





# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **082** DEL **08 GIU. 2022**

OGGETTO: Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la presa in carico del paziente in età evolutiva affetto da asma.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Con il presente provvedimento, si approva il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il paziente pediatrico affetto da asma, elaborato dal Gruppo di Lavoro istituito con Decreto n. 20 del 1° ottobre 2021 della Direzione Programmazione Sanitaria.

---

IL DIRETTORE GENERALE

DELL'AREA SANITA' E SOCIALE

PREMESSO che il Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2019-2023, approvato con Legge Regionale 28 dicembre 2018 n. 48, in continuità con la precedente programmazione riconosce l'importanza di una gestione integrata del paziente, con l'implementazione dei modelli organizzativi, al fine di garantire una parità d'accesso alle cure sanitarie e fornire una risposta appropriata, personalizzata ed efficace nei luoghi di maggior prossimità del paziente;

CONSIDERATO che, i Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) relativi ad una patologia o problematica clinica, costituiscono gli strumenti più efficaci per la presa in carico del paziente, in quanto stabiliscono il percorso più appropriato ed efficace privilegiando una valutazione d'insieme piuttosto che di singoli episodi di cura;

CONSIDERATO che tra le patologie più diffuse e di forte impatto sociale sulla qualità della vita delle persone vi è l'asma, che presenta una forte incidenza in età pediatrica e la cui variabilità di manifestazioni cliniche, alcune potenzialmente molto gravi, rendono necessario disciplinare con attenzione l'approccio e la presa in carico del paziente che ne risulta affetto;

RITENUTO fondamentale, per una corretta gestione diagnostico-terapeutica del bambino asmatico, prevedere un'interattività ben strutturata tra i diversi livelli di specialistica pediatrica e i professionisti a cui la famiglia del paziente può rivolgersi per la diagnosi e cura del minore, mediante l'elaborazione di un apposito Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) rivolto ai pazienti in età evolutiva affetti da asma;

CONSIDERATO che, con Decreto n. 20 del 1° ottobre 2021 della Direzione Programmazione Sanitaria, è stato istituito un Gruppo di Lavoro composto da professionalità esperte nell'ambito pediatrico di famiglia e ospedaliero, nonché da specialisti pneumologi pediatrici per la redazione di un PDTA per la presa in carico del paziente in età evolutiva affetto da asma, i cui lavori si sono conclusi con la trasmissione del Percorso alla competente Direzione Programmazione Sanitaria;

RITENUTO, pertanto, necessario procedere all'approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la presa in carico del paziente in età evolutiva affetto da asma, che costituisce l'**Allegato A** parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

CONSIDERATO che il Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2019-2023 richiedeva, ai fini dell'approvazione del PDTA, una relazione sulla sostenibilità economica per l'utilizzo delle risorse e la valutazione della Commissione Regionale per gli Investimenti Tecnologici e in Edilizia (CRITE);

RILEVATO che, con Delibera della Giunta Regionale 29 dicembre 2021 n. 30/DDI è stato approvato il Disegno di Legge Regionale "Adeguamento ordinamentale 2022 in materia di sanità e servizi sociali" al cui art. 10 propone di modificare l'Allegato alla Legge Regionale 28 dicembre 2018 n. 48 "Piano Socio-Sanitario Regionale" escludendo dall'iter di approvazione del PDTA, la relazione e la valutazione della CRITE in ragione della natura di tali percorsi;

CONSIDERATO, infatti, che la verifica sulla sostenibilità economica delle risorse impiegate nel percorso viene comunque effettuata con cadenza periodica da parte dell'Azienda Zero, mediante il monitoraggio della spesa e da parte delle competenti strutture regionali mediante l'assegnazione di budget e tetti di spesa;

RITENUTO, quindi, possibile procedere all'approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la presa in carico del paziente in età evolutiva affetto da asma, di cui all'**Allegato A** al presente provvedimento;

RILEVATO che il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in oggetto potrà essere oggetto degli eventuali aggiornamenti che si renderanno opportuni alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento;

#### DECRETA

1. di considerare le premesse quali parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
2. di approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la presa in carico del paziente in età evolutiva affetto da asma, di cui all'**Allegato A**, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto;
3. di incaricare l'Azienda Zero al monitoraggio sul rispetto del PDTA di cui al precedente punto, relazionando in merito la Direzione Programmazione Sanitaria;
4. di incaricare la Direzione Programmazione Sanitaria dell'esecuzione del presente atto;
5. di dare atto che il presente decreto non comporta spesa a carico del bilancio;
6. di disporre la pubblicazione del presente atto nel Bollettino Ufficiale della Regione Veneto.



F.to Dr. Luciano Flor



**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE (PDTA) PER LA PRESA IN  
CARICO DEL PAZIENTE IN ETA' EVOLUTIVA  
AFFETTO DA ASMA**



## Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la presa in carico del paziente in età evolutiva affetto da asma

### COSA È L'ASMA

L'asma è una malattia eterogenea, in genere associata a una infiammazione delle vie aeree. L'asma è caratterizzata da una storia di sintomi respiratori come wheezing, difficoltà respiratoria, costrizione toracica e tosse che variano nel tempo e in intensità e da una limitazione variabile dei flussi espiratori.

I sintomi e la limitazione al flusso espiratorio possono risolversi spontaneamente o in seguito all'assunzione di farmaci e possono a volte possono essere assenti per settimane o mesi.

### DIAGNOSI DI ASMA

L'asma va diagnosticata sulla base di un pattern caratteristico di sintomi respiratori e sulla base di una limitazione variabile al flusso espiratorio (vedi figura 1)

#### PATTERN DEI SINTOMI, ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO

**Le caratteristiche del pattern di sintomi respiratori** aiutano a differenziare l'asma da altre patologie.

Tra i sintomi caratteristici di asma vi sono wheezing, difficoltà respiratoria, tosse e/o costrizione toracica con le seguenti caratteristiche:

- sintomi che peggiorano la sera o al mattino presto
- sintomi che variano nel tempo e in intensità
- sintomi che vengono scatenati da infezioni virali, sforzi fisici, esposizione ad allergeni, risate, esposizione a fumo o forti odori

Tra i sintomi che riducono la probabilità di associazione con asma vi sono:

- tosse isolata senza altri sintomi respiratori
- produzione cronica di espettorato, tosse catarrale cronica
- sensazione di difficoltà respiratoria associata a "dizziness" o parestesie
- dispnea da sforzo con stridore inspiratorio

Nei pazienti con sintomi respiratori tipici di asma, va raccolta **un'accurata anamnesi** (familiarità per atopia, età di inizio e caratteristiche dei sintomi, storia di dermatite atopica o rinite allergica), **va eseguito un esame obiettivo**, che può evidenziare wheezing soprattutto in espirio, ma può comunque essere normale in benessere.

#### TEST DI FUNZIONALITA' RESPIRATORIA E FENO

##### Spirometria e test di broncodilatazione

In tutti i pazienti con sospetto di asma va eseguita una **spirometria**, che, almeno una volta nel percorso diagnostico, dovrebbe evidenziare una riduzione del FEV1 e del rapporto



FEV1/FVC. Per valutare la variabilità della funzionalità respiratoria, va inoltre eseguito un **test di broncodilatazione** che, se positivo, conferma la diagnosi di asma.

Il test di broncodilatazione viene considerato positivo quando dopo la somministrazione di 400 mcg di salbutamolo vi è un aumento del FEV1 >12% rispetto al valore basale.

Anche pazienti con FEV1 > 80% del predetto possono avere un test di broncodilatazione positivo. I valori di funzionalità respiratoria espressi come % predetto possono infatti avere dei limiti e pertanto è importante tenere sempre in considerazione il "personal best" per il singolo paziente.

Nel caso in cui la spirometria fosse normale e il test di broncodilatazione negativo, in presenza di sintomi suggestivi di asma, la spirometria andrebbe ripetuta quando il paziente è sintomatico e dopo aver sospeso il broncodilatatore a breve durata d'azione per >4 ore e il LABA per >24 ore.

La presenza di ostruzione bronchiale non reversibile richiede la ripetizione della spirometria con test di broncodilatazione in un altro momento e, se l'ostruzione irreversibile viene confermata, vanno prese in considerazione altre diagnosi, per esempio una bronchiolite obliterante.

Nella diagnosi di asma, per documentare la variabilità della funzionalità respiratoria, possono essere utili anche:

- il riscontro di una eccessiva variabilità del PEF misurato due volte al giorno per 2 settimane (nel bambino variabilità media giornaliera > 13%)
- un'elevata variazione della funzionalità respiratoria tra le visite (variazione del FEV1 >12% tra le visite).

La diagnosi di asma dovrebbe essere confermata, quando possibile, prima di iniziare la terapia, in quanto in seguito la conferma della diagnosi può diventare più complicata

#### **Test di provocazione bronchiale**

Nei casi in cui i tests di prima linea non siano discriminanti per la conferma o l'esclusione di una diagnosi di asma, il paziente rimanga sintomatico e altre diagnosi siano già state prese in considerazione, può essere utile valutare l'iperreattività delle vie aeree con un test di provocazione bronchiale diretto, come **un test alla metacolina**, o un test di provocazione indiretto, come **un test da sforzo**, da preferire in età pediatrica, soprattutto nei pazienti con sintomi indotti dall'attività fisica. Il test alla metacolina viene considerato positivo per un valore di PC20  $\leq$  8 mg/ml. Una riduzione del FEV1  $\geq$  12% rispetto al basale ci permette invece di considerare positivo il test da sforzo.

I tests di provocazione bronchiale con metacolina vanno eseguiti in ambiente specialistico in pazienti selezionati dallo specialista allergologo o pneumologo pediatrico.

#### **Ossido nitrico esalato (FENO)**

Il dosaggio dell'ossido nitrico esalato non ha un ruolo definitivo nella diagnosi di asma. Valori di FENO > 25 ppb hanno una bassa sensibilità e una moderata specificità nella diagnosi di asma. Il FENO è elevato in pazienti asmatici con infiammazione di tipo 2, ma può essere normale in pazienti con diversi fenotipi di asma, per esempio con asma neutrofilica. I livelli di FENO possono essere elevati anche in pazienti con altre patologie, (come rinite allergica, atopia, etc...) ed essere influenzati da infezioni virali.

I valori di FENO vanno pertanto sempre interpretati nel contesto clinico del paziente insieme agli altri accertamenti e, *se valori elevati di FENO possono essere di aiuto nella diagnosi di asma, valori normali di FENO non escludono necessariamente una diagnosi di asma.*

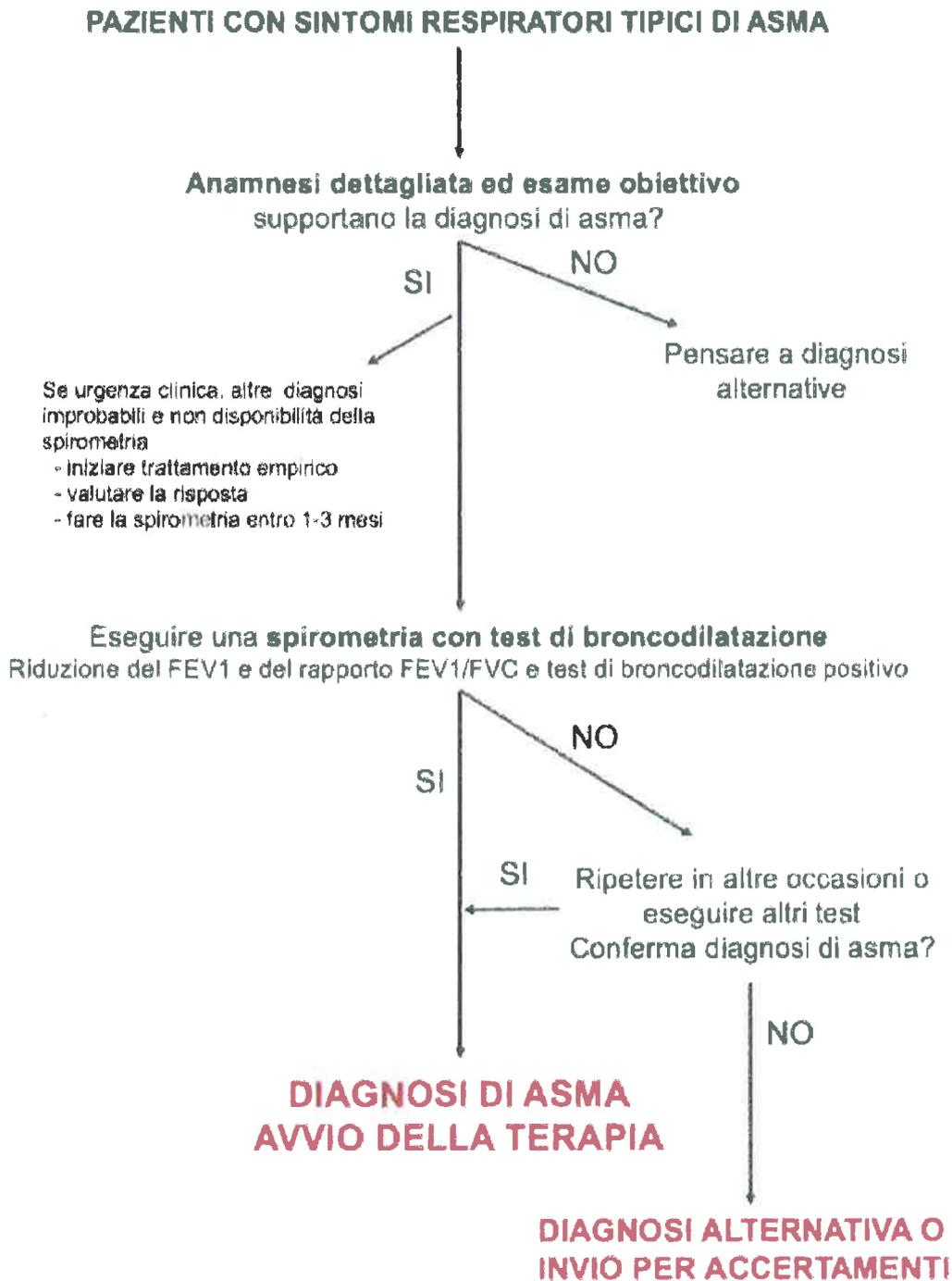


**TEST ALLERGOLOGICI**

La presenza di test allergologici positivi per aeroallergeni aumenta la probabilità che un paziente con sintomi respiratori abbia l'asma, ma tali test non sono specifici per asma e non sono presenti in tutti i fenotipi di asma.



FIGURA 1. ALGORITMO DIAGNOSTICO ASMA PEDIATRICO





## VALUTAZIONE DEL BAMBINO ASMATICO

Oltre che quando è sintomatico, il bambino asmatico andrebbe visto periodicamente (dopo 3-6 mesi dall'inizio della terapia e poi almeno una volta all'anno) per valutare:

- 1) controllo dell'asma
- 2) comorbidità (obesità, rinosinusite cronica, OSAS, reflusso gastro-esofageo, ansia, depressione). Queste condizioni possono peggiorare l'andamento dell'asma e devono pertanto essere identificate e trattate.
- 3) tecnica di esecuzione della terapia inalatoria e compliance con la terapia
- 4) funzionalità respiratoria (spirometria): il monitoraggio periodico della spirometria contribuisce a stimare il rischio di riacutizzazioni e il rischio di progressione verso una limitazione fissa al flusso delle vie aeree.

Per quanto riguarda il **controllo dell'asma**, questo viene verificato sulla base di 2 aspetti: il rischio di riacutizzazioni e il controllo dei sintomi.

### Rischio di riacutizzazioni

Sono fattori associati ad un aumentato rischio di riacutizzazione:

- a. Scarso controllo dell'asma
- b. Storia di  $\geq 1$  riacutizzazione asmatica nell'ultimo anno
- c. Storia di ricovero in terapia intensiva e/o di intubazione per asma
- d. Fattori associati ai farmaci: assenza di terapia di fondo con ICS; elevato uso di salbutamolo, scarsa aderenza alla terapia prescritta; scorretta modalità di inalazione dei farmaci
- e. Comorbidità (obesità, rinosinusite cronica, reflusso gastro-esofageo, allergia alimentare, ansia, depressione)
- f. FEV1 ridotto (in particolare  $\leq 60\%$  del predetto) e/o che aumenta in modo molto marcato dopo salbutamolo (spiccata broncoreversibilità)
- g. Problemi socio-economici maggiori

### Controllo dei sintomi

La valutazione del controllo dei sintomi può essere fatta mediante le seguenti 4 domande:

*Nelle ultime 4 settimane il bambino ha presentato:*

- 1) *Sintomi diurni più di 2 volte alla settimana?*
  - 2) *Almeno un risveglio notturno per asma?*
  - 3) *Necessità di salbutamolo più di 2 volte alla settimana?*
  - 4) *Limitazione all'attività fisica in almeno una occasione?*
- in caso di risposta negative a tutte le 4 domande, l'asma va considerato **ben controllato**
  - in caso di risposta affermativa a 1 o 2 delle domande, l'asma va considerato **parzialmente controllato**
  - in caso di risposta affermativa a 3 o 4 delle domande, l'asma va considerato **non controllato**

In base alla terapia necessaria per mantenere un buon controllo dell'asma, si può stabilire la **gravità della malattia**. In altre parole, l'asma è tanto più grave quanto maggiore è la terapia necessaria per mantenere un buon controllo.



**In caso di asma non controllato**, prima di procedere con l'aumento della terapia di fondo è importante considerare:

- 1) La tecnica di esecuzione della terapia inalatoria
- 2) La compliance alla terapia prescritta
- 3) Possibili comorbidità (es. rinosinusite cronica, reflusso gastro-esofageo)
- 4) Possibili fattori di rischio (es. esposizione a fumo o ad aeroallergeni)
- 5) Possibili diagnosi alternative (in particolare in assenza di un quadro bronco-ostruttivo alla spirometria)

## TERAPIA FARMACOLOGICA A LUNGO TERMINE NEL PAZIENTE PEDIATRICO ASMATICO

### GESTIONE A LUNGO TERMINE DELLA MALATTIA

Gli **obiettivi** principali della terapia di fondo dell'asma sono:

- garantire un buon controllo dei sintomi e un normale livello di attività fisica
- ridurre il rischio di riacutizzazioni, di morti asma-correlate, di limitazione persistente del flusso espiratorio e di effetti collaterali legati ai farmaci

La **strategia** raccomandata per la gestione dell'asma è basata sul controllo e prevede di verificare periodicamente la presenza di sintomi e fattori di rischio e di modificare conseguentemente la terapia al fine di ottimizzare il controllo della malattia.

L'**obiettivo** è individuare la terapia minima in grado di mantenere un buon controllo dell'asma.

Da segnalare che, alla luce delle recenti evidenze scientifiche, negli ultimi anni GINA ha inserito nuove raccomandazioni nella gestione dell'asma lieve. In particolare, non si consiglia più l'uso di short-acting beta agonisti (SABA) in monoterapia, in quanto il loro uso regolare o frequente aumenta il rischio di riacutizzazioni e di scarso controllo dei sintomi.

### TERAPIA FARMACOLOGICA NEL BAMBINO ASMATICO 6-11 ANNI

L'algoritmo di trattamento del bambino asmatico tra 6 e 11 anni è schematizzato di seguito.

SCHEMA TERAPEUTICO A STEP PER BAMBINI TRA 6-11 ANNI

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
FARMACO DI CONTROLLO 1 scelta	Basse dosi di ICS ogni volta che viene assunto SABA.	Basse dosi giornaliere di ICS	Basse dosi di ICS+SABA o dose media ICS o dose molto basse di ICS+formoterolo (3/4,5) come mantenimento e al bisogno	Mantenimento con dose medio-basse di ICS+formoterolo (3/4,5) o con SABA+formoterolo (3/4,5) come mantenimento e al bisogno	Mantenimento con basse dosi di ICS+SABA o con ICS+SABA+formoterolo (3/4,5) come mantenimento e al bisogno
ALTRE OPZIONI DI CONTROLLO	Basse dosi giornaliere di ICS	LTRA oppure basse dosi di ICS ogni volta che viene assunto SABA (inalatori separati)	Basse dosi di ICS+LTRA	Aggiungere LTRA o LTRA ad una delle scelte fatte dallo STEP 3	Aggiunta di OCS a basso dosaggio tenendo presente gli effetti collaterali
	SABA + ICS (o basse dosi di ICS+ formoterolo nella strategia MART)				

**TECNICA**  
 ICS: corticosteroidi per inalazione  
 LTRA: antagonisti dei leucotrieni  
 SABA: broncodilatatori a breve durata d'azione



**Step 1:**

Lo Step 1 è indicato come trattamento iniziale dell'asma nei pazienti che presentano entrambe le condizioni:

- frequenza dei sintomi inferiore alle due volte al mese
- nessun fattore di rischio per riacutizzazioni.

Allo step 1 viene suggerita come prima scelta l'assunzione di:

- **ICS a basso dosaggio** (vedi tabella) **ogni volta che il paziente necessita di assumere un SABA**

Tale evidenza, proviene da due studi che hanno dimostrato una riduzione delle riacutizzazioni quando il SABA viene associato agli ICS rispetto all'utilizzo del SABA in monoterapia.

In alternativa si può optare per l'utilizzo di:

- **ICS di fondo + SABA al bisogno** è un'altra opzione possibile in questo step, tuttavia, la probabilità di una scarsa aderenza terapeutica in bambini con sintomatologia poco frequente deve esser tenuta in considerazione.

**Dosaggio ICS per bambini 6 -11anni**

Tipo di ICS	Basso dosaggio	Medio dosaggio	Alto dosaggio
Beclometasoni propionato (pMDI; particelle standard, HFA)	100-200	>200-400	>400
Beclometasoni propionato (pMDI; particelle extrafine, HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonide (DPI)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (nebulizzata)	250-500	>500-1000	>1000
Fluticasone furoato (DPI)		50	NA
Fluticasone propionato (DPI/MDI, HFA)	50-100	>100-200	>200

**Step 2:**

La strategia terapeutica di prima scelta in questo step è rappresentata da:

- **ICS a basso dosaggio come terapia di mantenimento + SABA al bisogno.**

Le alternative terapeutiche sono rappresentate dall'utilizzo di:

- **ICS a basse dosi ogni qualvolta è richiesto l'utilizzo di SABA**
- **LTRA (antagonista del recettore dei leucotrieni)**, che però è dimostrato essere meno efficace degli ICS

Inoltre, è da ricordare come gli LTRA siano farmaci che possono portare effetti avversi al paziente, quali disturbi neuropsichiatrici, (nota AIFA del 07/2020).

**Step 3:**



Prima di procedere ad una modifica terapeutica di step-up con passaggio allo step 3 è necessario verificare la tecnica inalatoria e l'aderenza terapeutica e valutare la presenza di eventuali fattori di rischio per riacutizzazioni.

Qualora presenti occorre mettere in atto le strategie necessarie per correggere gli errori e controllare i fattori di rischio.

Solo successivamente la terapia di fondo può essere modificata con tre differenti modalità:

- aumentare **ICS a medio dosaggio** (come riportato in tabella) + **SABA al bisogno**.  
oppure
- utilizzare una **bassa dose di ICS + LABA+ SABA al bisogno**.
- **ICS a dose molto bassa+ formoterolo** (esempio budesonide/formoterolo 80/4.5 mcg) come mantenimento una volta al giorno a cui associare al bisogno ulteriori dosi, massimo 8 inalazioni (es. Budesonide/formoterolo 80/4.5 pari a massimo 36 mcg/die di formoterolo).

#### **Step 4:**

Il trattamento indirizzato a bambini con asma ancora non ben controllato con le strategie terapeutiche raccomandate allo Step 3 è rappresentato, dopo aver verificato la presenza di eventuali problemi legati alla tecnica inalatoria o all'aderenza alla terapia e fattori di rischio per riacutizzazioni, da una delle seguenti opzioni:

- **incremento a medio dosaggio di ICS in associazione al LABA**
- **ICS (budesonide)+formoterolo** con dosi di mantenimento che deve essere aumentata a 80/4.5 mcg due volte al giorno + dosi aggiuntive al bisogno

Strategie alternative di seconda scelta sono rappresentate dall'aggiunta a una delle opzioni di prima scelta dello Step 3 di Tiotropio o LTRA.

La teofillina invece non è raccomandata per scarsa efficacia e sicurezza.

#### **Step 5:**

I bambini con sintomi persistenti nonostante un'adeguata tecnica inalatoria ed una buona aderenza terapeutica allo step 4 devono essere inviati ad un centro specializzato nella diagnosi e trattamento dell'asma grave (centro di terzo livello).

Nelle forme gravi, risulta infatti importante andare a tipizzare il quadro della malattia e distinguere un quadro di asma grave da un quadro di asma difficile, verificando non solo l'aderenza alla terapia, ma anche le comorbidità che possono complicare il quadro clinico (obesità, reflusso gastroesofageo, etc) e i fattori di rischio aggravanti (fumo, l'esposizione a irritanti e allergeni, etc).

L'approccio terapeutico al paziente con asma grave è oggi basato sull'ottimizzazione delle terapie tradizionali (step 4 e 5) in associazione all'uso dei farmaci biologici, con l'obiettivo di ridurre le riacutizzazioni e migliorare il controllo dei sintomi e la funzionalità respiratoria.

Al momento attuale sono stati approvati in Italia per la fascia di età compresa tra i 6 e gli 11 anni omalizumab e mepolizumab, mentre il dupilumab è in fase di approvazione per questa categoria di pazienti.

Omalizumab è l'anticorpo monoclonale più noto e consolidato in ambito pediatrico e commercializzato in Italia da ormai 10 anni. La terapia con omalizumab è indicata a partire dai 6 anni d'età per paziente con asma grave non controllato allo step 4-5, con valori di IgE compresi tra 30 e 1500 IU/ml e sensibilizzazione allergica ad allergeni perenni.

La dose appropriata e la frequenza di somministrazione di omalizumab sono determinate dai livelli di IgE basali (UI/ml), rilevati prima di iniziare il trattamento, e dal peso corporeo (kg) del paziente.



Mepolizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro IL-5 indicato nei pazienti con asma grave eosinofilo non controllato agli step 4-5. La somministrazione di mepolizumab avviene per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane alla dose di 40 mg nei bambini dai 6 agli 11 anni d'età e di 100 mg a partire dai 12 anni

Il dupilumab è un anticorpo monoclonale diretto contro la subunità alfa del recettore per l'IL-4, con effetto anti IL-4 e anti IL-13.

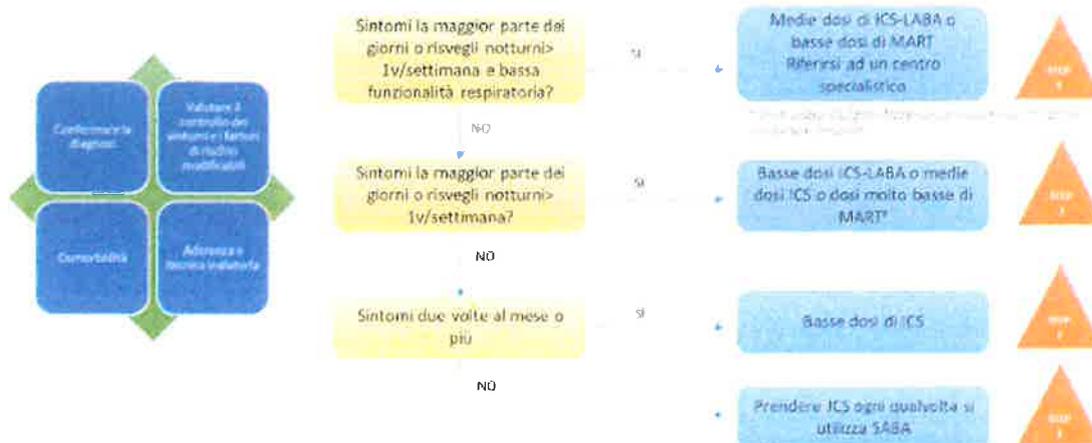
Attualmente dupilumab è approvato da European Medicines Agency (EMA) e Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in soggetti affetti da asma grave e infiammazione di tipo 2 con età maggiore di 12 anni, ed è stato approvato da FDA per i bambini dai 6 anni.

**SCelta DEL TRATTAMENTO INIZIALE:**

Al momento dell'avvio della terapia farmacologica è possibile partire da uno STEP superiore al primo se i sintomi del paziente lo richiedono.

Nella seguente flow-chart è indicato lo step di partenza della terapia in relazione ai sintomi.

**SCHEMA PER VALUTARE IL TRATTAMENTO INIZIALE IN BAMBINI DI 6-11 ANNI CON ASMA**



Fonte: Regione del Veneto, Direzione Programmazione Sanitaria

**TERAPIA FARMACOLOGICA NEL BAMBINO ASMATICO  
DI ETÀ SUPERIORE AI 12 ANNI**

L'algoritmo di trattamento del bambino e adolescente asmatico di età superiore ai 12 anni è schematizzato di seguito e prevede due possibili strategie terapeutiche che si differenziano principalmente per il farmaco utilizzato al bisogno e che sono indicate come percorso 1 e percorso 2. Il percorso 1 è la strategia preferenziale.



**STEP 1 E 2**

- **Percorso 1:**
  - o **Step 1 e 2** è raccomandato l'utilizzo di **basse dosi di ICS + formoterolo** (es. Budesonide/formoterolo 160/4.5) come relievant in caso di sintomi.

Le evidenze scientifiche in merito derivano da due studi in doppio cieco randomizzati e controllati che hanno dimostrato, in soggetti con asma lieve, che la terapia con ICS+formoterolo al bisogno è superiore al solo SABA al bisogno e non inferiore rispetto agli ICS continuativi associati a SABA al bisogno nel ridurre le riacutizzazioni.

- **Percorso 2**
  - o **Step 1:** viene raccomandato l'uso di **ICS ogni qualvolta sia necessaria la somministrazione di SABA**

Questa opzione terapeutica viene suggerita come seconda scelta in quanto ci sono minori evidenze riguardo la sicurezza e l'efficacia di questo approccio rispetto all'uso di ICS+formoterolo al bisogno.



- o **Step 2:** è raccomandato l'utilizzo di **ICS a basse dosi come terapia di mantenimento + SABA al bisogno.**

In letteratura è presente ampia evidenza (studi osservazionali e randomizzati-controllati) relativa al fatto che la terapia continuativa con basse dosi di ICS si associa a riduzione del rischio di riacutizzazioni gravi, di ospedalizzazioni e mortalità e a una riduzione dei sintomi a riposo e da sforzo

Altre opzioni terapeutiche proposte dal documento GINA sono rappresentate da:

- basse dosi di ICS da assumere quando viene utilizzato SABA; tuttavia, questa strategia non è risultata più efficace rispetto all'utilizzo continuativo di ICS
- LTRA. Questa terapia, tuttavia, risulta meno efficace rispetto agli ICS nel ridurre le riacutizzazioni. Inoltre, anche in questa fascia d'età è importante valutare il rapporto rischio/beneficio della terapia alla luce della nota AIFA sopra riportati.

#### Dosaggio ICS per adolescenti/adulti

Tipo di ICS	Basso dosaggio	Medio dosaggio	Alto dosaggio
Beclometasone dipropionato (pMDI; particelle standard, HFA)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionato (pMDI; particelle extrafine, HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (pMDI, particelle extrafini, HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furcato (DPI)		100	200
Fluticasone propionato (DPI/MDI, HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furcato (pMDI, HFA)		200-400	>400

### **STEP 3**

Prima di considerare lo step-up al terzo livello è sempre necessario rivalutare la tecnica inalatoria, verificare l'aderenza alla terapia e la presenza di fattori di rischio o comorbidità.

#### - **Percorso 1:**

La terapia preferenziale per questo stadio è rappresentata da **basse dosi di ICS+ formoterolo come terapia di fondo e come reliever.**

Questa terapia si è dimostrata efficace nel prevenire le riacutizzazioni e mantiene un grado di controllo dell'asma superiore rispetto a ICS+LABA o alte dosi di ICS entrambi associati a SABA al bisogno

Per quanto riguarda ICS+formoterolo la dose massima di formoterolo nelle 24 ore non deve superare le 12 inalazioni (es. budesonide/formoterolo 160/4.5 pari a massimo 54 mcg/die di formoterolo).



- **Percorso 2:**

L'approccio terapeutico in questo step è rappresentato dalla terapia di fondo con **ICS a basse dosi+LABA oppure ICS a medie dosi + SABA al bisogno**

**STEP 4**

Sebbene la maggior parte dei pazienti benefici dell'utilizzo di ICS a basse dosi, tuttavia alcuni pazienti non rispondono adeguatamente a questa terapia nonostante non siano presenti fattori di rischio scatenanti le riacutizzazioni e il paziente dimostri una buona compliance terapeutica e una corretta tecnica inalatoria. Pertanto, in questa categoria di pazienti è necessario aumentare i dosaggi di ICS.

- **Percorso 1:**

La prima scelta raccomandata è **ICS a medio dosaggio/formoterolo come terapia di mantenimento + ICS a basso dosaggio/formoterolo al bisogno.**

In adolescenti e adulti l'uso combinato di ICS + formoterolo come terapia di mantenimento e al bisogno è più efficace nel ridurre le riacutizzazioni rispetto alla medesima dose di ICS+LABA o ICS ad alte dosi associati a SABA al bisogno.

- **Percorso 2:**

La scelta è rappresentata **da ICS a dosaggio medio/alto+LABA come mantenimento a cui associare SABA al bisogno**

Altre opzioni terapeutiche: se controllo non adeguato dei sintomi è possibile aggiungere LAMA (antagonista muscarinico long acting, tiotropio) o LTRA.

**STEP 5**

I pazienti con sintomi persistenti e riacutizzazioni frequenti nonostante una buona tecnica inalatoria e una buona aderenza alla terapia step 4 devono essere inviati a un centro specialistico per la gestione dell'asma grave e per la caratterizzazione fenotipica ed endotipica della malattia.

Le terapie farmacologiche che devono essere prese in considerazione in questo step sono le seguenti:

1. **Considerare alte dosi di ICS+LABA:** l'aumento della dose di ICS generalmente apporta lievi benefici ma vi è un aumentato rischio di effetti collaterali, tra i quali la soppressione surrenalica. L'uso di alti dosaggi di ICS deve essere eseguito per 3-6 mesi quando i medi dosaggi di ICS+LABA o l'associazione di un terzo controller non sono stati efficaci
2. **Aggiunta di LAMA** (tiotropio)
3. **Aggiunta di farmaco biologico**

I farmaci biologici disponibili per questa fascia d'età sono:

- **Anti Ig-E (Omalizumab):** nei pazienti con valori di IgE compresi tra 30 e 1500 IU/ml e sensibilizzazione allergica ad allergeni perenni. Da somministrare a un dosaggio stabilito in base al valore basale di IgE totali e al peso del paziente.
- **Anti IL-5 (Mepolizumab) nei pazienti con asma eosinofilo (>150 eosinofili/mmc alla valutazione e >300 eosinofili/mmc in almeno una occasione nell'ultimo anno).** Da somministrare al dosaggio di 100 mg al mese.

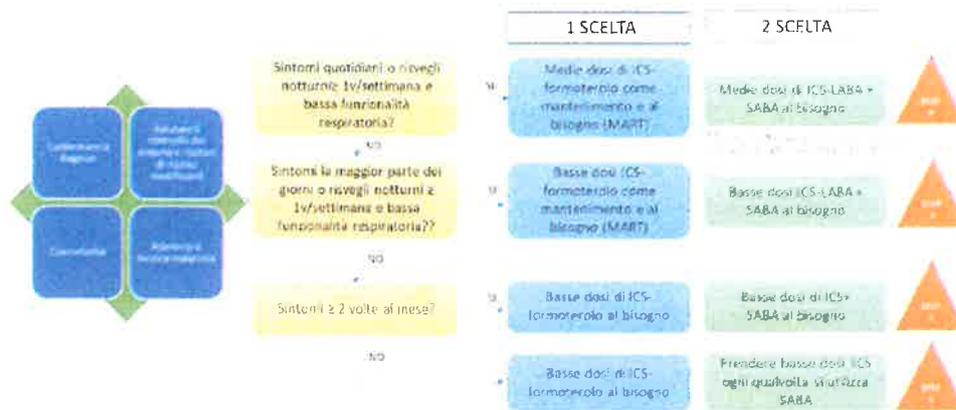


- *Anti-subunità alfa del recettore IL-4 (dupilumab):* attualmente approvato in pazienti di età superiore a 12 anni con asma grave di tipo 2 (eosinofili  $\geq 150/\text{mmc}$  o e/o FENO  $\geq 25$  ppb)

**SCELTA DEL TRATTAMENTO INIZIALE:**

Al momento dell'avvio della terapia farmacologica è possibile partire da uno STEP superiore al primo se i sintomi del paziente lo richiedono.  
Nella seguente tabella è indicato lo step di partenza della terapia in relazione ai sintomi.

SCHEMA PER VALUTARE IL TRATTAMENTO INIZIALE IN ADOLESCENTI >12 ANNI CON ASMA



**ASMA GRAVE**

Le ultime linee guida ERS/ATS definiscono "grave" l'asma di difficile controllo nonostante la terapia massimale ottimizzata e la risoluzione dei fattori contribuenti (quali la tecnica inalatoria e l'aderenza terapeutica), oppure l'asma che peggiora quando si riducono i farmaci ad alte dosi.

In particolare, viene definita grave l'asma che nell'anno precedente ha richiesto trattamento con alte dosi di corticosteroidi inalatori + un altro farmaco (step 4-5) o che, per almeno la metà del tempo nell'anno precedente, ha richiesto terapia con corticosteroidi per via sistemica.

L'asma grave ha una prevalenza <5% nei bambini affetti da asma bronchiale e dello 0.5% se consideriamo la popolazione pediatrica generale e determina tutt'oggi un'importante sfida socioeconomica per la gestione sanitaria. Nonostante la bassa numerosità dei pazienti con asma grave, questo gruppo rappresenta circa il 50% dei costi totali di gestione per asma in età pediatrica.

**Le linee guida suggeriscono che il paziente con asma grave debba essere valutato da un centro di riferimento per un periodo di almeno tre mesi per confermare tale diagnosi.**

Tale valutazione è importante per distinguere i seguenti quadri:



- Asma difficile da trattare: asma non controllato nonostante terapia con medie/alte dosi di ICS con un secondo controller (di solito LABA) o con steroidi per via orale o che necessiti di alte dosi per mantenere un buon controllo di malattia. In una parte dei casi l'asma appare difficile da trattare per la presenza di fattori potenzialmente modificabili, quali una tecnica inalatoria non corretta, una scarsa aderenza terapeutica, la presenza di comorbidità (obesità, reflusso gastroesofageo, etc) o di fattori di rischio aggravanti (fumo, l'esposizione a irritanti e allergeni, etc) o per una diagnosi di asma non corretta.
- Asma grave: questo quadro rappresenta una sub-categoria di asma di difficile gestione. Questo quadro si caratterizza per uno scarso controllo della sintomatologia nonostante terapia massimale e adeguata aderenza terapeutica e buona tecnica inalatoria. Si può parlare di asma grave dopo aver già agito sui fattori modificabili.

Per il trattamento delle forme gravi, negli ultimi anni sono emerse nuove opportunità terapeutiche anche in ambito pediatrico che, in associazione alle terapie tradizionali, hanno l'obiettivo di ridurre le riacutizzazioni, migliorare la funzionalità respiratoria e sostituire lo steroide sistemico con farmaci parimenti efficaci, ma meglio tollerati.

Ciò ridimensiona il ruolo del corticosteroide, che rimane comunque alla base del trattamento asmatico. L'utilizzo di farmaci biologici con precisi meccanismi d'azione cambia totalmente la visione della strategia terapeutica, permettendo un approccio "personalizzato" secondo le specifiche caratteristiche infiammatorie dell'asma del singolo paziente (fenotipo, endotipo e relativi biomarcatori). Infatti, le differenze dei pazienti asmatici riguardanti le manifestazioni cliniche e le risposte allo stesso trattamento sono conseguenza di precisi meccanismi genetici, biologici e fisiopatologici.

Queste variabili contribuiscono a "endotipizzare" il paziente nel contesto di fenotipi simili, identificando i pattern infiammatori suscettibili in modo da predire il successo terapeutico con un determinato trattamento.

L'infiammazione di tipo 2, con presenza di eosinofilia e flogosi allergica, è tipica dell'età pediatrica e rappresenta il target d'azione dei farmaci biologici; la flogosi a predominanza neutrofila, più comune nell'asma del paziente adulto, non si presta invece a questa tipologia di terapia.

I farmaci biologici, personalizzati sulla base delle specifiche caratteristiche infiammatorie dell'asma (endotipi con relativi biomarcatori), hanno quindi rivoluzionato l'approccio terapeutico al paziente con asma grave e, anche nell'ambito pediatrico, si sono confermati una strategia promettente sia per il buon controllo di malattia sia per i minori effetti collaterali. Alla luce di quanto detto, è importante identificare precocemente i pazienti che necessitano di terapie biologiche distinguendoli da quelli che invece necessitano di correzione di fattori concomitanti (es. scarsa aderenza, inadeguata tecnica inalatoria, esposizione allergenica, fumo etc).

Al fine di una migliore valutazione di questi aspetti, nel SSN Veneto è possibile già oggi disporre delle competenze specialistiche presenti presso l'Istituto Pio XII di Misurina. In tale sede, infatti, è possibile eseguire periodi di osservazione clinica e comportamentale del piccolo paziente identificando eventuali problemi di gestione della terapia stessa che possono essere alla base di una problematica manifestazione di asma. Nell'ambito del percorso diagnostico terapeutico del paziente con asma difficile da trattare pare opportuno considerare la risorsa disponibile presso l'Istituto nei casi in cui sia necessario un periodo di osservazione breve ma continuativo per acquisire informazioni sulle caratteristiche cliniche e personali del paziente e per effettuare un monitoraggio clinico e funzionale oltre all'osservazione dell'approccio individuale del paziente alla patologia. Al contempo, presso tale struttura è possibile intervenire con opportuni programmi di formazione individuale per il paziente che, con eventuali rinforzi periodici, possono migliorare il controllo della malattia



senza dover ricorrere a terapie biologiche se non nei casi in cui queste sono veramente appropriate. Il vantaggio di tale approccio, oltre a quello economico in considerazione dei costi elevati della terapia con farmaci biologici, consiste anche in una minor richiesta di prestazioni alle sedi specialistiche dell'SSN a seguito di una miglior adesione alla terapia domiciliare. In questo contesto nel PDTA di gestione dell'asma in regione Veneto, la risorsa rappresentata dall'Istituto Pio XII si può caratterizzare come uno strumento complementare e non alternativo alle strutture pubbliche per la tipizzazione e gestione dei pazienti con asma di difficile controllo, mantenendo un flusso circolare di informazioni tra e con i diversi specialisti.

## ETA' DI TRANSIZIONE

Con il termine "transizione" si intende il passaggio intenzionale e pianificato di adolescenti con condizioni mediche croniche da sistemi centrati sul bambino a quelli orientati sull'adulto. Tale passaggio prevede un processo progressivo di autonomizzazione mediante il quale gli adolescenti con patologia cronica sviluppano le competenze per far sì che i loro bisogni sanitari siano soddisfatti quando transiteranno all'età adulta.

La fase di passaggio si concretizza in una fascia di età, dalla pre- ed adolescenza nell'ambito della quale sono note le difficoltà peculiari non solo per il paziente, ma anche per la sua famiglia e per il personale sanitario dovute alle caratteristiche psico-comportamentali tipiche dell'età.

La patologia cronica asmatica incide profondamente sulla qualità di vita dell'adolescente, a causa delle maggiori difficoltà relazionali e dell'interruzione della continuità esistenziale per visite mediche, riacutizzazioni, ricoveri; può inoltre generare uno stato di malessere e frustrazione nel sentirsi "diverso" dai pari o nel rinunciare ad esperienze sociali.

Per un adolescente ricevere una diagnosi di asma è fonte di sconforto e rigetto verso una malattia che lo costringe a dipendere da medici e farmaci e che lo fa sentire "diverso" dai coetanei. Per chi invece soffre di asma fin dall'infanzia, la difficoltà maggiore è quella di dover passare dalle cure di un pediatra che conosce da anni e dalla dipendenza dei genitori che l'hanno sempre assistito, a quelle del medico degli adulti che gli affida responsabilità e scelte. E ciò può compromettere in modo significativo la buona riuscita delle cure stesse.

Negli ultimi anni la maggiore attenzione verso questa fascia d'età e del passaggio al mondo degli adulti ha fatto istituire gruppi interdisciplinari che permettano ai pediatri di accompagnare e presentare i loro pazienti ai colleghi pneumologi dell'adulto garantendo così una continuità assistenziale al paziente per proseguire il suo processo di autogestione della malattia e acquisire una maggiore responsabilità.

Nel trasmettere i dati ai colleghi dell'adulto i pediatri dovranno focalizzarsi sugli aspetti riportati di seguito.

Diagnostica:

- prick test
- spirometrie eseguite

Terapia:

- terapia di mantenimento
- eventuali effetti collaterali
- compliance terapeutica ed eventuali criticità emerse negli anni
- piano d'azione scritto in caso di peggioramento/esacerbazione

Paziente:

- ricoveri per asma
- presenza di comorbidità (es. obesità, ansia/depressione, rinosinutite cronica, reflusso gastroesofageo)
- presenza di fattori di rischio (es. fumo)



## **CHI DEVE GESTIRE IL PAZIENTE ASMATICO?**

### **MEDICO CURANTE**

Il pediatra di famiglia o il medico di medicina generale può gestire il paziente asmatico con necessità di terapia allo step 1 e 2 e buon controllo dei sintomi. Il paziente non ben controllato con una terapia allo step 2 può continuare a essere gestito dal curante, che provvederà a modificare la terapia o a riferire il paziente all'ambulatorio di Pneumologia e Allergologia del centro ospedaliero di riferimento.

Il pediatra di famiglia deve contribuire inoltre all'aspetto educativo del paziente e della famiglia, in particolare deve valutare l'aderenza alla terapia, la correttezza della somministrazione della terapia farmacologica, la presenza di fattori modificabili su cui intervenire (per esempio fumo di sigaretta di tabacco o sigaretta elettronica, esposizione ad allergeni, etc...), lo stile di vita del bambino/ragazzo, incentivandolo al controllo del peso e alla partecipazione alle attività sportive.

### **PEDIATRA OSPEDALIERO CON COMPETENZA PNEUMO-ALLERGologica**

Il pediatra ospedaliero con competenze pneumo-allergologiche che opera negli ospedali presso i quali è attivo un ambulatorio di pneumo-allergologia pediatrica può gestire il paziente asmatico a partire dallo step 1 (se non seguito dal pediatra/medico di famiglia) fino allo step 3 o 4 (secondo le competenze acquisite).

In caso di pazienti con asma non controllato allo step 3 o 4, è auspicabile che il pediatra ospedaliero contatti il referente dell'ospedale di terzo livello per la condivisione del caso e l'eventuale invio del paziente.

Anche il pediatra ospedaliero deve contribuire all'aspetto educativo del paziente come sopra riportato.

### **PEDIATRA CON COMPETENZA PNEUMO-ALLERGologica DI OSPEDALI DI TERZO LIVELLO**

Vengono individuati come specialisti di terzo livello i pediatri con competenza pneumo-allergologica della UOC di Pediatria della AOUI di Verona e dell'UOSD di Pneumologia e Allergologia Pediatrica dell'Azienda Ospedale Università di Padova.

Gli specialisti di terzo livello si occupano di pazienti asmatici riferiti da altri centri e di pazienti asmatici del proprio territorio di competenza.

I due centri sopra menzionati hanno le competenze per eseguire indagini strumentali e laboratoristiche specialistiche atte a esplorare le possibili diagnosi differenziali e a meglio caratterizzare il paziente con asma non controllato e possono, qualora ne ravvedano la necessità, prescrivere la terapia biologica approvata per l'asma grave.

Il pediatra delle strutture di terzo livello deve contribuire inoltre all'aspetto educativo del paziente come sopra riportato.

### **CENTRO PER LA DIAGNOSI, CURA E RIABILITAZIONE DELL'ASMA INFANTILE PIO XII DI MISURINA**

I pediatri ospedalieri con competenza pneumo-allergologica possono inviare i pazienti con asma difficile al Centro per la Diagnosi, Cura e Riabilitazione dell'Asma Infantile Pio XII di Misurina per un periodo di ricovero.

I pazienti che possono beneficiare di tale ricovero sono in particolare quelli che necessitano di stretto monitoraggio clinico e strumentale per sospetta scarsa compliance o incorretta somministrazione di farmaci, o che presentano aspetti psico-sociali che possono influire sul controllo dell'asma o nei quali sono presenti altri fattori modificabili che possono trarre



vantaggio da un percorso educativo. L'invio verrà effettuato tramite accordo diretto con i medici del Centro Pio XII di Misurina.



## ASMA ACUTO - ESACERBAZIONE ASMATICA

L'**esacerbazione asmatica** rappresenta un peggioramento acuto dei sintomi e della funzionalità respiratoria rispetto al normale status del paziente. In alcuni casi può rappresentare la prima manifestazione di asma.

Le esacerbazioni sono caratterizzate dalla comparsa dei segni e dei sintomi di asma (tachipnea/dispnea, tosse, respiro sibilante, ridotto ingresso aereo) e da un peggioramento dei parametri della funzionalità respiratoria.

Comuni **fattori scatenanti** l'esacerbazione asmatica sono rappresentati da infezioni respiratorie virali, esposizione ad allergeni, inquinamento atmosferico, cambi di stagione, sforzo fisico, scarsa aderenza alla terapia cronica.

In caso di asma acuto occorre fare prontamente un'anamnesi mirata ed un esame obiettivo specifico, iniziando subito la terapia adeguata.

### ANAMNESI:

- tempo d'insorgenza e causa (se nota) della riacutizzazione
- gravità dei sintomi d'asma, inclusi la limitazione delle attività e i disturbi del sonno
- eventuali sintomi di anafilassi
- fattori di rischio per morte correlate ad asma (tab. 1).
- eventuale terapia in corso e piano d'azione in emergenza, grado di aderenza alla terapia cronica e grado di risposta alla terapia già messa in atto.

### ESAME OBIETTIVO:

- i segni di gravità della riacutizzazione e i parametri vitali (livello di coscienza, temperatura, frequenza respiratoria, segni di distress respiratorio ed uso dei muscoli accessori) (tab. 2)
- complicanze (es. pneumotorace)
- segni e sintomi di altre condizioni patologiche che possano spiegare la dispnea acuta (es. scompenso cardiaco, inalazione di corpo estraneo, embolia polmonare, ostruzione laringea inducibile).

### MISURAZIONI OGGETTIVE:

- **SATURAZIONE** (una SatO<sub>2</sub> <90% in aria ambiente implica la necessità di una terapia aggressiva)
- **PEF** nei pazienti con più di 5 anni (se disponibile)
- **ESAME SPIROMETRICO** quando e se necessario, laddove disponibile

Le **riacutizzazioni lievi** possono essere gestite dal PLS nel proprio studio e/o offrendo informazioni a domicilio ai genitori.

Le **riacutizzazioni moderate** possono essere gestite dal PLS e all'occorrenza inviate al Pronto Soccorso.

Se il bambino presenta una **riacutizzazione grave** occorre iniziare quanto prima il trattamento con beta-agonisti mentre si organizza il trasferimento in Pronto Soccorso.

E' importante che ogni bambino con una diagnosi di asma abbia disponibile a domicilio un **piano d'azione scritto** con istruzioni per l'autogestione della malattia (terapia a lungo termine), incluse le istruzioni operative in caso di riacutizzazione con i farmaci necessari per una gestione iniziale dell'episodio acuto.



**Tab 1 – Fattori che aumentano il rischio di morte per asma**

- Storia di asma quasi fatale che ha necessitato di intubazione e ventilazione in terapia intensiva.
- Ricovero o accesso al Pronto Soccorso per asma negli ultimi mesi
- Uso attuale o recente di corticosteroidi orali (indicatore di gravità dell'evento)
- Pazienti non in terapia con corticosteroidi inalatori
- Uso di più di una confezione di salbutamolo (o equivalente) al mese
- Problemi psichiatrici o psico sociali
- Scarsa aderenza alla terapia o mancanza di un piano d'azione scritto per l'asma
- Allergie alimentari confermate e asma

**Tab. 2 Grado di severità dell'attacco asmatico - PRAM Score**

Criteria	Descrizione	Punteggio
SatO2 in aria ambiente	≥ 95%	0
	92-94%	1
	< 92%	2
Retrazioni substernali	Assenti	0
	Presenti	2
Contrazione dei muscoli scaleni	Assenti	0
	Presenti	2
Ingresso d'aria	Normale	0
	Ridotto alle basi	1
	Ridotto anche agli apici	2
	Minimo o assente	3
Wheezing	Assente	0
	Espiratorio	1
	Inspiratorio (+/-espiratorio)	2
	Udibile senza fonendoscopio o torace silente	3
<b>Punteggio totale</b>	<b>Lieve</b> 0-3	
	<b>Moderato</b> 4-7	
	<b>Grave</b> 8-12	

## TRATTAMENTO DELL' ESACERBAZIONE ASMATICA

Il **salbutamolo** per via inalatoria è il trattamento di prima scelta nell'accesso asmatico acuto. Il salbutamolo può essere somministrato con lo spray predosato + distanziatore (scelta preferenziale) o con il nebulizzatore (scelta opzionale).

### *Dose di salbutamolo:*

- 3-4 puff (aumentabili fino a 10 negli episodi più gravi) ripetibili ogni 20 minuti per la prima ora. Successivamente proseguire con salbutamolo ogni 3-4 ore da intensificare in caso di necessità. Nel caso di utilizzo di salbutamolo nebulizzato la posologia raccomandata è 0,15 mg/kg/dose – max 2,5 mg/dose (0,6 gocce/kg/dose - max 10 gocce dose)

**Ipratropio bromuro:** per i bambini con riacutizzazioni da moderate a gravi l'uso di ipratropio bromuro in associazione al salbutamolo è associato ad una riduzione dei ricoveri



ospedalieri e ad una migliore risposta della funzionalità respiratoria rispetto all'uso del solo salbutamolo.

I **corticosteroidi sistemici** (OCS) (Prednisone, Prednisolone o Betametasone) accelerano la risoluzione delle riacutizzazioni, prevengono le ricadute e dovrebbero essere utilizzati per trattare qualunque tipo di riacutizzazione, ad eccezione di quelle più lievi, nei bambini di età  $\geq 6$  anni.

Se possibile i corticosteroidi sistemici andrebbero somministrati prontamente o comunque entro 1 ora dalla riacutizzazione o dalla valutazione presso lo studio del PLS (o il Pronto Soccorso) soprattutto se le condizioni del bambino si stanno deteriorando e/o se le dosi di farmaco di emergenza (salbutamolo) sono state somministrate.

La *dose raccomandata*:

- per i bambini da 6-12 anni è di 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalenti fino a un massimo di 40 mg/die o di 0.1-0.2 mg/kg/die di betametasone fino a un massimo di 4 mg/die
- sopra i 12 anni è di 1 mg/Kg/die di prednisone o equivalenti fino a 50 mg/die.
- La durata della terapia steroidea sistemica è di 3-5 giorni nei bambini, fino a 5-7 giorni negli adolescenti ( $\geq 12$  anni). La terapia può essere interrotta senza scalare in quanto la riduzione progressiva della dose non comporta alcun beneficio aggiuntivo.

#### **Corticosteroidi per via inalatoria (ICS):**

- appena possibile è opportuno associare l'ICS alla terapia inalatoria con salbutamolo
- al termine dell'episodio acuto i bambini non precedentemente trattati possono beneficiare dell'avvio di terapia cronica con ICS. Quelli già trattati proseguono la terapia con eventuali adeguamenti di dosaggio.
- Per i pz di età  $\geq 12$  anni in terapia di mantenimento con ICS e Formoterolo, in fase acuta tale terapia può essere aumentata fino ad un max di 54 mcg/die di Formoterolo.
- Per i bambini di età inferiore ai 12 anni in terapia con ICS e LABA (Formoterolo o Salmeterolo) oppure per i pz con età  $\geq 12$  anni in terapia con ICS + Salmeterolo o ICS + Vilanterolo, durante la riacutizzazione il LABA va sospeso.

#### **PRESCRIZIONI A DOMICILIO E FOLLOW-UP**

**Salbutamolo:** proseguire per 3-5 giorni o secondo necessità

**OCS:** proseguire con Prednisone, Prednisolone o Betametasone per 3-5 giorni.

**ICS:** considerarne la prescrizione in caso di prima esacerbazione o se non precedentemente prescritti. Nei bambini già in terapia di mantenimento va valutata eventuale modifica del dosaggio.

E' importante **controllare ad ogni occasione opportuna** che la tecnica di utilizzo del distanziatore sia adeguata.

Va fissato un follow-up dopo 2-5 giorni per:

- rivalutazione clinica
- eventuale aggiustamento della terapia
- valutare eventuali fattori di rischio modificabili
- rivalutare la tecnica di utilizzo del distanziatore e l'aderenza alla terapia



- ridefinizione del piano d'azione ed eventuali modifiche

**Tabella trattamento esacerbazione**

Lieve		Moderato		Grave	
<p><b>SALBUTAMOLO</b></p> <p><b>MDI+DISTANZIATORE:</b> 3-4 puffi/dose (spray + distanziatore), se necessario ripetibile ogni 20 minuti per un'ora</p> <p>oppure</p> <p><b>NEBULIZZATORE:</b> 0,6 gtt/kg/dose (max 10 gtt/dose)</p> <p>oppure</p> <p>aumentare ICS-Formoterolo (se ≥ 12 anni)</p>		<p><b>SALBUTAMOLO</b></p> <p><b>MDI+DISTANZIATORE:</b> 3-4 puffi/dose (aumentabile fino a 6 puffi/dose)(spray + distanziatore), ripetibile ogni 20 minuti per un'ora</p> <p>oppure</p> <p><b>NEBULIZZATORE:</b> 0,6 gtt/kg/dose sol 0,5% (max 10 gtt) + eventuale ipratropio</p> <p>+ <b>PREDNISONA o PREDNISOLONE</b> 1-2 mg/Kg/24 h (max 40-50 mg)</p> <p>oppure</p> <p><b>BETAMETASONE</b> 0,1-0,2 mg/kg/die (max 4 mg)</p>		<p><b>INVIO IMMEDIATO IN OSPEDALE, iniziare</b></p> <p><b>MDI+DISTANZIATORE:</b> 4-6 puffi/dose aumentabile a 10 (spray + distanziatore), ripetere ogni 20 minuti per un'ora</p> <p>oppure</p> <p><b>SALBUTAMOLO con NEBULIZZATORE</b> come asma moderato</p> <p>+ <b>IPRATROPIO BROMURO</b> 250 µg ogni 20 minuti per 1 ora</p> <p>+ <b>PREDNISONA o PREDNISOLONE</b> 1-2 mg/Kg/24 h (max 40-50 mg)</p> <p>oppure</p> <p><b>BETAMETASONE</b> 0,1-0,2 mg/kg/die (max 4 mg)</p> <p>oppure</p> <p><b>METILPREDNISOLONE ev</b> 1 mg/kg/dose</p> <p>+ Ossigeno (mantenere SatO2 tra 94-98%)</p>	
Controllare risposta al trattamento dopo 15 - 60 minuti		Controllare risposta al trattamento dopo 15 - 60 minuti o prima		Controllare la risposta al trattamento dopo 15 minuti	
<p><b>RISPOSTA BUONA</b> continuare:</p> <p>SALBUTAMOLO secondo necessità (max ogni 3-4 ore il primo giorno; poi a scalare)</p> <p>+ ICS</p>	<p><b>RISPOSTA INSUFFICIENTE</b> continuare:</p> <p>SALBUTAMOLO + ICS + PREDNISONA o PREDNISOLONE 1-2 mg/Kg/24 h oppure BETAMETASONE 0,1-0,2mg/kg/24 h</p>	<p><b>RISPOSTA BUONA</b> continuare:</p> <p>SALBUTAMOLO secondo necessità (max ogni 3-4 ore il primo giorno; poi a scalare)</p> <p>+ ICS + PREDNISONA o PREDNISOLONE oppure BETAMETASONE (3-5 giorni)</p>	<p><b>RISPOSTA INSUFFICIENTE</b> INVIO IN OSPEDALE</p>	<p><b>RISPOSTA BUONA</b> continuare:</p> <p>SALBUTAMOLO secondo necessità (ogni 1-2 ore il primo giorno; poi a scalare)</p> <p>+ ICS + PREDNISONA- prednisolone oppure BETAMETASONE (5-7 giorni)</p>	<p><b>RISPOSTA INSUFFICIENTE</b> Considerare altri farmaci (es. magnesio solfato ev)</p> <p>e</p> <p><b>ALLERTARE INTENSIVISTA</b></p>



## EDUCAZIONE

In una patologia cronica come l'asma è importante fornire al paziente e alla famiglia l'educazione e le abilità per raggiungere un'efficace gestione della malattia.

Per essere efficace la gestione dell'asma richiede lo sviluppo di una alleanza terapeutica tra il paziente, la famiglia ed il pediatra.

Le strategie per l'educazione del paziente e della famiglia devono comprendere i seguenti aspetti:

- far emergere i problemi
- cercare insieme le soluzioni
- evidenziare le opportunità di cura
- utilizzare tutti i mezzi disponibili adatti al caso

I punti chiave di questo percorso sono:

### Comunicazione

Una buona comunicazione è essenziale per ottenere una compliance terapeutica adeguata agli obiettivi diagnostici, terapeutici e assistenziali. Il pediatra e il personale sanitario devono ottimizzare le proprie capacità comunicative sui seguenti fattori chiave:

- mantenere un contegno professionale (tempo, cordialità, buona disposizione, attenzione)
- favorire il dialogo interattivo (domande aperte)
- dare incoraggiamento e approvazione
- manifestare empatia, rassicurazione, gestione delle preoccupazioni
- dare informazioni personalizzate
- trovare obiettivi condivisi
- ottenere un feed-back e favorire un riassunto "a specchio"

### Formazione al corretto uso dell'inalatore

L'uso dell'inalatore è un'abilità che deve essere imparata e mantenuta nel tempo affinché il farmaco venga correttamente assunto.

Una scarsa abilità nell'uso dell'inalatore porta ad uno scarso controllo dell'asma.

Fino al 70-80% dei pazienti non usa correttamente il proprio inalatore e non ne ha la consapevolezza.

Nel caso di utilizzo di spray predosato è indicato l'utilizzo del distanziatore che migliora l'assunzione del farmaco e minimizza gli effetti collaterali locali (ulteriormente ridotti se il paziente si sciacqua la bocca dopo l'utilizzo).

### Strategie per un corretto uso dell'inalatore:

#### Scelta

- Scegliere l'inalatore più adatto (polvere, spray predosato o tramite nebulizzatore) considerando le indicazioni terapeutiche (trattamento dell'oscillazione, terapia a lungo termine), i devices disponibili, l'età, l'abilità del paziente e il costo
- Scegliere il distanziatore più appropriato nel caso di spray predosato
- Coinvolgere il paziente e i suoi caregiver a partecipare alla scelta
- Valutare eventuali barriere fisiche all'utilizzo
- Evitare di prescrivere più di un inalatore per non creare confusione

#### Valutazione

- Valutare la tecnica di utilizzo ad ogni occasione verificando in presenza come il paziente utilizza il dispositivo



- Identificare gli errori di utilizzo e proporre le strategie di correzione

*Correzione*

- Mostrare al paziente il corretto utilizzo dell'inalatore con una dimostrazione pratica
- Verificare direttamente come il paziente utilizza l'inalatore e correggerlo dove serve
- Rivalutare spesso la tecnica d'esecuzione (almeno ad ogni occasione di visita ricordando di portare sempre con sé inalatore e device)
- L'utilizzo di un pittogramma o una di una lista con i corretti passaggi d'utilizzo aumenta la percentuale di successo a 3 mesi

**Aderenza alla terapia**

Circa il 50% degli adulti e dei bambini non assume in modo continuo la terapia di mantenimento per l'asma.

Fattori che influiscono sulla scarsa aderenza alla terapia:

*Fattori legati al farmaco/regime terapeutico*

- Difficoltà nell'utilizzo dell'inalatore
- Regime terapeutico gravoso (es. più volte al giorno)
- Inalatori multipli e diversi
- Scarsa comprensione delle istruzioni date
- Dimenticanza
- Assenza di una routine giornaliera

*Fattori intenzionali*

- Terapia giudicata non necessaria
- Rifiuto o rabbia nei confronti della malattia o del suo trattamento
- Paura degli effetti collaterali
- Aspettative inappropriate
- Disaffezione verso i sanitari
- Fattori culturali o religiosi
- Costo

Come identificare i pazienti con scarsa aderenza alla terapia:

- Porre domande in modo empatico (es. ritiene sia facile ricordarsi di usare l'inalatore al mattino e alla sera?)
- Controllare la data dell'ultima prescrizione del farmaco
- Controllare la data e il numero sul contatore di dose dell'inalatore (es. polveri)

**Fornire informazioni sull'asma**

Fornire al paziente e alla famiglia informazioni ed educazione adatte per una corretta gestione dell'asma in collaborazione con i sanitari.

*Contenuti da esporre*

- Diagnosi di asma
- Differenza tra farmaci di mantenimento e farmaci per l'acuto
- Potenziali effetti collaterali dei farmaci
- Prevenzione dei sintomi e delle esacerbazioni
- Come riconoscere il peggioramento dell'asma e quali azioni intraprendere; quando rivolgersi al medico



- Gestione delle comorbidità

#### *Approccio*

- Porre l'attenzione sullo sviluppo della collaborazione
- Condividere le informazioni
- Adattare l'approccio al livello culturale della famiglia e all'età del paziente
- Discutere estesamente delle aspettative, delle preoccupazioni e delle paure
- Sviluppare obiettivi condivisi

### **Educazione guidata al self-management dell'asma**

#### *Automonitoraggio dei sintomi*

- I bambini e i familiari dovrebbero prender nota dei sintomi (con o senza un diario), accorgersi quando questi peggiorano e variare la terapia se necessario
- L'utilizzo del PEF può essere d'aiuto in alcuni casi di scarsa percezione dei sintomi

#### *Piano d'azione scritto*

- Per ogni paziente deve essere preparato un piano d'azione scritto personalizzato che indichi cosa fare quando i sintomi peggiorano e quando contattare il medico curante

#### *Controlli periodici dal medico curante/specialista*

Ogni paziente con asma deve essere valutato regolarmente dal medico curante/medico specialista

Ad ogni controllo deve essere valutato:

- Se il paziente ha domande o preoccupazioni riguardo la malattia
- Valutare il controllo dell'asma
- Valutare la terapia (aderenza, adeguatezza, utilizzo dell'inalatore, piano d'azione)
- Fare educazione e promuovere sani stili di vita

### **PREVENZIONE SECONDARIA**

La prevenzione secondaria prevede sostanzialmente il controllo dei fattori scatenanti di natura ambientale:

- allergeni
- inquinanti
- altri fattori

#### **Allergeni: allergia ad acari**

- utilizzare di copri-cuscini, copri-materasso e copricoperta-piumone anti-acaro a trama fitta e chiusi a cerniera
- lavare settimanale la biancheria del letto a 60°C
- lavare ogni due mesi i tessuti anti-acaro a 60°C
- rimozione dei tappeti

#### **Inquinanti**

- raccomandare che il bambino non sia esposto al fumo (fumo passivo di seconda e terza mano) e che i ragazzi non fumino (considerare anche la sigaretta elettronica)
- incentivare i genitori/caregiver a smettere di fumare e a non esporre i figli al fumo passivo
- evitare ambienti che esponano i bambini al fumo
- arieggiare quotidianamente i locali della casa
- evitare di passeggiare in aree ad elevato traffico veicolare



**Altri fattori**

- a. Per i pazienti con **asma difficile** da controllare è prudente evitare attività fisiche energiche in presenza di aria fredda o elevata inquinazione ambientale
- b. Le **infezioni respiratorie virali** sono un comune fattore scatenante le crisi di asma. Ai pazienti con asma moderata o grave dovrebbe essere consigliata la vaccinazione anti-influenzale.
- c. La riduzione del peso nei pazienti asmatici **obesi** migliora la funzionalità respiratoria, i sintomi, la morbilità e lo stato di salute.
- d. La presenza di **rinite** e **sinusite** può peggiorare l'asma per cui queste condizioni devono essere trattate.

Azioni principali:

- incoraggiare i bambini/ragazzi con asma a praticare una regolare attività fisica
- una regolare attività fisica migliora la salute cardio-polmonare e può avere un beneficio sul controllo dell'asma e sulla funzionalità polmonare
- ci sono scarse evidenze sul consigliare uno sport piuttosto che un altro
- promuovere stili alimentari e di vita sani



## BIBLIOGRAFIA

- Global Initiative for Asthma. GINA guidelines. Global strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. Available from: <https://www.ginasthma.org>.
- Gaillard EA, European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years Eur Respir J 2021; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.04173-2020>).
- BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma, Update 2019
- Kaharu S. A Pragmatic Trial of Symptom-Based Inhaled Corticosteroid Use in African-American Children with Mild Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jan;8(1):176-185.e2.
- Martinez F. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2011 Feb 19;377(9766):650-7.
- Vaessen-Verberne AA. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Nov 15;182(10):1221-7.
- O'Byrne PM. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1865-1876.
- Bateman ED. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1877-1887
- Papi A. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2013 Mar;1(1):23-31.
- Chung KF. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014 Feb;43(2):343-73.
- Nota AIFA del 07/2020: Rischio di insorgenza di effetti indesiderati di tipo neuropsichiatrico in seguito all'uso di medicinali a base di montelukast
- Adolescenza e Transizione. Dal pediatra al medico dell'adulto. Guida pratica intersocietaria SIPPS, FIMP, SICuPP, SIMG, FIMG, SIMA, SIGIA, SIMRI. Ed. Sintesi InfoMedica 2017

### Gruppo di lavoro:

Silvia Carraro, Giorgio Perilongo (coordinatore del lavoro), Stefania Zanconato, Azienda Ospedale Università di Padova

Giorgio Piacentini, Laura Tenero, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Marco Balzani, Mattia Doria, Franco Pisetta, Pediatria di Famiglia: