

Le riacutizzazioni di asma bronchiale: una panoramica

Acute asthma exacerbations: an overview

Domenico Lorenzo Urso¹

¹ U.O. Pronto Soccorso-Medicina d'Urgenza – Ospedale Civile “N. Giannettasio” Rossano (CS)

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways. All patient with asthma are at risk of having exacerbations characterized by worsening symptoms, airflow obstruction, and an increased requirement for rescue bronchodilators. Asthma exacerbations can be classified as mild, moderate, severe, or life threatening. The goals of treatment are correction of severe hypoxemia, rapid reversal of airflow obstruction, and reduction of the risk of relapse.

Keywords

Asthma; Exacerbations; Guidelines

Corresponding author

Domenico Lorenzo Urso
E-mail: mimmourso71@yahoo.com

Disclosure

L'Autore dichiara di non avere conflitti di interesse in merito ai farmaci e gli argomenti citati nel presente articolo.

Livello di gravità	Caratteristiche
Intermittente	<ul style="list-style-type: none"> Sintomi < 1 volta alla settimana Brevi riacutizzazioni Sintomi notturni non > 2 volte al mese FEV1 o PEF ≥ 80% predetto Variabilità del PEF o FEV1 < 20%
Lieve persistente	<ul style="list-style-type: none"> Sintomi > 1 volta alla settimana ma < 1 volta al giorno Riacutizzazioni possono interferire con le attività e il sonno Sintomi notturni > 2 volte al mese FEV1 o PEF ≥ 80% predetto Variabilità della PEF o FEV1 < 20 - 30%
Moderato persistente	<ul style="list-style-type: none"> Sintomi quotidiani Le riacutizzazioni possono interferire con le attività e il sonno Sintomi notturni > 1 volta alla settimana Uso quotidiano β2 agonisti short-acting inalatorio FEV1 o PEF 60-80% predetto Variabilità della PEF o FEV1 > 30%
Grave persistente	<ul style="list-style-type: none"> Sintomi quotidiani Frequenti riacutizzazioni Frequenti sintomi notturni di asma Limitazione delle attività fisiche FEV1 o PEF ≤ 60% predetto Variabilità PEF o FEV1 30%

Tabella I. Classificazione della gravità dell'asma prima dell'inizio del trattamento. Modificata da [2]

* La presenza di almeno una caratteristica consente di attribuire al paziente il livello di gravità corrispondente

Introduzione

L'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree che interessa, nei Paesi europei, oltre il 5% della popolazione generale [1]. La malattia, prima dell'inizio del trattamento farmacologico, può essere classificata, secondo le linee guida (LG) GINA (*Global Initiative for Asthma*) in quattro diversi livelli di gravità (Intermittente, Lieve Persistente, Moderato Persistente, o Grave Persistente) sulla base dell'intensità dei sintomi respiratori, della gravità dell'ostruzione bronchiale e della variabilità della funzione respiratoria (Tabella I) [2].

La terapia farmacologica, distinta in step progressivamente crescenti di intensità di trattamento (Tabella II), è in grado di controllare la sintomatologia clinica, migliorare la funzionalità polmonare e ridurre il numero e la gravità delle riacutizzazioni di asma nella maggior parte dei soggetti (Tabella III)[2].

Nonostante il trattamento farmacologico tutti i pazienti con asma bronchiale sono a rischio di sviluppare una riacutizzazione di malattia. Sebbene non esista una definizione unanimemente accettata di riacutizzazione di asma bronchiale questa review si propone, sulla base di quanto contenuto nelle principali LG internazionali [2-4], di fornire delle indicazioni per un approccio sistematico al paziente con riacutizzazione di malattia finalizzato da

Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
SABA	SABA	SABA	SABA	SABA
	+	+	+	+
	Selezionarne uno	Selezionarne uno	Selezionarne uno o più	Selezionarne uno o entrambi
	CSI a basso dosaggio	CSI a basso dosaggio + LABA	CSI a medio dosaggio + LABA	CO (la dose più bassa)
	LTRAs	CSI a dosaggio medio-alto	LTRAs	Farmaci anti-IgE
		CSI a basso dosaggio + LTRAs	Teofillina RC	
		CSI a basso dosaggio + teofillina RC		

Tabella II. Trattamento farmacologico dell'asma bronchiale. Modificato da [2]

CO = corticosteroidi orali; CSI = corticosteroidi inalatori; LABA = β2 agonisti long-acting; LTRAs = inibitori dei cisteinil-leucotrieni; SABA = β2 agonisti short-acting; Teofillina RC = Teofillina a rilascio controllato

Caratteristiche	Livello di controllo		
	Controllato	Parzialmente controllato	Non controllato
Sintomi giornalieri	Nessuno (≤ 2 volte/settimana)	> 2 volte/settimana	3 o più aspetti presenti nell'asma non controllato
Limitazione delle attività	Nessuno	Qualche	
Sintomi notturni/risvegli	Nessuno	Qualche	
Necessità di farmaco al bisogno	< 2 volte/settimana	> 2 volte/settimana	
Funzione polmonare (PEF o FEV1)	Normale	$< 80\%$ del predetto o del personal best (se noto)	
Esacerbazioni	Nessuna	1 o più/anno*	

Tabella III. Livelli di controllo dell'asma bronchiale. Modificato da [2]

un lato a valutarne la gravità e dall'altro a garantirne un trattamento farmacologico adeguato che consenta di raggiungere il controllo della sintomatologia clinica minimizzando gli effetti collaterali della terapia.

Definizione

Come premesso non esiste una definizione unanimemente accettata di riacutizzazione di asma bronchiale né tantomeno un criterio univoco di valutazione di gravità. Le LG GINA definiscono "le riacutizzazioni acute" (Attacco d'asma o asma acuto) come «episodi di progressivo aumento della dispnea, tosse, respiro sibilante o senso di oppressione toracica, o una combinazione di questi sintomi, accompagnati da un peggioramento del flusso espiratorio che può essere quantificato con la valutazione della funzione respiratoria». Le stesse LG GINA definiscono anche le riacutizzazioni come una acuta e severa perdita di controllo della malattia che richiede un trattamento urgente. Esse fanno riferimento a tre diversi livelli di gravità delle riacutizzazioni sulla base della riduzione percentuale del Volume Espiratorio Forzato al Primo Secondo (VEMS)/Picco di Flusso Espiratorio (PEF) post-broncodilatatore. Sono distinte riacutizzazioni lievi (VEMS/PEF $\geq 80\%$ del teorico o *personal best*) moderate (VEMS/

Linee guida	Livello di gravità			
	Lieve	Moderato	Grave	Pericoloso per la vita
GINA [2]	VEMS/PEF $\geq 80\%$ del teorico o <i>personal best</i>	VEMS/PEF = 60-80 % del teorico o <i>personal best</i>	VEMS/PEF $\leq 60\%$ del teorico o <i>personal best</i>	VEMS/PEF $< 25\%$ del teorico o <i>personal best</i>
EPR-3 [3]	VEMS/PEF $\geq 70\%$ del teorico o <i>personal best</i>	VEMS/PEF = 40-69 % del teorico o <i>personal best</i>	VEMS/PEF $\leq 40\%$ del teorico o <i>personal best</i>	PEF (dopo terapia) $< 40\%$ del teorico o <i>personal best</i>
BTS/SIGN3[4]		PEF = 50-75% del teorico o <i>personal best</i>	PEF = 33-50% del teorico o <i>personal best</i>	PEF $< 33\%$ del teorico o <i>personal best</i>

Tabella IV. Classificazione delle riacutizzazioni nelle LG GINA [2], EPR-3 [3] e BTS/SIGN [4]

BTS/SIGN = British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network; EPR-3 = National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3; GINA = Global Initiative for Asthma; PEF = Picco di Flusso Espiratorio; VEMS = Volume Espiratorio Forzato al primo secondo

PEF = 60-80% del teorico o *personal best*) e gravi (VEMS/PEF \leq 60% del teorico o *personal best*), ma non definiscono esattamente i criteri con cui distinguere i diversi livelli di gravità (Tabella IV) [2].

Le LG della *NHLBI/National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3* (EPR-3) [3] definiscono le riacutizzazioni asmatiche come «episodi acuti o subacuti caratterizzati da un progressivo peggioramento della dispnea, tosse, senso di oppressione toracica e respiro sibilante presenti da soli o variamenti associati». Le riacutizzazioni sono caratterizzate da una limitazione al flusso espiratorio che può essere documentato e quantificato con una semplice misurazione della funzione respiratoria (spirometria o picco di flusso espiratorio). Sulla base della riduzione percentuale del VEMS/PEF si distinguono forme lievi (VEMS/PEF \geq 70% del teorico o *personal best*), moderate (VEMS/PEF = 40-69% del teorico o *personal best*) e gravi (VEMS/PEF \leq 40% del teorico o *personal best*) (Tabella IV) [3]. Le LG del *British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (BTS/SIGN) [4] identificano tre diversi livelli di gravità di riacutizzazione di asma bronchiale sulla base dell'incremento della sintomatologia clinica e della riduzione percentuale del PEF. Le riacutizzazioni sono moderate se all'incremento della sintomatologia clinica si associa un valore di PEF compreso tra il 50-75% del predetto o del *personal best*, sono gravi se il PEF è compreso tra il 33-50% del predetto o del *personal best* o è presente una FR >25 atti/min, FC > 110 batt/min o una incapacità di parlare, mentre una riacutizzazione è definita pericolosa per la vita se il PEF è inferiore al 33% del predetto o del *personal best* o sono presenti cianosi, ipotensione, silenzio respiratorio o alterazione dello stato di coscienza (Tabella IV) [4].

La task force ATS/ERS [5] ha definito le riacutizzazioni come «eventi caratterizzati da un cambiamento dal precedente stato del paziente». La task force ha definito una riacutizzazione grave quando l'evento richiede un intervento urgente, da parte del medico e/o del paziente, per evitare serie complicazioni. Essa dovrebbe includere almeno uno dei seguenti: l'uso di corticosteroidi sistemici o un incremento della dose abituale per almeno 3 giorni o una visita urgente al Pronto Soccorso (PS)/Dipartimento di Emergenza (DEA) o un ricovero che richiede l'uso di corticosteroidi per via sistemica. Una riacutizzazione è definita moderata se richiede un cambiamento temporaneo del trattamento per evitare che la riacutizzazione diventi grave. Una esacerbazione moderata include una o più dei seguenti caratteri: peggioramento dei sintomi, deterioramento della funzione respiratoria e un aumento di uso dei beta-2 short-acting (SABA). Questi caratteri dovrebbero essere presenti da almeno due giorni ma non essere abbastanza gravi da richiedere l'uso di corticosteroidi sistemici e/o un'ospedalizzazione o una visita al DEA per asma [5]. Nel documento ATS/ERS è esclusa la definizione di "riacutizzazione lieve" poiché si ritiene difficile distinguere tra la transitoria perdita di controllo dell'asma e la variazione giornaliera della sintomatologia del paziente. La definizione della ATS/ERS include 3 elementi, tutti correlati al trattamento, piuttosto che ai sintomi: l'uso di corticosteroidi per via sistemica; visite al DEA e/o ospedalizzazioni; uso di SABA come farmaci *reliever* [5]. Quest'ultima definizione è utile per classificare le riacutizzazioni nei *clinical trial* piuttosto che nella pratica clinica poiché è una valutazione possibile a posteriori. Nella pratica clinica le riacutizzazioni di asma sono definite come episodi che sono fastidiosi per i pazienti e che conducono alla necessità di modificare il trattamento terapeutico. Questi episodi sono ampiamente variabili nella rapidità di inizio, da minuti a ore fino a 2 settimane [6]. Se la compromissione della funzione respiratoria si realizza lentamente nell'arco di molte ore (> 6 ore) si definisce *slow progression* oppure, se presenta un esordio iperacuto nell'arco di poche ore (< 6 ore) si definisce *sudden progression* [7].

Epidemiologia

Le riacutizzazioni di asma bronchiale sono responsabili di un aumento dei costi, sia diretti che indiretti, della malattia [8], nonché di un accelerato declino della funzione respiratoria [9] e rappresentano la

principale causa di mortalità per asma [10]. La mortalità per riacutizzazione di asma bronchiale rimane elevata ed è spesso correlata a una non corretta valutazione della gravità della riacutizzazione e/o a un ritardato e/o non adeguato trattamento farmacologico sia in ambito extraospedaliero che ospedaliero [10-11]. Nei Paesi occidentali le riacutizzazioni di asma bronchiale sono la causa dell'1-12% degli accessi al PS/DEA [12]. Nel 10-20% dei casi è necessario il ricovero ospedaliero [13] e di questi il 4% avviene in una Unità di Terapia Intensiva (UTI) [14]. Tra i soggetti asmatici le riacutizzazioni con necessità di accesso al PS/DEA sono risultate più elevate nei bambini rispetto agli adulti, nelle donne rispetto agli uomini e negli individui di razza nera rispetto a quelli di razza bianca [15].

I fattori di rischio

La frequenza e la gravità delle riacutizzazioni di asma bronchiale dipende sia dall'esposizione a fattori scatenanti [16], che dallo scarso controllo della malattia [10] (Tabella III). Il controllo dell'asma bronchiale a sua volta dipende sia dalla gravità della malattia che dall'aderenza al trattamento farmacologico [2,17]. I fattori scatenati una crisi di asma bronchiale, definiti *triggers*, elencati nel Box "Fattori di rischio per riacutizzazione di asma bronchiale", includono allergeni, ma anche fattori non allergici come le infezioni virali, gli inquinanti indoor e outdoor e i farmaci [16].

La riacutizzazione di asma bronchiale nella sua forma grave, non prontamente riconosciuta e trattata, può determinare l'exitus del paziente [10]. I fattori di rischio per riacutizzazione grave sono indicati nella Tabella V. [18].

Tra questi particolare rilevanza assumono la diagnosi di asma grave (Tabella VI) [19-20], in cui la frequenza di riacutizzazioni è compresa tra 1,5 [21] e 4 per anno [22], l'anamnesi positiva per riacutizzazioni di gravità tale da richiedere ripetuti accessi al PS/DEA, il ricovero ospedaliero in degenza ordinaria o in UTI per la comparsa di insufficienza respiratoria con necessità di intubazione oro tracheale (IOT) [20-24].

Fattori di rischio per riacutizzazione di asma bronchiale

- Allergeni inalatori indoor e outdoor
- Infezioni respiratorie
- Inquinamento atmosferico
- Esercizio fisico
- Cambiamenti climatici
- Allergeni alimentari
- Farmaci (ASA/FANS/ β -bloccanti)
- Stress emozionali
- Reflusso gastroesofageo
- Fase premenstruale del ciclo
- Gravidanza

Gravità e controllo dell'asma	<ul style="list-style-type: none"> • Asma grave • Ripetuti ricoveri per asma • Precedenti ricoveri in terapia intensiva • Ripetuti accessi al DEA per riacutizzazioni asmatiche
Terapia farmacologica	<ul style="list-style-type: none"> • Scarsa aderenza al trattamento farmacologico • Eccessivo uso di farmaci β2-agonista <i>short acting</i> • Dosaggio inadeguato di corticosteroidi inalatori • Ripetuta necessità di cicli di steroidi orali • Trattamento con β2-agonista <i>long acting</i> in ionoterapia • Aumentato uso di teofillinici
Fattori psico-sociali	<ul style="list-style-type: none"> • Età anziana • Scarsa percezione della dispnea • Disturbi psichiatrici • Fumo • Mancata comprensione dell'asma del suo trattamento • Abuso di alcol e droghe
Fattori medico assistenziali	<ul style="list-style-type: none"> • Ritardo nell'inizio di un trattamento farmacologico adeguato • Incapacità di valutare la gravità di una riacutizzazione • Incapacità di fornire un piano di azione per ridurre l'esposizione a fattori di rischio

Tabella V. Fattori di rischio per gravi riacutizzazioni

Criteri maggiori	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento continuo o quasi continuo (> 50% dell'anno) con CSO • Trattamento con alte dosi di CSI: beclometasone dipropionato >1260 µg, budesonide > 1200 µg, flunisolide > 2000 µg, fluticasone propionato > 880 µg
Criteri minori	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento giornaliero con CSI + β-2 agonisti long-acting (LABA) o Anti-leucotrieni o Teofilline-LR • Trattamento giornaliero con β-2 agonisti short-acting per il controllo dei sintomi • Ostruzione persistente delle vie aeree (FEV1 < 80% del predetto; Variabilità PEF > 20%) • Una o più visite urgenti per anno • Tre o più cicli di CSO per anno • Rapido peggioramento clinico quando la dose di CSO viene ridotta di almeno il 25% • Anamnesi positiva per episodi di asma quasi fatale

Tabella VI. Criteri per la diagnosi di Asma Grave (la diagnosi di asma grave può essere posta in presenza di entrambi i criteri maggiori od almeno un criterio maggiore e due criteri minori).

Modificato da [19]

La valutazione di gravità

I cardini della corretta gestione del paziente con riacutizzazione di asma sono rappresentati dalla classificazione di gravità e dalla valutazione della risposta al trattamento farmacologico [2-4,10-11,18,25]. La classificazione di gravità prevede un'anamnesi accurata, un attento esame obiettivo, una quantificazione del grado di ostruzione bronchiale e dello stato di ossigenazione allo scopo di identificare precocemente quei pazienti con una riacutizzazione grave [2-4,10-11,18,24-25]. L'indagine anamnestica deve essere focalizzata sul trattamento farmacologico di fondo e sull'aderenza allo stesso, sulla esposizione a fattori scatenanti, sull'epoca di insorgenza dei sintomi e sulla gravità degli stessi anche in rapporto a precedenti riacutizzazioni, sulla frequenza d'uso di farmaci sintomatici al bisogno [2-4,10-11,18, 25]. La riacutizzazione di asma bronchiale è associata ad un'ostruzione variabile al flusso nelle vie aeree che può essere documentato e quantificato con una semplice misurazione del PEF e/o del VEMS [2-4]. La misurazione del grado di ostruzione bronchiale espresso come riduzione percentuale del PEF e/o VEMS rispetto al teorico (o al *personal best* del paziente) costituisce un parametro oggettivo sia per stabilire la gravità della riacutizzazione che per valutare la sua risposta al trattamento farmacologico [26] sebbene le diverse LG internazionali [2-4] utilizzano differenti valori di PEF/VEMS per stabilire la gravità della riacutizzazione come indicato in Tabella IV [2-4]. Secondo le LG BTS/SIGN [4] valori di PEF < 33% del teorico (o del *personal best*) al momento dell'accesso al PS/DEA o la presenza di segni clinici di grave compressione sistemica quali ipotensione, cianosi, alterazioni dello stato di coscienza oppure valori di PEF/VEMS < 40% del teorico (o del *personal best*) dopo adeguato trattamento farmacologico secondo quanto stabilito dalle LG NHLBI/National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 [3] oppure valori di PEF/VEMS < 25% del teorico (o del *personal best*) secondo le LG GINA [2] definiscono un sottogruppo di pazienti con riacutizzazioni asmatiche la cui gravità è tale da essere pericolose per la vita (*life-threatening*) e per le quali è necessario il ricovero del paziente in UTI. La misurazione del PEF/VEMS, con la spirometria, o del solo PEF, con misuratore di picco di flusso nonostante sia raccomandata dalle principali LG internazionali [2-4], e sia di facile esecuzione, è spesso sottoutilizzata [27]. La misurazione del PEF/VEMS tuttavia non deve ritardare l'inizio del trattamento farmacologico [11]. Il monitoraggio della SaHbO₂ è indicata in tutti i pazienti con riacutizzazione di asma bronchiale mentre l'emogasanalisi arteriosa (EGA) deve essere limitata ai pazienti in cui la SaHbO₂ < 90%. Non esiste alcuna indicazione all'esecuzione di un Rx-torace durante una riacutizzazione di asma bronchiale a meno che l'esame obiettivo non suggerisca la concomitante presenza di una complicanza (focolaio broncopneumonico, pneumotorace) oppure nel caso in cui il trattamento farmacologico non è seguito da un miglioramento clinico [2-4].

Trattamento farmacologico

Il trattamento farmacologico di una riacutizzazione di asma bronchiale è subordinato alla gravità della stessa. Gli obiettivi della terapia sono quelli di mantenere un'adeguata ossigenazione arteriosa ($\text{SaHbO}_2 > 92\%$), di rimuovere l'ostruzione bronchiale e di ridurre l'infiammazione bronchiale allo scopo di controllare i sintomi e di prevenire le ricadute [2-4,10-11,18,25]. Tutti i pazienti con riacutizzazione di asma bronchiale che accedono al PS/DEA devono essere inizialmente trattati con O_2 -terapia, con farmaci β_2 -agonisti *short-acting* (SABA) per via inalatoria e con corticosteroidi (CS) per via sistemica. La dose e la frequenza di somministrazione di questi farmaci e l'eventuale aggiunta di altri agenti farmacologici è subordinata alla gravità della riacutizzazione e alla risposta stessa al trattamento (Figura 1) [2-4,11,18,25].

La somministrazione di O_2 con maschera Venturi o con cannule nasali, deve essere effettuata in tutti i pazienti con attacco acuto di asma allo scopo di garantire una $\text{SaHbO}_2 \geq 92\%$ [28]. I farmaci broncodilatatori β_2 -agonisti *short-acting* per via inalatoria (salbutamolo, terbutalina, fenoterolo) sono i farmaci di prima scelta nel trattamento della riacutizzazione di asma bronchiale [2-4]. Il salbutamolo è, tra β_2 agonisti *short-acting*, il più utilizzato nel DEA [25]. La dose di salbutamolo dipende dalla modalità di

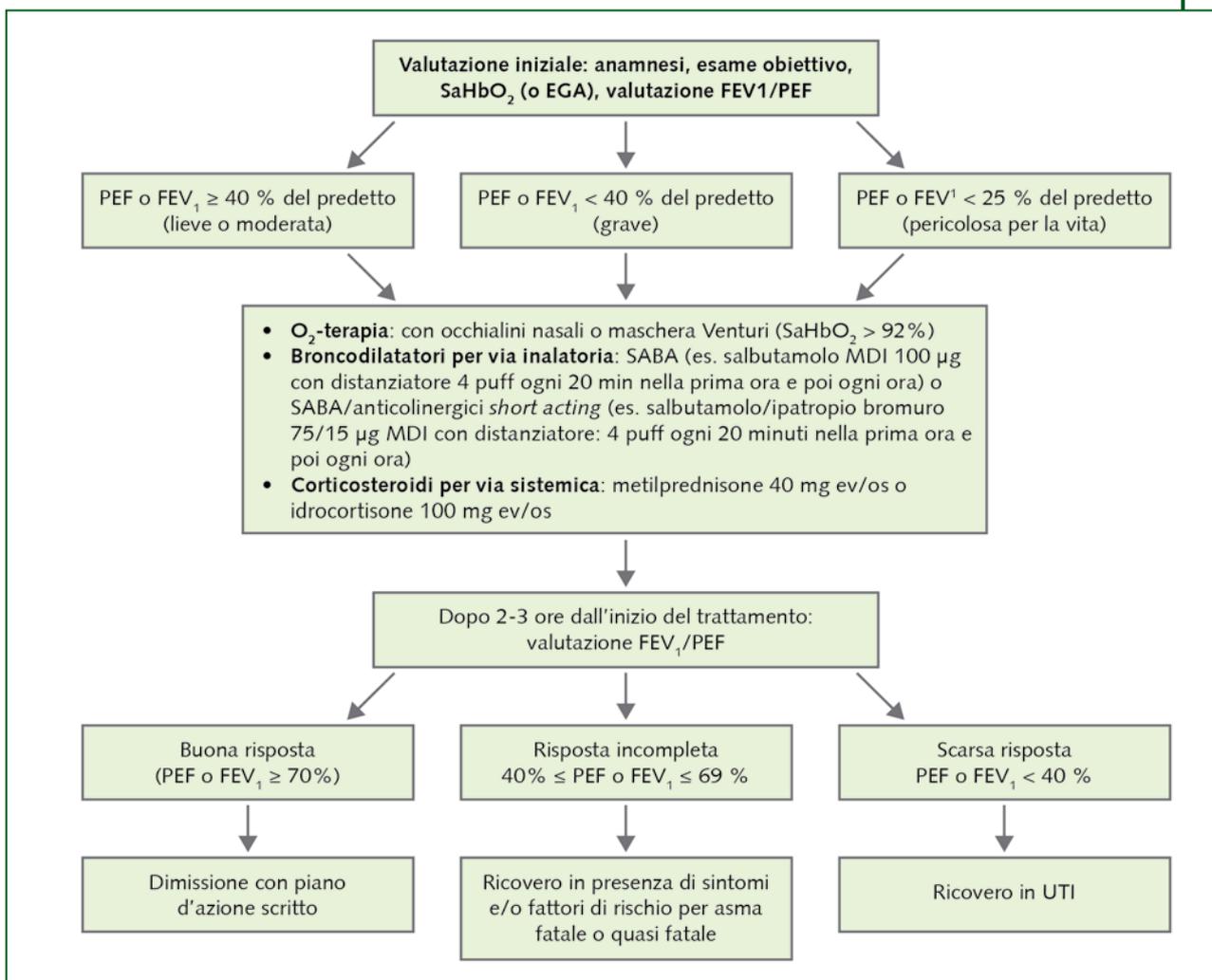


Figura 1. Trattamento dell'asma bronchiale acuto

somministrazione: MDI con distanziatore: 4-8 puffs (100 µg/puff) ogni 20 min durante la prima ora di trattamento e successivamente 4-8 puff ogni 1-4 ore a seconda della necessità; 2,5-5 mg nebulizzati ogni 20 minuti per 3 volte durante la prima ora poi 2,5 - 10 mg ogni 1-4 ore a seconda della necessità o 10-15 mg/ora in nebulizzazione continua [3]. La somministrazione dei β₂ agonisti *short-acting* MDI con l'ausilio di un distanziatore è altrettanto efficace che la somministrazione con nebulizzatore [29]. Tuttavia una Cochrane review ha evidenziato che la nebulizzazione continua determina, rispetto alla nebulizzazione intermittente, una riduzione del numero di ospedalizzazioni specie tra i pazienti più gravi [30]. La somministrazione per via orale e/o parenterale di SABA non è raccomandata poiché, a parità di efficacia, queste vie di somministrazioni, rispetto alla via inalatoria, sono gravate da maggiori effetti collaterali [2-4]. Gli anticolinergici a breve durata d'azione (SAMA) impiegati nel trattamento dell'asma includono ipatropio bromuro e ossitropio bromuro. Questi ultimi, somministrati per via inalatoria, hanno un inizio di azione lento per cui non sono indicati, nel PS/DEA, come farmaci in monosomministrazione nel trattamento dell'asma acuto. È stato, tuttavia, dimostrato che l'aggiunta di ipatropio bromuro per via inalatoria al salbutamolo per via inalatoria è, nei casi di asma acuto grave, più efficace rispetto alla somministrazione del solo salbutamolo per via inalatoria e si traduce in una riduzione del 25% della necessità di ospedalizzazione [31-32]. Nei pazienti con riacutizzazione di asma una dose di CS per via sistemica dovrebbe essere somministrata entro un'ora dall'accesso in PS/DEA. Questi farmaci non hanno azione broncodilatatrice ma sono estremamente efficaci nel ridurre l'infiammazione presente nelle vie aeree dei soggetti asmatici. Malgrado alcune controversie sulla loro efficacia, sulla dose e la via di somministrazione, i dati evidenziati in due review sistematiche, hanno consentito di concludere che i corticosteroidi per via sistemica richiedono un intervallo di tempo superiore alle 6 ore per migliorare la funzione polmonare e che, a meno di controindicazioni, quali le alterazioni dello stato di coscienza e o malattie gastrointestinali che ne alterano l'assorbimento [33], la somministrazione orale ha uguale efficacia che la somministrazione per via endovenosa. Nella maggior parte dei pazienti, per migliorare la funzione polmonare sono necessarie dosi medio-alte di CS (800 mg di idrocortisone o 160 mg di metilprednisolone suddivise in 4 somministrazioni) [10,33-35]. La somministrazione di corticosteroidi inalatori (CSI) ad alte dosi associata alla somministrazioni di corticosteroidi per via sistemica sembra essere in grado di determinare, soprattutto negli attacchi asmatici più gravi e prolungati, un più rapido miglioramento clinico rispetto alla sola somministrazione di corticosteroidi per via sistemica, ma i dati disponibili in letteratura non sono esaustivi [36]. I derivati xantini (teofillina e aminofillina) non sono raccomandati nel trattamento dell'attacco acuto di asma poiché il loro uso, in aggiunta ai SABA per via inalatoria, non determina un'ulteriore broncodilatazione. Inoltre l'uso dei derivati xantini, specie nei pazienti ipossiemici, è gravato da numerosi effetti collaterali a carico dell'apparato cardiovascolare e del SNC poiché il range terapeutico dei derivati xantini è prossimo alla concentrazione tossica [37-38]. Non esistono dati esaustivi sull'utilizzo degli antileucotrieni nel trattamento dell'asma acuto sebbene alcune reviews degli studi disponibili in letteratura suggeriscono che l'aggiunta di questi ultimi ai SABA determina un miglioramento della bronco dilatazione e riduca la percentuale delle ospedalizzazioni [39-42]. I dati disponibili in letteratura non supportano l'uso routinario di magnesio solfato nelle riacutizzazioni di asma bronchiale ma una revisione Cochrane ne ha documentato l'efficacia (2 g ev) nel migliorare la funzione polmonare nei pazienti che non rispondono al trattamento iniziale con broncodilatatori per via inalatoria e corticosteroidi per via sistemica e nei pazienti con grave ostruzione bronchiale (FEV₁ o PEF < 25-30% del predetto) [43]. La somministrazione di una miscela elio-ossigeno (79:21) riduce il lavoro respiratorio e migliora l'assorbimento dei farmaci per via aerosolica per cui potrebbe essere indicata nel trattamento dei pazienti con riacutizzazione grave che non hanno risposto al trattamento iniziale [44]. La ventilazione non invasiva a pressione positiva (*Non Invasive Positive-Pressure Ventilation*, NIPPV) può costituire un ulteriore presidio terapeutico nel paziente con attacco asmatico grave che non risponde alla terapia iniziale ma il suo uso è controverso. Una recente revisione Cochrane ha suggerito che la NIPPV è utile in caso di asma

grave complicato da insufficienza respiratoria, in un paziente vigile e collaborante, con pH arterioso compreso tra 7,25-7,35 e PaCO₂ di 45-55 mmHg [45]. Tra le diverse modalità di ventilazione la BiPAP (*Bilevel Positive Airway Pressure*) è la più efficace per l'attacco asmatico e dovrebbe essere considerata nelle esacerbazioni gravi [46]. Sebbene la NIPPV possa rappresentare, in mani esperte, un'opzione terapeutica i pazienti in con ipercapnia e/o con PEF/VEMS < 25% del teorico (o *personal best*) all'esordio e/o dopo adeguato trattamento devono essere ricoverati in terapia intensiva e correttamente valutati per l'intubazione oro-tracheale [2-4].

Monitoraggio clinico-strumentale e destinazione del paziente

La valutazione del paziente con riacutizzazione di asma bronchiale nel DEA deve essere effettuata ogni ora dall'inizio del trattamento farmacologico. La decisione definitiva sulla destinazione del paziente dovrebbe essere effettuata entro 4 ore all'accesso al DEA [2-4]. Nello stabilire la necessità di ricovero ospedaliero di un paziente con riacutizzazione di asma bronchiale bisogna considerare i fattori di rischio per riacutizzazione grave (Tabella V), la sintomatologia clinica (vedi Box "Segni e sintomi di riacutizzazione grave"), i parametri della funzione respiratoria e lo stato di ossigenazione.

La valutazione della funzione respiratoria dopo il trattamento iniziale rappresenta il migliore fattore predittivo del rischio di ricadute alla dimissione dal DEA. I pazienti che presentano una compromissione della funzione respiratoria a distanza di 2-3 ore di un trattamento farmacologico aggressivo devono essere ricoverati [2-4,10-11,18,25,47]. Indipendentemente dalle LG cui si vuole fare riferimento i pazienti che presentano un PEF/VEMS < 25-30% del predetto (o *personal best*) prima del trattamento e/o un valore di PEF/FEV₁ post-trattamento < 40% del predetto (o *personal best*) devono essere ricoverati in terapia intensiva [2-4,48]. Con particolare riferimento alle LG NHLBI/National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 (EPR-3) [3] i pazienti il cui PEF/VEMS >70% del predetto (o *personal best*) possono essere dimessi in sicurezza a domicilio con un piano di azione scritto. Nei pazienti in cui il PEF/VEMS è compreso tra il 40-69% del predetto (o *personal best*) dopo il trattamento farmacologico in acuto si deve tenere conto delle caratteristiche del paziente con particolare riferimento alla gravità dell'asma, alla capacità del paziente di aderire al trattamento terapeutico e alla presenza di *triggers* a domicilio. In presenza di fattori di rischio per asma grave è preferibile un breve ricovero [9]. I pazienti con PEF/VEMS > 70% del predetto possono essere dimessi [3] fornendo loro un adeguato trattamento domiciliare con corticosteroidi orali [49].

Segni e sintomi di riacutizzazione grave

- Uso dei muscoli accessori della respirazione
- Frequenza cardiaca > 120 battiti/min
- Frequenza respiratoria > 25 atti/min
- Difficoltà a parlare
- Alterazione del sensorio
- Silenzio respiratorio all'auscultazione del torace
- Diaforesi
- PEF < 30% del predetto e/o FEV₁ < 25% del predetto dopo 2 ore dal trattamento
- SaHbO₂ < 90%
- Cianosi

Conclusioni

L'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree. Tutti i pazienti con asma bronchiale sono a rischio di sviluppare delle riacutizzazioni di malattia caratterizzate da un peggioramento

dei sintomi, da una ostruzione bronchiale e da un incrementato uso di farmaci broncodilatatori al bisogno. Gli obiettivi del trattamento sono correggere lo stato di ossigenazione, rimuovere l'ostruzione bronchiale e ridurre il rischio di ricadute. L'approccio sistematico al paziente con riacutizzazione di malattia è fondamentale per la corretta valutazione della gravità e per garantire un trattamento farmacologico adeguato che consenta di raggiungere il controllo della sintomatologia clinica minimizzando gli effetti collaterali della terapia.

Implicazioni per future ricerche

Implementazione di linee guida universali per la definizione e il trattamento della riacutizzazione di asma bronchiale

Quesito clinico	Fornire delle indicazioni per un approccio sistematico al paziente con riacutizzazione di asma bronchiale.
Tipo di review	Narrativa
Conclusioni	Nonostante il trattamento farmacologico tutti i pazienti con asma bronchiale sono a rischio di sviluppare una riacutizzazione di malattia. L'approccio sistematico al paziente con riacutizzazione di malattia è fondamentale per la corretta valutazione della gravità e per garantire un trattamento farmacologico che consenta di raggiungere il controllo della sintomatologia clinica.
Aree grigie	Mancanza di una definizione unanimemente accettata di riacutizzazione di asma bronchiale

Bibliografia

1. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226-35; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra054308>
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2012. Available at: <http://www.ginasthma.org>
3. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, 2007. Available at <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/>
4. BTS, British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008; 63(Suppl iv): 1-121; <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.097741>
5. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 59-99; <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200801-060ST>
6. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 594-9; <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9811100>
7. Kolbe J, Fergusson W, Garret J. Rapid onset asthma: a severe but uncommon manifestation. *Thorax* 1998; 53: 241-7; <http://dx.doi.org/10.1136/thx.53.4.241>
8. Weiss KB, Sullivan SD, Lyttle CS. Trend in the cost illness for asthma in the United States 1985-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 493-9; <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.109426>

9. Bai TR, Von KJM, Postma DS, et al. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Resp J* 2007; 30: 452-6; <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00165106>
10. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004; 125: 1081-102; <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.3.1081>
11. Urso DL. Treatment for acute asthma in the Emergency Department: practical aspects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 209-14
12. Rowe BH, Voaklander DC, Wang D, et al. Asthma presentations by adults to emergency departments in Alberta, Canada: a large population-based study. *Chest* 2009; 135: 57-65; <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-3041>
13. Weber EJ, Silverman RA, Callahan ML, et al. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *Am J Med* 2002; 113: 371-8; [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01242-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01242-1)
14. Braman SS, Kaemmerlen JT. Intensive care of status asthmaticus: a 10-years experience. *JAMA* 1990; 264: 366-8; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.264.3.366>
15. Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National surveillance for asthma – United States, 1984-2004. *MMWR Surveill Summ* 2007; 56: 1-54
16. Göksel O, Celik GE, Erkeköl FO, et al. Triggers in adult asthma: are patients aware of triggers and doing right? *Allerg Immunopathol* 2009; 37: 122-8; [http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0546\(09\)71723-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0546(09)71723-9)
17. Harrison BD. Difficult asthma in adult: recognition and approaches to management. *Intern Med J* 2005; 35: 543-7; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2005.00901.x>
18. Hodder R, Loughheed MD, Rowe BH, et al. Management of acute asthma in adult in the emergency department: non ventilator management. *CMAJ* 2010; 182: 265-72; <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.080072>
19. Proceeding of the ATS Workshop on Refractory Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2341-51; <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.ats9-00>
20. Urso DL, Vincenzo D, Pignataro F, et al. Diagnosis and treatment of refractory asthma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12: 315-320
21. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 302-8; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x>
22. Haldar P, Pavord ID, Show DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Resp Crit Car Med* 2008; 178: 218-24; <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200711-1754OC>
23. Restrepo RD, Peters J. Near-fatal asthma: recognition and management. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 13-23; <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e3282f1982d>
24. Roy SR, Milgron H. Management of the acute exacerbation of asthma. *J Asthma* 2003; 40: 593-604
25. Lazarus SC. Emergency treatment of asthma. *N Engl Med J* 2010; 363: 755-64; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1003469>
26. Gervais P, Larouche I, Blais L, et al. Asthma management at discharge from the emergency department: a descriptive study. *Can Respir J* 2005; 12: 219-22
27. Silverman Ra, Flaster E, Enright PL, et al. FEV1 performance among patients with acute asthma. *Chest* 2007; 131: 164-71; <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-0530>
28. Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, et al. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003; 124: 1312-7; <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.4.1312>
29. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambre (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD000052

30. Camargo CA Jr, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001115
31. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 740-6; <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.047803>
32. Gelb AF, Karpel J, Wise RA, et al. Bronchodilator efficacy of the fixed combination of ipratropium and albuterol compared to albuterol alone in moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 630-6; <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2008.02.005>
33. Fiel SB, Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. *J Asthma* 2006; 43: 321-31; <http://dx.doi.org/10.1080/02770900600567163>
34. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD002178
35. Rodrigo G, Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: an evidence-based evaluation. *Chest* 1999; 116: 285-95; <http://dx.doi.org/10.1378/chest.116.2.285>
36. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD002308
37. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002742
38. Urso DL, Luchetti L. Efficacia e sicurezza dei farmaci broncodilatatori nel paziente anziano affetto da bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). *G Geront* 2005; 53: 73-5
39. Dalhen SE. Treatment of asthma with antileukotrienes: first line or last resort therapy? *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 40-56; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.12.070>
40. Montuschi P. Role of leukotrienes and leukotriene modifiers in asthma. *Pharmaceutical* 2010; 3: 1792-811
41. Kluitert LME, Watson D. Antileukotrienes as adjunctive therapy in acute asthma. *Drug* 2007; 67: 1665-70; <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200767120-00002>
42. Urso DL, Vincenzo D, Formaro F, et al. Role of antileukotrienes in acute asthma exacerbations. *Review in Health Care* 2012; 3: 75-81
43. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD001490
44. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, et al. Heliox for nonintubated acute asthma patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD002884
45. Ram FS, Wellington S, Rowe BH, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004360
46. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest* 2003; 123: 1018-25; <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.4.1018>
47. FitzGerald JM. The management of acute life-threatening asthma. *Eur Respir Monit* 2003; 23: 396-408
48. Aldington S, Beasley R. Asthma exacerbations: Assessment and management of severe asthma in adults in hospital. *Thorax* 2007; 62: 447-58; <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.045203>
49. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000195