



ACCADEMIA di
ALTA FORMAZIONE CLINICA
per MEDICI del TERRITORIO

Accademia di Alta Formazione Clinica per Medici del Territorio

In memoria del Maestro Alberto Zanchetti

TERZO PERCORSO FORMATIVO - ANNO 2024

Responsabile Scientifico
Fabio Lucio Albini

Auxologico
IRCCS

Milano, Istituto Auxologico Italiano IRCCS Ospedale San Luca



Diagnosi e Terapia dell'Asma, dalle forme stagionali fino all'Asma grave. Il ruolo delle terapie inalatorie; quando le terapie desensibilizzanti e quando quelle Biologiche

Dott. Jan Walter Schroeder

Direttore S.C. Allergologia ed Immunologia clinica
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda - Milano

Nel mondo ci sono circa 339 milioni di pazienti che soffrono di asma¹

Ogni anno si registrano 176 milioni di riacutizzazioni¹

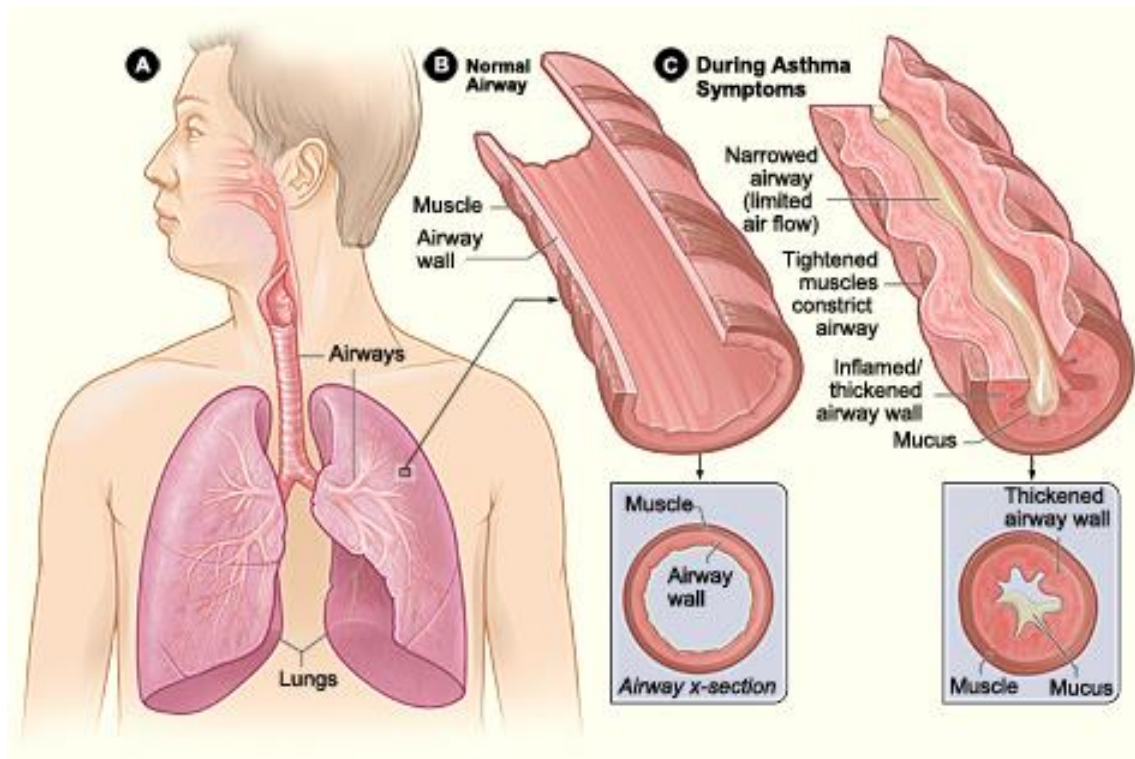
Le riacutizzazioni per asma sono pericolose e significative per i pazienti → un terzo dei pazienti ha riferito di aver avuto una riacutizzazione talmente grave da aver pensato che la propria vita fosse in pericolo.¹

**Nel 2015, solo in UK,
si sono contate per
asma:²**

70888 ospedalizzazioni
1428 morti



L'asma è una patologia infiammatoria



L'asma è una patologia eterogenea caratterizzata da¹:

1) Infiammazione cronica

2) Sintomi respiratori che variano nel tempo e in intensità

3) Variabile limitazione al flusso espiratorio

1) Strategia Globale per la Gestione e la Prevenzione dell'Asma (Aggiornamento 2019)

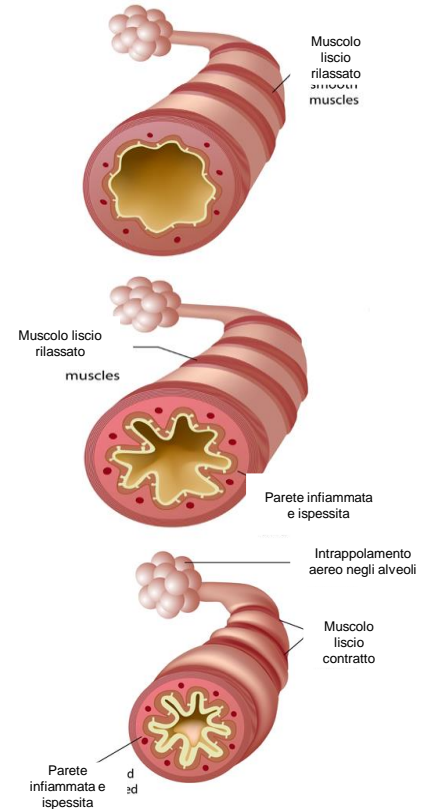
2) Immagine: http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Asthma/Asthma_WhatIs.html

L'infiammazione è al centro dei sintomi e delle riacutizzazioni

Nei pazienti con asma le vie respiratorie possono diventare iper-reattive nei confronti di agenti irritanti quali il fumo di sigaretta, l'aria fredda o secca o gli allergeni^{1,2}

In asma, le vie respiratorie sono spesso infiammate. Alcuni fattori scatenanti possono causare costrizione delle vie aeree provocando riacutizzazioni (attacchi d'asma)^{1,2}

Durante una riacutizzazione, i muscoli intorno ai bronchi e bronchioli si contraggono, il rivestimento delle vie aeree si ispessisce e può essere prodotto del muco che occlude lo spazio per il passaggio dell'aria. Tutto ciò si traduce in un'aumentata difficoltà nel respirare.^{1,2}



Adapted from Lynn SJ, et al. Am Nurse Today 2015;10:49–51³

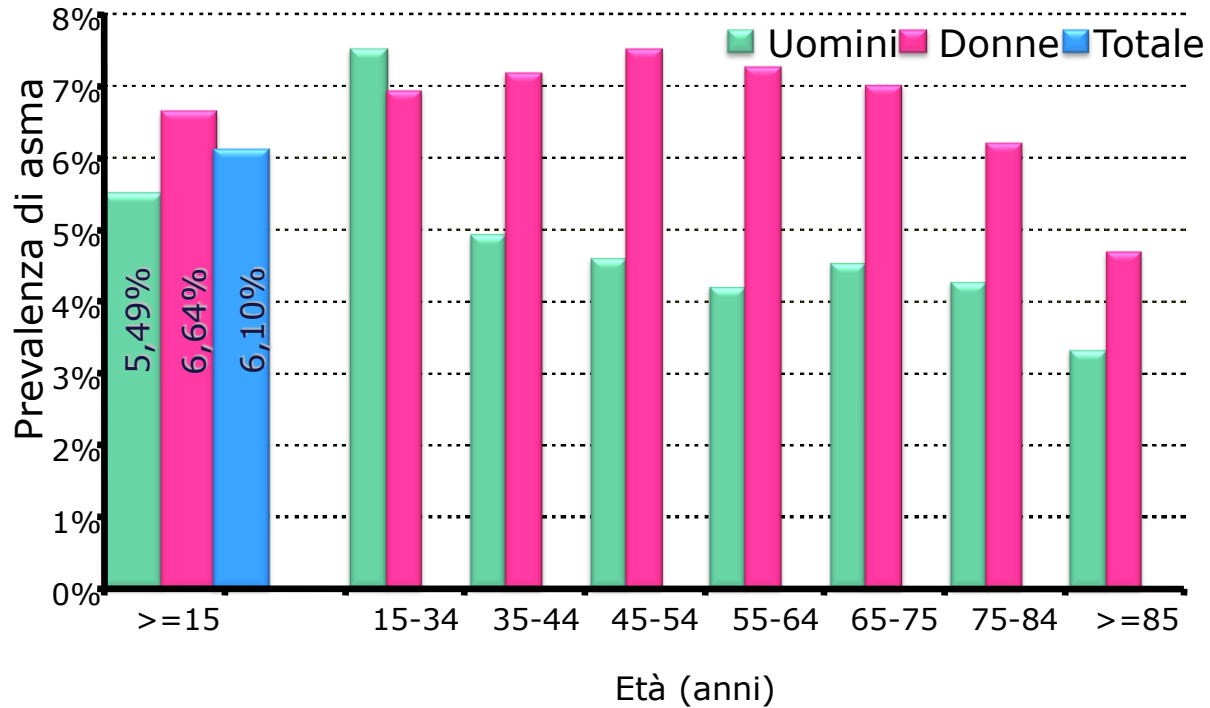
Epidemiologia

- 80 milioni di allergici in Europa
- 15 milioni di allergici in Italia
- In Italia 25 % della popolazione
- Le allergie sono la terza causa di malattia cronica dopo osteoporosi/artrosi e ipertensione
- Incidenza raddoppiata negli ultimi 15 anni

L'allergia respiratoria

- **Cronicità:** ai primi posti tra le patologie croniche tipiche dei Paesi industrializzati (ipertensione, diabete, Pat. osteoarticolare)
- **Disabilità:** Asma bronchiale compresa tra le prime 20-25 patologie causa di disabilità
- **Costi socio-economici:** alti per terapie e ricoveri e perdita dei giorni di lavoro o scuola
- **Mortalità** per asma: in calo generalizzato

Prevalenza di asma in Italia in Medicina Generale al dicembre 2009



Definizione di asma

- L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata da:
 - episodi ricorrenti di dispnea, respiro sibilante, tosse e senso di costrizione toracica
 - ostruzione bronchiale (*di solito reversibile spontaneamente o dopo trattamento farmacologico*)
 - iperreattività bronchiale
 - infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento strutturale delle vie aeree

Sintomo aspecifico

Sedi d'origine:

- Laringe e faringe
- Trachea e bronchi
- Parenchima polmonare
- Pleura
- Mediastino
- Sedi extra-toraciche

Tosse secca



DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Iperreattività bronchiale
- Asma bronchiale
- Reflusso gastroesofageo
- Rinosinusite cronica
- Polmonite
- Bronchite acuta
- Insufficienza cardiaca (anche dispnea)
- Assunzione di farmaci



DISPNEA

- Sintomo soggettivo
- Impropiamente definita come «respiro affannoso o fame di aria»



CAUSE PIÙ COMUNI

- Asma - BPCO
- Edema polmonare acuto
- Embolia polmonare
- Polmonite



DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Non sempre polmonare
- Non sempre cardiogena
- Ricordare anche:
 - Anemia
 - Obesità
 - Patologie della gabbia toracica
 - Ostruzione alte vie respiratorie
- Se associata a dolore: polmonite, pleurite, pneumotorace
- Importanti anche il momento e le modalità dell'esordio

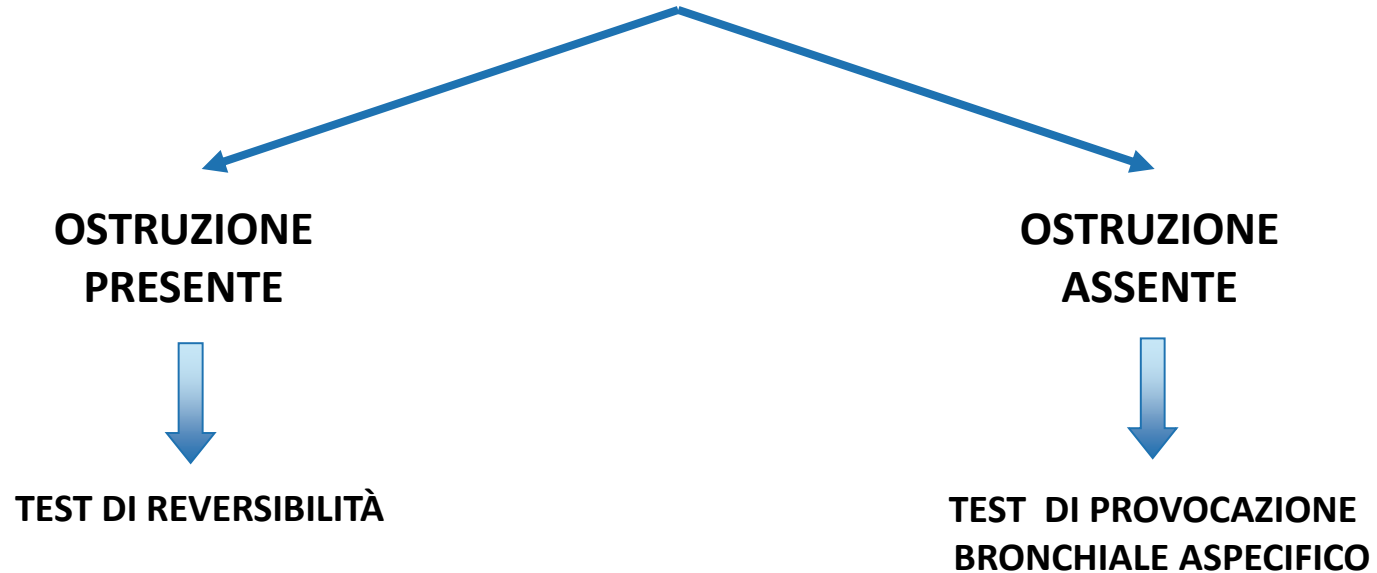


DIAGNOSI DI ASMA

- Anamnesi
- Esame obiettivo
- Spirometria
- Test di reversibilità
- Test di provocazione bronchiale aspecifico
- Indagini per identificare i fattori di rischio

Diagnosi di asma: prove di funzionalità respiratoria

SPIROMETRIA



Test di Broncodilatazione

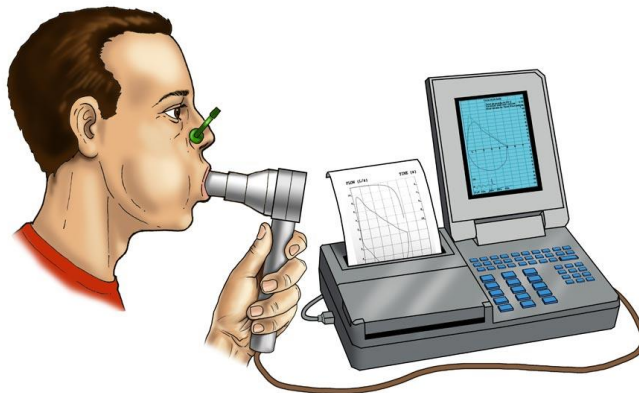
- Nel caso di un deficit ventilatorio ostruttivo si esegue il test di broncodilatazione
- Dopo le prime 3 spirometrie al paziente vengono somministrati 2 o 4 puff di salbutamolo (400 µg)
- La spirometria viene ripetuta dopo 15 minuti
- Il test si considera reversibile se il FEV1 migliora del 12 % e > 200 ml rispetto al basale

Test alla metacolina

- La metacolina induce contrazione della muscolatura liscia bronchiale per attivazione dei recettori muscarinici colinergici M3
- L'epitelio tracheobronchiale, soprattutto se infiammato, è molto permeabile
- Consente di quantificare la reattività bronchiale, caratteristica fondamentale dell'asma bronchiale

Test di Provocazione Bronchiale

- Sostanza impiegata: Metacolina
- Paziente in buone condizioni
- Lontano da evento acuto, infezione virale, esposizione a sostanze allergeniche ed esercizio fisico
- FEV₁ uguale o superiore a 70-80% del teorico
- Sospensione dei farmaci prima del test (*steroidi, teofillina*)



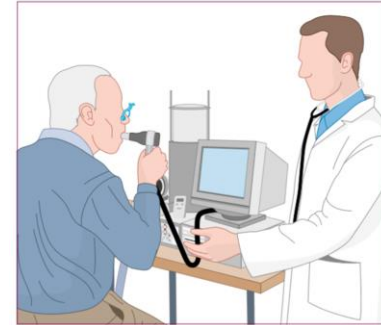
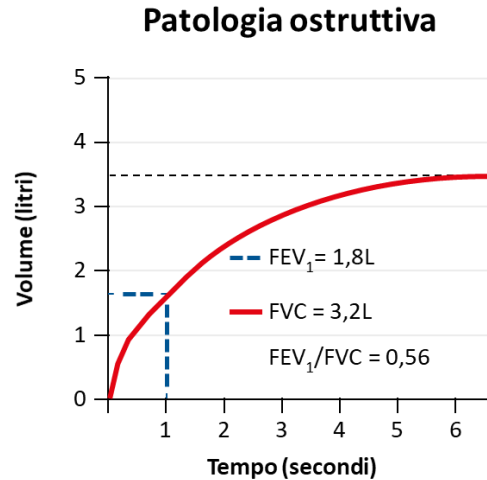
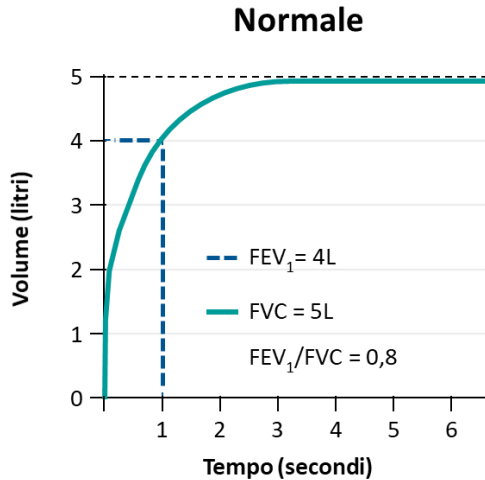
Test di Provocazione Bronchiale

Tecnica

- Spirometria di base, inalazione della dose di Metacolina e successiva spirometria. Si prosegue con ulteriori somministrazioni di metacolina fino alla riduzione del 20 % del FEV1 (PD20 FEV1) o il raggiungimento della dose massima da somministrare.
- Il test, che valuta la reattività bronchiale aspecifica, è diagnostico per asma bronchiale: lieve, moderata e severa in base alla quantità di Metacolina somministrata e tollerata.

La spirometria è necessaria per stabilire una diagnosi di asma

FEV₁/FVC <0.70 post-broncodilatatore conferma la presenza di una patologia ostruttiva



- **FEV₁**: è il volume d'aria espulso nel primo secondo di un'espirazione forzata dopo un'inspirazione massimale²
- **FVC**: = è il volume totale d'aria che può essere espirato dopo un'inspirazione massimale nel corso di un'espirazione forzata²

FEV₁ (VOLUME ESPIRATORIO FORZATO nel 1° SECONDO)

- Volume di gas espirato in un secondo durante una manovra di espirazione forzata, seguita da una inspirazione completa, espresso in litri.
- Il FEV₁ può anche essere espresso come percentuale della FVC. Il FEV₁ e il rapporto FEV₁/FVC sono gli indici più standardizzati di malattie ostruttive.
- Il rapporto normale tra FEV₁ e FVC è di circa 80 % (varia dal 75 all'85%), cioè almeno l'80 % della capacità vitale forzata viene espirata nel primo secondo.

Graficamente la manovra di espirazione forzata può essere tradotta come

curva Volume/Tempo

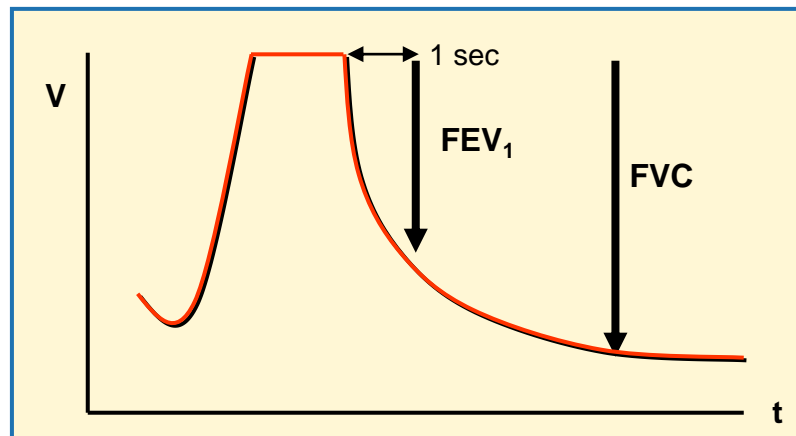
che permette di visualizzare precisamente l'inizio e la fine dell'espirazione ed il VEMS

Dopo aver fatto compiere al paziente un'inspirazione massimale lo si fa espirare, con la massima forza, il massimo volume di aria possibile.

MISURIAMO COSÌ:

- Il volume di aria espirata in un secondo (FEV_1)
- Il volume totale di aria che può essere emesso (FVC)
- Il rapporto FEV_1/FVC (indice di Tiffenau)

FEV_1 , FVC, indice di Tiffenau



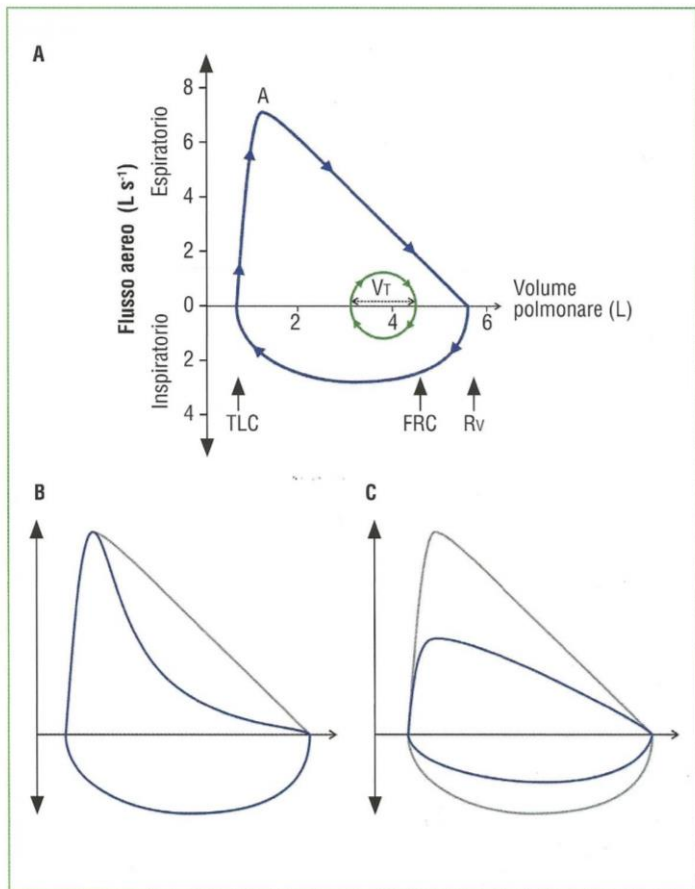
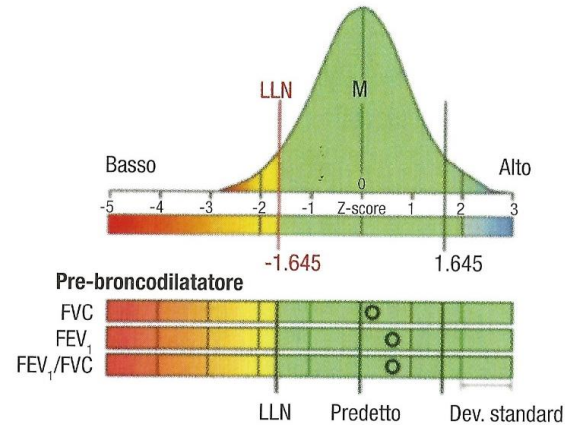
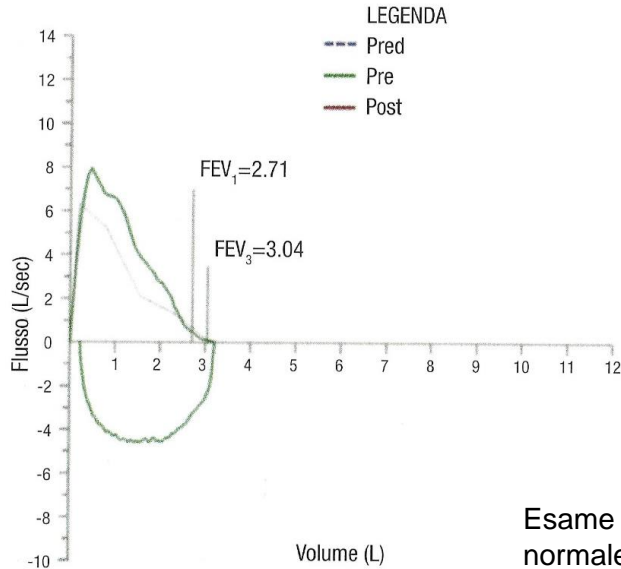


Figura 1.12 Curve flusso-volume. **A**, Curva normale con respirazione a volume corrente (linea verde) e con manovra di capacità vitale forzata. **(A)** Picco di flusso espiratorio, dopo il quale la chiusura delle vie aeree di piccolo calibro limita la velocità di flusso espiratorio. **(B)** Curva anomala a causa di un processo ostruttivo come asma o BPCO, con concavità della fase espiratoria per aumento della chiusura delle vie aeree intratoraciche in espirazione (curva normale in grigio). **(C)** Ostruzione fissa delle grandi vie aeree, sia intratoraciche che extratoraciche, che determina un flusso in entrambe le fasi della respirazione. *Figura 3 di (24).*

Spirometria (BTPS)

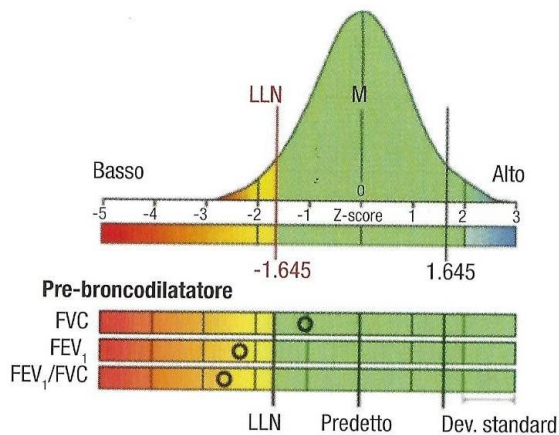
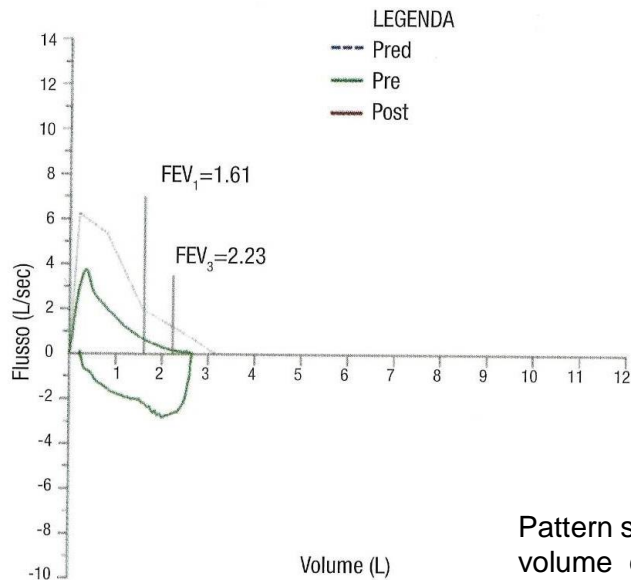
		Pre-broncodilatatore					
		Attuale	Range		Predetto	% predetto	Z-score
Inizio		17:03	—	—	—	—	—
FVC	L	3.20	2.42	3.80	3.10	103	0.25
FEV ₁	L	2.71	1.95	3.03	2.50	108	0.66
FEV ₁ /FVC	%	85	70	90	81	105	0.67



Esame spirometrico normale con tutti i valori che rientrano nel range normale. La curva flusso- volume supera i flussi e i volumi attesi.

Spirometria (BTPS)

		Pre-broncodilatatore					
		Attuale	Range		Predetto	% predetto	Z-score
Inizio		09:14	—	—	—	—	—
FVC	L	2.64	2.36	3.99	3.16	84	-1.07
FEV ₁	L	1.61	1.84	3.08	2.47	65	-2.24
FEV ₁ /FVC	%	61	66	89	79	77	-2.26



Pattern spirometrico ostruttivo: FEV₁ e FEV₁/FVC sono < LLN. La curva flusso-volume è al di sotto dei flussi e volumi attesi ed appare pertanto concava.

Tracciato spirometrico nel paziente asmatico

Tracciati spirometrici tipici

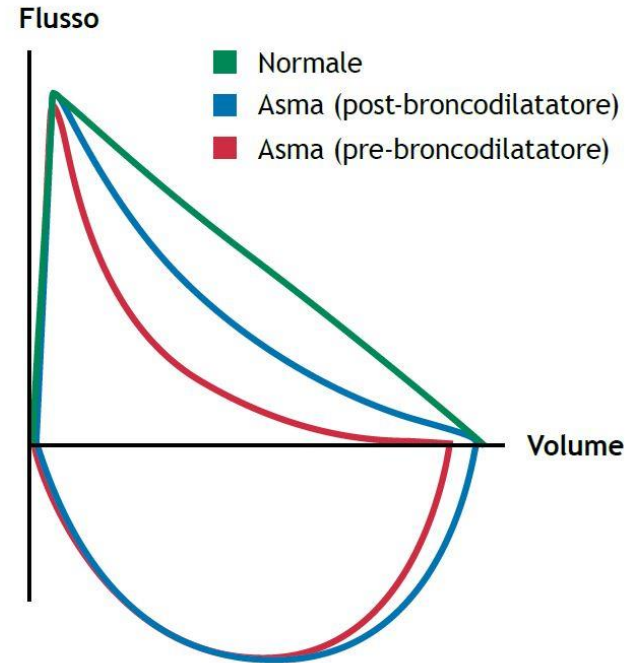
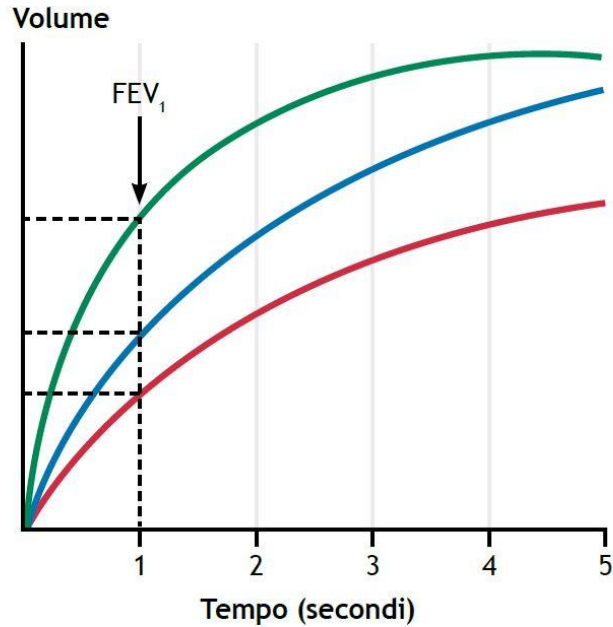
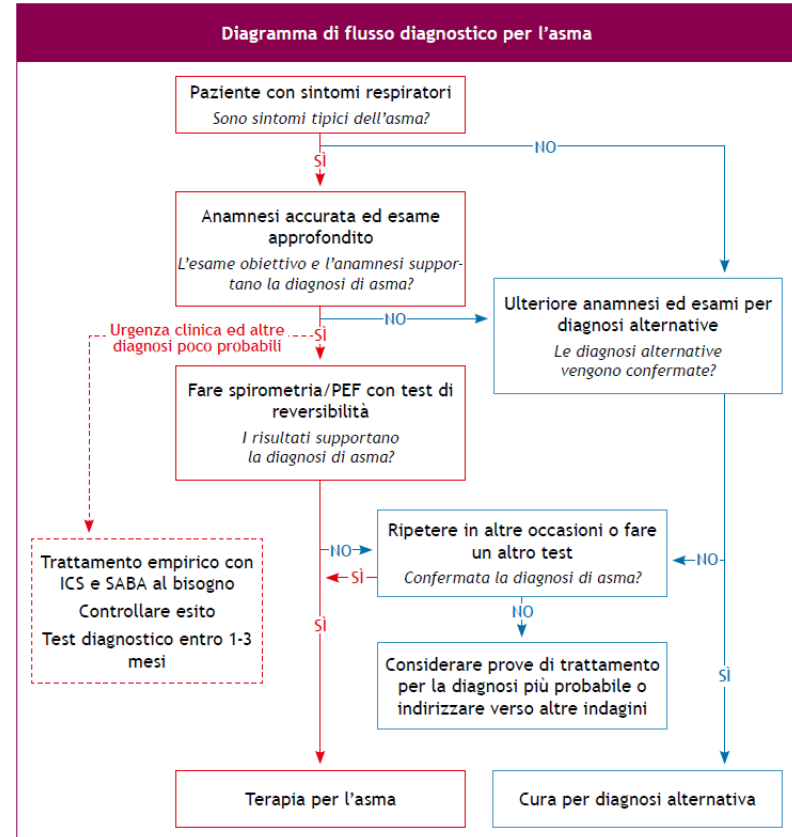
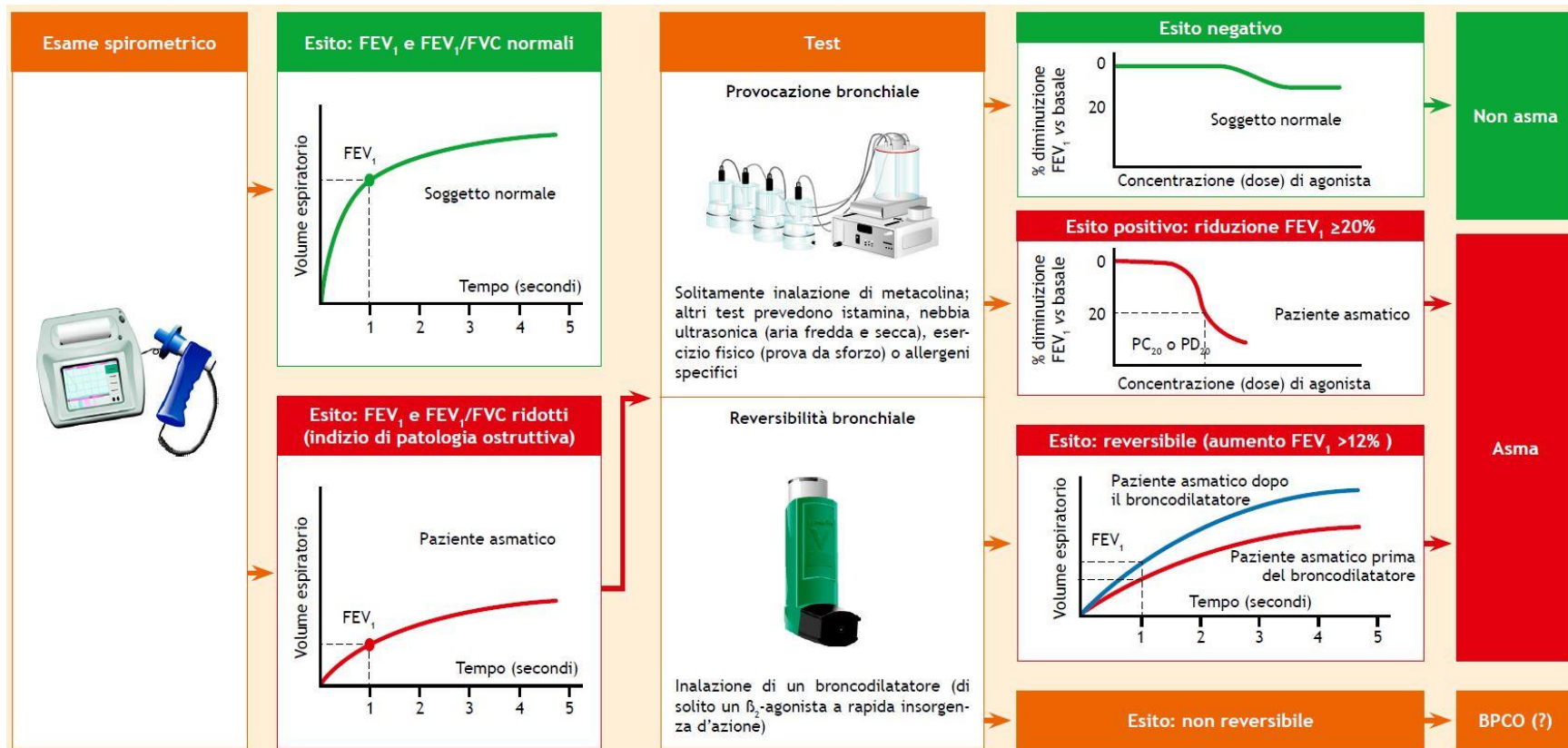


Diagramma di flusso diagnostico per l'asma

- La diagnosi di asma si basa sull'identificazione di:
 - un pattern caratteristico di sintomi respiratori, quali respiro sibilante, dispnea, oppressione toracica e tosse
 - una limitazione variabile del flusso espiratorio



Processo di valutazione della funzionalità respiratoria



DIAGNOSI

- Test allergologici in vivo e in vitro
- Emocromo con formula
- ORL
- Rx torace ed ECG
- Indagini per identificare fattori di rischio



Fattori predisponenti - Patologie atopiche

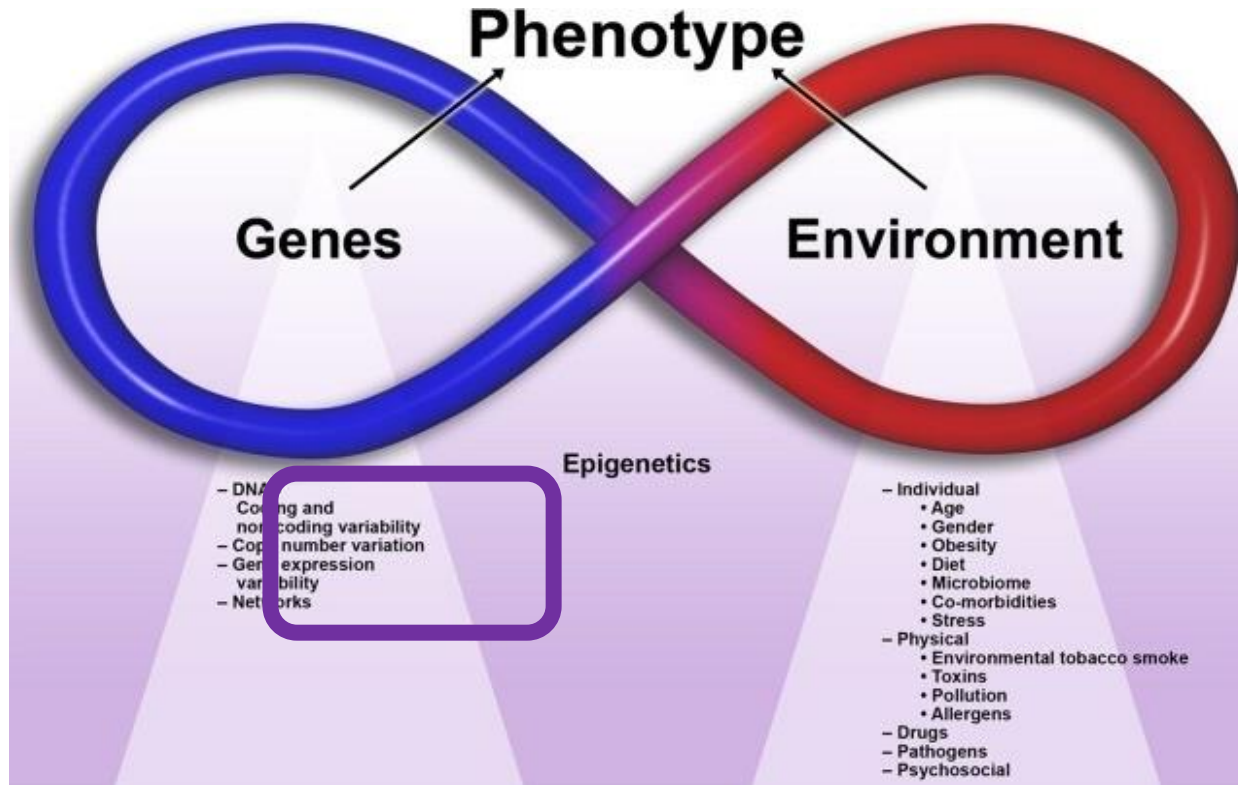
- Fattori Genetici
- Fattori ambientali
- Fattori infettivi



Fattori Genetici

- Più del 50% degli atopici presenta un'anamnesi familiare positiva per allergopatie
- Rischio di allergopatia nel 60% quando un genitore è allergico, nell'80% quando entrambi sono allergici
- Predisposizione ad esprimere una risposta anticorpale di tipo IgE
- Predisposizione al riconoscimento di specifici determinanti antigenici

Genetic and environmental factors, as well as epigenetic changes, interact to determine the atopic phenotype



Fattori Ambientali

- Esposizione protratta ad elevate concentrazioni di sostanze allergizzanti:
 - ambienti lavorativi
- Fumo di tabacco e fumo passivo:
 - favorisce l'insorgenza di allergopatie respiratorie attraverso le alterazioni prodotte a carico delle mucose delle vie aeree.
- Inquinamento atmosferico

PREDISPOSIZIONE GENETICA



Inquadramento delle allergopatie

- Le malattie allergiche sono caratterizzate da una risposta anomala nei confronti di un allergene innocuo per le persone non allergiche
- Questo **allergene** determina, nel soggetto sensibilizzato specifiche reazioni immunitarie, responsabili delle manifestazioni cliniche
- Le malattie atopiche sono le sindromi allergiche **IgE-mediate**

Generalità sui pollini

- Sono invisibili a occhio nudo



- Dimensioni 15–100 micron

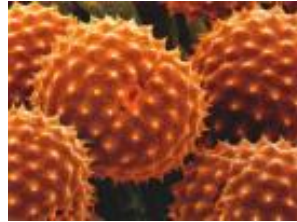


- Anemofili o Entomofili



I più comuni fattori allergenici

- Allergeni ambiente esterno
 - Pollini
 - Muffe

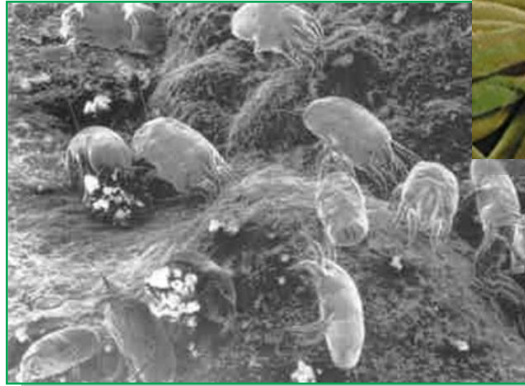


- Allergeni ambiente interno
 - Acaro della polvere
 - Forfora di animale



Acari

- *D. pteronyssinus*
- *D. farinae*



- Graminacee



- Alberi



- Parietaria

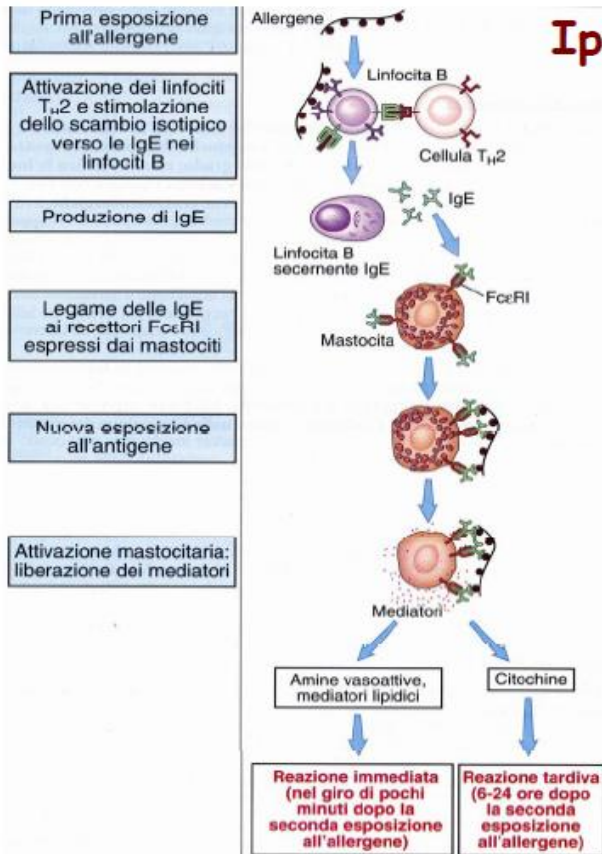


- Artemisia



- Ambrosia





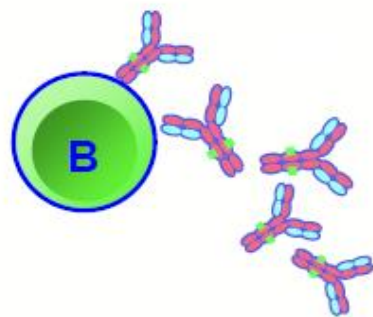
Ipersensibilità di tipo I o anafilassi

Le IgE sono prodotte dal tessuto linfoide al primo contatto con un allergene

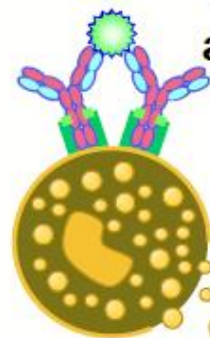
Si legano con affinità elevata a recettori specifici per l'Fc della catena ϵ espressi sulla membrana dei mastociti.

Quando interviene una seconda esposizione l'antigene si combina con le IgE precedentemente prodotte e legate ai mastociti tramite la regione Fc, provocando il rilascio dei mediatori chimici contenuti.

La reazione IgE-mediata



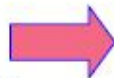
**Legame
allergene**



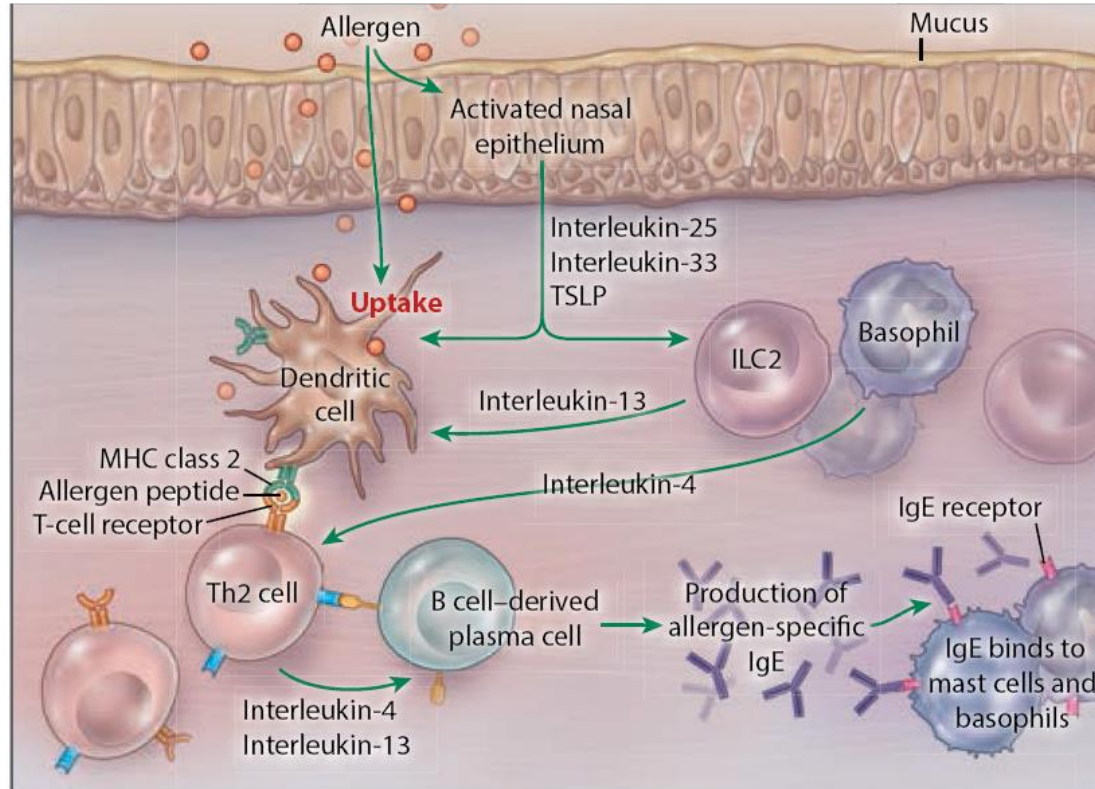
Mastocita

Istamina
LTs, citochine
chemochine

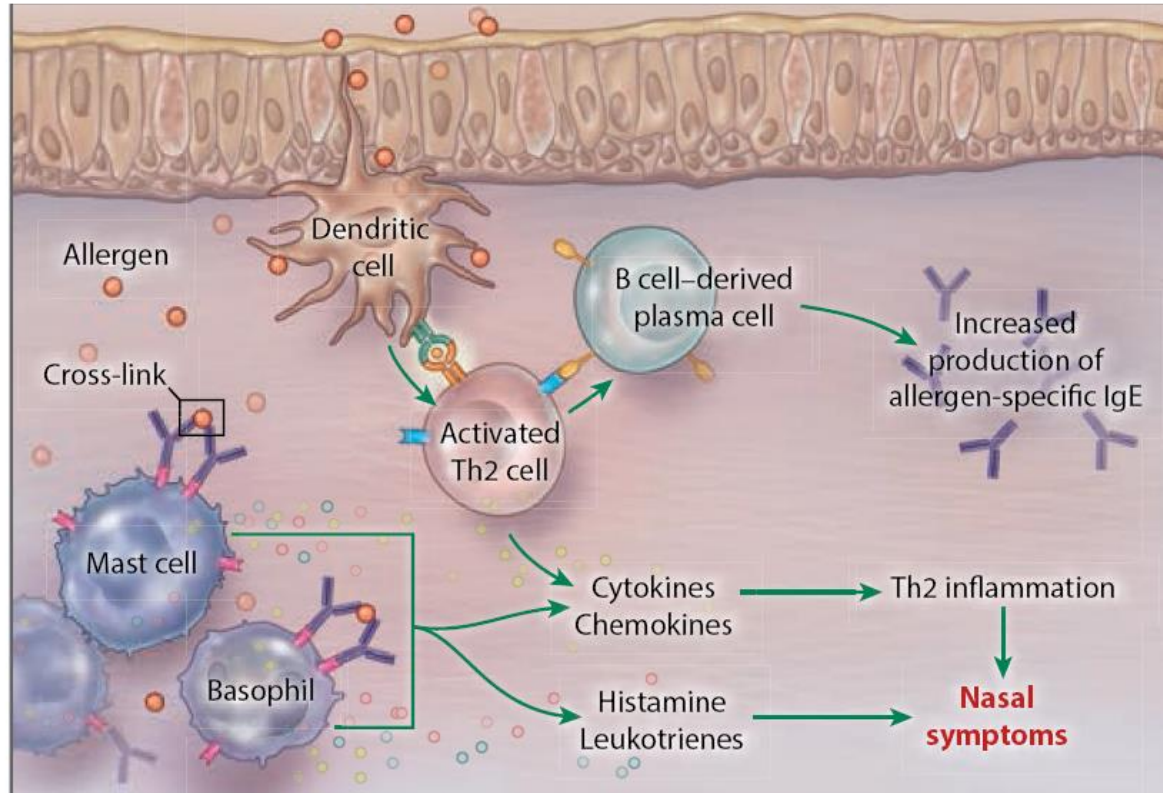
**Recettore H1 (H3) e
altri siti recettoriali**
Aumento permeabilità
Vasodilatazione
Stimolazione term.nervose



Sensitization



Reexposure



Come fare la diagnosi ?

- Anamnesi
- Skin Prick Test
- Immuno-Cap

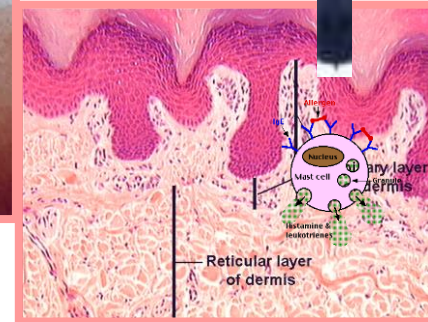
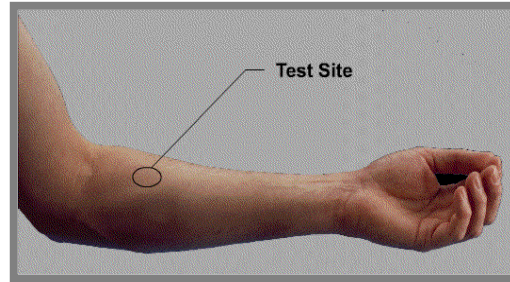


Estratti allergenici per SPT



Come funziona il prick test

- Avambraccio
- Appoggiare la goccia e pungere con la lancetta





Diagnostica allergologica

- Lo SPT rappresenta il “gold standard” per la diagnostica per la grande specificità (*bassa frequenza di reazioni falsamente positive*), semplice tecnica, alto numero di allergeni testabili in una seduta
- Inoltre è ben accetto dai pazienti e non provoca reazioni generali

- Ricerca delle IgE specifiche
- PRIST= conta delle IgE totali
- Può consentire la conferma diagnostica in vitro di un'allergopatia
- Alcune patologie possono avere ↑IgE

Condizioni con IgE aumentate:

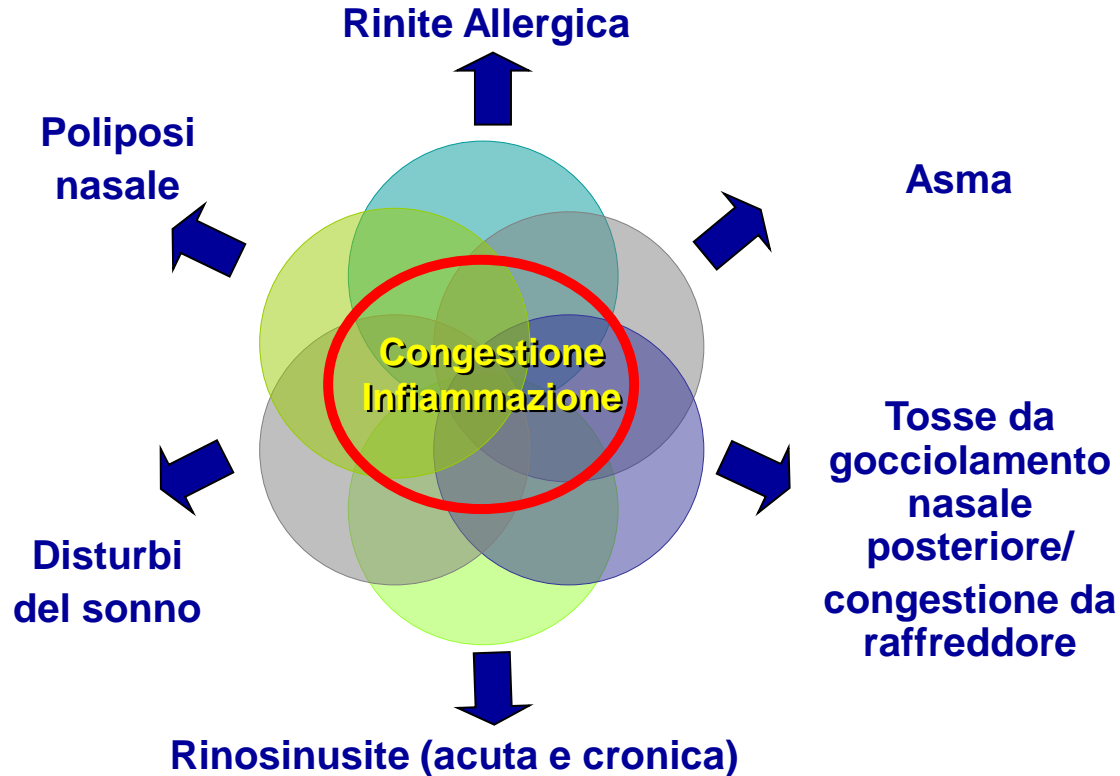
- Allergopatie
- Parassitosi intestinali
- Connettiviti
- Sindromi da deficit immunologico congenito
- AIDS
- Plasmocitoma - IgE

DIAGNOSI

- Emocromo con formula
- ORL
- Rx torace ed ECG
- Indagini per identificare fattori di rischio



Congestione ed Infiammazione: Impatto Clinico nelle Malattie delle Alte Vie Respiratorie



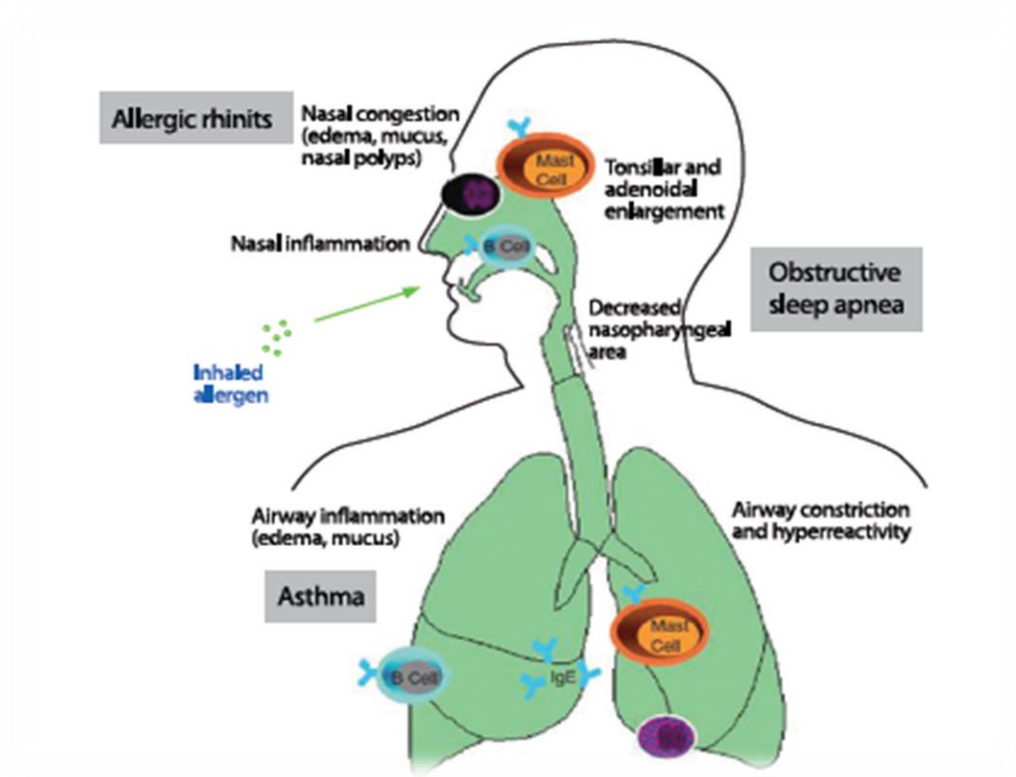
One Airway, One Disease



Rapporti tra rinite ed asma

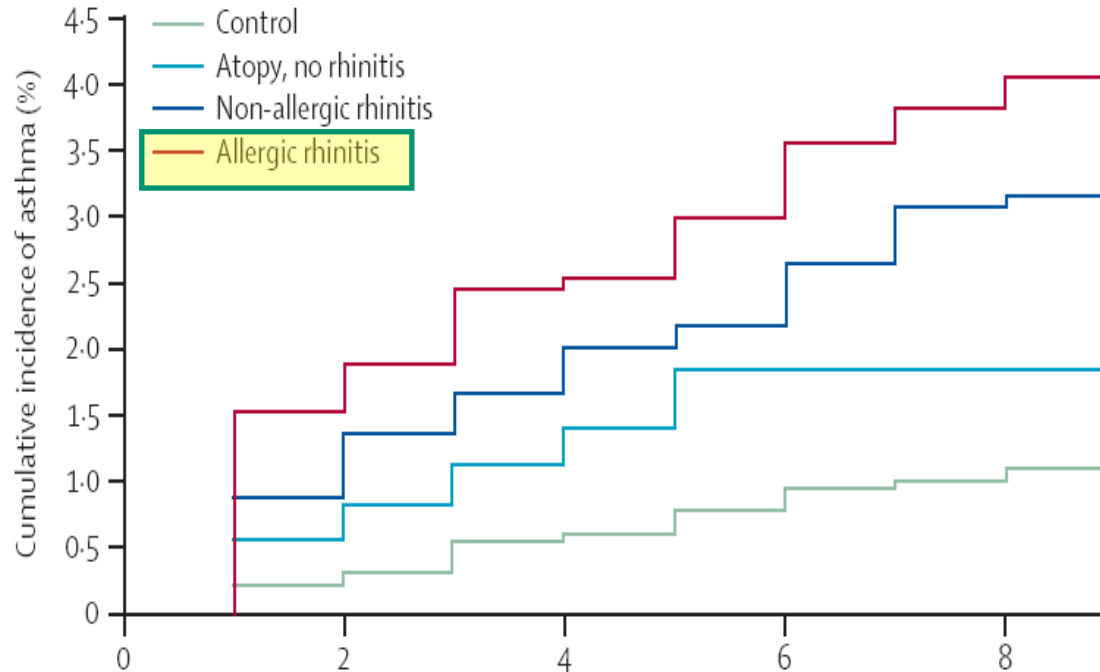
- L'inflammation nasale è presente negli asmatici (con / senza sintomi nasali)
- Nella rinite è presente inflammation bronchiale
- L'allergia è una malattia sistemica immunologica

“Chronic Allergic Respiratory Syndrome”



L'incidenza dell'asma è maggiore in pazienti con Rinite Allergica

20–44 years, without asthma at baseline

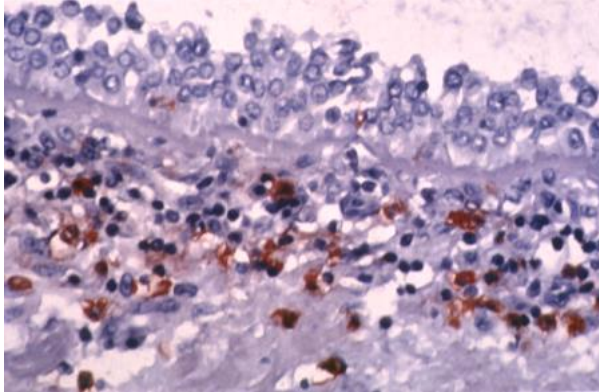


Il fumo di sigaretta aumenta il rischio di sviluppare asma in pazienti con rinite allergica

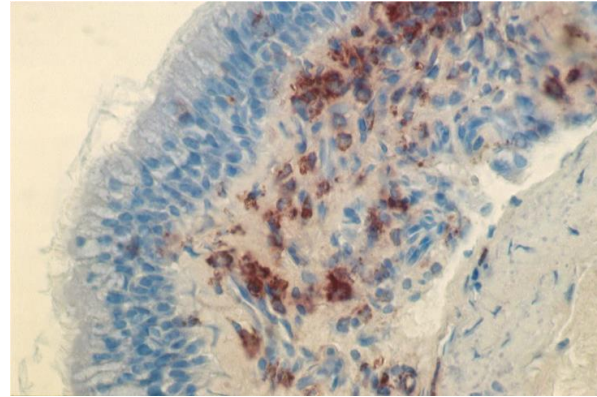
	OR (multivariate analysis)
Smokers vs non smokers	2.98 (1.81 – 4.92)
Male vs female	0.34 (0.20 – 0.55)

Pack years	OR (multivariate analysis)
1-10 vs 0	2.05 (0.99 – 4.27)
11 – 20 vs 0	3.71 (1.77 – 7.78)
➤21	5.05 (1.93 – 13.2)

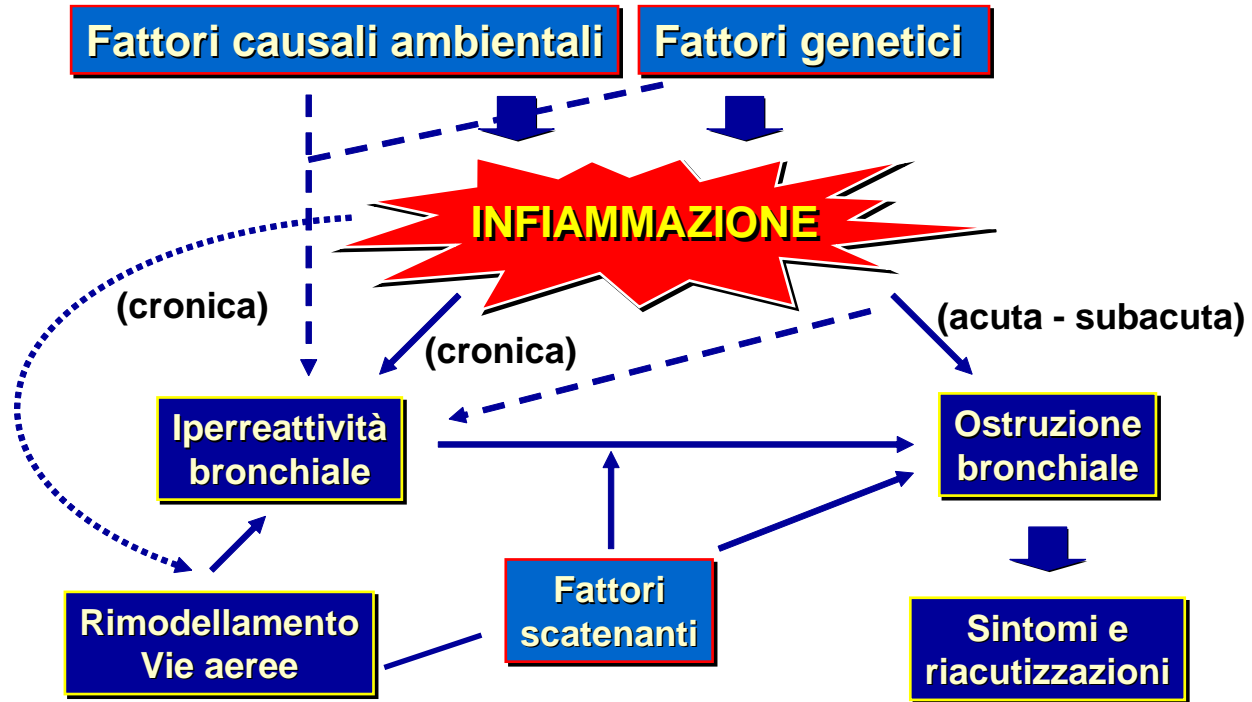
Mucosa bronchiale



Mucosa nasale

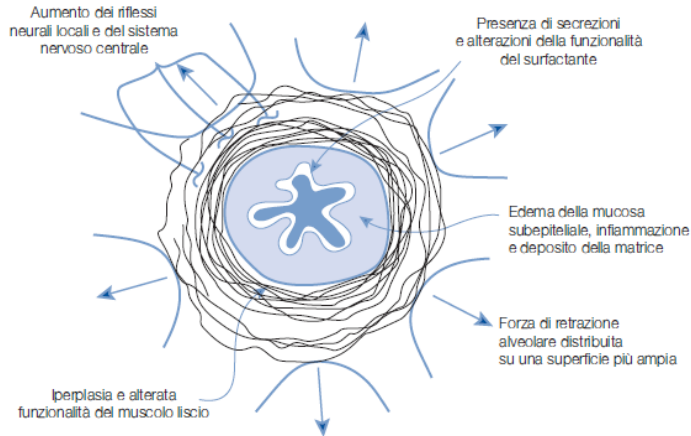


Patogenesi dell'Asma



IPERREATTIVITÀ BRONCHIALE

- Esagerata risposta bronco-ostruttiva nei confronti di stimoli esogeni ed endogeni
- Geneticamente determinata o acquisita

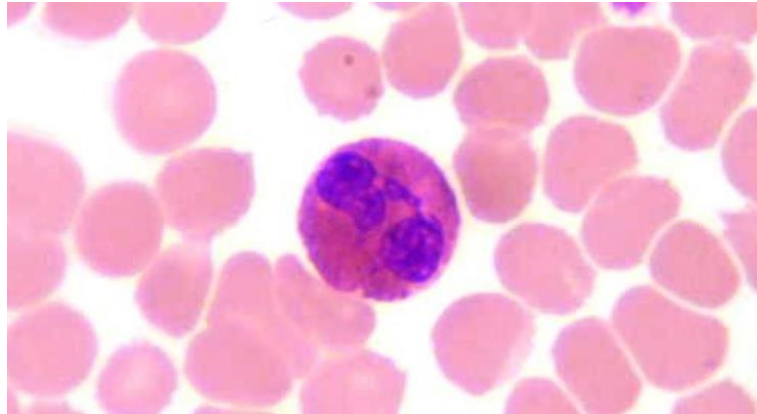


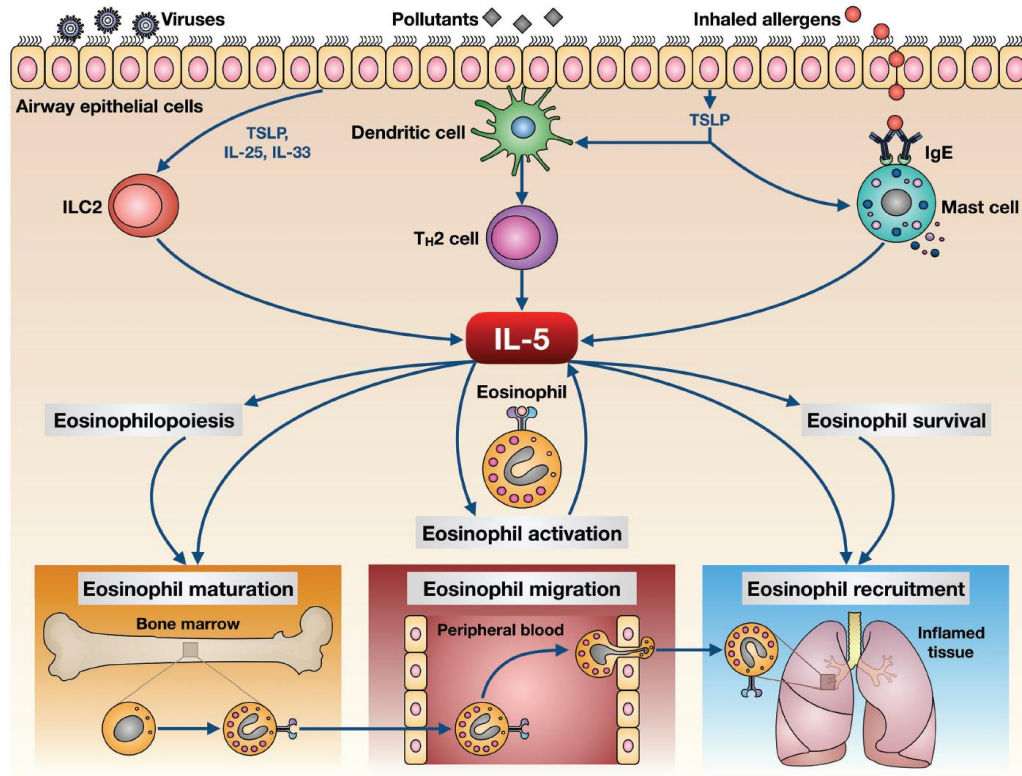
- Evocata da fattori specifici ed aspecifici
- Insieme alla limitazione al flusso nella fase acuta è una **predominante caratteristica dell'asma**
- **Il fattore chiave è l'infiammazione**
- Tosse secca come unico sintomo (spesso dopo un'infezione delle vie aeree superiori)

INFIAMMAZIONE

Eosinofili:

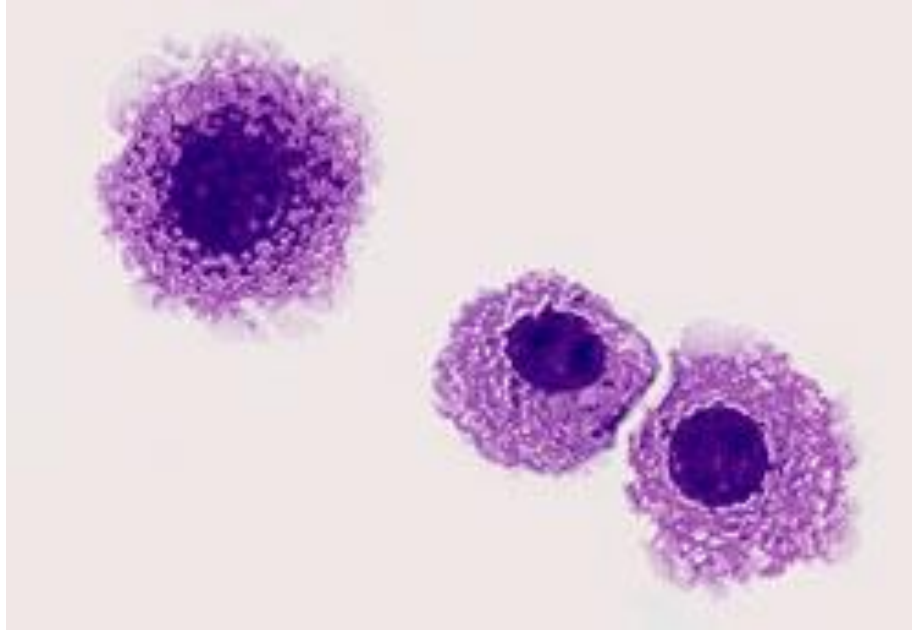
- rilascio di mediatori (*IL-4, IL-5, IL-13, ECP, MBP, neurotossina, perossidasi, LT, PG*)
- sopprimono riparazione cellulare
- inducono contrazione muscolare, incremento permeabilità vascolare, iperresponsività
- si correlano con severità dell'asma e l'iperreattività





Mastociti e basofili:

- rilasciano mediatori (*proteasi, istamina, elastasi, triptasi, TNF- α , LT, PG, IL-4, IL-5, IL-13*)



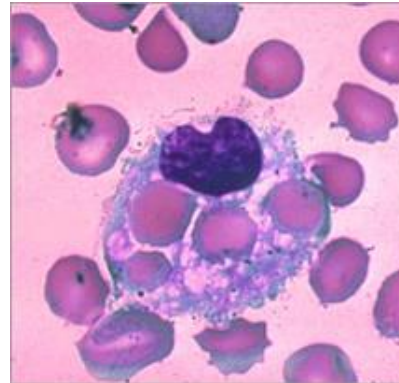
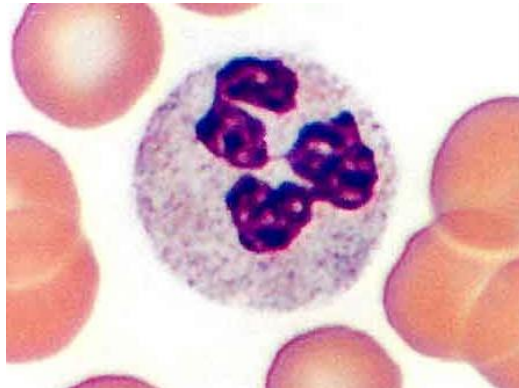
INFIAMMAZIONE

Neutrofili:

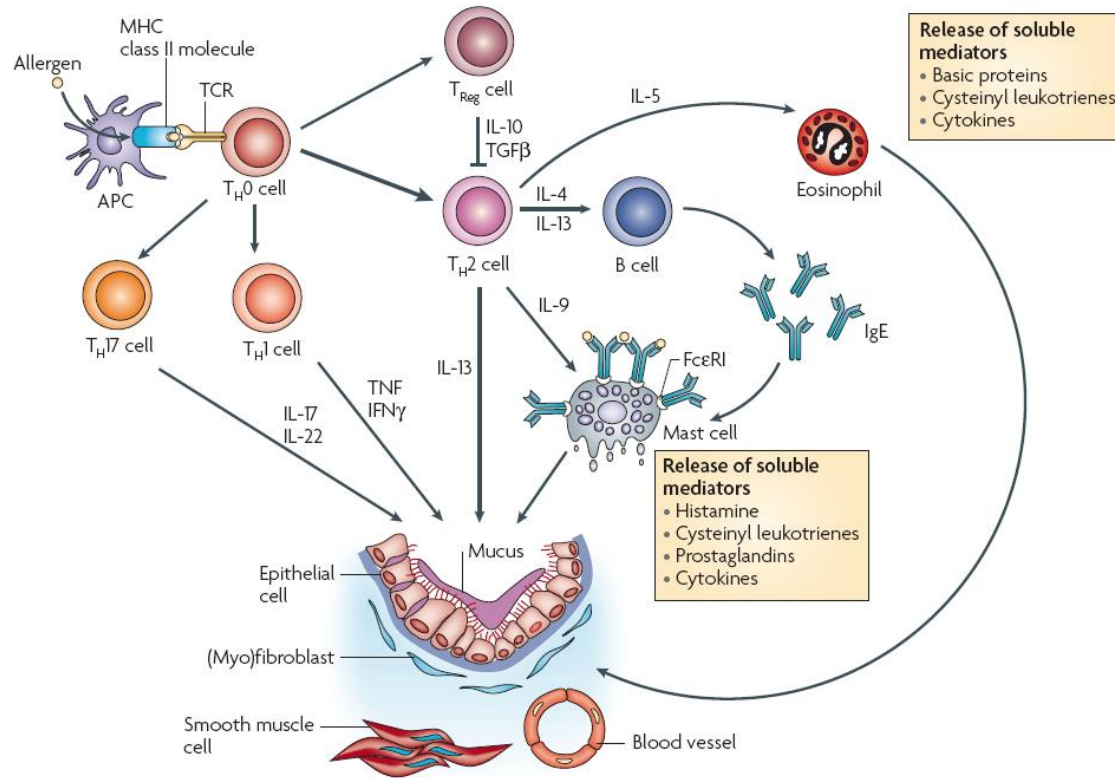
- fagocitosi, liberano ossigeno reattivo e citochine

Macrofagi:

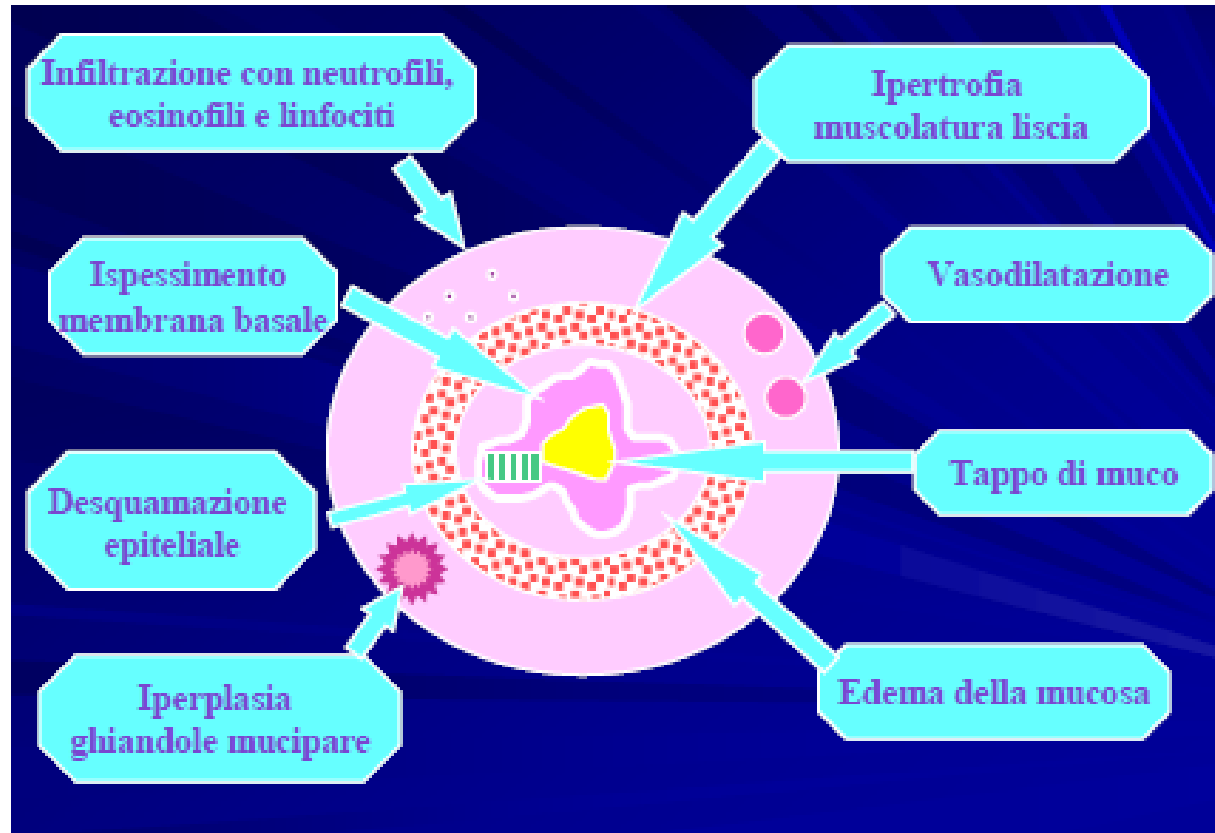
- coinvolti in processi di distruzione
- inattivano elastina
- coinvolti nel rimodellamento per influenza sui fibroblasti



Th2 cells and IgE in allergic asthma

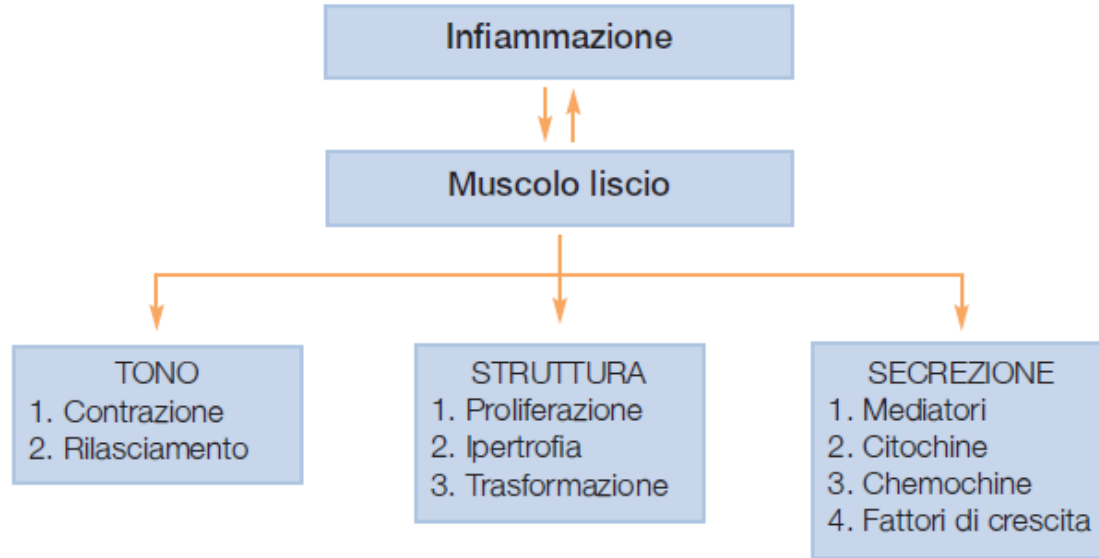


Caratteristiche dell'infiammazione allergica



OSTRUZIONE BRONCHIALE

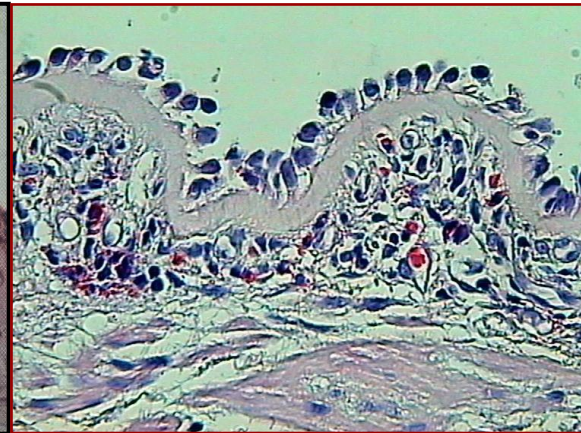
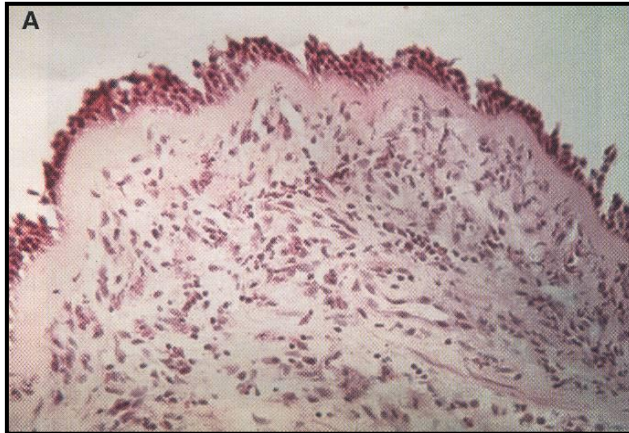
- Il muscolo liscio si contrae, va incontro ad alterazioni strutturali in risposta a stimoli infiammatori e produce fattori in grado di contribuire alla patogenesi



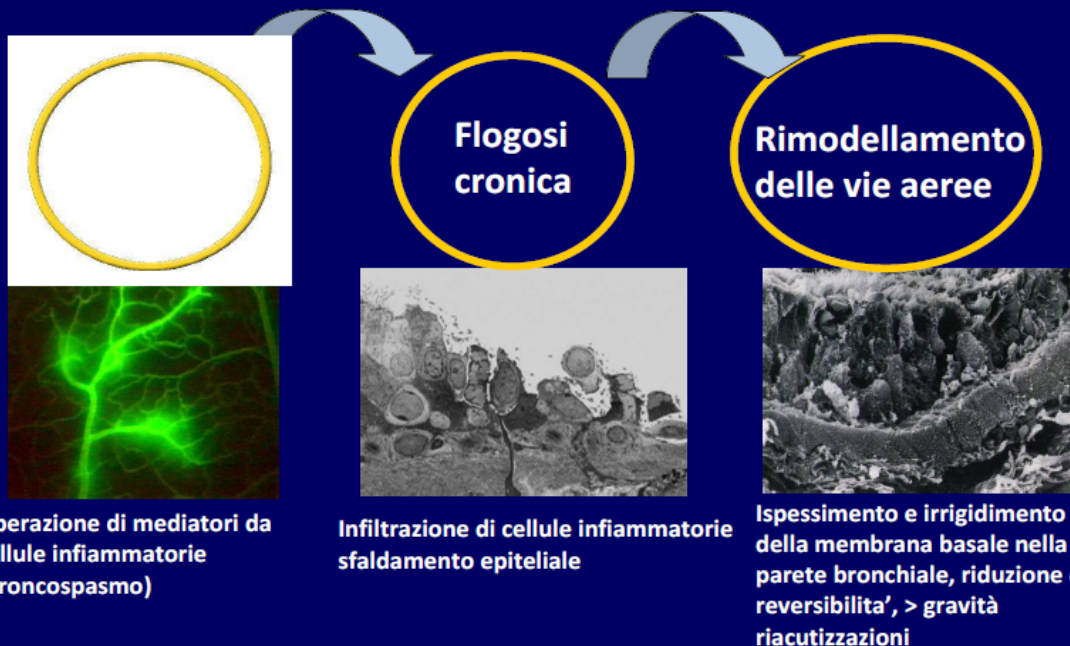
RIMODELLAMENTO

- Desquamazione dell'epitelio
- Ispessimento della membrana basale reticolare
- Edema della mucosa e della sottomucosa con infiltrazione di eosinofili
- Linfociti T CD4+, mastociti e neutrofili

- Ipertrofia e iperplasia della mucosa liscia
- Ipertrofia delle ghiandole mucose e delle cellule mucipare calciformi
- Vasodilatazione e neoangiogenesi
- Tappi di muco endobronchiali



Conseguenze della progressione *non controllata* dei processi infiammatori



FATTORI DI RISCHIO PER RIACUTIZZAZIONE

- Infezioni vie aeree (virus, micoplasma)
- Allergeni (ambientali o professionali)
- Inquinamenti atmosferici indoor e outdoor
- Esercizio fisico
- Fattori metereologici
- Farmaci (FANS, solfiti)
- Alimenti

Global Initiative for Asthma (GINA) valuta l'asma sulla base della sua gravità e del grado di controllo¹

LA GRAVITÀ DELL'ASMA¹

viene valutata in modo retrospettivo, sulla base del livello di trattamento necessario a controllare i sintomi e le riacutizzazioni

IL CONTROLLO DELL'ASMA¹

viene definito come l'entità delle manifestazioni di asma osservate nel paziente oppure ridotte/eliminate dal trattamento


TERAPIA DELL' ASMA

- Trattamento di fondo / trattamento al bisogno
- Problemi di aderenza alla terapia prescritta (>50% dell'asma mild non assume la terapia prescritta)
- Aspetti educazionali:
 - trattamento del sintomo
 - prevenzione del rischio di riacutizzazione
 - Miglioramento interazioni ospedale-territorio per il referral
- Semplificazione della terapia per migliorare l'aderenza
 - Schemi di terapia (monosomministrazione)
 - Device



GINA 2019: a fundamental change in asthma management

Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents

Helen K. Reddel ¹, J. Mark FitzGerald², Eric D. Bateman³, Leonard B. Bacharier⁴, Allan Becker⁵, Guy Brusselle⁶, Roland Buhl⁷, Alvaro A. Cruz⁸, Louise Fleming ⁹, Hiromasa Inoue¹⁰, Fanny Wai-san Ko ¹¹, Jerry A. Krishnan¹², Mark L. Levy ¹³, Jiangtao Lin¹⁴, Søren E. Pedersen¹⁵, Aziz Sheikh¹⁶, Arzu Yorgancioglu¹⁷ and Louis-Philippe Boulet¹⁸

- **TRACK 1, WITH LOW DOSE ICS-FORMOTEROL AS THE RELIEVER, IS THE **PREFERRED STRATEGY****
 - Preferred because of the evidence that using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever, with similar symptom control and lung function
- **Track 2, with SABA as the reliever, is an **‘alternative’ (non-preferred) strategy****
 - Less effective than Track 1 for reducing severe exacerbations
 - Use Track 2 if Track 1 is not possible; can also consider Track 2 if a patient has good adherence with their controller, and has had no exacerbations in the last 12 months
 - Before considering a regimen with SABA reliever, consider whether the patient is likely to continue to be adherent with daily controller – if not, they will be exposed to the risks of SABA-only treatment

SELEZIONARE IL TRATTAMENTO DI CONTROLLO INIZIALE IN ADULTI E ADOLESCENTI CON DIAGNOSI DI ASMA

VALUTARE:

Conferma della diagnosi, se necessaria
Controllo dei sintomi e dei fattori di rischio
(inclusa funzionalità polmonare)

Comorbidità
Tecnica inalatoria e aderenza
Obiettivi e preferenze del paziente

INIZIARE QUI SE:

Sintomi meno di due volte al mese

Sintomi due o più volte al mese

Sintomi per la maggior parte dei giorni, o risvegli dovuti ad asma una o più volte a settimana

Sintomi per la maggior parte dei giorni, o risvegli dovuti ad asma una o più volte a settimana, o ridotta funzione polmonare

Un breve ciclo di OCS può anche essere necessario per i pazienti che presentano asma grave non controllato

FARMACI DI CONTROLLO DI PRIMA SCELTA
per prevenire le riacutizzazioni e controllare i sintomi

Altre opzioni di terapia di controllo

STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
ICS a bassa dose-formoterolo al bisogno*	Assunzione quotidiana di corticosteroidi inalatori (ICS) a basse dosi, oppure ICS a bassa dose-formoterolo al bisogno*	ICS a bassa dose-LABA	ICS a dose media-LABA	ICS a dose alta-LABA
Assunzione di basse dosi di ICS ogni volta che si assume un SABA [†]	Assunzione quotidiana di antagonisti recettoriali dei leucotrieni (LTRA), oppure assunzione di basse dosi di ICS ogni volta che si assume un SABA [†]	ICS dose media, oppure ICS bassa dose + LTRA [‡]	ICS a dose alta, aggiungere tiotropio, o aggiungere LTRA [‡]	Invio per valutazione del fenotipo ± terapie aggiuntive, ad es. tiotropio, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R

FARMACI AL BISOGNO
Altre opzioni di terapia al bisogno

ICS a bassa dose-formoterolo al bisogno*
 β_2 -agonista a breve durata d'azione (SABA)

*Dati solo per budesonide-formoterolo (bud-form).
[†]ICS e SABA in combinazione o in inalatori separati.

[‡]ICS a bassa dose-formoterolo rappresenta la terapia al bisogno solo nei pazienti in terapia di mantenimento e al bisogno con bud-form o BDP-form.
[‡]Considerare l'aggiunta di HDM SLIT nei pazienti sensibilizzati con rinite allergica e con FEV₁ >70% del predetto.

Background - the risks of 'mild' asthma

- Patients with apparently mild asthma are still at risk of serious adverse events
 - 30–37% of adults with acute asthma
 - 16% of patients with near-fatal asthma
 - 15–27% of adults dying of asthma
- Exacerbation triggers are unpredictable (viruses, pollens, pollution, poor adherence)
- Even 4–5 lifetime OCS courses increase the risk of osteoporosis, diabetes, cataract (Price et al, J Asthma Allerg 2018)

Farmaci per il trattamento dell'asma

Farmaci di controllo	
Classi	Principi attivi
Corticosteroidi inalatori (ICS)	<ul style="list-style-type: none">• Beclometasone dipropionato• Budesonide• Ciclesonide• Fluticasone propionato• Fluticasone furoato• Mometasone furoato• Triamcinolone acetonide
Associazioni ICS/ β_2 -agonista a lunga durata d'azione (LABA)	<ul style="list-style-type: none">• Beclometasone/formoterolo• Budesonide/formoterolo• Fluticasone furoato/vilanterolo trifenoato• Fluticasone propionato/formoterolo• Fluticasone propionato/salmeterolo• Mometasone/formoterolo
Anti leucotrieni (LTRA)	<ul style="list-style-type: none">• Montelukast• Pranlukast• Zafirlukast• Zileuton
Cromoni	<ul style="list-style-type: none">• Sodio cromoglicato• Nedocromile di sodio

Farmaci al bisogno	
Classi	Principi attivi
β_2 -agonista a breve durata d'azione (SABA)	<ul style="list-style-type: none">• Salbutamolo• Terbutalina• Levalbuterolo• Repraterolo• Pirbuterolo
Associazioni bassa dose ICS/formoterolo	<ul style="list-style-type: none">• Beclometasone/formoterolo• Budesonide/formoterolo
Anticolinergici a breve durata d'azione	<ul style="list-style-type: none">• Ipratropio bromuro• Oxitropio bromuro

Altri farmaci	
Classi	Principi attivi
Anticolinergici (o antimuscarinici) a lunga durata d'azione (LAMA)	<ul style="list-style-type: none">• Tiotropio• Glicopirronio• Umeclidinio
Metilxantine	<ul style="list-style-type: none">• Teofillina
Anti immunoglobulina E (IgE)	<ul style="list-style-type: none">• Omalizumab
Anti interleuchina - 5 (IL-5) o anti recettore per IL-5 (IL5R)	<ul style="list-style-type: none">• Mepolizumab• Reslizumab• Benralizumab
Anti recettore per interleuchina 4 (IL4R)	<ul style="list-style-type: none">• Dupilumab
Corticosteroidi sistemici (OCS)	<ul style="list-style-type: none">• Prednisone• Prednisolone• Metilprednisolone• Idrocortisone

Estimated clinical comparability of daily ICS doses (μg)

Adults and adolescents (≥ 12 years)	Total daily dose (mcg)		
	Low	Medium	High
Beclomethasone dipropionate (CFC)	200–500	>500–1000	>1000
Beclomethasone dipropionate (HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionate (DPI or HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate	110–220	>220–440	>440
Triamcinolone acetonide	400–1000	>1000–2000	>2000

CFC, chlorofluorocarbon; DPI, dry powder inhaler; HFA, hydrofluoroalkane; n.a. not available.

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017; p44, Available from: <http://www.ginasthma.org> [Last accessed: May 2017].

Cosa cercano i pazienti in un inalatore?

- Percezione dell'efficacia:
- Facilità di utilizzo
 - Necessità di coordinazione azionamento/inalazione
 - Abilità necessaria per l'azionamento del dispositivo (forza, problemi di artrite)
 - Abilità necessaria per generare un sufficiente flusso inspiratorio (DPI)
- Comodità
 - Dose e frequenza della ricarica
 - Contadosi
 - Disponibilità di combinazioni
- Chiarezza delle istruzioni; tempo necessario per imparare ad utilizzare il device

Identificare e gestire i pazienti adulti e adolescenti con asma di difficile controllo

Considerare l'invio allo specialista o una clinica per asma grave in qualsiasi momento

Considerare l'invio allo specialista o una clinica per asma grave in qualsiasi momento

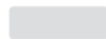
DIAGNOSI:
"Asma di
difficile
controllo"

Per adolescenti e adulti con sintomi e/o esacerbazioni nonostante il trattamento previsto dallo Step 4 delle linee guida GINA o l'assunzione di OCS di mantenimento

Legenda



Decisioni, filtri



Intervento, trattamento



Diagnosi, conferma

1 Confermare la diagnosi (asma/diagnosi differenziali)

2 Ricercare i fattori che contribuiscono ai sintomi, alle riacutizzazioni e alla scarsa qualità della vita:

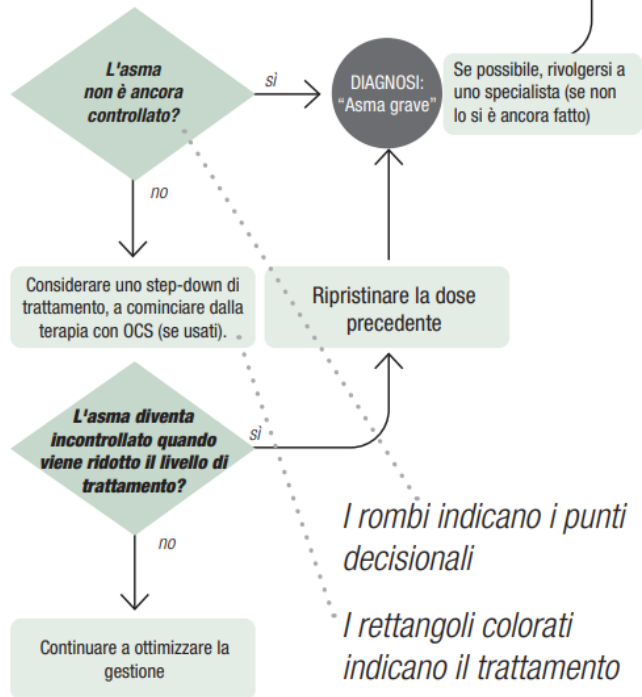
- Tecnica inalatoria non corretta
- Aderenza subottimale
- Comorbidità quali obesità, MRGE, rinosinusite cronica, OSA
- Fattori di rischio e scatenanti modificabili a casa o al lavoro, inclusi fumo, esposizioni ambientali, esposizione ad allergeni (se sensibilizzati con positività del prick test cutaneo o del dosaggio delle IgE specifiche); farmaci come beta-bloccanti e FANS
- Uso eccessivo di SABA come terapia al bisogno
- Effetti collaterali dei farmaci
- Ansia, depressione e difficoltà sociali

Per maggiori dettagli

3 Ottimizzare la gestione, tra cui:

- Educazione per l'asma
- Ottimizzare il trattamento (ad esempio, controllare e correggere la tecnica inalatoria e l'aderenza terapeutica; passare alla terapia di mantenimento e al bisogno con ICS-formoterolo, se disponibile)
- Trattare le comorbidità e i fattori di rischio modificabili
- Considerare una terapia aggiuntiva non biologica (ad esempio, LABA, tiotropio, LM/LTRA, se non utilizzati)
- Considerare interventi non farmacologici (ad esempio, cessazione del fumo, esercizio fisico, perdita di peso, clearance del muco, vaccinazione antinfluenzale)
- Considerare un tentativo con alte dosi di ICS, se non utilizzati

4 Valutare la risposta dopo ~3-6 mesi



Definition

Severe Asthma is:

- “asthma that requires high-dose inhaled corticosteroids plus a second controller and/or systemic corticosteroids”
to prevent “uncontrolled disease or which becomes uncontrolled despite therapy”



Chung et al. ERJ 2014

Severe asthma – diagnostic approach and phenotyping

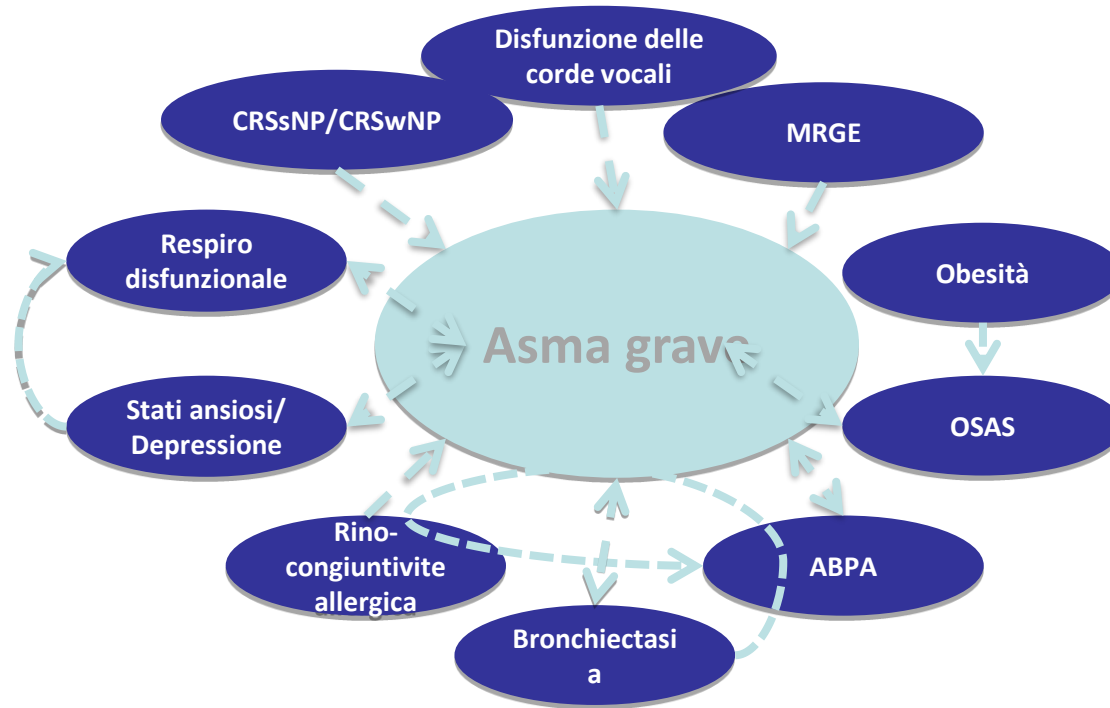
ERS INTERNATIONAL CONGRESS 2017
MILAN Italy, 9-13 september



- Patients with **late onset asthma**:
 - are more often **female**
 - have a **lower prevalence of atopy**
 - have **lower median IgE levels**
 - **more severe disease**
 - have a higher prevalence of
 - **chronic rhinosinusitis**
 - **nasal polyposis**
 - **GERD**
 - **overweight/obesity**
- in comparison to patients with **early onset asthma**

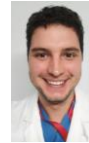


COMORBIDITA' nell'asma grave



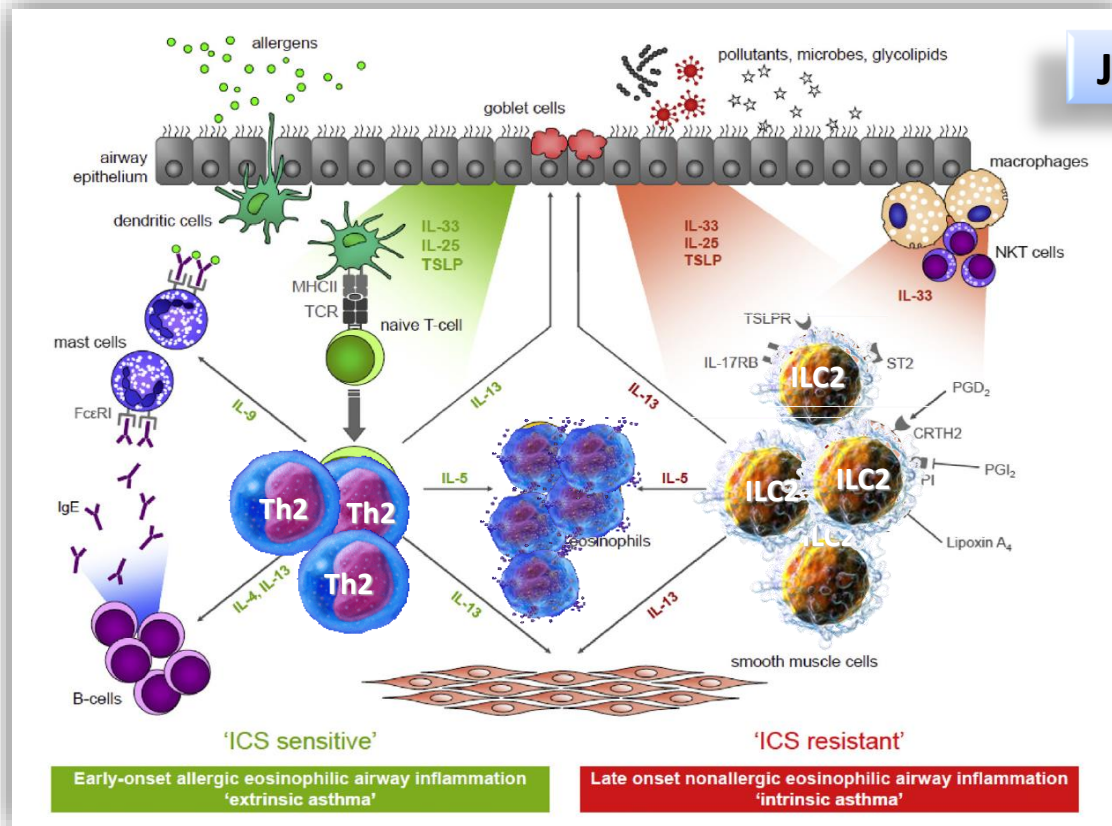
ABPA, aspergilloso broncopolmonare allergica; CRSsNP, rinosinusite cronica senza poliposi nasale; CRSwNP, rinosinusite cronica con poliposi nasale; Porsbjerg C & Menzies-Gow A. *Respirology*. 2017;22:651–661.

Multidisciplinare Respiratoria



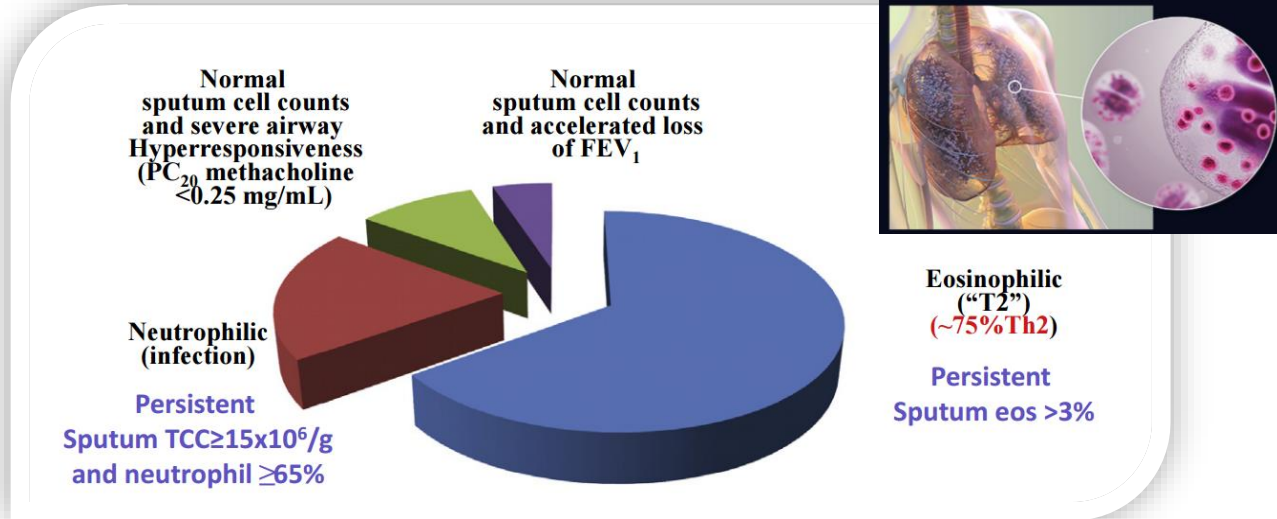
Eosinophilic inflammation is thought to be a characteristic feature of asthma

JACI 2018



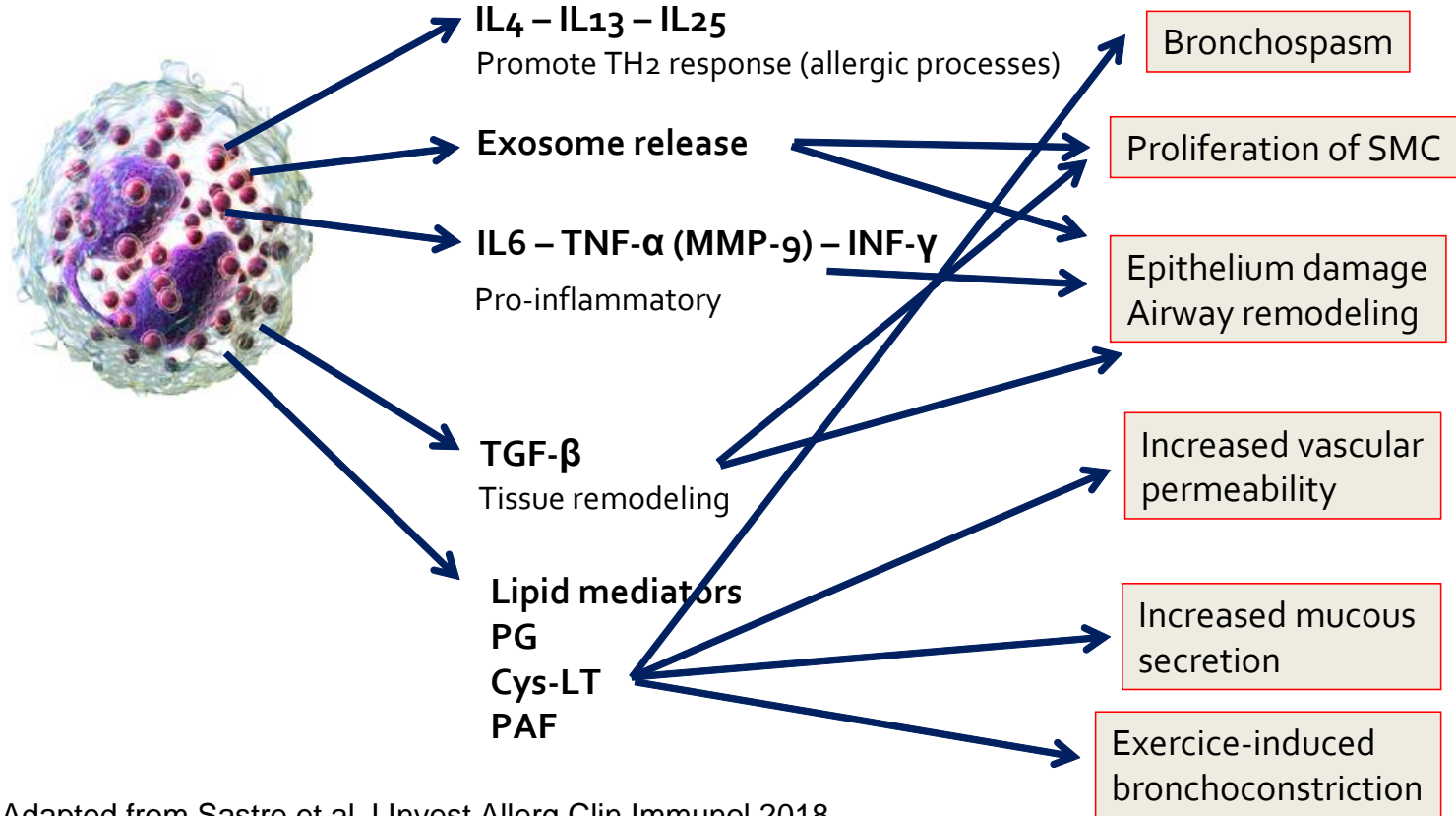
Eosinophilic Endotype of Asthma

Eosinophilic asthma accounts for approximately **50% to 70% of the total severe asthma population** and is, therefore, the most common phenotype



Although there is no general consensus, a diagnosis of eosinophilic asthma may be made if the **absolute eosinophil count is 300/mL or greater in blood (or > 2.7%)**.

Eosinophils participate actively to asthma

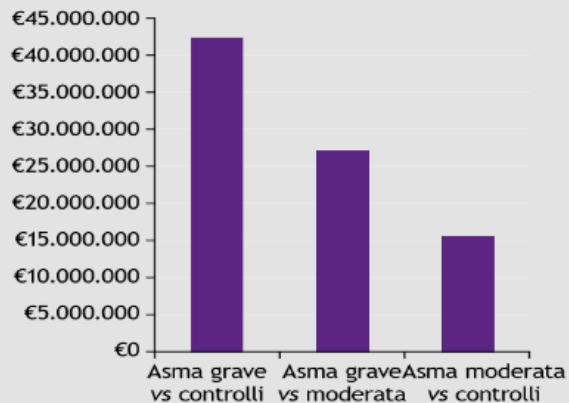


Adapted from Sastre et al J Invest Allerg Clin Immunol 2018

Severe Asthma Network Italy (SANI): Over 64% of patients with severe asthma in Italy are prescribed oral corticosteroids

Patients chronically taking OCS, n (%)	280 (64.1%)
Mean OCS dose (prednisone equivalents) (mg) ± SD	10.7 ± 8.3

Spesa incrementale per gli eventi avversi correlati a OCS nell'analisi di sottogruppo



Costo annuo:	
Controlli non asmatici:	€51.233.117
Asma moderata:	€66,410.206
Asma grave:	€92.737.096

Table 1

Study population: demographic data input.

Demographic data	
Italian resident population (2017)	60,589,445
Asthma prevalence in Italy	6.60%
SA patients of total asthmatics	5%
SA patients treated with OCS	62%

3. Results

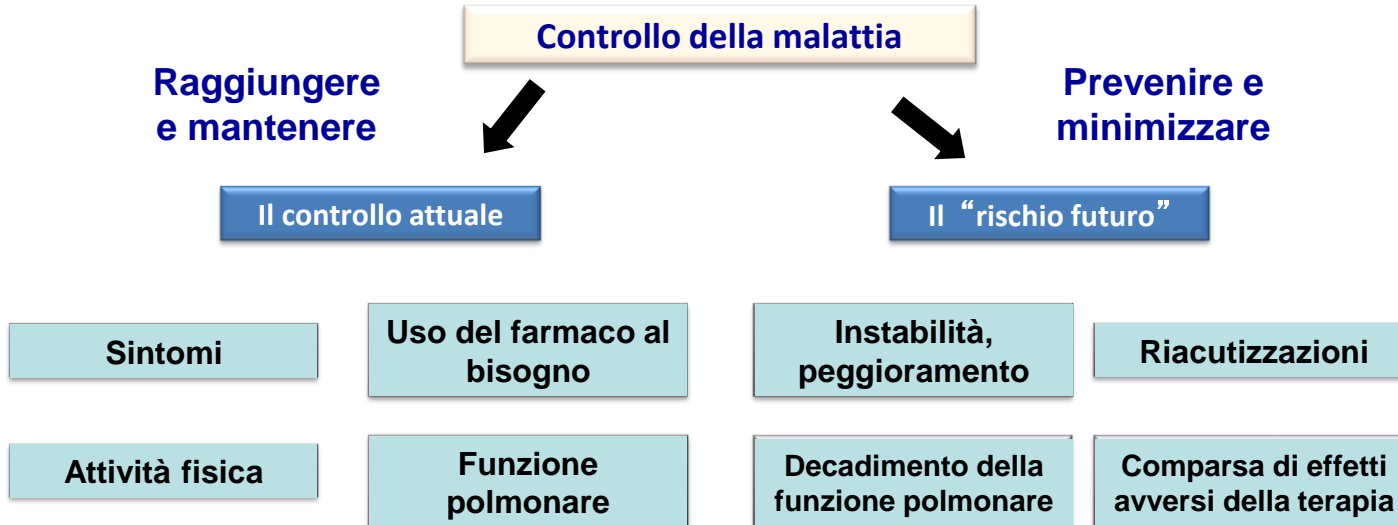
Based on epidemiological data input, in Italy, asthmatic subjects turned out to be about 3,999,600, of whom 199,980 with severe asthma. The number of patients with severe asthma OCS-treated was estimated to be 123,988 which represents the proportion of subjects potentially at risk of developing morbidities associated with systemic steroid exposure.

Comorbidità dell'asma: risultati degli studi sul costo delle malattie

Comorbidità	Costo della malattia (medio annuo)
Diabete di tipo 2	€ 2792
Obesità	€ 1166
Osteoporosi	€ 1325
Glaucoma	€ 734
Malattia renale cronica	€ 4508

Pagano et al. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2016); Colao A et al. *BMJ Open* 2017; Degli Esposti L, et al. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2011; Koleva D et al. *Ophthalmologica* 2007; Turchetti G et al. *Eur J Health Econ* (2017).

Obiettivi del trattamento dell'asma: controllo attuale vs rischio futuro



Asthma Control Test (ACT)

Domanda 1

Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso l'asma ti ha impedito di fare tutto ciò che avresti fatto di solito al lavoro, a scuola/università o a casa?

PUNTI

Sempre	1	Molto spesso	2	A volte	3	Raramente	4	Mai	5	
--------	---	--------------	---	---------	---	-----------	---	-----	---	--

Domanda 2

Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso hai avuto il fiato corto?

Più di una volta al giorno	1	Una volta al giorno	2	Da 3 a 6 volte la settimana	3	Una o due volte la settimana	4	Mai	5	
----------------------------	---	---------------------	---	-----------------------------	---	------------------------------	---	-----	---	--

Domanda 3

Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso i sintomi dell'asma (fischio, tosse, fiato corto, costrizione o dolore al petto) ti hanno svegliato/a di notte o più presto del solito al mattino?

4 o più notti la settimana	1	Da 2 a 3 notti la settimana	2	Una volta la settimana	3	Una o due volte	4	Mai	5	
----------------------------	---	-----------------------------	---	------------------------	---	-----------------	---	-----	---	--

Domanda 4

Nelle ultime 4 settimane, quanto spesso hai usato il farmaco di emergenza per inalazione o per aerosol (come Salbutamolo)?

3 o più volte al giorno	1	1 o 2 volte al giorno	2	2 o 3 volte la settimana	3	Una volta la settimana o meno	4	Mai	5	
-------------------------	---	-----------------------	---	--------------------------	---	-------------------------------	---	-----	---	--

Domanda 5

Nelle ultime 4 settimane, quanto credi di aver tenuto sotto controllo la tua asma?

Per niente sotto controllo	1	Scarsamente sotto controllo	2	Abbastanza sotto controllo	3	Ben sotto controllo	4	Completamente sotto controllo	5	
----------------------------	---	-----------------------------	---	----------------------------	---	---------------------	---	-------------------------------	---	--

2° passo: somma i tuoi punti per ottenere il totale.

3° passo: gira la pagina per scoprire il significato del tuo punteggio.

TOTALE

GP OR SPECIALIST CARE

Investigate and manage difficult-to-treat asthma in adults and adolescents

Consider referring to specialist or severe asthma clinic at any stage



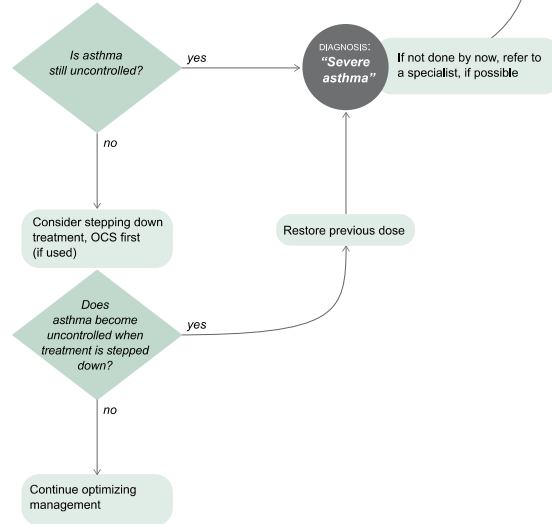
DIAGNOSIS: "Difficult-to-treat asthma"

For adolescents and adults with symptoms and/or exacerbations despite medium or high dose ICS-LABA, or taking maintenance OCS

2 Look for factors contributing to symptoms, exacerbations and poor quality of life:

- Incorrect inhaler technique
- Suboptimal adherence
- Comorbidities including obesity, GERD, chronic rhinosinusitis, OSA
- Modifiable risk factors and triggers at home or work, including smoking, environmental exposures, allergen exposure (if sensitized); medications such as beta-blockers and NSAIDs
- Overuse of SABA relievers
- Medication side effects
- Anxiety, depression and social difficulties

- Asthma education
- Optimize treatment (e.g. check and correct inhaler technique and adherence; switch to ICS-formoterol maintenance and reliever therapy, if available)
- Consider non-pharmacological interventions (e.g. smoking cessation, exercise, weight loss, mucus clearance, influenza and COVID-19 vaccination)
- Treat comorbidities and modifiable risk factors
- Consider non-biologic add-on therapy (e.g. LABA, LAMA, LM/LTRA, if not used)
- Consider trial of high dose ICS-LABA, if not used



Key

- ◊ decision, filter
- ▭ intervention, treatment
- diagnosis, confirmation

5 Valutare il **fenotipo di asma grave** e i fattori che contribuiscono ai sintomi, alla qualità della vita e alle riacutizzazioni

Valutare il fenotipo di asma grave durante il trattamento con ICS ad alte dosi (o con la più bassa dose possibile di OCS)

Infiammazione di Tipo 2

È probabile che il paziente abbia un'inflammatione di Tipo 2 delle vie aeree?

*Nota: questi **non** sono criteri per la terapia biologica aggiuntiva (vedi 6b)*

- Eosinofili nel sangue $\geq 150/\mu\text{l}$ e/o
 - FeNO ≥ 20 ppb e/o
 - Eosinofili nell'espettorato $\geq 2\%$, e/o
 - L'asma è clinicamente indotto da un allergene e/o
 - Rende necessaria una terapia di mantenimento con OCS
- (Ripetere le misurazioni degli eosinofili nel sangue e del FeNO fino a 3 volte, alla minima dose possibile di OCS)

si

no

Verificare la presenza di comorbidità/diagnosi differenziali e trattare/rivolgersi allo specialista se necessario

- Considerare: CBC, PCR, IgG, IgA, IgM, IgE, precipitine fungine; CXR e/o HRCT del torace; DLCO
- Prick test cutaneo o dosaggio delle IgE specifiche per gli allergeni di interesse, se non effettuati in precedenza
- Altri esami diretti (ad es. ANCA, TC dei seni paranasali, BNP, ecocardiogramma) in base al sospetto clinico

Considerare la necessità di un supporto sociale/psicologico

Coinvolgere l'équipe di assistenza multidisciplinare (se disponibile)

Invitare il paziente ad arruolarsi in un registro (se disponibile) o in una sperimentazione clinica (se appropriato)

→ **6b** Considerare trattamenti aggiuntivi con farmaci **biologici mirati** per l'infiammazione **di Tipo 2**

- Considerare l'aggiunta di una terapia biologica mirata per l'infiammazione di Tipo 2 nei pazienti con riacutizzazioni o scarso controllo dei sintomi con terapia ad alto dosaggio con ICS-LABA che:
 - presentano biomarkers eosinofili o allergici, o
 - che necessitano di terapia di mantenimento con OCS
- Considerare i **criteri di eleggibilità degli organismi pagatori locali** [ⓐ] e i fattori predittivi di risposta nella scelta tra le terapie disponibili
- Considerare anche i costi, la frequenza di somministrazione, la via di somministrazione (SC o IV), la preferenza del paziente

Con quale **farmaco biologico** è opportuno iniziare la terapia?

Anti-IgE

Il paziente è eleggibile per la terapia **anti-IgE** (per asma allergico grave)?

- Sensibilizzazione accertata mediante prick test cutaneo o dosaggio delle IgE specifiche [ⓐ]
- Livelli di IgE sieriche totali e peso corporeo nel range di dosaggio [ⓐ]
- Esacerbazioni nell'ultimo anno [ⓐ]

no ↓ ↑ no

Anti-IL5/Anti-IL5R

Il paziente è eleggibile per la terapia **anti-IL5/anti-IL5R** per asma eosinofilo grave?

- Esacerbazioni nell'ultimo anno [ⓐ]
- Eosinofili nel sangue $\geq 300/\mu\text{l}$ [ⓐ]

no ↓ ↑ no

Anti-IL4R

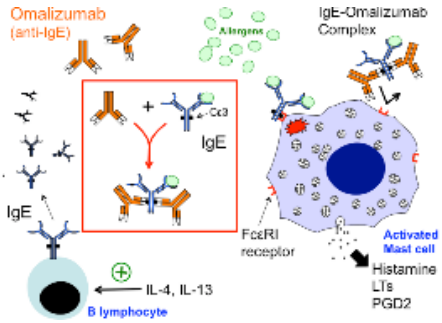
Il paziente è eleggibile per la terapia **anti-IL4R**

- ...per asma eosinofilo grave/Tipo 2?
- Esacerbazioni nell'ultimo anno [ⓐ]
 - Eosinofili nel sangue $\geq 150/\mu\text{l}$ [ⓐ] o FeNO ≥ 25 ppb [ⓐ]
- ...o a causa della necessità di terapia di mantenimento con OCS [ⓐ]?

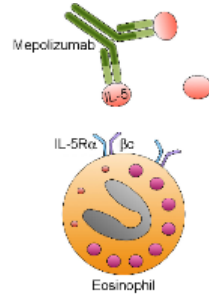
[ⓐ] Controllare i criteri di eleggibilità locali per le specifiche terapie biologiche in quanto potrebbero essere diversi da quelli elencati

Non è eleggibile per nessuna delle tre terapie? Ritornare alla sezione **6a**

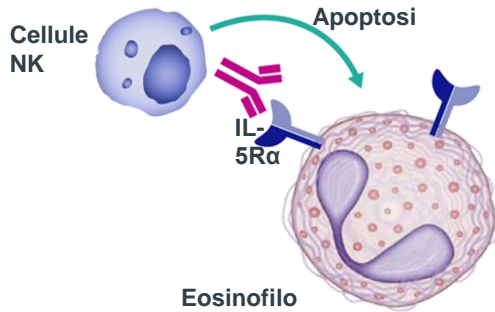
Omalizumab anti-IgE



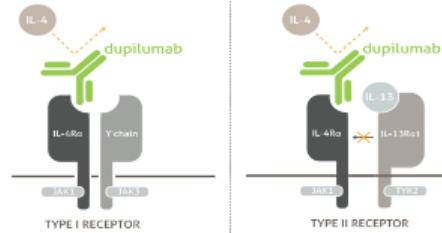
Mepolizumab anti-IL5



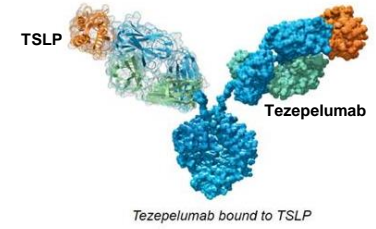
Benralizumab Anti-IL5Rα Anti-eosinophil mechanism



Dupilumab Anti-IL4Rα



Tezepelumab is a human monoclonal antibody (IgG2λ) that binds to TSLP, specifically blocking it from interacting with its receptor¹



Anti IgE treatment

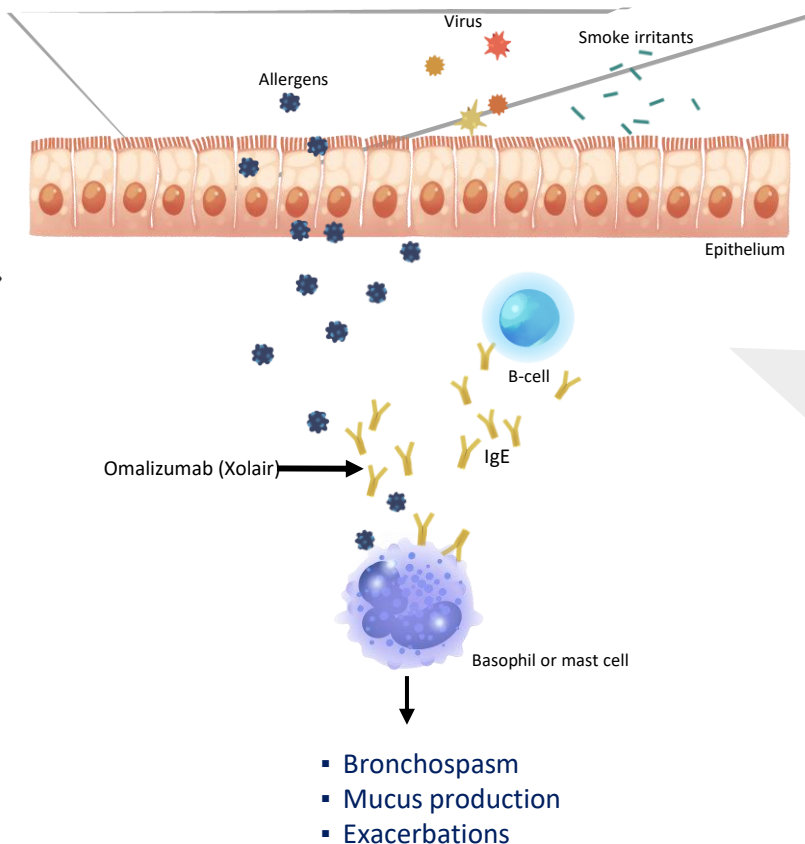


Effects on biomarkers:

- No currently available biomarkers

Predictors of effect:

- Eosinophils
- FeNO
- Allergic rhinitis
- Childhood onset



Anti-IgE treatment

INDICATIONS*

Patients with severe asthma **and**

- perennial allergy **and**
- exacerbations **or**
- daily use of OCS



specific criteria may vary by country
Clinical effect:

- Reduce exacerbations
- Reduce use of prednisolone



Significant effects may be seen in individual patients:

- Improve lung function
- Improve symptoms

Anti IL5/IL5r treatment

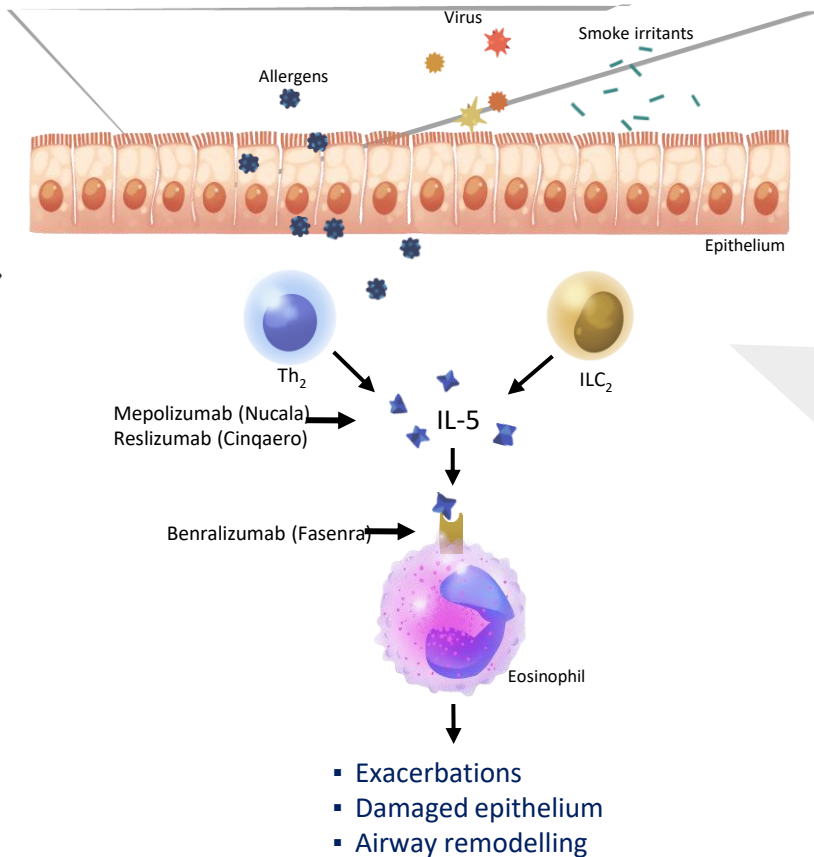


Effects on biomarkers:

- Reduce eosinophils

Predictors of effect:

- Eosinophils
- Exacerbation rate
- Adult onset disease
- Nasal polyposis



Anti-IL5 treatment

INDICATIONS*

Patients with severe asthma **and**

- increased eosinophils **and**
- exacerbations **or**
- daily use of OCS

😊 *specific criteria may vary by country*
Clinical effect:

- Reduce exacerbations
- Reduce use of prednisolone



Significant effects may be seen in individual patients:

- Improve lung function
- Improve symptoms

Anti IL4R treatment

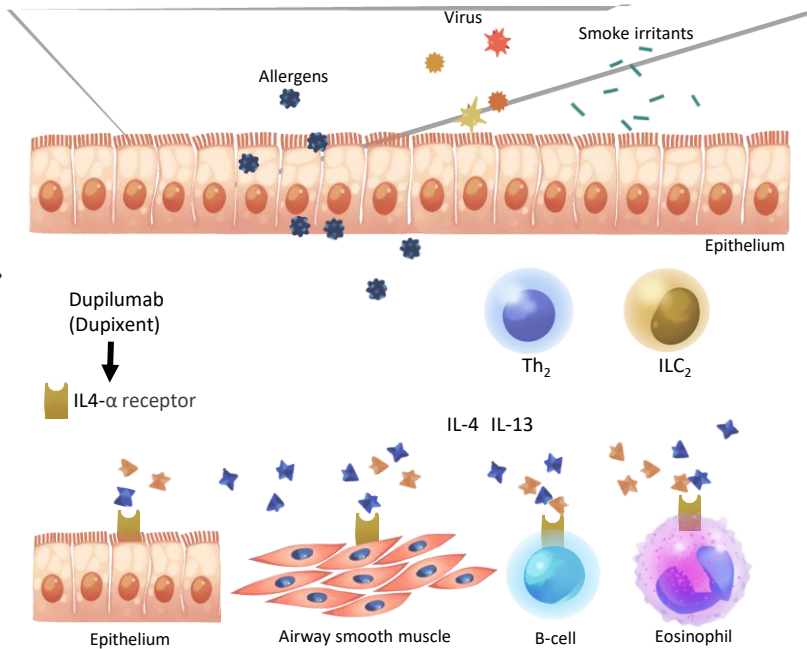


Effects on biomarkers:

- Reduce FeNO
- Reduce IgE
- Increase eosinophils

Predictors of effect:

- Eosinophils
- FeNO
- Nasal polyposis



- Exacerbations
- Airway hyperresponsiveness
- Mucus production
- Decrease in lung function

Anti-IL4R treatment

INDICATIONS*:

- Patients with severe asthma **and either**
- increased eosinophils or FeNO **and** exacerbations
- or**
- daily use of OCS
- *specific criteria may vary by country*



Clinical effect:

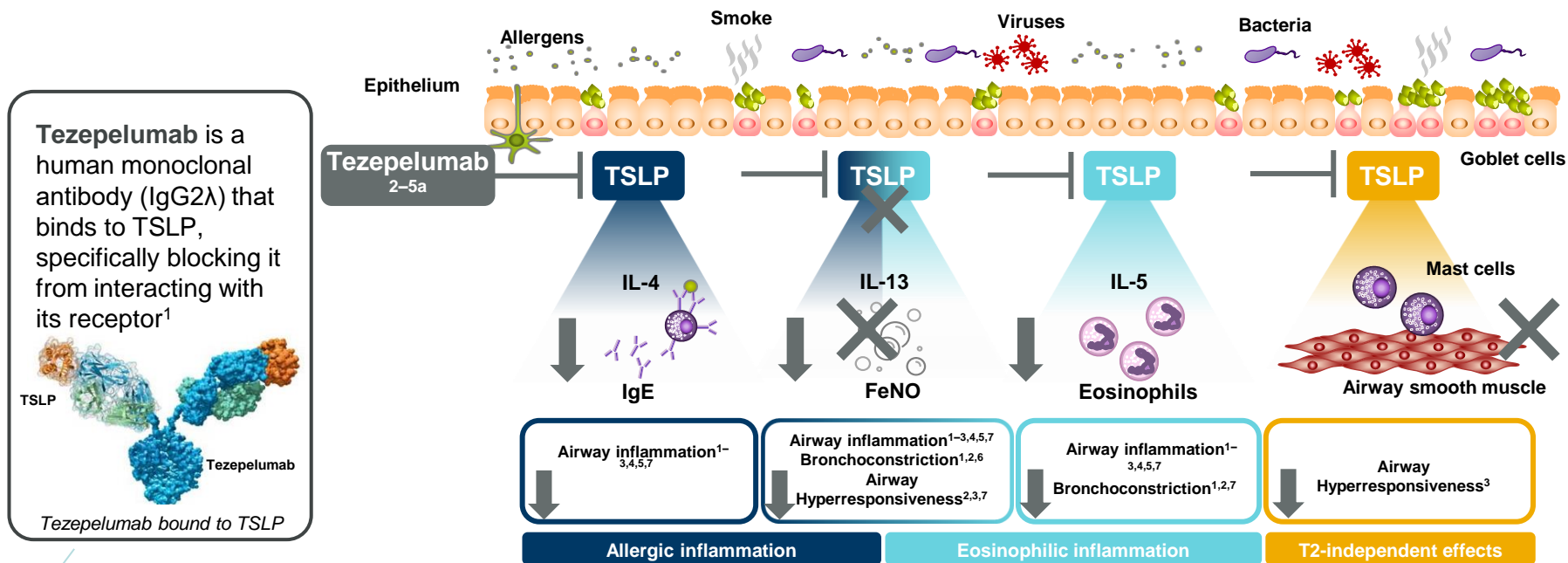
- Reduce exacerbations
- Reduce use of prednisolone
- Reduce nasal polyposis



Significant effects may be seen in individual patients:

- Improve lung function
- Improve symptoms

Tezepelumab Represents a New Class of Biologic, Targeting TSLP and Reduces Inflammation from the Top of the Cascade^{1,2}



FeNO = Fractional Exhaled Nitric Oxide; IgE = Immunoglobulin E; IgG = Immunoglobulin G; IL = Interleukin; T2 = Type 2;

TSLP = Thymic Stromal Lymphopoietin

Figure adapted from Porsbjerg CM et al. *Eur Respir J.* 2020;56:2000260, Ishmael FT. *J Am Osteopath Assoc.* 2011;111(suppl 7):S11–S17, and Gauvreau GM et al. *Expert Opin Ther Targets*

2020;24:777–792, which was based on Brusselle G, Bracke K. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(suppl 5):S322–S328, Brusselle G et al. *Nat Med.* 2013;19:977–979, and Lambrecht BN, Hammad H. *Nat Immunol.* 2015;16:45–56

1. Menzies-Gow A et al. *Respir Res.* 2020;21:268; 2. Gauvreau GM et al. *N Engl J Med.* 2014;370:2102–2110; 3. Diver S et al. *Lancet Respir Med.*

2021;doi 10.1016/S2213-2600(21)00226-5; Jul 9 [Epub ahead of print]; 4. Menzies-Gow A et al. *N Engl J Med.* 2021;384:1800–1809; 5. Corren J et al. *N Engl J Med.* 2017;377:936–946; 6.

Porsbjerg CM et al. *Eur Respir J.* 2020;56:2000260; 7. Gauvreau GM et al. *Expert Opin Ther Targets* 2020;24:777–792

Farmaci biologici

Nome	Bersaglio	Criteri prescrittivi	Fattori prognostici di risposta alla terapia	Indicazioni per il trattamento anche di altre patologie:
Omalizumab	IgE circolanti	Sensibilizzazione ad allergeni perenni IgE sieriche: 30-1500 UI/ml	Asma ad insorgenza precoce Asma indotta da allergeni	Orticaria cronica spontanea (approvato e rimborsato) Poliposi Nasale (approvato e rimborsato) Allergia Alimentare (Studio Fase III)
Mepolizumab	IL-5 circolante	Eosinofili ematici: > 150 cell/ul, e nell'ultimo anno > 300 cell/ul	Asma ad insorgenza tardiva Poliposi nasale	Poliposi Nasale (approvato) EGPA (approvato) HES-sindrome ipereosinofila (approvato)
Benralizumab	Recettore cellulare di IL-5	Eosinofili ematici: ≥ 300 cell/ul	Asma ad insorgenza tardiva Poliposi nasale Utilizzo di OCS Ostruzione fissa delle vie aeree >2 riacutizzazioni/anno precedente	Poliposi Nasale (Studio fase III) EGPA (studio fase III) Esofagite Eosinofila (studio fase III) HES-sindrome ipereosinofila (studio fase III) EG/EGE (studio fase III) BPCO (studio fase III)
Dupilumab	Recettore cellulare di IL-4/13	Eosinofili ematici ≥ 150 cell/ul e/o FeNO ≥ 25 ppb	Asma di Tipo 2 ad insorgenza precoce o tardiva Asma OCS dipendente	Poliposi nasale (approvato e rimborsato) Dermatite atopica (approvato e rimborsato)

Biologics for the Treatment of Comorbidities

La terapia biologica nell'asma bronchiale: *efficacia nelle comorbidità*

Anti-IgE^[a-d]

Allergies

Urticaria

ABPA

CRSwNP

Hypereosinophilia

CRSwNP

Churg-Strauss syndrome (EGPA)

**Anti-IL-5/
IL-5R α ^[d-f]**

Atopic dermatitis

Anti-IL-4/13^[d,g]

CRSwNP

È stato richiesto il patrocinio a:



Mu.Nig

**CORSO DI ALTA FORMAZIONE
TEORICO-PRATICO PER LA
GESTIONE INTEGRATA DELL'ASMA,
POLIPOS NASALE (CRSwNP)
E PATOLOGIE EOSINOFILE**

Direttori del Corso
Giulia Gramellini - Jan Walter Schroeder

Direttori Scientifici
**Linda Borgonovo - Marco Borin
Niccolò Mevio - Lisa Pancini**

Per medici specialisti e specializzandi in
Otorinolaringoiatria, Allergologia, Pneumologia,
Pediatría, Anatomia Patologica,
Gastroenterologia, Dermatologia,
Medicina Interna, Reumatologia, Infermieri



Milano
18-19-20 Aprile / 19-20-21 Settembre 2024

Novotel Milano Cà Granda
Viale Suzzani, 13
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda
Piazza Ospedale Maggiore, 3

**PRIMO
ANNUNCIO**

in evento

TRATTOBLU

