

CAPITOLO

8

RACCOMANDAZIONI

PER LA RICERCA

L'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica che colpisce persone di ogni età, razza, etnia e rappresenta un importante problema di salute pubblica in tutto il mondo. Di conseguenza, vi è considerevole interesse scientifico per una serie di argomenti, tra cui: 1) identificare i meccanismi fisiopatologici dell'asma; 2) determinare i fattori di rischio dell'asma e sviluppare metodi per la loro identificazione; 3) valutare gli effetti a lungo termine dei trattamenti terapeutici in vigore e sviluppare nuovi schemi terapeutici; 4) identificare e sviluppare strategie che migliorino il controllo dell'asma e la qualità della vita del paziente asmatico. L'elaborazione e la valutazione di metodi per incorporare i risultati delle nuove ricerche nella cura del paziente asmatico e la misura dell'impatto socio-economico hanno contribuito ai notevoli progressi ottenuti nel controllo dell'asma negli ultimi dieci anni. Tuttavia, restano in sospeso molte questioni, molti rami della ricerca devono ancora essere esplorati e in questo capitolo saranno fornite alcune indicazioni relative agli importanti quesiti ancora irrisolti. Particolare interesse va rivolto a quei paesi in via di sviluppo dove le risorse sanitarie locali sono scarse e rappresentano quindi un ostacolo all'adozione dei programmi di trattamento dell'asma.

1. **Genetica dell'asma:** È ormai noto che l'asma è una malattia ereditabile. Il progressivo aumento della sua prevalenza negli ultimi vent'anni evidenzia tuttavia che i fattori ambientali ed i fattori genetici sono concomitanti nello sviluppo dell'asma, dato che il background genetico della popolazione non è cambiato significativamente in questo periodo. È dunque necessario chiarire come la predisposizione genetica interagisca con il fattore temporale relativo all'esposizione ambientale e ai fattori allergenici che attivano il sistema immunitario (ad esempio in utero o durante i primi giorni di vita), tanto da causare o predisporre l'individuo a sviluppare l'asma. Definire queste interazioni è uno dei punti chiave per lo sviluppo di metodi di prevenzione efficaci. Le ricerche future sono anche rivolte ad identificare le basi genetiche della diversa risposta individuale al trattamento terapeutico degli individui asmatici (farmacogenetica).
2. **Meccanismi patogenetici dell'asma:** sono necessarie ulteriori ricerche per ampliare la conoscenza dei meccanismi molecolari, cellulari ed immunologici responsabili dell'asma, della sua gravità e cronicizzazione. Una miglior conoscenza degli eventi che attivano, regolano e perpetuano l'infiammazione bronchiale in risposta a stimoli di tipo immunologico e non immunologico può portare allo sviluppo di nuovi obiettivi di trattamento. Inoltre, sono necessari metodi affidabili, preferibilmente non invasivi, che permettano di monitorare l'intensità dell'infiammazione bronchiale. Importanti priorità sono costituite dallo studio del rapporto tra le lesioni anatomopatologiche e le misure di funzionalità

respiratoria, e dal miglioramento della comprensione dei meccanismi di rimodellamento della parete delle vie aeree. Un'area di studio promettente è anche l'identificazione dei meccanismi che regolano la funzione dei recettori delle vie aeree, dal momento che esistono evidenze che suggeriscono ad esempio che il deficit dei recettori beta-adrenergici può essere un fattore responsabile dello sviluppo dell'asma e del suo rapido aggravamento.

3. **Prevenzione:** le misure di prevenzione primaria dell'asma restano un'ipotesi, dato che dovrebbero essere ricercati prima gli obiettivi di intervento. Le misure di prevenzione secondaria, come una riduzione dell'esposizione ad allergeni e ad inquinanti ambientali noti, richiedono continui controlli tramite studi attentamente controllati in varie popolazioni diverse, ed elevati costi per determinare la reale riduzione di malattia asmatica, valutata misurando i sintomi e le riacutizzazioni.
4. **Costi dell'asma:** le ricerche epidemiologiche e socio-economiche sono di fondamentale aiuto nel valutare il rapporto costo-beneficio delle diverse strategie e documentare l'utilità, l'efficacia e i costi delle linee guida sul trattamento dell'asma. Per realizzare questo sono necessari dati sull'incidenza dell'asma, sulla gravità, sui ricoveri ospedalieri e sulla mortalità per asma. Gli studi epidemiologici possono anche identificare gli inquinanti ambientali maggiormente responsabili del declino della funzionalità respiratoria e dell'aumento dell'iperresponsività bronchiale.
5. **Diagnosi e monitoraggio dell'asma:** la ricerca dovrebbe sviluppare metodi per la diagnosi precoce, per il monitoraggio e per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti dell'asma specialmente nei bambini e nei lattanti.
6. **Linee guida dell'asma:** la ricerca futura deve essere rivolta a stabilire l'impatto delle linee guida nazionali per l'asma a livello locale, regionale e nazionale, tanto nei paesi industrializzati quanto in quelli in via di sviluppo. Andrebbe valutato anche se le linee guida siano utili come punto di partenza per i controlli, per stabilire degli standard o per la formazione. Inoltre, è necessario verificarne continuamente l'efficacia prognostica.
7. **Programma formativo del paziente asmatico:** sebbene l'efficacia dei sistemi di autogestione guidata dell'asma sia stata provata, sono necessari ulteriori studi su vari aspetti di tali programmi, a partire dalla determinazione della quantità di dettagli che è utile fornire, l'applicazione di questa strategia a pazienti diversi per età, etnia e condizioni socio-economiche e la loro economicità in diverse

situazioni, tra cui strutture sanitarie, scuole e il domicilio dei pazienti. Dovrebbero essere condotte ricerche per chiarire il ruolo del paziente, del medico e del personale sanitario nell'autogestione guidata e per delineare il miglior programma formativo da integrare con le cure primarie. L'introduzione di tale metodologia di autogestione guidata nei paesi in via di sviluppo richiede particolare attenzione, in quanto risulta ostacolata da problemi di alfabetizzazione carente, culturali e di barriere che impediscono l'accesso alle risorse sanitarie locali, in termini di disponibilità e costo dei farmaci. È importante anche chiarire l'efficacia relativa dei vari interventi, quali le informazioni sull'asma e sul trattamento fornite dal personale sanitario, l'impatto dei gruppi di sostegno, la disponibilità di una linea telefonica diretta per richieste di assistenza, nuovi metodi di comunicazione e formazione, come ad esempio posta elettronica e presentazioni interattive. L'efficacia degli interventi didattici dovrebbe essere studiata misurando anche il loro effetto sulla qualità della vita dei pazienti.

8. Asma grave: il 5-10% dei pazienti asmatici sono affetti da una forma grave di asma che non risponde al trattamento standard. Poiché restano sconosciuti i meccanismi genetici, molecolari, cellulari ed immunologici che causano asma grave, è necessaria una ricerca approfondita sul decorso naturale e sulle cause dell'asma grave.

9. Medicina alternativa: In molte parti del mondo il ricorso a trattamenti "alternativi" o "tradizionali" per curare l'asma è frequente. Di solito i trattamenti più usati sono l'agopuntura, l'omeopatia, le erbe medicinali e la medicina Ayurvedica (che comprende la meditazione trascendentale, l'uso di erbe e yoga). Non esistono studi clinici controllati che abbiano valutato l'efficacia e determinato i meccanismi d'azione di tali trattamenti, perciò sarebbe opportuno studiare scientificamente i loro effetti e la loro correlazione con gli approcci terapeutici raccomandati attualmente.

10. Trattamento dell'asma: negli ultimi venti anni l'introduzione di trattamenti farmacologici efficaci ha reso possibile ai pazienti asmatici una qualità di vita più attiva. Tuttavia, sono e rimangono essenziali ulteriori studi sui nuovi approcci terapeutici e un continuo lavoro di ricerca sui farmaci attualmente disponibili. Studi clinici controllati randomizzati che riguardano gli effetti del trattamento combinato, la posologia nell'adulto e nel bambino, l'interazione dei farmaci antiasmatici con altri farmaci, soprattutto nel paziente anziano, nonché i confronti continui tra le varie classi di farmaci sono cruciali per le future ricerche sul trattamento dell'asma. Inoltre la ricerca dovrebbe essere rivolta a:

- Studiare gli effetti a lungo termine della terapia farmacologica sul decorso clinico dell'asma e sulla funzionalità respiratoria dei pazienti asmatici.
- Studiare, in ampie popolazioni di pazienti asmatici, l'efficacia dell'approccio graduale al trattamento farmacologico dell'asma, come suggerito in queste linee guida, utilizzando numerose misure, compresa la qualità della vita.
- I possibili effetti collaterali dell'uso prolungato di glucocorticoidi per via inalatoria nei bambini e negli adulti devono essere attentamente monitorati.
- Studiare il rischio di effetti collaterali derivanti dall'uso di glucocorticoidi per via inalatoria nei bambini denutriti.
- Numerosi studi hanno segnalato che un aumento dei glucocorticoidi per via inalatoria all'inizio delle riacutizzazioni asmatiche porta benefici. Questo risultato è stato ampiamente approvato clinicamente, ma è necessario il supporto delle evidenze da studi randomizzati controllati.
- Sono necessari studi a lungo termine sugli antileucotrieni.
- Valutare l'efficacia e l'applicabilità delle linee guida per il trattamento delle riacutizzazioni asmatiche in diversi servizi sanitari nazionali
- Valutare e determinare i costi dei nuovi dispositivi inalatori che vengono sviluppati ed introdotti sul mercato ad intervalli regolari.

11. Nuovi approcci terapeutici nel trattamento

dell'asma: Sono stati sviluppati nuovi farmaci, mirati a componenti specifici del processo infiammatorio nell'asma, anche se non si sono ancora dimostrati particolarmente efficaci. La loro azione è rivolta contro gli anticorpi IgE, le citochine, le chemochine e le molecole di adesione vascolare. Gli sviluppi futuri nel campo del trattamento dell'asma sono indirizzati verso la sperimentazione di immunoterapie e trattamenti che agiscono sul rimodellamento degli elementi strutturali delle vie aeree.

Anticorpi IgE: Il fatto che le immunoglobuline IgE abbiano un ruolo importante nella patogenesi dell'asma ha portato allo sviluppo di anticorpi anti-IgE, recentemente introdotti nella pratica clinica. Però, resta tuttora molto da imparare riguardo al ruolo delle IgE nell'asma, e al ruolo dei meccanismi genetici ed ambientali che provocano la loro produzione. Nei prossimi anni, le sperimentazioni attuali con anti IgE in pazienti asmatici forniranno utili informazioni per la comprensione dei meccanismi attraverso i quali le IgE contribuiscono

all'insorgenza della patologia, e per la comprensione del potenziale terapeutico della loro inibizione.

Citochine: Le novità in campo fisiopatologico relative al ruolo delle diverse citochine nell'atopia costituiscono le basi per lo sviluppo di nuovi trattamenti. L'inibizione delle citochine avviene tramite il blocco dei fattori di trascrizione delle stesse citochine, tramite inibizione dopo il loro rilascio, tramite antagonismo recettoriale, tramite inibizione del segnale che si attiva al momento del legame citochina-recettore. L'interleuchina (IL)-5, IL-4, IL-13 e il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α – Tumor Necrosis Factor- α) sono le citochine principali che partecipano alla risposta infiammatoria nell'asma e rappresentano gli obiettivi dei progetti di ricerca.

Chemochine e molecole di adesione vascolare: È ormai noto che i linfociti T giocano un ruolo cruciale nell'esordio e nel mantenimento del processo infiammatorio dell'asma, attraverso il rilascio di citochine codificate da geni presenti sul braccio lungo del cromosoma 5. I mastociti e gli eosinofili liberano altre citochine, soprattutto il TNF- α , che regola le molecole d'adesione vascolare responsabili del reclutamento di eosinofili ed altre cellule infiammatorie dal circolo ematico. L'attività di chemiotassi delle CXC e CC chemochine è ormai riconosciuta. Man mano che le nostre conoscenze in merito aumentano, sarà interessante scoprire se l'esperienza acquisita porterà ad applicazioni specifiche per il trattamento dell'asma.

Proibite le discriminazioni: Ai sensi delle leggi in vigore promulgate dal Congresso degli Stati Uniti a partire dal 1964, nessun cittadino, negli Stati Uniti, può essere escluso dalla partecipazione o dai benefici derivanti da programmi o attività finanziate da contributi federali sulla base della sua razza, colore, nazionalità, origine, disabilità o età (o, nel caso di programmi o attività didattici, sulla base del sesso). Inoltre, il decreto-legge 11141 proibisce qualsiasi discriminazione sulla base dell'età da parte di appaltatori e subappaltatori che eseguano contratti governativi e il decreto-legge 11246 stabilisce che nessun appaltatore finanziato dallo stato può effettuare discriminazioni nei confronti di dipendenti o potenziali dipendenti sulla base di razza, colore, religione, sesso o nazionalità. Di conseguenza, il National Heart, Lung and Blood Institute dovrà essere gestito ai sensi di tali leggi e decreti-legge.