave non controllato. Tale controllo si realizza attraverso, in primo luogo, la riduzione (o la prevenzione) delle riacutizzazioni e induce un miglioramento della QoL del paziente affetto dalle forme gravi di asma. Non stupisce, pertanto, come le riacutizzazioni e la QoL costituiscano i principali outcome nei trial clinici e gli obiettivi della gestione farmacologica e non farmacologica dell’asma grave.

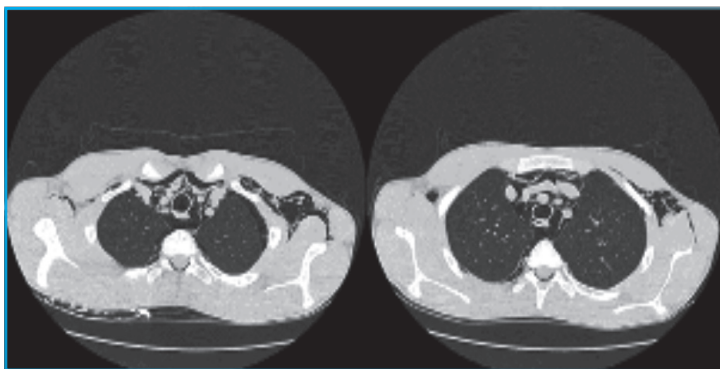
Il controllo dell’asma si realizza in primis attraverso la prevenzione delle riacutizzazioni per evitare il peggioramento della funzione respiratoria

Nonostante la diffusione dei documenti di indirizzo per il controllo delle forme gravi di asma, la gestione di questa patologia è tuttavia spesso complicata, e molti dei pazienti che ne sono affetti continuano a richiedere alti livelli di assistenza sanitaria in termini di consumo di farmaci e richiesta di prestazioni sanitarie (visite mediche, accessi al pronto soccorso, ricoveri ospedalieri).

Asma grave e riacutizzazioni

Le riacutizzazioni sono spesso la più comune manifestazione clinica dei pazienti con asma grave, aumentando il rischio di morte e, sicuramente, influenzando il decorso naturale della malattia (Fig. 1).

Figura 1. Enfisema mediastinico, peribronchiale e nello speco vertebrale, esteso al collo ed ai tessuti molli della parete toracica, con modesta falda di pneumotorace prevalente in sede apicale sinistra, quali complicanze di una riacutizzazione asmatica severa



Per tali motivi, le riacutizzazioni asmatiche sono diventate parte della valutazione del controllo di malattia e della valutazione del rischio futuro nella pratica clinica, e la prevenzione delle riacutizzazioni asmatiche è stata inserita in tutte le raccomandazioni per il trattamento dell'asma come importante componente per il raggiungimento del controllo di malattia.

Le riacutizzazioni asmatiche sono definite da un marcato, spesso progressivo, deterioramento dei sintomi di asma e dell'ostruzione bronchiale (Fig. 2), che compaiono nello spazio di ore o giorni e possono durare fino a settimane, e che in genere richiedono un cambiamento dell'attuale terapia. Spesso definite con i sinonimi di "attacco d'asma" o "esacerbazione asmatica", vanno distinte dal graduale peggioramento della condizione clinica e/o funzionale; la **diagnosi** è esclusivamente clinica, in assenza di un marcatore biologico o funzionale in grado di consentire l'identificazione dell'episodio acuto.

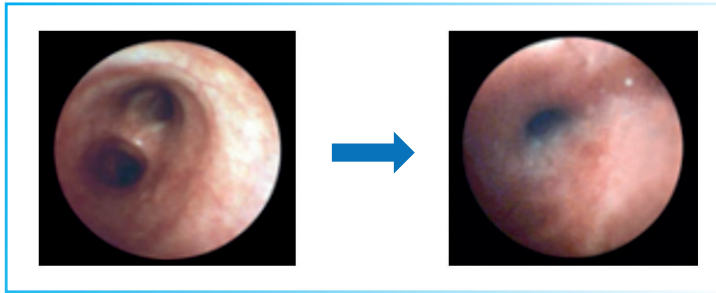


Figura 2.
Comportamento delle
vie aeree in corso di
riacutizzazione

La **gravità** della riacutizzazione è in funzione del livello di terapia o di provvedimento utilizzato (broncodilatatore short-acting vs steroide per via sistemica vs ospedalizzazione). Una definizione pratica di gravità della riacutizzazione asmatica, così come proposta dall’American Family Physician, prevede la valutazione della capacità di eloquio: l’impossibilità di esprimersi per frasi compiute a causa della dispnea è un segno di gravità di riacutizzazione che richiede il ricorso all’assistenza medica immediata.

Fattori predittivi

In diversi studi è stato rilevato che il più importante fattore predittivo di riacutizzazioni è la storia di frequenti **riacutizzazioni**, che identifica un paziente altamente instabile e suscettibile di peggioramenti acuti; altri fattori predittivi sono lo scarso controllo dei sintomi e l’ampia variabilità della funzione respiratoria nel tempo.

Un dato interessante emerge da uno studio condotto su pazienti ambulatoriali: in una non trascurabile quota di asmatici, le riacutizzazioni erano precedute da un’aumentata frequenza di **visite** presso i medici di medicina generale per motivi non inerenti alla patologia asmatica.

Le **comorbidità** (rinosinusite, malattia da reflusso gastro-esofageo, infezioni respiratorie ricorrenti, poliposi nasale, apnee ostruttive nel sonno), così come l’effetto di allergeni e inquinanti atmosferici, possono contribuire a un aumento delle riacutizzazioni.

*Le comorbidità
possono indurre
una maggior
comparsa di
riacutizzazioni*

Il vissuto del paziente asmatico

Il modo in cui i problemi vengono vissuti dal paziente dipende non soltanto dalla gravità della malattia e dei sintomi, ma anche dalle stra-

La percezione di malattia è influenzata da variabili fisiologiche e psicologiche

ategie che il paziente utilizza per affrontarli (strategie di *coping*) e dall'umore (esperienze precedenti, caratteristiche della personalità, ansia).

Quando descrivono l'impatto che la malattia ha sulla loro vita, i pazienti asmatici individuano i problemi e le preoccupazioni relative a tre diversi aspetti che caratterizzano la loro storia di malattia:

- le riacutizzazioni asmatiche
- la gestione dei sintomi
- la gestione della fase intercritica.

Nella vita reale, tali soggetti tendono ad isolarsi, riducono le relazioni sociali, sono costretti ad assentarsi spesso dal lavoro o da scuola, interrompono le attività sportive e innescano un circolo vizioso che esita in un peggioramento complessivo della QoL e dello stato generale di salute. Alcuni esempi pratici frequentemente riportati dai pazienti sono l'abbandono dell'abitudine di andare al cinema o a teatro per i disturbi arrecati agli altri spettatori per la tosse continua, o la rinuncia a gravidanze successive a causa del ricordo delle sofferenze patite durante la prima gestazione.

Misurare la qualità di vita

Una definizione pratica e attuale della QoL è la "qualificazione dell'impatto della malattia sulla vita quotidiana e sullo stato di benessere, in modo formale e standardizzato"; questa definizione evidenzia che è possibile misurare correttamente come la malattia influenzi lo stato di salute del paziente, verificando anche come e quanto la malattia interferisca con la vita quotidiana e con le aspettative del paziente stesso.

Occorre ricordare che, nella pratica attuale, il termine "qualità di vita" viene utilizzato quale sinonimo di misurazione dello "stato di salute", e pertanto i due termini vengono a volte utilizzati indifferentemente. La presenza di una malattia cronica come l'asma è considerata un evento stressante, che richiede al paziente un processo di adattamento continuo che prevede cambiamenti a diversi livelli: cognitivo, emotivo, comportamentale, funzionale e sociale.

Per tali motivi, i *patient reported outcomes*, ovvero le variabili più intrinsecamente associate alla condizione clinica percepita dal paziente e all'impatto sulle attività quotidiane, stanno sempre più assurgendo al ruolo di *primary outcomes* nella valutazione di efficacia dei trattamenti per l'asma, come richiesto dalle agenzie regolatorie.

La QoL viene spesso indagata mediante questionari somministrati al paziente o autosomministrabili (Tab. 1). Tra questi, uno dei principali è rappresentato dall’**Asthma Quality of Life Questionnaire** (AQLQ), riferimento imprescindibile nei protocolli di studio di interventi farmacologici nei pazienti affetti da asma.

L’AQLQ descrive l’impatto dell’asma sulle attività del paziente delle ultime due settimane; in particolare, vengono esplorate le attività fisiche, lavorative, sociali, ricreative, e vengono indagati il livello di disagio fisico o psicologico indotto dai sintomi respiratori e le limitazioni complessive determinate dalla malattia.

La QoL ha un ruolo primario nella valutazione dell’efficacia della terapia

Questionario	No. di item	Domini
Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ)	20	4
St George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ)	76	3
Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)	32	4
Living With Asthma Questionnaire (LWAAQ)	68	11
Asthma Quality of Life	20	4

Tabella 1. Esempi di questionari sulla qualità della vita correlati alla malattia asmatica

L’avvento dei farmaci biologici

Gli studi di fase III che hanno testato l’efficacia e la sicurezza delle nuove terapie biologiche per l’asma grave (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab) hanno dimostrato complessivamente un pressoché dimezzamento delle riacutizzazioni asmatiche nell’anno in studio, con una parallela riduzione dell’utilizzo degli steroidi per via sistemica, peraltro confermato in studi specificamente disegnati.

Tale efficacia si è dimostrata anche nei confronti della QoL percepita e riferita dal paziente. Sia le variabili fisiologiche sia quelle psicologiche concorrono nel determinare, per ogni paziente, il modo in cui la malattia viene vissuta nella vita di tutti i giorni. Entrambe le variabili hanno un effetto sui sintomi dell’asma, sui problemi causati dall’asma (risvegli notturni, evitare determinati ambienti, seguire una specifica terapia farmacologica, assenze lavorative, limitazioni nell’attività sportiva), su come il paziente vive la malattia e sulla QoL.

Le nuove opzioni terapeutiche, rappresentate da farmaci biologici in grado di avere come target uno specifico mediatore della cascata in-

I farmaci biologici hanno contribuito a personalizzare il trattamento dell'asma

fiammatoria e agire sui meccanismi che sottendono la comparsa e la persistenza dei sintomi respiratori, hanno contribuito a migliorare la gestione del paziente asmatico non controllato.

Sin dall'introduzione del primo anticorpo monoclonale è emersa la consapevolezza che una nuova fase nel trattamento dell'asma era iniziata, e che nuovi criteri di scelta per una terapia personalizzata dovevano essere identificati, al fine di rendere tali terapie efficaci ed economicamente sostenibili.

Gli studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di tali farmaci. Per la valutazione di efficacia delle terapie biologiche nell'asma grave non controllato, l'outcome primario degli studi clinici sperimentali è spesso rappresentato dalla riduzione delle riacutizzazioni asmatiche, evento sempre drammatico nella storia del paziente asmatico grave. I risultati degli studi confermano il raggiungimento dell'obiettivo primario, consentendo così l'immissione in commercio di tali farmaci.

In ultima istanza e al fallimento dei trattamenti farmacologici vi è la possibilità di considerare approcci non farmacologici, quali la termoplastica bronchiale. Le prove dell'efficacia e della sicurezza della termoplastica bronchiale nell'asma grave si basano sui risultati di studi randomizzati controllati quali l'Asthma Intervention Research (AIR), il Research in Severe Asthma (RISA) e l'Asthma Intervention Research-2 (AIR-2).

KEY POINTS

- Pur ribadendo il valore fondamentale del controllo dei sintomi e del miglioramento della funzione respiratoria nella valutazione dell'efficacia dei farmaci per l'asma grave, emerge il ruolo delle riacutizzazioni e della QoL quali determinanti del decorso e della prognosi dei pazienti con asma grave, e del conseguente utilizzo di tali variabili nella gestione complessiva del paziente e della malattia.
- Per la valutazione di efficacia delle terapie biologiche nell'asma grave non controllato, l'outcome primario degli studi clinici sperimentali è spesso rappresentato proprio dalla riduzione delle riacutizzazioni asmatiche.

Bibliografia essenziale

- Adams RJ, Smith BJ, Ruffin RE. Factors associated with hospital admissions and repeat emergency department visits for adults with asthma. *Thorax* 2000;55(7):566-73.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
- Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al, SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting (β_2)-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
- Braido F, Baiardini I, Menoni S, et al. Asthma management failure: a flaw in physicians' behavior or in patients' knowledge? *J Asthma* 2011;48(3):266-74.
- Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: A multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(2):116-24.
- Chupp G, Laviolette M, Cohn L, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J* 2017;50(2). pii:1700017.
- GINA Pocket Guide for Health Professionals. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. V2.0; April 2019.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019.
- Hyland ME, Whalley B, Halpin DM, et al. Frequency of non-asthma GP visits predicts asthma exacerbations: an observational study in general practice. *Prim Care Respir J* 2012;21(4):405-11.
- Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, et al. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47:81-7.
- Moy ML, Israel E, Weiss ST, et al. Clinical predictors of health-related quality of life depend on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(4):924-9.
- The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003;22(3):470-7.