

Utilizzo dei corticosteroidi orali nell’asma grave

MARIELLA D’AMATO

UOC di Pneumo-fisiologia, Università di Napoli Federico II
AORN Ospedali dei Colli-Monaldi, Napoli

I pazienti con asma grave rappresentano meno del 10% di tutti gli individui con asma.^{1,2} Essi, come è noto, sono ad alto rischio di riacutizzazioni gravi, associate a compromissione della funzione polmonare. Per molti anni, l’unico trattamento in aggiunta alla terapia inalatoria è stato l’utilizzo dei corticosteroidi orali (OCS) a cicli, o per lunghi periodi, esponendo però i pazienti a numerosi, potenziali, effetti collaterali sistemici. Lo sviluppo di nuove terapie ha portato miglioramenti della morbilità e della mortalità correlate all’asma per la maggior parte dei pazienti, ma in quelli con malattia grave solo negli ultimi anni, con l’introduzione di farmaci biologici mirati, si è riusciti a fornire nuove opportunità terapeutiche.^{3,4}

Nonostante queste opportunità, i corticosteroidi orali (OCS) nel trattamento dell’asma grave vengono ancora largamente utilizzati.

Storia dell’uso di corticosteroidi orali nell’asma

Prima degli anni ‘50, il trattamento dell’asma era limitato a composti derivati da piante o dall’adrenalina.⁴ Con lo sviluppo degli studi e della produzione di estratti di ormoni steroidei e adreno-corticotropi, McCombs nel 1952 notò un marcato miglioramento dei sintomi dell’asma usando corticosteroidi o l’ormone adreno-corticotropo.⁵ Da allora, gli OCS costituiscono di gran lunga la formulazione più comune di corticosteroidi sistemici utilizzati nel trattamento dell’asma.

Fu solo nel 1958 che si notò l’associazione tra il successo del trattamento con OCS e una riduzione degli eosinofili nell’espettorato.⁶ Questa importante osservazione clinica aprì la porta a un trattamento diffuso con OCS, su base sia protratta (cronica) sia di breve durata (acuta); ma con l’inizio di questa terapia emerse anche l’evidenza degli effetti collaterali dei corticosteroidi sistemici.

La diffusione del trattamento con corticosteroidi sistemici ha esposto i pazienti a potenziali numerosi effetti collaterali

Il successivo sviluppo nella produzione e nell'uso dei corticosteroidi per via inalatoria (ICS) e il riconoscimento che questi possono essere ugualmente efficaci nella maggior parte dei pazienti con asma, hanno indotto una progressiva riduzione dell'uso di OCS, tranne che nella popolazione con asma grave.⁷

Fisiopatologia e meccanismi d'azione dei corticosteroidi orali nell'asma

L'attività antinfiammatoria degli OCS è la chiave della loro efficacia nell'asma. L'infiammazione bronchiale nei pazienti asmatici è caratterizzata, nella maggior parte dei casi, da un aumento di alcuni marker come gli eosinofili ematici o nell'espettorato, da un aumento dell'ossido nitrico (FeNO) oppure da un aumento delle IgE.

In questi individui, lo sviluppo dell'asma, talvolta anche grave, è il risultato di una complessa interazione tra genetica, danno delle vie aeree e alterata risposta immunitaria all'interno dell'apparato respiratorio.⁸ Nel corso del tempo, la riesposizione ad allergeni nei soggetti con asma IgE mediata, a infezioni o ad altre sostanze irritanti negli asmatici allergici, ma anche nei non-allergici, induce un'infiammazione mediata principalmente da interleuchina (IL)-4, 5 e 13.

Il termine **"infiammazione di tipo 2"** è utilizzato per descrivere la flogosi nel paziente con asma mediata prevalentemente da queste tre interleuchine, che si differenzia dall'infiammazione **"non di tipo 2"**, principalmente associata a espettorato neutrofilo o paucigranulocitico e con meccanismi patobiologici potenzialmente diversi.^{9,10}

Le sostanze proinfiammatorie e la successiva cascata flogistica di tipo 2 portano al reclutamento di mastociti, eosinofili e linfociti T CD4+ e all'ulteriore rilascio delle loro citochine associate.⁸ Questa infiammazione è caratterizzata da un aumento dello spessore dello strato muscolare liscio, un restringimento delle vie aeree eccessivo e variabile (iper-reattività delle vie aeree) e una maggior secrezione di muco.¹¹

I corticosteroidi sono efficaci nel colpire numerosi elementi di questa cascata infiammatoria: gli eosinofili, in particolare, rispondono abbastanza rapidamente ai corticosteroidi, perché soggetti ad apoptosi dovuta all'inibizione della trascrizione di IL-5 e del fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF), inibendo in tal modo

*Nei soggetti
con asma
IgE mediata la
riesposizione ad
allergeni induce
un'infiammazione
mediata
principalmente da
IL-4, IL-5 e IL-13*

questo elemento della cascata infiammatoria di tipo 2 responsabile di maturazione, chemiotassi e sopravvivenza degli eosinofili.^{12,13} Si ritiene, inoltre, che i corticosteroidi abbiano degli effetti diretti sulle ghiandole sottomucose, inducendo una riduzione nella secrezione di muco e dello stesso microambiente infiammatorio della parete delle vie aeree e riducendo, così, anche l’iper-reattività delle vie bronchiali.

Nonostante la loro efficacia, spesso i pazienti con asma grave in trattamento continuativo con OCS continuano a sperimentare riacutizzazioni gravi e la loro funzionalità respiratoria rimane compromessa. Inoltre, il grande limite degli OCS, e risvolto negativo sulla salute e qualità di vita dei pazienti, è la loro tossicità, che si manifesta in numerosi, frequenti ed importanti effetti collaterali e/o insorgenza di altre patologie croniche.

Proprio per questi motivi la riduzione dell’utilizzo cronico degli OCS, mantenendo al contempo il controllo dell’asma, è diventato un obiettivo terapeutico con gli attuali biologici indicati per l’asma grave. Le linee guida GINA, infatti, raccomandano di prendere in considerazione l’aggiunta di farmaci biologici per i pazienti allo step 5 prima di ricorrere all’OCS, e sottolineano la necessità di eliminare l’uso della terapia di mantenimento con corticosteroidi orali.

La patogenesi dell’asma grave è di natura simile, ma più marcata, in termini di infiltrazione di cellule infiammatorie e di rimodellamento delle vie aeree rispetto a quella dei casi di asma più lievi; tuttavia, un’ulteriore caratteristica intrinseca dell’asma grave sembra essere una resistenza, o almeno un’insensibilità, all’effetto dei corticosteroidi stessi.¹⁴ La resistenza “vera” ai cortisonici è rara e, ancora oggi, non si conoscono completamente i meccanismi genetici e fisiopatologici responsabili; mentre l’insensibilità è una condizione in cui i pazienti possono essere controllati solo con dosi elevate di corticosteroidi.^{15,16}

Il programma di ricerca sull’asma grave (SARP) – in cui è stata analizzata una coorte di pazienti con asma grave – ha evidenziato che circa la metà dei pazienti presentava un’inflammatione persistente di tipo 2 nonostante l’uso regolare di OCS, e che i pazienti con asma non eosinofilo sono più refrattari agli effetti dei corticosteroidi, con una conseguente efficacia ridotta degli ICS.^{17,18}

*La riduzione
dell'utilizzo
cronico degli OCS
è un obiettivo
terapeutico nei
pazienti con
asma grave*

Uso a lungo termine di corticosteroidi orali per l'asma

Le attuali linee guida per l'asma raccomandano un aumento graduale della terapia per raggiungere il controllo della malattia, sia per il miglioramento dei sintomi sia per la prevenzione delle esacerbazioni.¹⁹ Questa progressione graduale inizia con ICS a basso dosaggio; quindi, se necessario, si passa all'inalazione di corticosteroidi associati con β -agonisti a lunga durata d'azione, che portano al controllo della maggior parte dei casi di asma.

Fino a poco tempo fa, l'uso regolare di OCS era spesso l'unica opzione efficace per i pazienti con asma grave non controllato con la terapia inalatoria, nonostante l'incremento del dosaggio degli ICS in associazione con broncodilatatori, nell'ottica dello step up secondo GINA.¹⁹ A tale proposito, una revisione di Cochrane ha confermato che il trattamento con OCS, titolato in base al conteggio degli eosinofili dell'espettorato, comporta riduzioni dei tassi di esacerbazione rispetto al dosaggio basato solo sui marcatori clinici.²⁰

Le opzioni si sono recentemente ampliate, e ora includono terapie anticolinergiche ad azione prolungata per inalazione e agenti biologici che antagonizzano direttamente o indirettamente IgE, IL-5, IL-4 e IL-13. Attualmente, questi farmaci biologici (omalizumab, mepolizumab, benralizumab e dupilumab) hanno indicazioni in pazienti con asma grave refrattario al trattamento con ICS e β -agonisti a lunga durata d'azione, e possono essere prescritti solo da specialisti. Se usati in modo appropriato, questi agenti biologici sono efficaci nel ridurre le esacerbazioni e nel migliorare i sintomi e il controllo dell'asma grave.²¹ In considerazione dei loro profili di effetti collaterali più accettabili, dovrebbero essere scelti preferenzialmente, quando disponibili, rispetto all'inizio o all'aumento della dose di OCS a lungo termine.²²

A oggi, però, nonostante l'introduzione dei nuovi agenti biologici, gli OCS purtroppo trovano ancora un largo utilizzo nella pratica clinica. Nonostante la lunga storia di uso di OCS nell'asma grave, non ci sono studi che hanno determinato la durata o la dose ottimali per controllare la malattia.¹

La popolazione con asma grave è l'ultima grande coorte di pazienti con asma che continuano a essere trattati con OCS di mantenimento a lungo termine; nessuna discussione sul ruolo dell'OCS sarebbe com-

I farmaci biologici dovrebbero essere preferiti rispetto a iniziare la terapia con OCS a lungo termine

pleta senza riconoscere i significativi effetti collaterali a lungo termine del trattamento, che sono stati riconosciuti sin dal loro primo utilizzo negli anni '50.

Le **complicanze** gravi più comuni includono: perdita di densità ossea e rischio di frattura, aumento di peso e sindrome metabolica, soppressione surrenalica e immunosoppressione relativa. Inoltre, i pazienti presentano variabilmente sintomi neuropsichiatrici come insonnia, manie e ansia, ulcera peptica, ipertensione, dislipidemia, cataratta, glaucoma, ecchimosi, ridistribuzione del grasso corporeo, strie cutanee, modifiche dell'appetito e peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia o ritenzione di liquidi.²³ Questi effetti indesiderati sono più comunemente descritti con dosi superiori a 10 mg al giorno di corticosteroidi sistemici, ma vi sono prove di una relazione dose-dipendente con un aumento degli effetti collaterali da 6 mg per giorno a salire.²⁴

Per mitigare alcuni di questi effetti a lungo termine, è consigliabile effettuare il monitoraggio della densitometria ossea, della pressione sanguigna, dei livelli di lipidi e glucosio nel sangue e la valutazione dell'insufficienza surrenalica. In particolare, si raccomanda l'uso di bifosfonati per prevenire l'osteoporosi, e la profilassi dell'ulcera gastrica dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti a rischio.²⁵

Mentre molti di questi effetti collaterali dipendono dal dosaggio cumulativo, si spera che, in futuro, l'ulteriore sviluppo di terapie mirate ridurrà o eviterà del tutto la necessità di OCS a lungo termine, e quindi lo sviluppo di questi effetti collaterali.

I corticosteroidi orali nella gestione dell'esacerbazione acuta dell'asma

Il trattamento con OCS costituisce, ancora oggi, il cardine della gestione di tutte le esacerbazioni gravi di asma. Le attuali linee guida dell'Iniziativa globale per l'asma (GINA) suggeriscono che un'esacerbazione dell'asma è un aumento progressivo dei sintomi sufficiente per richiedere un cambiamento di trattamento.¹⁹ Nel contesto delle riacutizzazioni moderate-gravi, questo cambiamento nel trattamento di solito comporta l'aggiunta di un breve ciclo di OCS, che ha dimostrato essere utile per prevenire la necessità di visite al pronto soccorso, di ospedalizzazioni e prevenire il ripetersi di esacerbazioni nelle settimane successive.²⁶

Il monitoraggio di densitometria ossea, pressione sanguigna, livelli di lipidi e glucosio nel sangue consente di monitorare gli effetti a lungo termine degli OCS

Un'esacerbazione dell'asma è un aumento progressivo dei sintomi sufficiente per richiedere un cambiamento di trattamento

Per i pazienti in grado di autogestire la propria asma, spesso l'utilizzo senza indicazione medica di un breve ciclo di OCS (circa 1 mg/kg al giorno fino a un massimo di 50 mg) è chiaramente efficace nel ridurre le ricadute, la necessità di cure aggiuntive e il sovradosaggio di β -agonisti, così come nei pazienti trattati in cure primarie o in ospedale.

Finché i pazienti sono in grado di tollerare la terapia orale, non è dimostrato il beneficio aggiuntivo di terapia endovenosa. La durata standard della terapia con OCS efficace è di 5-10 giorni. In caso di utilizzo in acuto, si suggerisce che l'OCS debba essere iniziato entro la prima ora dall'ingresso in pronto soccorso.^{27,28}

Non è chiaro se gli OCS siano altrettanto efficaci nei soggetti con asma non eosinofilo. In uno studio su pazienti con asma da moderato a grave, la frequenza delle esacerbazioni eosinofile è stata ridotta dall'uso di OCS, mentre le esacerbazioni non eosinofile, che erano il tipo più comune, non sono state ridotte. Sono necessari ulteriori studi, ma non esiste, attualmente, alcun trattamento alternativo.²⁹

KEY POINTS

- Gli OCS continuano a svolgere un ruolo importante nella gestione dell'asma grave, limitatamente alla gestione delle riacutizzazioni; rimangono a oggi l'unico trattamento efficace per ridurre la gravità.
- Nonostante i loro noti e significativi effetti collaterali, i limiti e le controindicazioni al loro utilizzo sottolineati dalle attuali linee guida e la disponibilità delle nuove terapie biologiche mirate contro IgE, IL-4, IL-5 e IL-13, rimangono purtroppo largamente utilizzati nella pratica clinica nella gestione di questa malattia.
- Si prevede che il loro ruolo diminuirà con la crescente esperienza con gli agenti biologici, che consentono una terapia più mirata.

Bibliografia

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
2. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017;5:691–706.
3. D'Amato G, Vitale C, Lanza M, et al. Near fatal asthma: treatment and prevention. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016;48(4):116-22.
4. Pavord ID, Beasley R, Agustí A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018;391:350-400.
5. McCombs RP. Serial courses of corticotrophin or cortisone in chronic bronchial asthma. *N Engl J Med* 1952;247:1-6.
6. Brown HM. Treatment of chronic asthma with prednisolone; significance of eosinophils in the sputum. *Lancet* 1958;2:1245-7.
7. Diamant Z, Boot JD, Virchow JC. Summing up 100 years of asthma. *Respir Med* 2007;101:378-88.
8. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving concepts of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:660-8.
9. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015;15(1):57-65.
10. Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy* 2017;47(2):161-75.
11. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017;377:965-76.
12. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
13. Barnes PJ. Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:S21-S27.
14. King GG, James A, Harkness L, Wark PAB. Pathophysiology of severe asthma: we've only just started. *Respirology* 2018;23:262-71.
15. Woolcock AJ. Corticosteroid-resistant asthma. Definitions. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:S45-S48.
16. Hew M, Chung KF. Corticosteroid insensitivity in severe asthma: significance, mechanisms and aetiology. *Intern Med J* 2010;40:323-34.
17. Wu W, Bleecker E, Moore W, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1280-8.
18. Lex C, Jenkins G, Wilson NM, et al. Does sputum eosinophilia predict the response to systemic corticosteroids in children with difficult asthma? *Pediatr Pulmonol* 2007;42:298-303.
19. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2019. GINA; 2019. <http://ginasthma.org/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention> (viewed Jan 2019).
20. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD005603.
21. Grainge CL, Maltby S, Gibson PG, et al. Targeted therapeutics for severe refractory asthma: monoclonal antibodies. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:927-41.
22. Upham J, Chung LP. Optimising treatment for severe asthma. *Med J Aust* 2018;209(2 Suppl):S22-S27.
23. Choo XN, Pavord ID. Morbidity associated with oral corticosteroids in patients with severe asthma. *Thorax* 2016;71:302-4.
24. Lefebvre P, Duh MS, Lefebvre MH, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1488-95.
25. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
26. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000195.
27. Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo- controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med* 2002;96:950-4.
28. Hodder RH, Loughheed MD, Rowe BH, et al. Management of acute asthma in adults in the emergency department: nonventilatory management. *CMAJ* 2010;182:E55-E67.
29. FitzGerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, et al. Recognition and management of severe asthma: a Canadian Thoracic Society position statement. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2017;1:199-221.