Ministero della Salute

ELEMENTI DI INDIRIZZO PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE INTEGRATA DELL'ASMA GRAVE

GARD Italy
UN MONDO DOVE RESPIRARE LIBERAMENTE

ELENCO AUTORI

MINISTERO DELLA SALUTE

• Daniela GALEONE (Ex Direzione generale della prevenzione sanitaria, Ufficio 8)
• Fabrizio ANATRA (Ex Direzione generale della prevenzione sanitaria, Ufficio 8)

GARD ITALIA

• Adriano VAGHI (AIPO- Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri)
• Luciana INDINNIMEO (SIP- Società Italiana di Pediatria)
• Stefania LA GRUTTA (SIMRI- Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili)
• Francesca PUGGIONI (SIAAIC- Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica)

• Paola ANDREOZZI (SIMI- Società Italiana di Medicina Interna)
• Simona BARBAGLIA (RESPIRIAMO INSIEME APS)
• Monica CARBONARA (FEDERASMA E ALLERGIE- Federazione Italiana Pazienti Odv)
• Luciano CATTANI (ALAMA APS- Associazione Liberi dall'Asma, dalle Malattie Allergiche, Atopiche, Respiratorie e Rare)
• Raffaele DE PALMA (SIICA- Società Italiana di Immunologia, Immunologia Clinica e Allergologia)
• Sandra FRATEIACCI (ALAMA APS- Associazione Liberi dall'Asma, dalle Malattie Allergiche, Atopiche, Respiratorie e Rare; FEDERASMA E ALLERGIE- Federazione Italiana Pazienti Odv)
• Annarita GABRIELLI (AMAR Odv- Associazione di volontariato per le malattie respiratorie)
• Daniela GAETA (ARIA AAA3- Associazione per la ricerca in materia di Allergia, Asma e Ambiente)
• Giuseppe GAUDIELLO (ARIR- Associazione Riabilitatori per Insufficienza Respiratoria)
• Elisabetta LAMINI (AMAR Odv- Associazione di volontariato per le malattie respiratorie)
• Antonino MUSARRA (AAIITO- Associazione Allergologi e Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri)
• Diego PERONI (SIP- Società Italiana di Pediatria)
• Martina SANTAMBROGIO (ARIR- Associazione Riabilitatori per Insufficienza Respiratoria)
• Mariangela TOSCA (SIAIP- Società Italiana di Allergia e Immunologia Pediatrica)
• Marzio UBERTI (SIMG- Società Italiana di Medicina Generale)
• Elisabetta ZAMPOGNA (ARIR- Associazione Riabilitatori per Insufficienza Respiratoria)
• Teresa ZEDDA (SIMG- Società Italiana di Medicina Generale)

INDICE

1. INTRODUZIONE
2. EPIDEMIOLOGIA DELL'ASMA
3. DEFINIZIONE DI ASMA GRAVE
4. IL BILANCIO SOCIALE ED ECONOMICO
5. IL PERCORSO DIAGNOSTICO
    - La diagnosi di asma
    - La diagnosi di asma grave
    - Conferma della diagnosi di asma grave
    - Fenotipizzazione
6. IL PERCORSO TERAPEUTICO
7. IL FOLLOW-UP
8. ORGANIZZAZIONE DEL PERCORSO DI CURE
    - La gestione ambulatoriale dell'asma grave
    - Il Pronto Soccorso
    - La rete integrata Ospedale-Territorio
    - Il ruolo della Telemedicina
9. LA FORMAZIONE DEL PERSONALE
10. INTERVENTI DI PREVENZIONE E COMUNICAZIONE
11. REGISTRI DI PATOLOGIA

Bibliografia

INTRODUZIONE

L'asma grave, pur interessando solo il 3,5-10% degli asmatici ha un importante impatto di tipo sociale ed economico; infatti, è responsabile di più del 30-40% degli interi costi sociali dell'asma e determina una grave compromissione della qualità di vita del paziente.

Le frequenti riacutizzazioni, i sintomi che si presentano quotidianamente anche più volte il giorno, l'effetto collaterale dei farmaci e in particolare degli steroidi orali, condizionano un senso di fragilità emozionale che rendono tangibile al paziente l'esperienza negativa di "vivere con l'asma''.

Il punto critico nel riconoscimento dell'asma grave è rappresentato dalla necessità di un'accurata differenziazione tra asma "non controllata'' ed asma "grave''. L'asma non controllata è solitamente espressione e conseguenza di una mancata aderenza terapeutica, di un'errata diagnosi e della presenza di plurime comorbidità: tutti fattori che possono essere opportunamente corretti.

Per individuare i pazienti con asma "grave'' è necessario un percorso complesso multispecialistico e multidisciplinare che può richiedere anche alcuni mesi per verificare l'effetto dell'ottimizzazione della terapia e del trattamento delle comorbidità; la corretta diagnosi rappresenta, inoltre, l'elemento nodale e necessario per consentire un'appropriata ed equa indicazione per la prescrizione dei farmaci biologici attualmente disponibili.

Tali farmaci hanno rivoluzionato il trattamento dell'asma grave riducendo in modo sostanziale le riacutizzazioni e la necessità dell'impiego cronico degli steroidi orali, ma il loro utilizzo appropriato necessita di un impegnativo percorso clinico che deve essere effettuato in centri specializzati in grado di effettuare una corretta identificazione e fenotipizzazione dell'asma grave e di prescrivere e monitorare un appropriato trattamento dei pazienti.

Il presente documento mira, pertanto, a descrivere un percorso multidisciplinare e condiviso per pazienti affetti da asma grave che possa consentire di definire gli strumenti utili a effettuare una diagnosi precoce corretta e appropriata della malattia, ridurre i tempi di attesa, favorire una maggiore accessibilità alle cure e l'ottimizzazione e personalizzazione della terapia in una visione *value based healthcare* (assistenza sanitaria basata sul valore).

L'obiettivo è quello di proporre un modello generale che possa essere utilizzato come matrice per PDTA Regionali e Aziendali e che consenta di promuovere la messa in rete delle risorse sanitarie presenti a livello ospedaliero e del territorio (Rete Ospedale-Territorio, Rete Regionale) al fine di massimizzare l'accessibilità, la presa in carico attiva dei pazienti, la continuità delle cure e l'integrazione tra diversi percorsi e competenze specialistiche.

Il documento sottolinea l'utilità delle nuove tecnologie e della telemedicina come strumento di prossimità tra medico e paziente, la necessità di un *follow up* che inizi fin dall'infanzia e dall'adolescenza nella consapevolezza che l'asma infantile può condizionare quadri funzionali ostruttivi importanti in età adulta, il ruolo critico svolto dal Pronto Soccorso (PS), dai Medici di Medicina Generale (MMG) e dai pediatri di libera scelta (PLS) per l'emersione dell'asma e dell'asma grave e per l'attivazione di percorsi di facilitazione e l'importanza di pacchetti ambulatoriali multispecialistici e multidisciplinari predefiniti.

EPIDEMIOLOGIA DELL'ASMA GRAVE

L'asma è una delle più comuni malattie croniche non trasmissibili che colpisce più di 300 milioni persone in tutto il mondo. L'attuale prevalenza media stimata è del 4,3% con ampie variazioni tra Paesi; in Italia si aggira attorno al 6,6%.

I pazienti con asma grave rappresentano una piccola quota degli asmatici, circa il 3,5-10% (1,2,3), ma costituiscono un sottoinsieme particolarmente importante perché sono quelli che hanno una peggiore qualità della vita e, da soli, sono responsabili di più del 30-40% dei costi dell'intera patologia (4). La variabilità nelle stime di prevalenza dell'asma grave ha diverse cause che sono da ricercarsi principalmente nelle diverse definizioni di asma grave (5,6); nelle differenze delle popolazioni studiate: ambulatoriali, coorti di pazienti presenti in registri o banche dati, campioni casuali della popolazione; nella diversa metodologia adottata per individuare i soggetti affetti da tale patologia. Alcuni studi, ad esempio, utilizzano informazioni secondarie rilevabili nelle banche dati sanitarie, mentre altri lavori richiedono per la conferma diagnostica un *follow up* clinico-strumentale, oltre che interviste personalizzate.

Lo studio *West Sweden Asthma Study* (WSAS) è un'ampia indagine sulla popolazione finalizzata a determinare la prevalenza dell'asma, che ha coinvolto più di 18mila soggetti (7). Recentemente, è stata valutata la prevalenza dell'asma grave in due campioni della popolazione di cui uno costituito da soggetti asmatici (8). La verifica della diagnosi e della gravità è stata effettuata per ogni partecipante mediante una valutazione clinico-funzionale e una o più interviste strutturate. La prevalenza dell'asma grave è risultata dell'1.1% nel campione casuale della popolazione e del 9.5% nel gruppo degli asmatici. Le differenze nei valori con altri studi possono essere spiegate verosimilmente dal maggior ruolo attribuito alla valutazione clinica nel definire il livello di gravità della patologia. La prevalenza dei pazienti con potenziale asma grave non riconosciuti nella coorte della medicina di base inglese *Optimum Patient Care Research Database* (9) è dell'8%, e, di questi, il 56% non ha mai avuto una valutazione specialistica. Oltre ad un problema di sotto-diagnosi, il lavoro mette in evidenza come un numero considerevole di pazienti potrebbe ottenere dei significativi benefici a seguito dell'accesso a visite specialistiche al momento negate.

Per quanto riguarda l'asma in età pediatrica, i lavori che analizzano i casi in cui è stato utilizzato uno steroide per via iniettiva come indice di gravità dell'asma, dimostrano che il gruppo di età più interessato sembra essere quello fra i 12 e 15 anni senza una particolare differenza di genere, mentre nel gruppo d'età tra 15 e 17 anni sembra prevalere il sesso femminile (fino all'80% di etnia bianca, ma non nera). Gli studi di coorte nel Nord Europa dimostrano una prevalenza di asma grave tra il 2 e il 5 per mille dei bambini e tra il 2 e 5 per cento dei casi di asma (10,11,12).

In conclusione, l'asma grave è, in gran parte, una patologia sommersa. La prevalenza della malattia negli studi epidemiologici presenta una notevole variabilità che è compresa tra il 3.5% ed il 10%; questo ampio *range* risente della diversità di fattori metodologici ma indica anche la difficoltà ad effettuare un percorso diagnostico univoco. Difficoltà che sono ancora più evidenti nella *real life* dove la sotto-diagnosi rappresenta un'importante barriera all'accesso a prestazioni specialistiche e ad un trattamento appropriato dei pazienti. Lo studio "ACCESS" condotto, nel 2018, *dall'European Federation of Asthma, Allergy Patients* (EFA) su 700 pazienti in 7 Paesi europei, tra cui l'Italia, ha ribadito come l'asma grave si caratterizzi spesso per un significativo ritardo nella diagnosi.

DEFINIZIONE DI ASMA GRAVE

Negli ultimi 20 anni è apparso sempre più evidente come per l'asma bronchiale debbano essere necessariamente identificati differenti fenotipi-endotipi tra loro diversificati per manifestazioni cliniche, meccanismi etiopatogenetici e gravità (13). Questo rende particolarmente complessa un'univoca definizione di asma grave sebbene nella pratica clinica sia indispensabile disporre di una classificazione operativa, soprattutto a fini prognostici e terapeutici.

Attualmente la definizione più utilizzata e condivisa di asma grave è quella formulata dalle recenti linee guida (LG) dell'*European Respiratory Society/ American Thoracic Society* (ERS/ATS) (14) (Tab.1): dopo che la diagnosi di asma è stata confermata e le comorbilità individuate e trattate, l'asma grave è definita come *"asma che richiede un trattamento con elevate dosi di Corticosteroidi Inalatori (ICS) più un secondo farmaco controller e/o cortisonici sistemici (CS) per prevenire che possa divenire ''incontrollata'' o che rimanga ''non controllata malgrado la terapia''* oppure *"un'asma controllata che peggiora a seguito della riduzione di un elevato dosaggio di ICS o di CS*".

L'asma non controllata è classificata in base a 4 criteri e per la sua definizione è sufficiente la presenza di almeno 1 criterio su 4:

1. scarso controllo dei sintomi: Asthma Control Questionnaire (ACQ) > 1.5 o Asthma Control Test (ACT) < 20;
2. frequenti gravi riacutizzazioni: due o più cicli di steroidi sistemici (>3 gg ciascuno);
3. riacutizzazioni molto gravi, con almeno una ospedalizzazione o un ricovero in unità di terapia intensiva (ICU) per ventilazione assistita nell'anno precedente;
4. limitazione del flusso dopo terapia broncodilatatrice: forced expiratory volume in 1 s (FEV_1) < 80% e rapporto FEV_1 /*forced vital capacity* (FVC) < *lower limit of normality* (LLN).

TABELLA 1: Definizione di asma grave ERS/ATS

Asma che richiede un trattamento degli *step* 4-5 GINA: ICS ad alte dosi e un long acting beta2-agonist (LABA) o antileucotriene/teofillina nell'ultimo anno o CS per un periodo maggiore del 50% dei giorni dell'ultimo anno al fine di mantenere il "controllo" o che rimane "non controllata" malgrado questa terapia

L'asma non controllata è definita da almeno uno dei seguenti criteri:

1 - Scarso controllo dei sintomi: ACQ>1.5, ACT<20

2 - Frequenti gravi riacutizzazioni: due o più cicli di steroidi sistemici (> 3 gg ciascuno)

3 - Riacutizzazioni molto gravi: una ospedalizzazione o ricovero in ICU per ventilazione assistita nell'anno precedente

4 - Limitazione al flusso dopo terapia broncodilatatrice: FEV_1< 80% e rapporto FEV_1 /FVC < LLN

oppure

Asma controllata che peggiora a seguito della riduzione di un dosaggio elevato di ICS o di CS

Secondo il documento *Global Initiative for Asthma-Global Strategy for asthma Management and Prevention* (GINA) (4) il concetto di asma non controllata si riferisce a soggetti con scarso controllo dei sintomi e/o con riacutizzazioni frequenti, $\geq$ 2/anno, trattate con CS o con riacutizzazioni gravi che hanno reso necessario un ricovero in Ospedale.

L'asma non controllata può essere suddivisa in due categorie:

a- asma difficile da trattare, definita come un'asma non controllata nonostante il trattamento previsto dagli *step* 4 o 5 del documento GINA con ICS a dose media-alta e con un secondo farmaco di controllo o con il mantenimento anche parziale di corticosteroidi orali (OCS), oppure un'asma che richiede alte dosi di trattamento per mantenere un buon controllo dei sintomi. I soggetti in tali condizioni non sono necessariamente "pazienti difficili'' poiché, in molti casi, l'asma può sembrare di difficile controllo ma a causa di fattori modificabili quali

una tecnica inalatoria non corretta, la scarsa o mancata aderenza terapeutica, l'abitudine al fumo di tabacco, la presenza di comorbidità.

b- asma grave, definita come un sottogruppo dell'asma difficile da trattare, caratterizzata da un mancato controllo nonostante l'aderenza ad una terapia massimale con ICS-LABA e il trattamento dei fattori modificabili, oppure un'asma che raggiunge il controllo ma peggiora quando la terapia ad alte dosi di ICS-LABA viene ridotta. Pertanto, "asma grave" è, al momento, una definizione retrospettiva.

È evidente la necessità di una diagnosi precisa dal momento che la gestione terapeutica dell'asma difficile da trattare e dell'asma grave è differente. Per la prima, la gestione si basa soprattutto sull'educazione sanitaria, sull'ottimizzazione della terapia con i farmaci usuali a disposizione, sull'identificazione e il trattamento delle comorbidità e dei fattori di rischio evitabili; per la seconda, è importante valutare terapie farmacologiche alternative come quelle che si avvalgono di farmaci biologici.

Sono state proposte anche altre definizioni di asma grave, ad esempio quella della *Lancet Commission* (15) in cui viene precisato che l'asma grave non deve essere intesa come un'unica patologia ma come una condizione clinica eterogenea condizionata da diversi meccanismi eziopatogenetici, comorbilità e fattori comportamentali e socioeconomici.

Nella Tab.2 sono elencate le caratteristiche che possono essere utili ad individuare soggetti con asma grave.

TABELLA 2: Caratteristiche utili ad individuare pazienti con asma grave

• Grave riacutizzazione in un asmatico di qualsiasi età
• Spirometria sotto il range di normalità malgrado l'uso di moderate dosi di ICS e un altro farmaco controller
• Persistenza di un'ostruzione variabile malgrado LABA+ ICS
• Persistenza di una eosinofilia delle vie aeree malgrado l'impiego di moderate dosi di ICS (cortico-resistenza?)
• Presenza di gravi fattori avversi e sfavorevoli comportamentali o ambientali: scarsa aderenza, fumo, ansia, depressione, comorbilità

In conclusione, l'asma grave deve essere intesa come una condizione clinica eterogenea, influenzata da diversi meccanismi eziopatogenetici, comorbilità e condizionamenti comportamentali e socioeconomici. Pertanto, come evidenziato dal documento ERS/ATS, la diagnosi di asma grave è una diagnosi *a posteriori* che consente di individuare un gruppo eterogeneo di soggetti accumunati però da una caratteristica fondamentale: la scarsa risposta alla terapia convenzionale con elevate dosi di ICS-LABA e con l'utilizzo di OCS, dopo aver corretto fattori confondenti come l'aderenza terapeutica, la gestione inadeguata della malattia e l'impatto delle comorbilità.

IL BILANCIO SOCIALE ED ECONOMICO

L'asma bronchiale, a causa dell'elevata prevalenza e morbilità, ha un notevole impatto sia sul sistema sanitario che su quello socioeconomico di ogni Paese. I pazienti con asma grave, sebbene rappresentino una percentuale ridotta degli asmatici, circa il 3,5-10 %, sono responsabili del 30-40% dei costi dell'intera patologia (16,17,18).
Gli studi finora effettuati mostrano una certa eterogeneità nella valutazione sia dei costi diretti (farmaci, visite mediche, esami strumentali e ricoveri) sia di quelli intangibili (costi sociali, mancata produzione per giornate lavorative perse o prepensionamento) per differenti metodologie utilizzate, ad esempio analisi condotte sui database sanitari nazionali piuttosto che sullo studio di singoli casi con una successiva estrapolazione all'intera popolazione di pazienti, ed una diversa organizzazione socio-sanitaria tra diversi Paesi.
Un recente lavoro prospettico della durata di 12 mesi effettuato in Svezia (16) studiando il profilo delle risorse utilizzate da un campione di pazienti affetti da asma grave, ha rilevato che i costi medi annui stimati per singolo paziente ammontavano a 6.500 euro, di cui circa 2400 euro e 4100 euro rispettivamente per costi diretti e indiretti. Le principali voci dei costi diretti erano rappresentate da ricoveri ospedalieri e farmaci: rispettivamente circa 1000 ed 800 euro. I pazienti con asma grave ed in trattamento con OCS regolari avevano costi diretti maggiori rispetto a quelli non in trattamento regolare con OCS. Le condizioni di comorbilità erano comuni ed hanno generato un significativo aggravio dei costi per circa 4200 euro: ne deriva che il costo totale dei pazienti con asma grave e comorbilità ammontava a 10.700 euro per paziente all'anno. Altri lavori avevano già dimostrato che l'asma grave è associato a un maggiore utilizzo di risorse sanitarie, ad un peggioramento della

qualità della vita, dello stato di salute (*Health-Related Quality of Life* - HRQOL) e delle comorbilità (17) ed a costi elevati sia per il singolo individuo che per la collettività (18,19,20,21,22).

In Italia, i costi sociali dell'asma globalmente considerata sono stati indagati in numerosi studi con differenti metodologie. Si stima che i costi totali diretti (comprendenti farmaci, visite mediche, accessi al pronto soccorso, ricoveri ospedalieri) siano pari all'1-2% della spesa sanitaria totale ed il costo annuo per paziente asmatico è di circa 1.290,89 euro (23,24,25,26).
Lo studio HERCULES (27) ha consentito di valutare l'impatto economico dei pazienti asmatici in rapporto al loro livello di gravità. Il costo incrementale annuo per pazienti con asma grave, rispetto alla coorte di controllo costituita da una popolazione di non asmatici e di soggetti con asma moderata, è risultato maggiore rispettivamente di circa 892 euro e 606 euro. Il costo complessivo medio per paziente, non inclusivo delle terapie, è stato stimato pari a 5.331 euro. Ad incidere maggiormente sono stati i costi correlati alle comorbidità rilevanti, seguiti da quelli relativi alla qualità di vita e alle comorbidità aggiuntive. Il costo medio annuo per i trattamenti è risultato essere pari a 138 euro a paziente per la terapia della rinite, 383 euro per la terapia orale, 469 euro per la terapia inalatoria, 960 euro per l'immunoterapia e 17.182 euro per gli anticorpi monoclonali (28).
Nel bilancio sociale dell'asma vanno considerati anche i cosiddetti ''costi intangibili''. L'asma, e in particolare l'asma grave, ha infatti un notevole impatto sulla qualità della vita dei pazienti a causa della frequenza dei sintomi e delle riacutizzazioni che rendono spesso difficile poter condurre una vita ''normale'' sia nell'ambito lavorativo che in quello sociale. L'impatto della malattia è ulteriormente aggravato dall'effetto collaterale dei farmaci e delle comorbidità.

In conclusione, conoscere l'impatto economico dell'asma e la composizione dei costi diretti ed indiretti distribuiti secondo il livello di gravità della malattia, rappresenta un requisito essenziale per poter programmare efficaci interventi di sanità pubblica e una gestione più appropriata delle risorse. Attualmente l'introduzione dei farmaci biologici ha profondamente modificato l'impatto economico dell'asma grave in quanto il loro utilizzo può consentire di ridurre i costi diretti, specie in termini di ricoveri ospedalieri, ed indiretti per un miglior controllo dell'asma fin quasi ad annullare i costi delle comorbidità conseguenti all'impiego degli OCS. D'altra parte, al fine di un utilizzo razionale e appropriato delle risorse, stante l'elevato costo della terapia con farmaci

biologici, il paziente con asma grave deve essere attentamente differenziato mediante un appropriato percorso diagnostico, da quello con ‘’asma non controllata’’ (29) per evitare un oneroso ed inutile aumento dei costi diretti. Per tale ragione, diventano fondamentali i programmi di formazione del personale medico e sanitario, la definizione e la condivisione dei criteri di selezione dei pazienti e di trattamento in Centri dedicati alla diagnosi e cura dell’asma grave, il miglioramento della *literacy* e dell’*empowerment* del paziente. Tutti questi interventi devono essere tra loro coordinati in una prospettiva di *Value Based Healthcare* intesa come ‘’la pratica della medicina che incorpora il massimo livello di dati EBM e del valore attribuito dal paziente per l’intervento sanitario rapportato alle risorse impiegate‘’.

IL PERCORSO DIAGNOSTICO

La corretta identificazione dei pazienti con asma grave deve partire dalla conferma diagnostica di asma cui segue l’individuazione e l’eliminazione dei fattori scatenanti, la verifica e l’ottimizzazione della terapia, dell’impiego degli inalatori e dell’aderenza terapeutica, la ricerca ed il trattamento delle comorbilità.
Al termine di questo percorso, e con l’esclusione dei soggetti che raggiungono un buon controllo con gli interventi sopra elencati, i pazienti affetti da “asma grave” devono essere “fenotipizzati” valutandone le caratteristiche, la storia clinica ed i biomarcatori, al fine di poter utilizzare in modo appropriato i farmaci biologici attualmente a disposizione.
Questo complesso percorso clinico deve essere effettuato in specifici servizi/centri ambulatoriali per la diagnosi ed il trattamento dell’asma bronchiale in un orizzonte temporale di breve durata.
Di seguito, la sintesi del percorso diagnostico e degli strumenti utilizzabili per effettuare la diagnosi ed il follow up dell’asma in tutti i suoi livelli di gravità (A) ed il percorso diagnostico che consente di confermare la diagnosi di asma grave (B).

A- LA DIAGNOSI DI ASMA

L’asma è una patologia eterogenea ed è pertanto sempre necessario effettuare un’attenta valutazione clinico-strumentale per porre una corretta e tempestiva diagnosi, valutarne la gravità o effettuare un efficace *follow up* in quanto non esiste un unico sintomo o test funzionale o biomarcatore che

possa essere utilizzato come *gold standard* diagnostico o prognostico. Nella Tab.3 sono riportatati i principali sintomi, test funzionali e biomarcatori utilizzati per la diagnosi di asma, che possono anche risultare utili per effettuare il *follow up*.

TABELLA 3: Principali sintomi, test funzionali e biomarcatori utilizzati per la diagnosi di asma e che possono essere utili anche per effettuare il follow up

Parametri clinico/strumentali	**Interpretazione dei sintomi e dei valori di *cut-off* (adulti)**	**Possibile impiego nel *follow up* dell'asma**
Storia di sintomi respiratori variabili: Respiro sibilante, dispnea, costrizione toracica e tosse	I sintomi sono variabili nel tempo e per intensità I sintomi sono spesso più intensi la notte o al risveglio I sintomi sono spesso scatenati da esercizio fisico, risata, allergeni, aria fredda I sintomi spesso compaiono o peggiorano durante infezioni virali	SI Utilizzando questionari ACQ *; ACT **
Funzione respiratoria: spirometria		
Rapporto FEV_1/FVC, necessario per confermare la diagnosi di ostruzione	FEV_1/FVC < 0.7 o FEV_1/FVC < 0.75 o FEV_1/FVC < LLN	SI
Variabilità della funzione respiratoria		
Test di reversibilità con broncodilatatore (BD) positivo	aumento del FEV_1>12% e >200 mL dal basale, 10-15 minuti dopo 200-400 mcg di salbutamolo o equivalenti (diagnosi più certa se >15% e >400mL)	SI
Variabilità del Picco Espiratorio di Flusso (PEF)	variabilità giornaliera diurna media >10% o 20% misurato due volte al giorno per 2 settimane	SI

Test di provocazione bronchiale positivo (in genere eseguito solo negli adulti)	Caduta del FEV_1 dal basale di ≥20% con dosi standard di metacolina o istamina, o ≥15% con test di iperventilazione o inalazione di salina ipertonica o di mannitolo	Non raccomandato come esame routinario , ma il test di provocazione bronchiale con stimoli indiretti (mannitolo) può trovare possibili indicazioni nel follow up di pazienti selezionati
Eccessiva variazione della funzione respiratoria FEV_1 tra visite (meno affidabile)	variazione del FEV_1>12% e >200 ml tra visite, fuori da infezioni respiratorie; quanto maggiori sono le variazioni, o quanto più spesso l'eccessiva variazione viene rilevata, tanto più sicura è la diagnosi (diagnosi più sicura se >15% e >400mL)	SI, raccomandata la misura del FEV_1 alle visite di controllo
Biomarcatori		
Ossido Nitrico espirato (FeNO)	Valore *cut–off* diagnostico per i pz non in terapia ≥ 30-50 ppb per fenotipizzazione asma T2:≥20 ppb	Solo in casi selezionati

Legenda: ACQ: asthma control questionnaire; ACT**: asthma control test*

Tutti i percorsi diagnostici proposti dalle LG partono da una attenta raccolta dell'anamnesi e della sintomatologia volte a valutare la probabilità della malattia, cui segue l'esame obiettivo, raramente indicativo se non in fase acuta, ed infine l'esecuzione di test funzionali che sono necessari per confermare il sospetto diagnostico.

Per le LG *National Asthma Educational and Prevention Program* (NAEEP) (30) e il documento GINA (4) sono da considerarsi diagnostici in soggetti con sospetto clinico di asma, un test di broncodilatazione positivo o, in caso di normalità della funzione respiratoria, un test di provocazione bronchiale aspecifico o la misura della variabilità del Picco Espiratorio di Flusso (PEF).

Per le LG *British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (BTS/SIGN) (31), la diagnosi è definitiva solo dopo che sia stato verificato che la terapia impostata abbia avuto un sostanziale effetto positivo sulla sintomatologia e, possibilmente, sulla funzione respiratoria.

Per le LG *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (32), al fine di confermare la diagnosi di asma è necessaria la contemporanea positività di

almeno due test diagnostici, ad esempio un valore di FENO > di 40 ppb ed un test di broncodilatazione positivo.

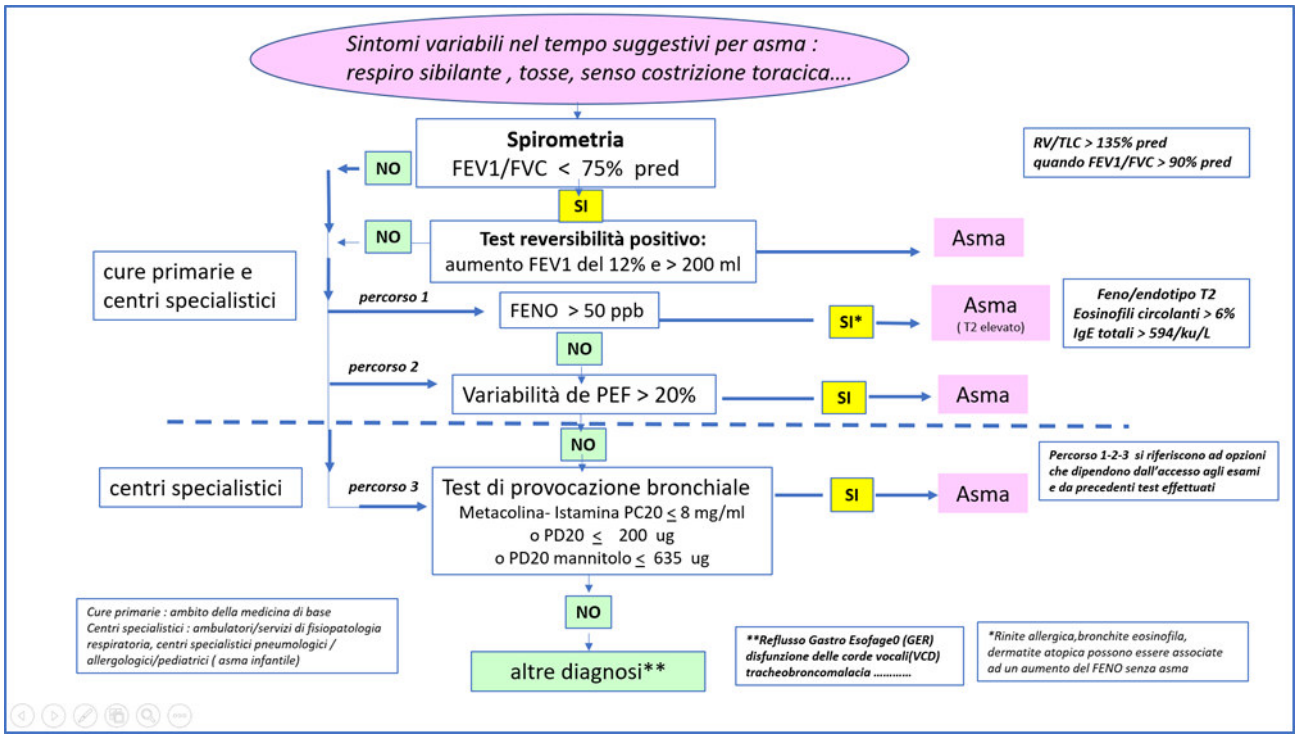
La misura della funzione respiratoria, assieme ai sintomi, è uno degli elementi da prendere in considerazione al fine di valutare il controllo dell'asma (LG NAEPP) (30) ed ha un significato prognostico. Un rapido declino del FEV_1 è, assieme alle riacutizzazioni, uno degli elementi che definiscono il "rischio futuro" nei pazienti. La misura del PEF è un parametro diagnostico e prognostico estremamente utile e rappresenta una parte integrante del *piano d'azione scritto* che è uno strumento necessario per realizzare un'efficace autogestione dell'asma. Si tratta di un diario in cui il paziente riporta i sintomi giornalieri e la misurazione del PEF e dove sono indicate le soglie di allarme dei suddetti parametri e gli interventi terapeutici raccomandati in caso di peggioramento della patologia. Una riduzione del PEF, o un aumento della sua variabilità, si associa ad un aumentato rischio di perdita del controllo dell'asma. È importante sottolineare che la positività dei test allergologici ed un incremento degli eosinofili circolanti aumentano la probabilità che ci si trovi in presenza di un soggetto asmatico, ma non devono essere utilizzati come criteri diagnostici; possono, invece, risultare utili per la fenotipizzazione del paziente quando la diagnosi è stata confermata.

Recentemente, sono state pubblicate le LG ERS per la diagnosi dell'asma negli adulti delle quali si riporta di seguito l'algoritmo decisionale (Fig.1) (34). Le LG differenziano il percorso diagnostico che può essere effettuato nell'ambito delle cure primarie, utilizzando la spirometria e la misurazione del FeNO, e di quelle secondarie (ambulatori specialistici). Nella vita reale, le diagnosi nell'ambito delle cure primarie, per la mancanza di una strumentazione adeguata (spirometri e misuratori del FeNO) e per gli elevati tempi medi per l'accesso ai test diagnostici, sono prevalentemente basate sulla sola anamnesi con un margine di inappropriatezza diagnostica elevato a causa della difficoltà di interpretare correttamente i sintomi asmatici. Pertanto, quando il paziente viene inviato in un centro di secondo livello per la persistenza dei sintomi malgrado l'impiego di una terapia farmacologica (asma non controllato), è necessario effettuare i test diagnostici obiettivi non eseguiti in precedenza per confermare o rifiutare la diagnosi di asma. In particolare, la misurazione del FeNO dovrebbe essere implementata nei centri specialistici (pneumologici-allergologici-pediatrici) per la diagnosi e, in casi selezionati, per il follow up dell'asma. Il test è compreso nei piani tariffari dei livelli essenziali di assistenza (LEA: DAR-0009732-A-14/04/2023).

Anche per il percorso diagnostico dell'asma infantile, la valutazione clinico strumentale parte da un'anamnesi dettagliata e dall'esame obiettivo. L'ERS ha sviluppato nuove linee guida di pratica clinica basate sull'evidenza per la diagnosi di asma nei bambini di età compresa tra 5 e 16 anni. La spirometria, il test di reversibilità con broncodilatatore e la frazione di ossido nitrico esalato sono i test oggettivi di prima linea per supportare la diagnosi di asma. È importante documentare se i bambini/ragazzi con asma abbiano un'ostruzione variabile delle vie aeree, ma nella pratica questo non è sempre facile. I bambini/ragazzi anche con asma grave, hanno spesso una funzionalità polmonare normale e presentano una mancata risposta ai broncodilatatori. In particolare, all'esame spirometrico un FEV_1 oppure un rapporto FEV_1/FVC inferiori all'80% del predetto, sono considerati rilevanti per la diagnosi di asma, ma valori normali non la escludono. In presenza di valori spirometrici alterati l'esecuzione del test di broncoreversibilità si conferma diagnostico in presenza di un aumento del $FEV_1 \geqslant 12\%$ e/o $\geqslant 200$ ml. Il test di broncoreversibilità va comunque eseguito anche nei casi in cui la spirometria sia normale, ma la storia clinica sia fortemente suggestiva. La misurazione del FENO entra a far parte del percorso diagnostico primario, dove valori $\geqslant 25$ ppb in un bambino sintomatico sono fortemente suggestivi di asma, ma valori normali non escludono la diagnosi.

Il test di variabilità del PEF non viene raccomandato come test obiettivo primario per la diagnosi in quanto le prove a sostegno di questo test in età pediatrica sono scarse. L'utilizzo dei test di provocazione bronchiale con metacolina o istamina, o indiretti con esercizio fisico e mannitolo, sono utilizzati solo quando la diagnosi di asma non può essere confermata con ripetuti test oggettivi di prima linea, o quando sono presenti sintomi legati all'esercizio fisico. Per questi test si confermano i parametri di riferimento di positività: ossia, una concentrazione provocatoria di metacolina che determini un calo del 20% del valore di FEV_1 (PC20) di $\leqslant 8$ mg-mL-1 e, nel caso del test da sforzo, una caduta del $FEV_1 > 10\%$ rispetto al valore basale (33).

FIGURA1: Algoritmo diagnostico dell'asma proposto dall'*European Respiratory Society* (ERS) - Louis et al: *European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults*; ERJ 2022- (modificato da A.Vaghi)



In conclusione, al fine di una corretta diagnosi e valutazione multidimensionale dell'asma è necessario integrare i dati clinici, quelli anamnestici ed i sintomi, con quelli strumentali come la misura della funzione respiratoria o i biomarcatori. Anche la raccolta dei sintomi, al fine di una corretta valutazione prospettica dell'andamento dell'asma, è utile che venga effettuata in modo ordinato, preferibilmente utilizzando questionari predefiniti, quali ad esempio ACQ e ACT che devono essere raccolti sempre durante le visite specialistiche e rappresentano uno strumento di verifica estremamente utile anche nell'ambito dei controlli effettuati dal medico di base.

B- LA DIAGNOSI DI ASMA GRAVE

Quella di asma grave è una diagnosi che è possibile porre solo dopo che siano stati esclusi e corretti una serie di fattori di aggravamento che possono non consentire al paziente in terapia di raggiungere un adeguato controllo clinico.

Come schematizzato nella Fig.2 il paziente con asma grave deve essere ricercato nell'ampio contenitore di quelli con asma non controllato (circa il 30% dei soggetti asmatici) qualsiasi sia la terapia in atto. Per questi pazienti deve essere avviato un percorso di presa in carico che preveda l'ottimizzazione della terapia adeguandola agli step terapeutici dell'asma moderata/grave proposti dalle diverse LG (BTS/SIGN, NAEPP, GINA).

In tutte le Linee Guida gli step terapeutici raccomandati per il trattamento dell'asma moderata/grave prevedono un dosaggio medio/elevato di steroidi inalatori (ICS) associati ad un secondo farmaco di controllo, preferibilmente un Beta2 agonista a lunga durata d'azione (LABA). Nello step terapeutico per l'asma di maggior gravità (step 5), le LG GINA raccomandano l'aggiunta, alla terapia con ICS e LABA, di un antimuscarinico a lunga durata LAMA (Fig.2).

Di seguito, lo schema degli step terapeutici proposti dal documento GINA 2024 per adulti e adolescenti >12 anni (Fig.2) e per bambini di 6-11 anni (Fig.3).

FIGURA 2: Step terapeutici secondo gravità dell'asma proposti dal documento GINA (2024) per adulti e adolescenti >12 anni di età; (modificato)

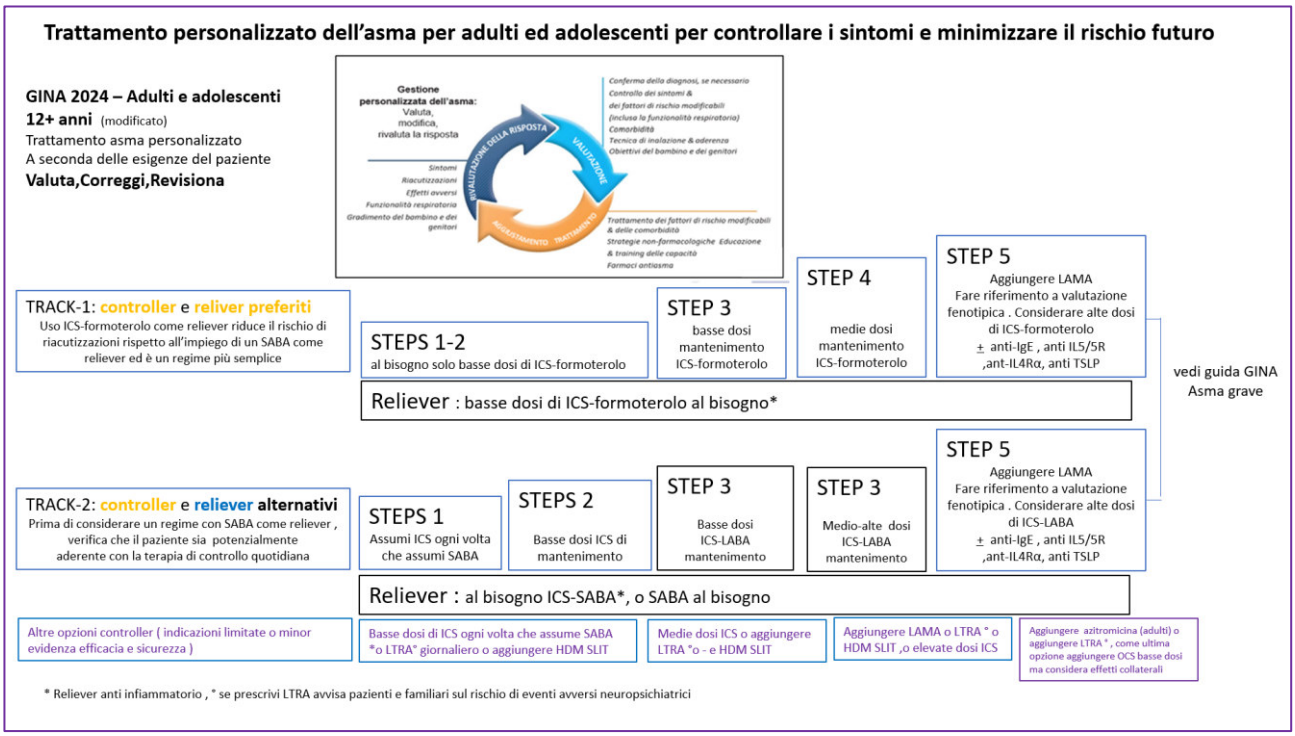
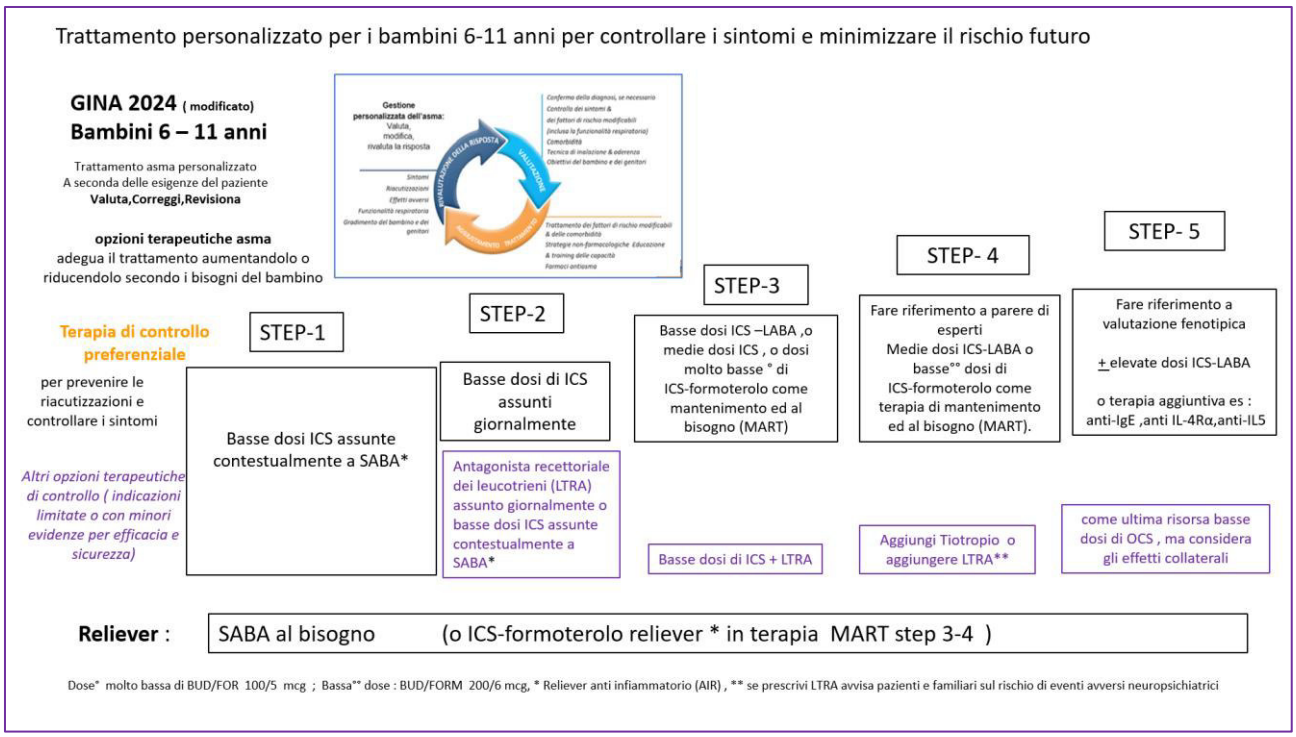


FIGURA 3: Step terapeutici secondo gravità dell'asma proposti dal documento GINA (2024) per bambini di 6-11 anni di età; (modificato)



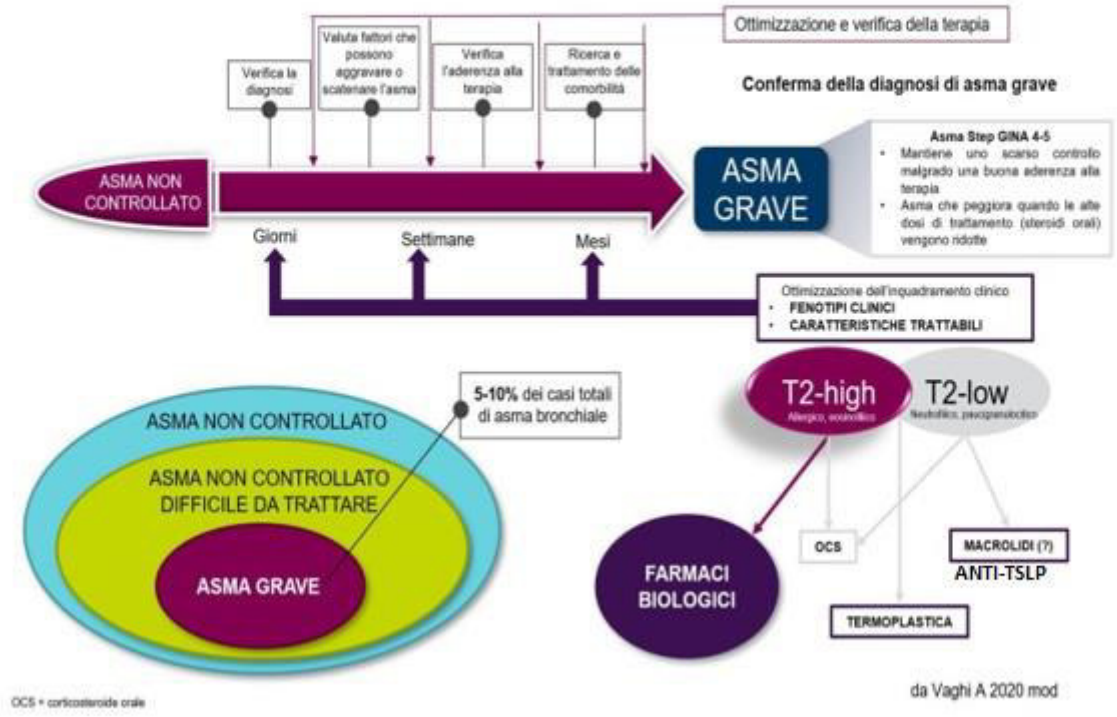
Inoltre, è necessario valutare i principali fattori che possono provocare un mancato controllo dell'asma. I pazienti in cui l'asma permane non controllata (asma non controllata refrattaria o asma di difficile controllo) è opportuno che siano valutati nell'ambito di un centro specialistico di livello superiore (ambulatorio dell'asma grave) con un approccio di tipo multidisciplinare.

Il percorso per confermare o escludere che il paziente sia affetto da asma grave deve comprendere le seguenti tappe (29) (Fig.4):

a) la conferma della diagnosi di asma bronchiale;
b) l'individuazione dei fattori che possono aggravare o scatenare l'asma;
c) la verifica dell'aderenza e appropriatezza della terapia;
d) la ricerca ed il trattamento delle comorbilità.

Tale percorso che vede impegnato il paziente e il medico (o un team multidisciplinare), deve prevedere accertamenti approfonditi, modificazioni terapeutiche e valutazione del loro impatto nel tempo. Pertanto, nella maggior parte dei casi non è verosimilmente corretto formulare la diagnosi di asma grave prima di 3-6 mesi dalla presa in carico del paziente.

FIGURA 4: Iter del percorso clinico che consente di porre una corretta diagnosi di asma grave



a) conferma della diagnosi di asma bronchiale

Nel caso in cui il paziente sia stato indagato secondo il percorso diagnostico precedentemente descritto, la diagnosi di asma è certa ed in questo caso non devono essere effettuati ulteriori accertamenti. Nella vita reale però, come sottolineato dalle LG NICE (32) e dal documento GINA (4), circa il 20-30% delle diagnosi di asma sono errate ed il mancato controllo dei sintomi respiratori è conseguente ad una diagnosi non corretta delle patologie responsabili della sintomatologia riferita dal paziente. Infatti, alcune condizioni patologiche possono simulare i sintomi tipici dell'asma bronchiale che pertanto devono essere riconosciuti e trattati:

- negli adulti: patologie ostruttive polmonari (BPCO, bronchiettasie, enfisema), bronchiolite, disfunzione delle corde vocali, scompenso cardiaco eventualmente associato a BPCO, sub-stenosi o compressioni tracheali, tracheomalacia, scolo retronasale, reflusso gastro-esofageo, pneumopatie croniche interstiziali e granulomatose.
- nei bambini: prematurità, immunodeficienze congenite o acquisite, malformazioni congenite incluso l'anello vascolare, tracheobroncomalacia, discinesia ciliare primitiva, fibrosi cistica, malattie cardiache congenite, disfunzione delle corde vocali, reflusso gastro-esofageo, disfunzione della deglutizione, ostruzione/compressione delle vie aeree centrali, inalazione di corpo estraneo, carcinoidi o altri tumori, massa mediastinica, pneumopatie interstiziali, malattia del tessuto connettivo, bronchiolite ricorrente (35).

b) individuazione dei fattori che possono aggravare o scatenare l'asma

La sensibilizzazione ad allergeni professionali o domestici, il fumo di tabacco la presenza di comorbilità, l'utilizzo di farmaci beta-bloccanti, l'assunzione di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) in pazienti con asma aspirino - sensibile (ASA) possono aggravare o scatenare episodi di asma bronchiale. La presenza di ognuno di questi fattori richiede un intervento correttivo specifico, anche al fine di offrire al paziente tutte le informazioni utili ad evitarli in un'ottica di prevenzione (36).

L'associazione tra allergia e gravità dell'asma è più frequente in età pediatrica rispetto a quella adulta. Nei bambini con asma grave può essere presente una sensibilizzazione precoce ad allergeni ambientali, soprattutto muffe. E' sempre utile valutare l'associazione tra IgE specifiche, esposizione ad allergeni e sintomi per riuscire ad identificare precocemente quei fattori in grado di scatenare gli episodi acuti (37).

c) verifica dell'aderenza ed appropriatezza della terapia

Una scarsa aderenza alla terapia o l'incapacità di utilizzare in modo efficace gli inalatori prescritti sono eventi comuni nell'asma e si verificano in circa il 50% degli asmatici (38). In questo caso, l'istruzione e la motivazione del paziente ad ogni visita di controllo e con particolare attenzione nei soggetti anziani, risultano fondamentali nel condizionare l'aderenza al trattamento (39).
In campo motivazionale, i fenomeni di "steroidofobia" possono condurre ad un precoce abbandono della terapia inalatoria, così come è scarsa la percezione dell'asma quale malattia grave che può anche condurre ad episodi di NFA (asma a rischio di morte: *Near Fatal Asthma*).
La scarsa aderenza alla terapia presenta problemi peculiari in età pediatrica. Gli adolescenti, rispetto ai bambini, sono più a rischio di scarsa aderenza terapeutica e di comportamenti che possono determinare episodi acuti a rischio di vita.
Una scarsa aderenza alla terapia si può verificare anche quando il regime terapeutico prescritto è complesso, in presenza di instabilità familiare e/o scarsa supervisione del bambino/ragazzo.

Oltre all'attenzione, per ottenere una corretta aderenza terapeutica occorre anche verificare di aver ottimizzato la terapia farmacologica adottando, a seconda del paziente, la strategia terapeutica ritenuta più opportuna. Ad esempio, associando ai LABA e agli ICS un terzo farmaco come può essere il tiotropio bromuro o un antileucotrienico, somministrando gli ICS a dosaggi elevati utilizzando sia la mono somministrazione giornaliera di ICS/LABA che una strategia MART (*Maintenance And Reliever Therapy*), oppure utilizzando una triplice associazione ICS/LABA/antimuscarinico a lunga durata (LAMA). Comunque, per valutare l'efficacia di un regime terapeutico massimale, ad esempio con elevate dosi di ICS, l'osservazione deve essere protratta per almeno 6 mesi prima di considerare l'intervento come insufficiente.

d) ricerca e trattamento delle comorbidità

Le comorbilità sono particolarmente frequenti nei pazienti affetti da asma grave, e l'87% ne presenta più di una. Queste possono essere distinte in comorbilità correlate all'asma in quanto ne possono condividere in parte lo stesso meccanismo patogenetico, come nel caso della rinosinusite cronica con poliposi nasale, e quelle non direttamente correlate, come il reflusso gastroesofageo, l'obesità, la sindrome delle apnee notturne. In particolare, alcune comorbilità possono associarsi più frequentemente ad alcuni fenotipi di asma come nel caso della rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) e l'asma severo eosinofilo ad insorgenza in età adulta (40).

In età pediatrica, la frequenza di rinosinusite è elevata ed è stata riportata fino al 75-80% dei soggetti con asma. La poliposi nasale, diversamente che in età adulta, non è frequente e si presenta in genere associata alla fibrosi cistica e, talvolta, alla discinesia ciliare primitiva.

La presenza di significativa ipereosinofilia (valori maggiori di 1.500 eosinofili circolanti/mmc) deve anche far porre il sospetto di altre patologie che possono essere associate all'asma, quali la granulomatosi eosinofila con poliangioite, o di rare malattie ematologiche, come la sindrome ipereosinofila (HES) (41). In questi casi, andrà programmato un attento studio immunologico con valutazione del possibile coinvolgimento multiorgano e dei marcatori immunologici (ANA, ENA, ANCA) e, nel caso di sospetta HES, una valutazione ematologica (Tab.4).

Una valutazione della tomografia computerizzata (TAC) del torace è consigliata in caso di sospette bronchiettasie o di una aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) o di addensamenti polmonari che possono essere presenti nella granulomatosi eosinofila con poliangioite (Tab.4).

La presenza di comorbilità nei pazienti asmatici rientra tra le cosiddette "caratteristiche trattabili" in quanto la loro individuazione e trattamento può consentire il miglioramento del controllo dell'asma bronchiale, riducendo l'impatto dei sintomi (42). È essenziale per il clinico definire l'impatto delle comorbilità nel paziente affetto da asma grave al fine di elaborare la migliore strategia terapeutica. In questo contesto, al fine di garantire un razionale percorso del paziente, è importante che nell'ambito del team multispecialistico (costituito da figure specialistiche come lo pneumologo, l'allergologo, l'otorinolaringoiatra, l'internista) sia individuata una figura con responsabilità di coordinamento.

TABELLA 4: Asma Grave: indagini utili per valutare e caratterizzare il fenotipo infiammatorio (eosinofilo/non eosinofilo) e le comorbilità, per porre una corretta diagnosi differenziale

Ambito di indagine	**Possibili Test diagnostici**
Diagnosi differenziale	- RX torace, TAC torace HRCT, - Ecocardiogramma; NT-proBNP° - Volumi polmonari, test diffusione alveolo capillare - Studio del profilo immunologico: ANA**, ENA***, ANCA****, dosaggio delle immunoglobuline - Dosaggio A1AT °° - Ricerca degli anticorpi anti-aspergillo e IgE anti-aspergillo - Broncoscopia e BAL°°°: conta cellulare, dosaggio galattomannano
Ricerca comorbilità	- Patologia nasale: TAC massiccio facciale, laringoscopia, endoscopia nasale, citologia nasale, rinomanometria, Ossido Nitrico Espirato nasale (FeNO) - Reflusso Gastro Esofageo: Gastroscopia, PH metria impedenziometrica - Allergia-Atopia: prick test per allergeni inalati e alimenti, IgE totali e specifiche (RAST), test allergologici molecolari; CRD (Component Resolved Diagnosis)
Test utili per caratterizzazione del fenotipo infiammatorio	- Emocromo e formula per determinazione eosinofili - Eosinofili nell'espettorato - Ossido Nitrico Espirato (FeNO) - Prick test per allergeni, IgE totali e specifiche

ANA (anticorpi anti nucleo); ENA** (antigeni nucleari estraibili); ANCA*** (anticorpi anti citoplasma dei neutrofili); NT- proBNP° (pro peptide natriuretico tipo B); A1AT°° (alfa 1 anti-tripsina); BAL°°° (lavaggio bronchiolo alveolare)*

C - CONFERMA DELLA DIAGNOSI DI ASMA GRAVE

Se al termine del percorso, dopo aver confermato la correttezza della diagnosi di asma, individuati ed eliminati i fattori che possono aggravarla o scatenarla, verificata l'aderenza e l'appropriatezza della terapia, individuate e trattate le comorbilità e verificate, per ogni tappa, l'aderenza terapeutica e la tecnica inalatoria, il paziente rimanesse comunque non controllato o dovesse necessitare, ad esempio, di una terapia steroidea frequente o continua, può essere definitivamente confermata la diagnosi di ''asma grave'' (vedi capitolo sulla definizione di asma grave).

D - FENOTIPIZZAZIONE DELL'ASMA GRAVE

1- Particolari fenotipi dell'asma

Prima di affrontare il problema della indicazione all'impiego dei farmaci biologici occorre confermare o escludere la presenza di due importanti fenotipi/endotipi dell'asma che si associano frequentemente ad una sintomatologia grave: l'asma da aspirina (AERD: *aspirin exacerbate respiratory disease*) e l'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) (Tab. 5).

L'asma da aspirina insorge frequentemente in età giovanile/adulta in soggetti di sesso femminile, è solitamente preceduta da rinite cronica e poliposi nasale e si può associare ad un aumento degli eosinofili circolanti. Gli episodi di broncospasmo si scatenano 30-60 minuti dopo l'assunzione di FANS ma i pazienti tollerano solitamente basse dosi di paracetamolo o inibitori selettivi della cicolossigenasi2 (CoX2). La diagnosi può essere effettuata con test di provocazione orale o inalatoria con acido acetilsalicilico.

L'ABPA è una complessa patologia polmonare caratterizzata da frequenti riacutizzazioni, opacità polmonari migranti e fugaci e, nelle forme avanzate, bronchiettasie centrali che possono essere ripiene di muco (*mucoid impaction*). La diagnosi si basa sulla presenza di una reazione di ipersensibilità immediata all'aspergillo, di IgE specifiche e anticorpi IgG anti-aspergillo, di un aumento delle IgE totali policlonali e sulla presenza di bronchiettasie ed eosinofilia ematica.

Si tratta di due endotipi che condizionano forme di asma grave eosinofila che sono spesso sottodiagnosticate e la cui diagnosi differenziale può rientrare nell'ampio capitolo delle ipereosinofilie polmonari.

L’asma da aspirina e l’ABPA, devono essere riconosciute durante il percorso pneumologico e allergologico di caratterizzazione dell’asma grave, anche perché gli ASA (acido acetilsalicilico) sensibili possono avvalersi di particolari strategie terapeutiche come la desensibilizzazione sistemica o per via inalatoria con ASA, mentre nei pazienti con ABPA grave è stata dimostrata l’efficacia del trattamento con farmaci antimicotici come l’itraconazolo ed il voriconazolo, oltre ai cortisonici orali.

Il percorso di definizione dei fenotipi/endotipi dell’asma (FIG.4), così come la diagnosi differenziale dell’asma grave e la valutazione delle comorbilità, possono rendere necessario, a seconda del paziente in esame, l’effettuazione di accertamenti specialistici di tipo radiologico, laboratoristici o multispecialistici (TAB.4).

TABELLA 5: Fenotipi clinici dell’asma (A.Vaghi, 2020)

Tabella I. Fenotipi clinici di asma bronchiale.

Definizione del fenotipo	Caratteristiche descrittive
Fenotipi clinici o fisiopatologici	
In relazione alla gravità clinica	Asma grave *vs* asma lieve
A elevato rischio di riacutizzazione	Frequenti riacutizzatori
Con ostruzione non reversibile	Restrizione cronica, ostruzione fissa delle vie aeree
Associato a patologia delle piccole vie aeree	Fenotipo delle piccole vie aeree
Resistente alla terapia sistemica	Cortico-resistente
Definita in base all’età di insorgenza	*Earlyllate-onset asthma*
Definita in base all’eccessiva perdita annuale del FEV_1	Rapidi declinatori della funzione polmonare
Fenotipi correlati ai fattori di scatenamento	
Intolleranti ai farmaci anti-infiammatori non steroidei	Aspirino-sensibili, sensibili a tutti i FANS
Sensibile agli allergeni ambientali	Asma estrinseco
Sensibilizzazione ai miceti	Aspergillosi bronco-polmonare allergica
Asma occupazionale	
Asma mestruale	
Asma da esercizio	
Fenotipi infiammatori	
Asma eosinofilo	
Asma neutrofilo	
Asma pauci-granulocitico	

2 - Definizione dei fenotipo-endotipi di asma T2 e non T2

Le scienze "omiche" hanno modificato la recente interpretazione sia patogenetica che tassonomica dell'asma bronchiale. Woodruff e coll. (43) sono riusciti a distinguere due principali fenotipi molecolari di asma utilizzando complesse tecniche genomiche: l'asma di tipo 2 (T2-high) e l'asma non di tipo 2 (oppure T2-low).

Gli asmatici con elevata espressione di geni espressi dalle citochine di tipo 2 (IL5; IL-4; IL-13), sono fenotipicamente caratterizzati dalla presenza di eosinofilia e/o atopia (IgE totali elevate e presenza di IgE specifiche), elevata reattività bronchiale e, solitamente, una buona risposta alla terapia steroidea.

Il fenotipo molecolare non T2 presenta invece una flogosi neutrofila o paucigranulocitica, assenza di atopia, scarso rimodellamento delle vie aeree, un modesto livello di iperreattività bronchiale ed una minore risposta agli steroidi. I risultati sono poi stati confermati da numerose ricerche che hanno utilizzato espettorato indotto o biopsie bronchiali per definire l'infiammazione d'organo (44,45,46).

Nei bambini con asma grave è tuttora poco chiara la presenza di distinti fenotipi di asma, di tipo 2 e non di tipo 2 (47). Studi su bambini con asma grave resistente a terapia hanno evidenziato un rimodellamento delle vie aeree con eosinofilia; tuttavia, a differenza degli adulti, le citochine del fenotipo di tipo 2 erano assenti nella maggior parte dei bambini. L'asma neutrofilica è rara nei bambini (48). La distinzione dei due principali fenotipi molecolari di asma è clinicamente importante perché disponiamo di farmaci biologici molto efficaci nel trattamento dell'asma di tipo T2, ma non di quella non T2.

3 - Biomarcatori dell'asma T2, non T2: come riconoscerle un contesto clinico

Dopo aver definito un paziente come affetto da ''asma grave'', valutata la presenza di ASA sensibilità ed ABPA ed escluse patologie che potrebbero simulare l'asma grave o malattie sistemiche di cui l'asma grave è una manifestazione, come ''la granulomatosi eosinofila con poliangioite'', è necessario caratterizzarne il fenotipo-endotipo infiammatorio in T2 e non T2.

La definizione dell'endotipo T2 e non T2, deriva da studi di genomica trascrittomica per cui il trasferimento in un fenotipo clinico pone dei problemi per quanto riguarda i *biomarker* da utilizzare ed i valori di *cut-off* utili ai fini della diagnosi. L'infiammazione T2, ad esempio, nei soggetti atopici con asma

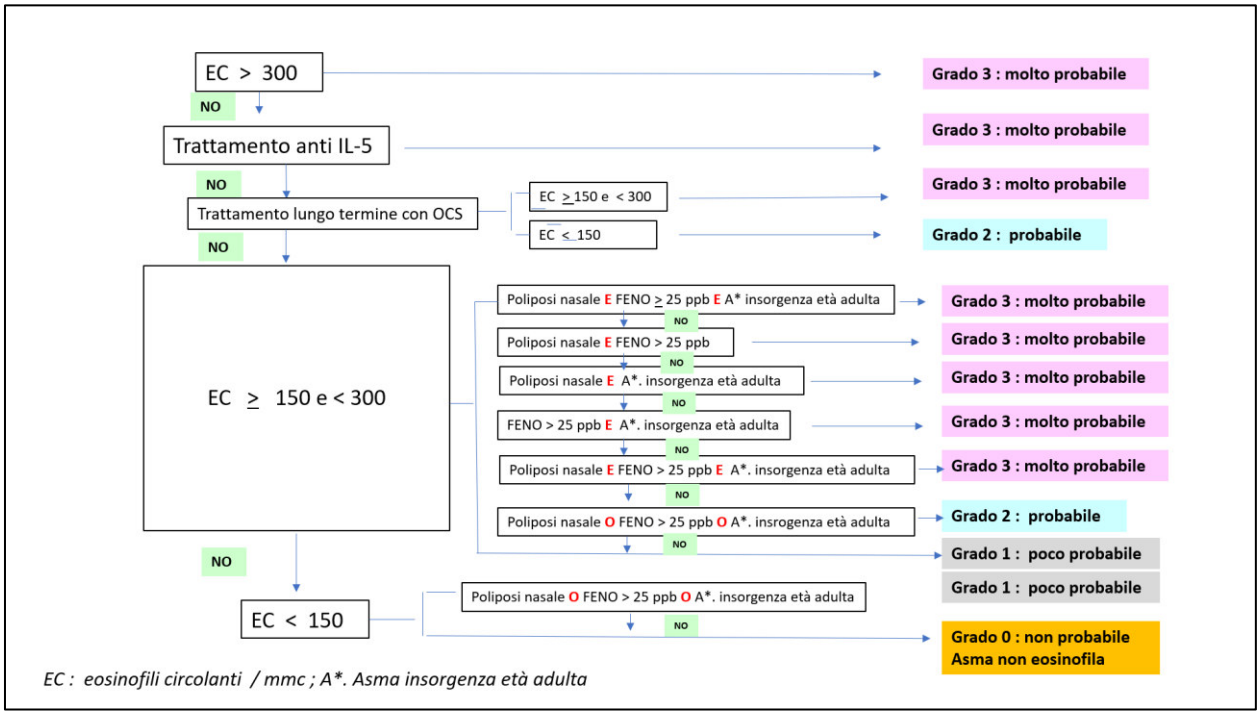
lieve viene solitamente soppressa dagli steroidi; nel caso di pazienti con infiammazione T2 che persista malgrado l'impiego di elevate dosi di ICS e di steroidi orali, come si verifica nell'asma grave, si parla di infiammazione ''T2 refrattaria'' di cui recentemente il documento GINA (4) ha proposto una definizione operativa; si può parlare di asma grave T2 refrattaria quando è soddisfatto almeno 1 dei seguenti criteri:

- Eosinofili nel sangue ≥150/µl e/o
- FeNO ≥20 ppb e/o
- Eosinofili nell'espettorato ≥2% e/o
- Asma clinicamente indotta da allergeni.

Il medico deve porre attenzione al fatto che i pazienti che necessitino di un trattamento di mantenimento con OCS possono anche avere un'infiammazione di tipo T2 sottesa, dimostrabile riducendo il dosaggio degli steroidi e ripetendo più volte il dosaggio dei suddetti marcatori. Individuato il paziente con asma grave non controllato o cortico-dipendente con fenotipo ''T2 refrattario", per questo deve essere valutata la prescrizione dei farmaci biologici, attualmente l'unica opportunità per ridurre in modo sostanziale o sospendere il trattamento degli steroidi sistemici migliorando, nel contempo, il controllo dell'asma.

Recentemente, è stato proposto un algoritmo diagnostico (49) che consente di riconoscere l'asma eosinofila, che è da considerarsi un particolare endotipo dell'asma; l'algoritmo tiene conto non solo del numero degli eosinofili circolanti ma anche delle caratteristiche cliniche (asma insorta in età adulta e presenza di poliposi nasale) e dei biomarcatori (FeNO≥25ppb). L'asma eosinofila viene definita in presenza di valori maggiori di 300 eosinofili/mmc circolanti oppure di valori compresi tra 150-300 eosinofili/mmc circolanti con presenza di poliposi nasale e asma insorta in età adulta in terapia con mOCS (*maintenance Oral Costicosteroids*) (Fig. 5).

FIGURA 5: Algoritmo diagnostico per individuare i pazienti con asma eosinofila (modificato)



È importante sottolineare che si tratta di criteri e valori di *cut-off* che potranno essere modificati nel tempo ma che, attualmente, sono quelli caratterizzati dalle evidenze scientifiche più robuste. Per i pazienti con fenotipo/endotipo non T2 non si dispone attualmente di molte opportunità terapeutiche: si può considerare con attenzione l'uso di macrolidi a basse dosi; sono, al contempo, in fase di studio avanzato nuovi farmaci biologici o di sintesi (ad esempio peptidici).

IL PERCORSO TERAPEUTICO

La maggior parte delle Linee Guida per il trattamento dell'asma, tra cui il documento GINA e NAEPP *Coordinating Committee Expert Panel Working Group 3* : (NAEPP- EPR3) (30) , propongono un approccio "a step", ovvero un incremento nel dosaggio e nella tipologia dei farmaci necessari per ottimizzare il controllo dei sintomi e minimizzare i rischi correlati alla malattia, quali le riacutizzazioni, la limitazione persistente del flusso aereo, gli effetti collaterali dei farmaci, in particolare degli ICS somministrati ad alto dosaggio e degli OCS (Fig.2, Fig.3).

E’ necessario anche adottare strategie non farmacologiche quali la profilassi ambientale, l’educazione del paziente all’auto-gestione della terapia, il corretto utilizzo dei dispositivi inalatori, l’invio a programmi di rieducazione funzionale respiratoria.

Confermare la diagnosi di asma, differenziare l’asma grave dall’asma difficile da trattare, indagare le possibili comorbidità o i fattori che contribuiscono allo sviluppo delle riacutizzazioni ed ottimizzare il trattamento, somministrando ICS ad alte dosi e altri farmaci, tra cui i broncodilatatori a lunga durata d’azione LABA e LAMA, gli antileucotrienici e, ove strettamente necessario, gli OCS, rappresenta il primo step nella gestione dell’asma grave.

La risposta alla terapia andrà rivalutata dopo 3-6 mesi ed andrà considerata la possibilità di somministrare farmaci biologici nei soggetti che non abbiano risposto in maniera efficace al trattamento e che presentino una infiammazione di tipo 2 (allergica o eosinofilica), una dipendenza dalla terapia con ICS ad alto dosaggio e/o OCS, con l’obiettivo di effettuare rapidamente una riduzione/sospensione di questi (in particolare OCS) mantenendo il controllo dell’asma (50,51,52).

In questo percorso diagnostico e terapeutico andranno considerate possibili comorbidità, tra cui la poliposi nasale con rinosinusite o la dermatite atopica grave, per cui esistono specifiche indicazioni alla terapia con farmaci biologici. Le terapie biologiche per l’asma grave attualmente disponibili hanno come target gli anticorpi di classe IgE, l’interleuchina 5 (IL-5) ed il suo recettore, le interleuchine 4 (IL4) e 13 (IL-13) attraverso il blocco del recettore comune IL-4Rα e il TSLP (linfoproteina timica stromale), una allarmina prodotta in seguito al danno epitelio bronchiale (GINA 2024).

TABELLA 6: Terapie biologiche attualmente disponibili per il trattamento dell'asma grave (sintesi da GINA 2024)

Nome del farmaco	Meccanismo d'azione	Modalità di somministrazione	Principali effetti significativi	Approvazione in Italia
Omalizumab	Legame diretto con le IgE libere Livelli di IgE *Down-regulation* dei recettori delle IgE su mastociti, basofili e cellule dendritiche	SC, ogni 2-4 settimane sulla base del peso corporeo e del valore delle IgE totali (pretrattamento, 30-1500 kU/l) possibilità di autoprescrizione	• Riduzione delle riacutizzazioni gravi (44-59%) • Il miglioramento del controllo dei sintomi, qualità della vita e della funzione respiratoria sono statisticamente significative, ma inferiori alla differenza minima clinicamente importante.	A partire dai 6 anni
Mepolizumab	Legame diretto con IL-5	SC ogni 4 settimane possibilità di autoprescrizione	• Riduzione delle riacutizzazioni gravi (47-54%) • I miglioramenti del controllo dei sintomi e della funzione respiratoria sono statisticamente significativi ma inferiori alla differenza minima clinicamente importante • Miglioramento della qualità della vita • Riduzione del dosaggio OCS nei pazienti cortico-dipendenti (circa del 50% rispetto al placebo) • *Outcome* clinici analoghi in pazienti con e senza allergia	A partire dai 6 anni
Reslizumab	Legame diretto con IL-5	EV ogni 4 settimane	• Riduzione delle riacutizzazioni gravi • I miglioramenti del controllo dei sintomi e della funzione respiratoria sono statisticamente significativi ma inferiori alla differenza minima clinicamente importante	A partire dai 18 anni

Benralizumab	Legame con il recettore per IL-5	SC ogni 4-8 settimane possibilità di autoprescrizione	• Riduzione delle riacutizzazioni gravi (47-54%) • I miglioramenti del controllo dei sintomi e della funzione respiratoria sono statisticamente significativi, ma inferiori alla differenza minima clinicamente importante • Riduzione del dosaggio OCS nei pazienti cortico-dipendenti (circa del 50% rispetto placebo) • *Outcome* clinici analoghi in pazienti con e senza allergia	A partire dai 18 anni
Dupilumab	Blocco attività di IL4 e IL-13	SC ogni due settimane possibilità di autoprescrizione	• Riduzione delle riacutizzazioni gravi (56%) • I miglioramenti del controllo dei sintomi, della qualità della vita e della funzione respiratoria sono statisticamente significativi ma inferiori alla differenza minima clinicamente importante • Riduzione del dosaggio OCS nei pazienti cortico-dipendenti indipendentemente dal livello di FeNo ed eosinofili circolanti, circa del 50% rispetto al placebo. • *Outcome* clinici analoghi in pazienti con e senza allergia	A partire dai 12 anni
Tezepelumab	Blocco attività di TSLP	SC ogni quattro settimane	• Riduzione 30-70% delle riacutizzazioni gravi • Miglioramento del controllo dei sintomi, della qualità della vita e della funzione respiratoria • *Outcome* clinici analoghi in pazienti con e senza allergia • Anti TSLP può anche essere considerato in pazienti senza marcatori T2 elevati	A partire dai 12 anni

Per i criteri di eligibilità vedi scheda AIFA

Nella FIG.6 è schematizzato il percorso che consente di confermare la diagnosi di asma grave (6A) ed i criteri che possono essere utilizzati per la scelta di una appropriata terapia iniziale con farmaci biologici (6B): quest'ultima deve basarsi su un'attenta valutazione delle caratteristiche del paziente e della sua storia clinica, sull'espressione dei biomarcatori e delle condizioni cliniche coesistenti (53).

Uno spiccato aumento degli eosinofili rispetto ai valori del FeNO è un indicatore di buona risposta di un anti-IL-5 o anti IL-5R, mentre se prevale l'aumento del FeNO può essere preferibile un trattamento con anticorpi anti-IL-4Rα o anti-TSLP. Il Tezepelumab (anti-TSLP) si è dimostrato efficace nel ridurre le riacutizzazioni anche nei soggetti con una conta degli eosinofili < 150 mmc. (fig 6B).

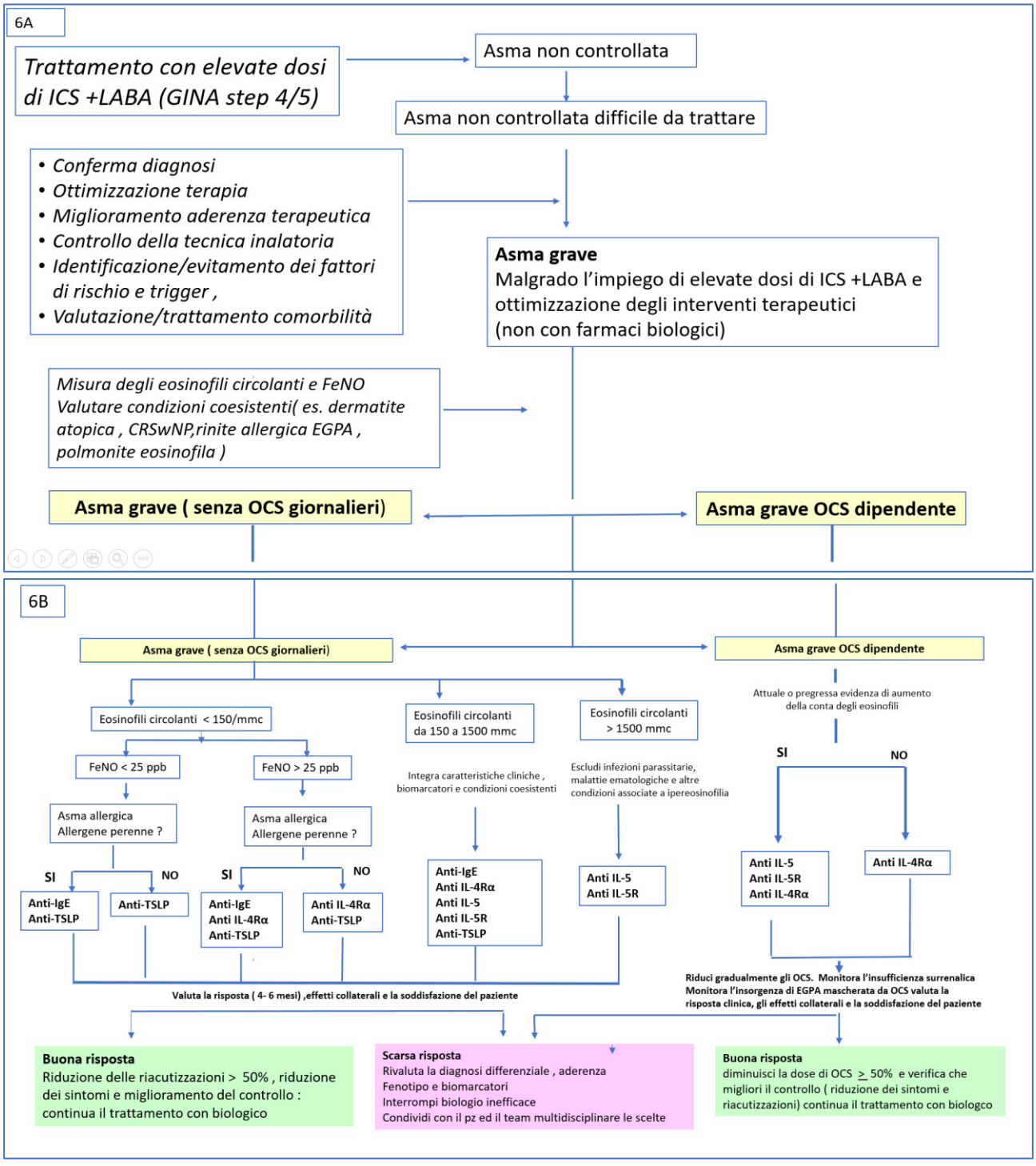
Una riduzione dei marcatori biologici quali eosinofili sierici, IgE totali sieriche e FeNO, nei pazienti che li esprimono a livelli superiori ai valori normali, sono indicatori di una buona risposta ai farmaci biologici (53)

In presenza di un elevato livello di eosinofili circolanti (>1.500/mmc) è raccomandata un'attenta valutazione delle possibili cause della ipereosinofilia e delle possibili patologie ematologiche: in questo caso, dopo aver escluso cause ematologiche, è consigliato un trattamento con anti-IL5 o anti IL-5R, non un anti-IL-4Rα (53,54).

In ogni paziente in cui viene iniziata una terapia con un farmaco biologico è indicato effettuare un accurato processo di follow up in cui viene verificata l'efficacia del farmaco utilizzato o l'eventuale necessità di uno switch terapeutico e l'insorgenza di possibili effetti collaterali (fig 6B).

Per una più dettagliata descrizione dei singoli farmaci biologici si rinvia al documento GINA 2024. Il presente documento necessiterà in ogni caso di aggiornamenti periodici in rapporto a nuove evidenze scientifiche.

FIGURA 6 (A-B) (da Brusselle 2022 *mod; ref 53)*



Nell'ottica di ottimizzare al meglio le risorse terapeutiche per i pazienti con asma grave, gli attuali sforzi della ricerca scientifica sono mirati a chiarire alcuni aspetti riguardanti le terapie biologiche attualmente disponibili e quelle in via di sperimentazione clinica. L'identificazione di biomarcatori validati, non invasivi, in grado di predire la risposta terapeutica ai diversi farmaci biologici ha

permesso di definire alcuni algoritmi terapeutici utili nella pratica clinica per la selezione dei pazienti in età adulta ed adolescenziale (4,53,54). Tuttavia, al momento non sono disponibili simili indicazioni per l'asma grave in età pediatrica.

La durata ottimale delle terapie biologiche nei pazienti con asma grave non è attualmente definita e, a fronte di una buona e persistente risposta clinica, la maggior parte dei pazienti prosegue queste terapie a lungo termine. Con particolare riferimento alla popolazione pediatrica, sono auspicabili ulteriori studi che possano valutare il possibile effetto nel tempo delle terapie biologiche sul controllo dell'asma e monitorare l'insorgenza di possibili effetti avversi, anche dopo interruzione del trattamento.

Non sono attualmente disponibili studi clinici comparativi che confrontino l'efficacia di una terapia biologica rispetto a un'altra. Recentemente, il gruppo europeo COMSA (*Core Outcome Measures for children, adolescents and adults with Severe Asthma*) ha sviluppato un set di misure di *outcome* per facilitare una migliore sintesi dei dati e la valutazione di diversi farmaci biologici negli studi clinici condotti sia su pazienti pediatrici che su pazienti adulti (55). È auspicabile che questi parametri possano entrare a far parte della metodologia di futuri studi clinici migliorando la comparabilità dell'efficacia delle diverse terapie con biologici.

IL FOLLOW UP

Il *follow up* è di fondamentale importanza nella gestione dei soggetti con asma di tutti i livelli di gravità, per valutare la risposta agli interventi terapeutici. La tempistica deve essere decisa in base all'urgenza clinica e ai cambiamenti terapeutici programmati. Ogni controllo, soprattutto nei casi di asma grave, è un'opportunità per rivedere, rinforzare i corretti comportamenti ed aumentare le conoscenze dei pazienti e dei loro familiari sulla gestione della malattia.
Molte evidenze dimostrano che controlli regolari da parte di medici esperti (specialista, MMG/PLS ed equipe degli Ambulatori cronicità (Case della Comunità) e programmi di educazione sanitaria che includano anche un piano d'azione scritto personalizzato, migliorano la prognosi sia per gli adulti che per i bambini/ragazzi. Negli adulti, il piano d'azione scritto può essere basato sui

sintomi e/o sul monitoraggio del *peak flow*; in età pediatrica, si utilizza in genere un piano d'azione basato sui sintomi.

Nei controlli clinici devono essere valutati:

- la risposta al trattamento
- i sintomi respiratori
- gli attacchi acuti d'asma
- gli effetti collaterali dei farmaci
- la funzionalità respiratoria
- la tecnica inalatoria
- l'aderenza al trattamento
- l'evitamento di fattori di rischio ambientali/occupazionali e comportamentali

In tutti i casi di asma di difficile controllo, assume primaria importanza la valutazione oggettiva dell'aderenza al trattamento, che può oscillare nel tempo e per la quale spesso è necessario cambiare le strategie per mantenerla. La scarsa/mancata aderenza terapeutica è elevata, può variare dal 32% al 56% e rappresenta una delle sfide più importanti nella gestione clinica dell'asma.

Nel monitoraggio dei pazienti più giovani con asma grave, sta emergendo il ruolo innovativo di dispositivi digitali portatili (sensori, App) che consentono la registrazione dei sintomi e dei parametri vitali del paziente, nonché delle dosi di farmaco erogate, valutabili in remoto dal clinico, che possono fornire un promemoria e, con l'utilizzo di dinamiche del gioco, rendere l'aderenza alla terapia meno gravosa.

Nel caso di un soggetto sottoposto ad alti dosaggi di corticosteroidi sistemici è fondamentale uno stretto *follow up* endocrinologico e internistico, al fine di valutare sia durante il trattamento che durante la sospensione progressiva, la funzionalità surrenalica e lo sviluppo di osteoporosi. Va sottolineato che in età pediatrica alte dosi di steroidi inalatori sono associate ad aumentato rischio di soppressione surrenalica e rallentamento della crescita; pertanto, in questi pazienti occorrerà pianificare l'esecuzione, almeno annuale, dei test di funzionalità surrenalica e monitorare l'accrescimento staturale e ponderale. È necessario, inoltre, valutare la qualità della vita del soggetto e, in particolare nel caso del bambino/ragazzo, anche del *caregiver*, così come esaminare i possibili correlati psicologici e neuro-comportamentali.

ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA DI CURE

Per consentire una presa in carico globale delle persone affette da asma grave è necessario un approccio integrato che offra ai pazienti forme di assistenza "multidisciplinari" nei diversi contesti assistenziali, in grado di mettere in sinergia e stabilire modalità di raccordo tra Ospedale e territorio. Per il territorio, sono compresi i professionisti delle cure primarie (MMG, PLS, specialisti territoriali, servizi infermieristici, IFoC, ambulatori della cronicità, servizi di riabilitazione respiratoria), servizi sociali e enti del terzo settore, coinvolti a vario titolo nella gestione dei pazienti con asma ed in particolare con asma complicato/grave.

Spesso, l'assistenza al paziente con asma grave è assicurata attraverso interventi multidisciplinari e multiprofessionali non sempre sufficientemente coordinati e pianificati tra loro, anche a causa della mancata definizione di criteri organizzativi di carattere generale che possano essere declinati localmente a seconda delle opportunità e delle risorse già disponibili, nell'ambito di una programmazione regionale che tenga conto dell'impatto sociosanitario dell'asma grave e nell'ambito di politiche nazionali. E' auspicabile anche il coinvolgimento di centri allergologici, pneumologici e pediatrici ad alta specializzazione per la diagnosi e cura dell'asma grave così da garantire un corretto approccio clinico multidisciplinare e l'utilizzo responsabile delle risorse sanitarie.

Per garantire la centralità del paziente nel sistema delle cure, è inoltre necessario creare un sistema di reti multilivello tra loro interconnesse:

• **1° livello**: MMG, PLS, Pronto Soccorso, ambulatori della cronicità, servizi infermieristici territoriali, Case della Comunità e Centri di riabilitazione respiratoria;

• **2° livello**: Ambulatorio pneumologico (ospedaliero o territoriale);

• **3° livello**: Ambulatorio Asma Grave;

La definizione organizzativa del passaggio tra un livello e l'altro, nonché la previsione di un coordinamento dei centri di 3° livello, è demandata alle singole Regioni.

LA GESTIONE AMBULATORIALE DELL'ASMA GRAVE

La maggior parte dei pazienti con asma esegue controlli clinici periodici presso il proprio MMG o il PLS (56,57). L'identificazione dei soggetti potenzialmente affetti da asma grave è cruciale perché permette di instaurare il più rapidamente possibile una corretta terapia riducendo e/o eliminando l'utilizzo di farmaci gravati da numerosi effetti collaterali, quali i corticosteroidi per via sistemica, e rallentando il più possibile il declino della funzionalità respiratoria che in questi pazienti può avvenire anche in tempi brevi.
Le principali Linee Guida evidenziano l'importanza di ottenere il controllo dell'asma con un regolare *follow up* monitorando in maniera accurata i sintomi, la funzionalità respiratoria, valutando il rischio di riacutizzazioni e modulando la terapia in base alle caratteristiche specifiche del soggetto, in maniera personalizzata, verificando anche il corretto uso dei farmaci, fondamentale per la gestione della malattia (58).
Per consentire una presa in carico globale del paziente è auspicabile l'applicazione di un modello che preveda la creazione nei Servizi Pneumologici/Allergologici Territoriali e nelle Divisioni Ospedaliere di Ricovero, di percorsi preferenziali interdisciplinari che operino in maniera coordinata con MMG e PLS, facilitando il percorso di cura in caso di accertamenti diagnostici, gestione delle riacutizzazioni gravi o delle modifiche del trattamento, sempre nell'ottica dell'appropriatezza delle prestazioni erogate, della sostenibilità economica delle scelte e di un'etica dell'uso delle risorse.
Nella gestione dei pazienti è fondamentale anche salvaguardare gli aspetti comunicativi e di condivisione del percorso terapeutico, farmacologico e non farmacologico, con un loro coinvolgimento attivo (4,31). Programmi di educazione sanitaria per i pazienti asmatici e i loro *caregiver,* ed in particolare per bambini/ragazzi con asma e per le loro famiglie, devono costituire parte integrante nella gestione della malattia. Dati emersi da studi italiani (59) dimostrano come un programma educazionale sviluppato per bambini con asma, oltre a migliorare le conoscenze sulla malattia ne possa influenzare la gravità riducendo gli attacchi asmatici. L'attenzione a trasmettere adeguate capacità di autogestione porta ad un miglioramento dell'aderenza terapeutica ed aumenta l'efficacia delle prestazioni sanitarie (60).
Tutte le Linee Guida (BTS/SIGN, GINA, NICE, NAEPP/EPR) sottolineano l'utilità che il paziente, in particolare se affetto da asma grave, sia istruito a compilare un ''piano scritto d'azione'' dove memorizzare l'andamento dei sintomi giornalieri e, possibilmente, l'andamento del PEF al fine di ottimizzare la

terapia ed intercettare per tempo l'insorgenza di eventuali riacutizzazioni. Il paziente deve inoltre disporre di indicazioni per un immediato intervento terapeutico in rapporto alle variazioni del PEF ed alla compromissione dei sintomi.

Un periodo molto delicato cui prestare particolare attenzione è quello della transizione dall'adolescente all'adulto. Studi epidemiologici prospettici hanno dimostrato che circa il 3-5% dei bambini affetti da asma svilupperanno sintomi asmatici che persistono dall'infanzia all'adolescenza fino all'età adulta (61). L'età di esordio dell'asma, la presenza in età pediatrica di atopia, di asma grave e di un quadro spirometrico ostruttivo sono fattori prognostici per asma grave persistente nell'età adulta (62,63,64,65). Dai dati dello studio "*The Childhood Asthma Management Program*" risulta che il deterioramento della funzionalità respiratoria in età pediatrica costituisce il fattore predittivo più significativo dell'alterazione e del declino della funzionalità respiratoria in età adulta, con lo sviluppo di quadri funzionali ostruttivi non reversibili (66). Pertanto, è necessario individuare precocemente i bambini/ragazzi con asma grave ed ottimizzare la terapia. La cura dell'asma grave durante l'adolescenza è complicata, inoltre, dagli importanti cambiamenti fisici e psicosociali che si verificano in questo periodo di vita e che possono influire sul decorso ed il controllo della malattia.

Gli adolescenti spesso adottano comportamenti non corretti che possono contribuire allo scarso controllo della malattia, come ad esempio iniziare a fumare (63). Da considerare, inoltre, che gli adolescenti possono essere scarsi percettori dei sintomi e del deterioramento della funzionalità respiratoria, con il rischio di non utilizzare i farmaci necessari e non seguire il programma terapeutico così come prescritto.

È importante, quindi, sostenere e monitorare i ragazzi con asma grave che stanno raggiungendo l'età adulta per aiutarli ad acquisire le conoscenze ed i giusti comportamenti al fine di gestire con maggiore responsabilità la propria salute (67,68).

La transizione può essere complessa e sono ancora scarse le conoscenze sui problemi che questo processo comporta (62,67). Per sviluppare un adeguato processo di transizione clinica degli adolescenti affetti da asma grave è raccomandato iniziare dai primi anni dell'adolescenza (11-13 anni) a programmare un approccio strutturato multidisciplinare in grado di pianificare un percorso di *self-management* incoraggiando l'indipendenza degli adolescenti, creare una partnership con loro per fornire corrette informazioni sulla malattia, sui fattori scatenanti, sui sintomi e sui farmaci, allo scopo di

migliorare l'aderenza alla terapia di mantenimento e la gestione degli attacchi asmatici (67).
Specifici interventi di educazione sanitaria, controlli clinici più frequenti ed una comunicazione aperta ed efficace, sono tutti strumenti utili per aumentare l'adesione terapeutica ed il controllo dell'asma in questo processo di transizione (69). Studi clinici suggeriscono che, in questa fascia d'età, applicazioni installate su dispositivi elettronici per il monitoraggio dei sintomi e della terapia da eseguire potrebbero migliorarne l'aderenza e la qualità della vita (70).
È necessario, inoltre, definire un trattamento personalizzato dell'asma, semplificare il regime terapeutico, cercare, quando possibile, di coinvolgere nella gestione della malattia anche le istituzioni educative e scolastiche, le associazioni di categoria, i coetanei, supportare i ragazzi con le loro famiglie perché partecipino alla vita sociale: sport, studio, vita sociale, vacanze.

Sostenere gli adolescenti con asma grave nel loro percorso di transizione comporta, poi, che i servizi di pediatria e degli adulti collaborino e sviluppino una buona comunicazione tra loro (71). Deve esistere una stretta collaborazione tra il pediatra, che accompagna il bambino/ragazzo nelle fasi delicate dell'adolescenza, il MMG e lo specialista di riferimento dell'adulto, per una progressiva presa in carico in continuità assistenziale tra strutture ospedaliere, territoriali e il domicilio del soggetto con asma.

IL PRONTO SOCCORSO

Il ricorso al presidio del Pronto Soccorso (PS) è da considerarsi necessario qualora il paziente nel corso di un programma di *follow up*, presenti una riacutizzazione difficilmente gestibile a livello ambulatoriale per scarsa aderenza alla terapia o per un piano di cura non adeguatamente efficace, spesso per mancanza di elementi diagnostici sufficienti a classificare un'asma misconosciuta in un contesto nosologico.
I dati di letteratura mostrano chiaramente come una significativa quota degli attacchi d'asma gravi, ed anche fatali, si presentano in soggetti non trattati adeguatamente e non sufficientemente inquadrati per la malattia. Da questo punto di vista, la gestione in PS può rappresentare un marcatore per individuare i pazienti che necessitino, all'atto della dimissione, di un programma di cura intensivo e personalizzato.
I soggetti affetti da asma, sia adulti che bambini/ragazzi, in caso di attacco acuto possono presentare un rapido deterioramento delle condizioni cliniche

con manifestazioni anche molto gravi e a rischio di vita. Ciò si può verificare soprattutto in soggetti affetti da asma non controllato e da asma grave rispetto a quelli con asma lieve-moderata. Tali pazienti, pertanto, dovrebbero avere accesso immediato alle strutture di emergenza ed essere trattati da personale sanitario adeguatamente formato alla gestione dell'asma in emergenza, in grado di valutare la gravità dell'attacco ed intraprendere il trattamento più idoneo a risolverlo.
Peraltro, non esiste accordo unanime sulla possibilità di predire l'evoluzione di un episodio asmatico sulla base di criteri predefiniti; pertanto, fino a quando non sarà sviluppato un efficace metodo predittivo, la decisione di ricoverare un paziente in Ospedale dovrebbe essere presa sulla base di una valutazione complessiva di parametri anamnestici, clinici e funzionali e di una osservazione prolungata del paziente in PS (Tab.5) (31,72,73).

Tab.5 - Segni clinico-anamnestici associati ad un attacco d'asma grave

- Storia di precedenti attacchi asmatici ad evoluzione rapida
- Precedenti ricoveri in Terapia Intensiva (con o senza assistenza ventilatoria)
- Due o più ricoveri per asma nell'ultimo anno
- Tre o più visite in PS per riacutizzazione asmatica nell'ultimo anno
- Un ricovero o visita in PS per asma nell'ultimo mese
- Uso abituale e/o recente di steroidi per via sistemica
- Non aderenza al trattamento e al monitoraggio
- Psicosi, depressione e altre malattie psichiatriche
- Obesità
- Abuso di alcol e droghe,
- Fumo
- Situazione sociale deteriorata

Nei pazienti con attacco acuto grave di asma che si recano al Pronto Soccorso è frequentemente dimostrata una scarsa aderenza alla terapia preventiva o un *follow up* inadeguato. Fattori associati alla malattia, alla terapia, al comportamento o a problemi psicosociali del soggetto, possono contribuire alla gravità dell'attacco.

In base a quanto emerso dalla ricerca *DISEASE MANAGEMENT AND PATIENT FLOW IN PRONTO SOCCORSO*, promossa da *Italian Health Policy Brief* (IHPB) -ALTIS e pubblicata nel 2019, basata su interviste *face to face* realizzate con 71 medici di Pronto Soccorso di tutto il territorio nazionale (24 in ospedali con PS semplice; 27 interviste con DEA di primo Livello; 20 interviste con DEA di secondo livello), il PS rappresenta un momento cruciale nella storia del paziente con asma grave ed anche un'occasione per indirizzare il paziente ad una presa in carico specialistica in modo ottimale.

Nella ricerca viene registrato che meno della metà dei PS coinvolti nelle interviste (48%) ha un protocollo interno definito per la gestione del paziente con asma grave, solo il 38% ha un protocollo definito per il *follow up* e meno di un terzo degli ospedali (29%) ha un gruppo multidisciplinare per il *setting* funzionale del paziente. Nel confronto tra PS con protocollo per la gestione dell'asma grave (48% dei PS) e PS senza protocollo (62% tra quelli presi in esame) emergono differenze significative negli *outcome* e nei modelli di gestione del paziente, a favore delle strutture con protocollo. Le differenze riguardano: il minor numero di riacutizzazioni e accessi al PS (2,48/2,72 vs 3,04/3,11); la maggiore percentuale di pazienti a cui viene impostato un trattamento in dimissione (83% vs. 77%); il minor utilizzo di OCS nei trattamenti impostati in dimissione (39% vs 58%); la maggiore percentuale di pazienti a cui viene prescritto un piano di *follow up* dettagliato in dimissione (61% vs 36%); il 52% dei pazienti vengono dimessi dal PS senza un piano di *follow up* ed il 26% dei pazienti inviati soltanto al MMG.

In conclusione, la ricerca evidenzia la scarsità di team multidisciplinari che possano collaborare in fase di accesso del paziente al PS per un primo episodio o una riacutizzazione di malattia; la carenza di percorsi strutturati per la gestione interna e il *follow up* del paziente con asma grave; la carenza di un'efficiente rete strutturata ospedale-territorio per la successiva gestione specialistica del paziente.

In considerazione dello sviluppo dell'assistenza territoriale e dell'integrazione tra Ospedale e Territorio, si auspica pertanto di:

a. implementare protocolli già strutturati e/o condividere adeguati protocolli di *disease management* in PS per asma grave (dalla fase di *triage* alla presa in carico da parte della struttura ospedaliera, fino alla dimissione dall'ospedale);

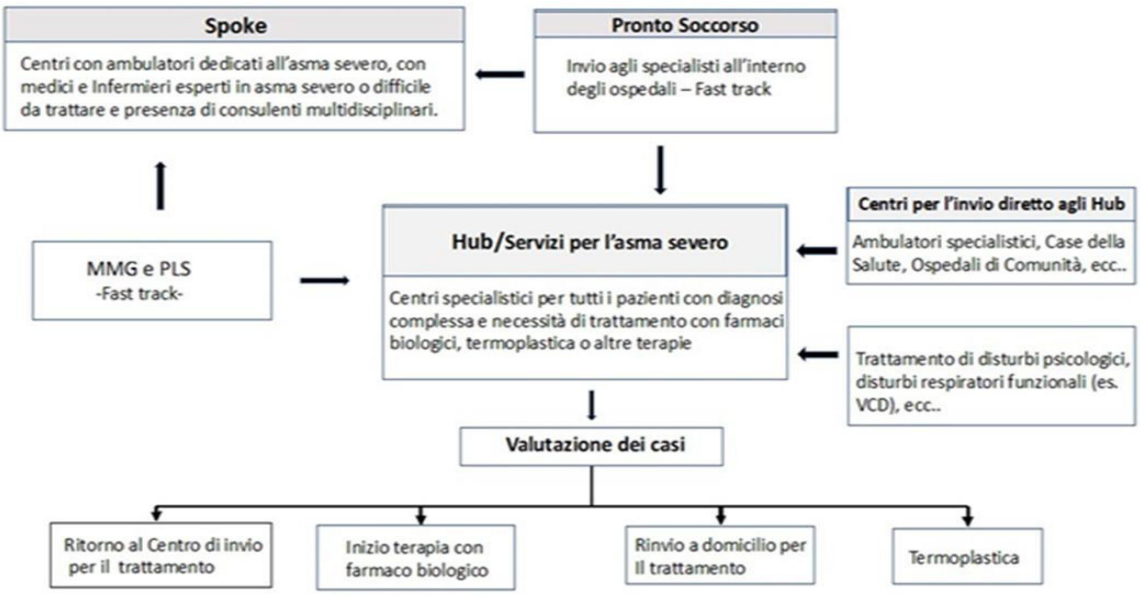
b. favorire la possibilità di ricorrere a team multidisciplinari, così che il medico di PS possa gestire il paziente con l'immediato supporto dello specialista;
c. identificare specifici indicatori come il numero di riacutizzazioni o l'uso di cortisonici e broncodilatatori a rapida azione, che possano orientare il medico di PS verso un adeguato percorso di cura per il paziente o verso il rinvio immediato allo specialista;
d. favorire la creazione di percorsi che consentano al medico di PS di prenotare una visita ambulatoriale per monitorare il paziente, direttamente con slot dedicati o tramite CUP, attribuendo uno specifico codice di priorità;
e. attuare protocolli standard che consentano la gestione del paziente nella rete preospedaliera dell'emergenza-urgenza; (74)
f. promuovere l'attivazione di percorsi di formazione e aggiornamento specifici per gli operatori sanitari del PS (coinvolgendo anche i professionisti del territorio come MMG, PLS, infermieri, ecc.) per garantire ai pazienti un'adeguata valutazione, già a partire dal *triage*, e proseguire con la continuità dell'assistenza.

L'insieme di tali misure, inoltre, potrebbe facilitare MMG/PLS nell'attivarsi per la successiva gestione del paziente, anche attraverso l'ausilio della telemedicina, ed eventualmente per l'invio allo specialista di riferimento ai fini di un ulteriore approfondimento.

Quanto sopra rappresentato dovrebbe caratterizzare anche la gestione in PS dei pazienti affetti da asma grave in età pediatrica. Nel nostro Paese, la gestione in Pronto Soccorso dei ragazzi di età inferiore ai 18 anni è disomogenea sul territorio con alcune strutture che dispongono di unità pediatriche ben strutturate ed organizzate dedicate all'emergenza/urgenza ed in grado di gestire autonomamente il piccolo paziente, altre che dispongono soltanto di ambulatori pediatrici d'urgenza, altre ancora che non dispongono affatto di un pediatra che possa gestire le urgenze. Anche il limite d'età fissato per la valutazione specialistica pediatrica varia spesso all'interno delle stesse Regioni. Tutto questo comporta un rischio sensibile e reale di inappropriatezza gestionale per questi pazienti (75).

Come sottolineano le LG BTS/SIGN (31), è essenziale un attento monitoraggio del paziente in PS attraverso la misurazione di parametri obiettivi come la frequenza respiratoria, ed ancora la determinazione ripetuta del PEF, la misurazione della saturazione d'ossigeno e, quando questa è compromessa, l'emogasanalisi. Il miglioramento dei sintomi, dei parametri vitali (frequenza respiratoria e cardiaca), del PEF e della saturazione d'ossigeno e dei sintomi ottenuti dopo terapia, sono i parametri più importanti, assieme agli indicatori ed ai segni clinico-anamnestici elencati nella Tab.5, utili a supportare la dimissione del paziente dal Pronto Soccorso o in alternativa, qualora si osservi un peggioramento delle condizioni del paziente, stabilirne il ricovero.

FIG.7 - NETWORK DELL'ASMA GRAVE



LA RETE INTEGRATA OSPEDALE-TERRITORIO

Anche per l'asma grave, individuando la *value-based medicine* in un'ottica di medicina di popolazione, diventa fondamentale un approccio che preveda percorsi di integrazione di reti territoriali capaci di garantire un'appropriata assistenza clinica e organizzativa (75). L'analisi degli esiti di salute, che rappresentano il risultato più immediato e tangibile dell'attività di medici e strutture sanitarie, evidenzia la necessità di un'evoluzione verso un'integrazione ospedale-territorio più ampia possibile, promuovendo la multidisciplinarietà e l'innovazione (76).

La profonda riorganizzazione territoriale prevista dal DM 77/2022 predispone alla forte integrazione tra tutti i servizi sanitari, sociali, il terzo settore e la comunità. Per l'attivazione di percorsi multidisciplinari e innovati è fondamentale stabilire modalità di raccordo tra tutti gli operatori coinvolti a vario titolo nella gestione dei pazienti con asma e, in particolare, con asma complicato/grave.

Al fine di garantire un funzionale raccordo Ospedale-Territorio per pazienti acuti e/o cronici complessi con riacutizzazione, è prevista la pianificazione della dimissione protetta e la segnalazione alla Centrale Operativa Territoriale (COT) considerato il suo ruolo di coordinamento della presa in carico della persona tra i servizi ed i professionisti sanitari coinvolti nei diversi setting assistenziali. La COT potrebbe avere un ruolo nel coordinare le azioni successive da attuare per il paziente riacutizzato, in analogia alle dimissioni protette, all'interno di PDTA definiti a livello aziendale.

In un'ottica di percorso di cura e di rete integrata, sarebbe inoltre auspicabile l'identificazione a livello regionale o interregionale, di Centri ("Hub") che affrontino i quadri clinici più complessi avvalendosi del supporto di team multidisciplinari (in grado di prescrivere tutte le terapie attualmente disponibili e di intervenire sulla prevenzione e cura delle comorbidità e dei fattori di rischio) e che si raccordino e collaborino con altri Centri specialistici (*Spoke*), con MMG e PLS, anche nell'ambito delle Case della Comunità o degli Ospedali di Comunità prospettati dal PNRR in coerenza con il disegno di riforma dell'assistenza territoriale di cui al Decreto 23 maggio 2022, n. 77 "Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio sanitario nazionale".

Tale collaborazione, ed il relativo scambio di informazioni, consentirebbe di ridurre il divario tra "linee guida" e "mondo reale", migliorare i livelli di conoscenza della patologia e ottimizzarne la gestione e il trattamento (Fig. 7). Il ritardato invio ad un Centro per l'asma grave e/o una diagnosi non corretta o tardiva potrebbero invece incrementare il rischio di esacerbazioni severe e di progressione della malattia, favorire un uso eccessivo di OCS, peggiorare la qualità della vita ed aumentare il rischio di mortalità (77).

Parallelamente alla creazione delle reti è necessario implementare le strategie di comunicazione e di condivisione del percorso terapeutico con un coinvolgimento attivo del paziente (*patient engagement*) finalizzato ad un aumento dell'aderenza e alla limitazione dell'uso inappropriato dei farmaci e, più in generale, a tradurre operativamente il principio della centralità della persona che, come ribadito dal Piano nazionale della prevenzione (PNP) 2020-2025 e dal DM 77/2022, deve guidare l'organizzazione delle reti territoriali di prevenzione e assistenza ed i percorsi di presa in carico, globale, dei pazienti.
L'integrazione Ospedale-Territorio rappresenta un elemento indispensabile per promuovere la continuità assistenziale ed offrire le migliori cure ai pazienti con asma grave in quanto consente l'emersione della patologia, nonché di:

- Facilitare il percorso e l'accesso dei pazienti ai centri specialisti per la diagnosi e trattamento dell'asma grave;
- Favorire la gestione specialistica del paziente con la possibilità dell'immediato accesso alla consulenza multidisciplinare;
- Favorire l'appropriatezza e la personalizzazione delle cure per livello di gravità e fenotipo.

IL RUOLO DELLA TELEMEDICINA

Per un'adeguata assistenza clinica e organizzativa, i soggetti con asma grave dovrebbero, quindi, poter contare su una rete condivisa caratterizzata da Centri di riferimento in grado di fare diagnosi il più rapidamente possibile e da Centri di prossimità vicini al loro domicilio con il supporto di MMG e di PLS.
Per organizzare una rete di questo tipo sono fondamentali anche la digitalizzazione, la telemedicina e il teleconsulto per permettere agli specialisti di interfacciarsi tra loro, con i medici di medicina generale, con i pediatri e con i pazienti (78).
L'uso di adeguate strumentazioni telematiche può aiutare a valutare il soggetto con asma grave al suo domicilio nelle fasi successive alla presa in carico, assicurando una continuità assistenziale tra strutture ospedaliere e territoriali. Tale gestione consente di effettuare controlli clinici periodici che non implicano una presenza fisica ma, piuttosto, un raccordo anamnestico o una verifica terapeutica.
La televisita consente anche la possibilità di effettuare una spirometria presso l'ambulatorio di MMG/PLS o presso un ambulatorio di una Casa di Comunità, con invio dei referti allo specialista in casi selezionati. È anche possibile effettuare una visita a distanza con il supporto di personale sanitario in Case della Comunità e con l'ausilio di uno specialista collegato a distanza. Il telemonitoraggio consente, tramite l'utilizzo di dispositivi da parte del paziente, la trasmissione dei dati allo specialista o al MMG (79).

La telemedicina permette quindi di pianificare percorsi che seguono il paziente nelle fasi non critiche della malattia contribuendo a stabilizzare le sue condizioni cliniche, a ridurre le riacutizzazioni di asma, gli accessi impropri in ospedale, valutando l'invio in Pronto Soccorso solo in caso di necessità.
Ancora più evidente può risultare l'utilità della telemedicina nella gestione dell'asma grave durante la delicata fase di transizione dall'età pediatrica a quella dell'adulto, che spesso rappresenta un momento di scarso controllo della malattia.
È importante sottolineare l'utilità del teleconsulto durante il percorso di cura di soggetti complessi con esigenze particolari, perché agevola le collaborazioni, assicura maggiore protezione ai documenti scambiati a distanza tra medici (medico di Pronto Soccorso e medico del Centro Specialistico) e semplifica la comunicazione tra specialista e MMG/PLS.

In conclusione, la telemedicina non rappresenta una semplice videochiamata ma è in grado di implementare tutte le attività eseguite durante una visita in ambulatorio: programmare un incontro con lo specialista, inviare documenti, ricevere una valutazione, ottenere un piano terapeutico.
Non deve essere tuttavia considerata un'alternativa, ma uno strumento complementare alle visite in presenza e praticabile soltanto in funzione delle condizioni del soggetto: non è utile, infatti, per quelle persone che devono recarsi in ospedale per fare esami diagnostici o che hanno bisogno di controlli frequenti.

Utilizzare la telemedicina significa anche migliorare la qualità della vita del paziente e dei suoi familiari grazie alla riduzione dei costi indiretti legati ai minori spostamenti per raggiungere l'ospedale e ai tempi guadagnati di lavoro/studio. Permette, inoltre, di ridurre i costi delle procedure e le liste di attesa, oltre a favorire l'attivazione di strumenti di sanità digitale che rappresentano un innovamento organizzativo e culturale per il Paese.
L'innovazione proposta dalla telemedicina non può sostituire il rapporto fiduciario tra paziente e medico curante che resta la figura imprescindibile per l'individuazione e la gestione del miglior percorso diagnostico terapeutico assistenziale; tuttavia, può offrire indubbi vantaggi purché si faccia un reale investimento sotto il profilo tecnologico e, soprattutto, nella formazione dei professionisti della salute e degli stessi pazienti sull'utilizzo delle nuove realtà telematiche.

Nell'ambito della riorganizzazione del territorio definita dal DM 77/2022, e in coerenza con quanto indicato nel Piano nazionale cronicità, la telemedicina viene proposta come parte integrante del "progetto di salute" che si costruisce attorno alla persona e tra i professionisti che a tale progetto lavorano; quindi, essa rappresenta una modalità di attività prevista, con relativi standard, all'interno delle Case della Comunità, degli Ospedali di comunità e dell'assistenza domiciliare, in tutte le fasi del percorso, dalla valutazione del bisogno alla erogazione di servizi e prestazioni, al monitoraggio delle cure.

In un prossimo futuro risulterà fondamentale potenziare l'informatizzazione in sanità e favorire la costituzione di una rete infrastrutturale digitale che possa permettere risposte tempestive abbattendo gli ostacoli burocratici dovuti alla incomunicabilità dei differenti sistemi informativi regionali oggi in uso ed affrontando la problematica del *digital-device* perché possa essere facilitato l'accesso alla Rete e la sua capacità di utilizzo.

In questa modalità organizzativa un ruolo di rilievo potrà essere assunto anche dalle Associazioni dei Pazienti nel promuovere l'informazione, la formazione e l'educazione degli assistiti e dei loro familiari/caregiver per favorire una maggiore comprensione delle procedure di accesso alle prestazioni in telemedicina (80).

LA FORMAZIONE DEL PERSONALE

Nella gestione delle malattie croniche si sottolinea sempre l'importanza del processo educazionale del paziente, ma si pone spesso poca attenzione alla necessità della formazione del personale sanitario che rappresenta un momento essenziale per un'appropriata ed efficace implementazione delle raccomandazioni delle linee guida e dei percorsi di cura dell'asma e dell'asma grave.
In letteratura sono presenti numerose evidenze che dimostrano come la formazione dei medici può migliorare gli esiti sanitari dei pazienti. Due ampie revisioni sistematiche Cochrane (riguardanti tutte le condizioni cliniche, non solo l'asma) hanno dimostrato che i percorsi formativi sul campo (ad esempio, incontri con gruppi di medici, in particolare se effettuati nel loro ambito lavorativo) consentono un modesto ma significativo miglioramento clinico dei pazienti.
Comunque, modelli di formazione complessi, sia interattivi che didattici, finalizzati non solo al trasferimento di informazioni ma anche alla valutazione delle raccomandazioni delle linee guida e dei percorsi assistenziali, così come al cambiamento della interazione medico-paziente e che sviluppano l'attitudine al dialogo ed alle scelte terapeutiche condivise, si sono dimostrati più efficaci delle singole modalità di formazione (81).
La maggior parte degli studi finalizzati a valutare l'efficacia di programmi formativi del personale sanitario nell'asma sono stati effettuati in ambito pediatrico, come l'*American Developed Physician Asthma Care Education* (PACE) la cui implementazione ha consentito ai bambini asmatici coinvolti di ridurre gli accessi in PS e di migliorare il controllo dell'asma; nel contempo, è significativamente cresciuto il numero dei soggetti che utilizzavano un piano d'azione scritto (82). Nel progetto, l'efficacia dell'intervento aumenta con la presenza del personale infermieristico che opera nell'ambito di interventi più articolati di gestione della cronicità come il *The Planned Care Model e il Chronic Care Model.*

Non ci sono, invece, evidenze che semplici interventi formativi del personale sanitario di breve durata e basati semplicemente sul trasferimento di informazioni, si siano dimostrati efficaci nel ridurre l'impiego di risorse sanitarie dei pazienti e ne abbiano migliorato la qualità della vita o il controllo dei sintomi (83).
Per quanto riguarda in modo specifico l'asma grave, è necessario promuovere progetti di formazione rivolti a tutti i professionisti coinvolti nel percorso di cura, finalizzati all'emersione della patologia, essendo stato dimostrato che circa un 8% di pazienti con potenziale asma grave non vengono riconosciuti come tali nella medicina di base e non vengono inviati dallo specialista per ulteriori approfondimenti (84).
Progetti di formazione strutturati sulla base dei modelli organizzativi attivati, potrebbero altresì favorire lo sviluppo di una rete specialistica ambulatoriale per la diagnosi ed il trattamento dell'asma grave al fine di migliorare lo standard delle cure (85).
Il PNP 2020-2025 sottolinea l'importanza della formazione degli operatori sanitari come azione di sistema, parte integrante di tutte le strategie, elemento traversale di obiettivi e programmi, a supporto della costruzione di reti e sinergie, purché essa sia orientata all'azione e, quindi, contestualizzata rispetto all'intervento da realizzare nel territorio relativamente al bisogno.
In quest'ottica, il coinvolgimento nei percorsi formativi delle figure strategiche del sistema dell'assistenza primaria (in primis MMG, PLS) resta prioritario anche per la gestione dell'asma grave.

INTERVENTI DI PREVENZIONE E COMUNICAZIONE

Gli interventi di prevenzione e comunicazione costituiscono importanti strumenti per indirizzare e rafforzare le scelte di vita che possono promuovere la salute nel singolo e nella collettività.
In particolare, sia le linee guida BTS/SIGN (31) che il documento GINA (4) indicano come obiettivi della prevenzione primaria per i bambini a rischio di sviluppare l'asma, interventi multicomponenti complessi mirati alla mitigazione di più fonti di allergeni. Inoltre, è consigliato il parto naturale e l'allattamento al seno materno. Fortemente raccomandato è l'astensione da ogni esposizione al fumo sia nel periodo prenatale, in quanto può determinare modificazioni epigenetiche e un successivo iposviluppo polmonare aumentando il rischio di sviluppare asma, che l'esposizione al fumo nel periodo post-natale; così come è raccomandato il calo ponderale nel caso in cui il soggetto a rischio sia sovrappeso o obeso.

Per la prevenzione secondaria, le LG NAEPP (30) consigliano, nei soggetti sensibilizzati, interventi orientati alla mitigazione di più fonti allergeniche ambientali ed interventi specifici se è presente una sensibilità agli acari della polvere (dermatofagoidi) e agli animali domestici. Inoltre, è fortemente raccomandata l'astensione dal fumo, la pratica dell'esercizio fisico, la promozione di una sana e corretta alimentazione.

E' importante sottolineare che queste raccomandazioni rappresentano una declinazione, applicata all'asma, delle indicazioni contenute nel Piano Nazionale delle cronicità (PNC) 2016 e del Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025 (86) che prevede per la prevenzione primaria dei soggetti a rischio di sviluppare una patologia cronica, un approccio *life course* considerato che interventi preventivi e protettivi realizzati con tempestività nella primissima fase della vita portano a risultati di salute positivi che dureranno per tutta la vita riflettendosi anche sulle generazioni future e sull'intera comunità. L'approccio *life course* consente di ridurre i fattori di rischio individuali e di rimuovere le cause che impediscono ai cittadini l'accesso a scelte di vita salutari.

Altri punti essenziali contenuti nel PNP sono rappresentati dalle raccomandazioni per una corretta alimentazione e attività fisica, la lotta al sovrappeso, al fumo, alla presenza di allergeni nel cibo e negli ambienti urbani con la piantumazione di alberi che producono pollini dotati di scarso potere sensibilizzante.

Nel PNP 2020-2025 è sottolineata l'importanza della lotta all'inquinamento atmosferico che è considerato dall'OMS il principale fattore di rischio ambientale per la salute e tra le cause principali dei decessi dovuti a malattie croniche non trasmissibili. La novità del PNP 2020-2025 è proprio la maggior attenzione rivolta alle condizioni ambientali ed alla stretta connessione tra salute ambientale e dell'uomo in una prospettiva di *One Health*.

Per realizzare questi risultati, il PNP 2020-2025 mira ad attivare (a) percorsi integrati su soggetti a rischio "misurabili nei loro esiti intermedi e finali anche attraverso indicatori di risultato intermedio "*proxy*" (astensione dal fumo, calo del peso corporeo, riduzione dei fattori di rischio noti) (b) la prevenzione delle complicanze proprie delle patologie croniche, attuabile tramite raccordo tra i servizi di prevenzione, cure primarie, assistenza sul territorio e riabilitazione e la definizione di Percorsi Preventivo-Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali (PPDTA), guidati dalle evidenze (*Evidence-Based-Prevention*-EBP) e centrati sui pazienti per l'effettiva presa in carico dei loro bisogni.

Nel PNP la promozione ed il governo dei suddetti programmi di prevenzione si realizza grazie alle Linee di supporto centrali (Azioni centrali) che consentono

una interlocuzione efficace con tutti gli attori del sistema salute, in particolare con i Dipartimenti di Cure Primarie e di Prevenzione, nonché una stretta integrazione ed un utilizzo coordinato di tutte le risorse esterne al sistema sanitario. Tuttavia, finora non sono state intraprese campagne di prevenzione e sensibilizzazione di ampia scala nei confronti delle patologie respiratorie ed in particolare dell'asma e dell'asma grave.

Per quanto riguarda le campagne di comunicazione, un ruolo importante potrebbe essere svolto anche dalle società scientifiche e dalle associazioni dei pazienti per superare il percepito sociale dell'asma come patologia lieve/intermittente/accessionale; tale diffusa concezione favorisce la sottostima della sintomatologia e delle sue conseguenze che scotomizzano eventi come la *near fatal asma* e le conseguenze a lungo termine della perdita della funzione respiratoria. Poco noto e sottostimato è anche il vissuto del paziente con asma grave e la grave compromissione della sua qualità di vita e delle opportunità lavorative e sociali.

In conclusione, i programmi di prevenzione dell'asma grave devono:

- favorire l'*empowerment* individuale e di comunità e la *capacity building* a supporto dello sviluppo di comunità resilienti e di ambienti favorevoli alla salute con il coinvolgimento di tutti i livelli interessati (PNP 20202025);
- sostenere strategie e iniziative per migliorare *l'health literacy* della popolazione, valorizzando e promuovendo il coinvolgimento attivo (*engagement*) della persona e del suo *caregiver* (PNP 2020-2025);
- implementare i sistemi di sorveglianza sanitaria;
- valorizzare il ruolo delle Associazioni di pazienti affetti da asma grave;
- attuare iniziative di *counselling* motivazionale individuale o di gruppo;
- promuovere campagne di informazione e di prevenzione rivolte a specifici target di popolazione.

REGISTRI DI PATOLOGIA

La disponibilità di un sistema attivo di raccolta sistematica di dati anagrafici, sanitari ed epidemiologici per registrare e caratterizzare tutti i casi di asma grave, utile sia per la sorveglianza epidemiologica che per la valutazione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale, potrebbe rappresentare un obiettivo per il futuro.

Il DPCM 3 marzo 2017 che ha individuato i sistemi di sorveglianza ed i registri di rilevanza nazionale e regionale, indicando gli enti presso i quali devono essere istituiti, non prevede l'istituzione di un registro nazionale per l'asma grave. In Italia, tuttavia, sono stati costituiti dal 2010 tre registri dell'asma grave nell'adulto: RitA (*Italian Registry for severe/uncontrolled asthma*), SANI (*Italian Network for Severe Asthma*) ed IRSA (*Italian Registry on Severe Asthma*).

Il primo registro (RitA), supportato dall'Agenzia Italiana del Farmaco, ha pubblicato, nel 2018, i dati relativi a 493 pazienti di 27 Centri italiani (87).

Nel 2019 sono stati pubblicati i primi risultati del registro SANI (www.saniasma.org), progetto supportato da GINA, Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC), Società Italiana di Pneumologia (SIP/IRS), Federasma e Allergie Onlus - Federazione Italiana Pazienti, riferiti a 437 pazienti arruolati nei 51 Centri aderenti al progetto (88).

Il registro SANI aderisce al progetto europeo SHARP ed al registro internazionale ISAR.

Nel 2021 sono stati pubblicati i primi dati del registro Italian Registry on Severe Asthma (IRSA), attualmente il più grande registro italiano, relativi a 851 pazienti provenienti da 71 Centri allergologici e pneumologici italiani (89).

Dall'analisi delle pubblicazioni, le caratteristiche dei pazienti dei tre registri sono risultate abbastanza simili, pur emergendo alcune differenze: più frequenti in RitA i pazienti obesi, con rinite allergica, con più bassi valori di FENO ed IgE totali, ma più elevata eosinofilia. Più numerosi i fumatori, i soggetti con sinusite e poliposi nasale in IRSA mentre, relativamente ai farmaci utilizzati, è emerso un maggiore uso di corticosteroidi orali ed un minore uso di anti-leucotrieni in SANI.

Per quanto riguarda l'asma severo in età pediatrica, la Società Italiana di Malattie Respiratorie Pediatriche (SIMRI) ha attivato, nel 2013, il Registro ASMA GRAVE, confermando che i bambini con tale patologia hanno un decorso clinico più grave, una funzione polmonare peggiore rispetto ai coetanei con asma persistente non grave, una maggiore sensibilizzazione agli allergeni alimentari e caratteristiche ambientali e personali simili rispetto a

quelli con asma persistente non grave, una peggiore qualità della vita e problemi di natura comportamentale (90,91). Il registro, che è stato attivato nel 2017 dall'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) e dall'Associazione Allergologi e Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri (AAIITO), ha come obiettivo un follow-up di 5 anni dei pazienti arruolati.

I registri di malattia rappresentano uno strumento importante per descrivere un *range* di pazienti, comprendere meglio i diversi fenotipi esistenti e le loro implicazioni cliniche. Essi forniscono informazioni, attraverso il follow-up dei pazienti, sull'andamento della patologia, sulla risposta ai vari trattamenti che può modificarsi nel tempo, suggerendo eventuali interventi, anche di tipo educazionale, per promuovere l'aderenza alle linee guida ed alle raccomandazioni internazionali. A differenza degli studi osservazionali, i registri non hanno un termine di durata previsto e sono generalmente multiscopo (92). In particolare, i principali *outcome* dei registri dell'asma grave sono rappresentati dall'analisi della storia naturale della malattia, dalla possibile modifica del fenotipo nel tempo, dalla presenza e dal ruolo delle comorbidità, dalla risposta in termini di efficacia e sicurezza ai farmaci biologici, dalla possibilità di intervento sui cosiddetti "tratti trattabili" e dall'analisi del peso economico della malattia.

A fronte di tutti i punti di forza, i registri possono presentare delle criticità metodologiche quali la rappresentatività della coorte, la qualità delle modalità diagnostiche e della rilevazione degli *outcome*, l'assenza di controlli che li espongono alla presenza di numerosi *bias* (93). Anche dall'analisi di registri nazionali dell'asma grave dei diversi Paesi è emersa, infatti, una notevole eterogeneità sia in termini di caratteristiche cliniche dei pazienti che di trattamento (94). È pertanto auspicabile promuovere una definizione condivisa delle caratteristiche di un registro nazionale per l'asma grave in età adulta e pediatrica prima di valutare l'ipotesi di prospettarne l'istituzione nell'ambito di un eventuale aggiornamento del DPCM del 2017.

BIBLIOGRAFIA

1- GINA 2024- Severe asthma definition: www.ginasthma.org

2- Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases. Lancet. 2018 Jan 27;391(10118):350-400.

3- Bagnasco D, Paggiaro P, Latorre M, et al; SANI (Severe Asthma Network Italy); Severe Asthma Network Italy. Severe asthma: One disease and multiple definitions. World Allergy Organ J. 2021 Nov 19;14(11):100606.

4- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention - 2024. Available at: www.ginasthma.org. Accessed - May 2024.

5- Geodemo Istat. Tavola Popolazione Totale Italia. [Geodemo Istat Table Total Population Italy]. http://demo.istat.it/pop2017/index.html.

6- Hekking PW, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):896–902.

7- Mincheva R, Ekerljung L, Bossios A, et al. High prevalence of severe asthma in a large random population study. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jun;141(6):2256-2264.e2.

8- Backman H, Jansson SA, Stridsman C, et al. Severe asthma-A population study perspective. Clin Exp Allergy. 2019 Jun;49(6):819-828.

9- Ryan D, Heatley H, Heaney LG, et al. Potential Severe Asthma Hidden in UK Primary Care. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Apr;9(4):1612-1623.e9.

10- Nordlund B, Melen E, Schultz ES, et al. Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO. Respir Med. 2014; 108:1234-1237. 39.

11- Lang A, Carlsen KH, Haaland G, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 years olds in a birth cohort study. Allergy. 2008; 63:1054-60.

12- Ahmed H, Turner S. Severe asthma in children—a review of definitions, epidemiology, and treatment options. Pediatr Pulmonol 2019; 54:778-787.

13- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med 2012; 18: 716–725.

14- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343–373.

15- Bush A. Pavord ID. The Lancet Asthma Commission: towards the abolition of asthma. EMJ.2018; 3[4]: 10-15.

16- Jansson SA, Backman H, Andersson M, et al. Severe asthma is related to high societal costs and decreased health related quality of life. Respir Med. 2020 Feb; 162:105860. Doi 10.1016/j.rmed.2019.105860. Epub 2020 Jan58.
17- Vaghi A, Antonicelli L, Bilò MB, et al. Oral corticosteroids-related comorbidities in severe asthma Eur. Respir. J. 58 (2021): PA3528; DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.59.
18- Serra-Batlles J, Plaza V, Morejon E, et al. Costs of asthma according to the degree of severity, Eur. Respir. J. 12 (1998) 1322–1326.
19- Godard P, Chanez P, Siraudin L, et al. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study, Eur. Respir. J. 19 (2002) 61–67.
20- Bahadori K, Doyle-Waters M, Marra C, et al., Economic burden of asthma: a systematic review, BMC Pulm. Med. 19 (9) (2009) 24.
21- Kerkhof M, Tran T, Soriano J, et al., Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. Thorax 73 (2) (2018) 116–124.
22- Janson C, Lisspers K, Stallberg B, et al., Health care resource utilization and cost for asthma patients regularly treated with oral corticosteroids – a Swedish observational cohort study (PACEHR), Respir. Res. 19 (1) (2018) 168, 3.
23- Accordini S, Corsico AG, Braggion M, et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. Int Arch Allergy Immunol 2013; 160:
24- Dal Negro RW, Distante C, Bonadiman L, et al. Cost of persistent asthma in Italy. Multidiscip Respir Med 2016; 11:4.
25-Pugliese FR, Guglielmelli E, Angelini D, et al. Pharmacoeconomic management of patient with severe asthma in the Emergency Department: retrospective multicentric and cost of illness study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Nov;24(22):11729-11739. doi: 10.26355/eurrev_202011_23824. PMID: 33275242.
26- Heffler E, Blasi F, Latorre M, et al. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 May-Jun;7 (5):1462-1468. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.016. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30368004.
27- Colombo GL, Di Matteo S, Heffler E, et al. Results of the HERCULES study: economic evaluation of the healthcare resources utilization and description of the patients with severe uncontrolled asthma in Italy based on real-world data. PRS16: VALUE IN HEALTH - December 2020.
28- Aifa.Gov.it: Rapporto Nazionale OsMed 2019 sull'uso dei farmaci in Italia.

29- Vaghi A. La centralità dello Pneumologo nella gestione dell'asma grave. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2020; 35:228-235 doi: 10.36166/2531-4920-A043.
30- Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) Coordinating Committee Expert Panel Working Group. J Allergy Clin Immunol. 2020; Dec; 146(6):1217-1270. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.003. Erratum in: J Allergy Clin Immunol. 2021; Apr; 147(4):1528-1530. PMID: 33280709; PMCID: PMC7924476
31- British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. BTS/SIGN British guideline on the management of asthma. December 2018.
32- Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management NICE guidelines www.nice.org.uk.
33- Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. Eur Respir J. 2021 Nov 4; 58(5):2004173. doi: 10.1183/13993003.04173-2020
34- Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. Eur Respir J 2022; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.01585-2021).
35- Aaron SD, Boulet LP, Helen K, et al. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Vol 198, Iss 8, 1012-1020
36-Buchheit KM, Laidlaw TM. Update on the Management of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. Allergy Asthma Immunol Res. 2016 Jul; 8(4): 298–304 doi: 10.4168/aair.2016.8.4.298.
37- Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, et al. Features of severe asthma in schoolage children: atopy and increased exhaled nitric oxide. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 1218–1225.
38- Williams, LK, Peterson, EL, Wells K, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. J Allergy Clin Immunol, 2011; 128:1185-91
39- Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. J Allergy Clin Immunol, 2010; 126:225-31, 231.e1-4.
40- De Groot JC, ten Brinke A, Bel EHD. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. ERJ Open Res. 2015; doi: 10.1183/23120541.00024-2015.
41- Nanzer AM, Dhariwal J, Kavanagh J, et al. Steroid-sparing effects of benralizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

ERJ Open Research 2020 6: 00451-2020; doi: 10.1183/23120541.00451-2020.
42- McDonald VM, Hiles SA, Godbout K, et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations Respirology. 2019; Jan; 24(1):37-47.
43-Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper Type 2– driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma.
Am J Respir Crit Care Med. 2009 Sep 1; 180(5): 388–395.
44-Vaghi A. Asma con infiammazione di tipo 2 Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2019; 34: 147-159.
45- Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, et al. T-helper cell type2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. Eur Respir J. 2017 8; 49 (2):1602135.
46- Peters MC, Kerr S, Dunican EM, et al. National Heart, Lung and Blood Institute Severe Asthma Research Program 3. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2019; 143(1):104-113.e14.
47- Fitzpatrick AM, Higgins M, Holguin F, et al. The molecular phenotype of severe asthma in children. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 851-857.
48-Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 974-982.
49-Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. Chest 2021 Sep; 160 (3):814-830. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.013. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33887242.
50- Buhl R, Bel E, Bourdin A, Dávila I, et al*. Effective Management of Severe Asthma with Biologic Medications in Adult Patients: A Literature Review and International Expert Opinion*. J Allergy Clin Immunol Pract.2021: S2213-2198(21)01249-6.
51- Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, et al. *Oral Corticosteroids Tapering Delphi Expert Panel. Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma. A Delphi Study*. Am J Respir Crit Care Med. 2021 1; 203(7): 871- 881.
52- Canonica GW, Blasi F, Paggiaro P, et al. *Oral CorticoSteroid sparing with biologics in severe asthma: A remark of the Severe Asthma Network in Italy (SANI)*. World Allergy Organ J. 2020 Sep 20; 13(10):100464.

53- Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. N Engl J Med. 2022 13; 386(2):157-171. doi: 10.1056/NEJMra2032506. PMID: 35020986.

54- Buhl R, Bel E, Bourdin A, et al. Effective Management of Severe Asthma with Biologic Medications in Adult Patients: A Literature Review and International Expert Opinion. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022; 10(2):422-432 doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.059.

55- Khaleva E1, Rattu A1, Brightling C2, et al. Development of Core Outcome Measures sets for paediatric and adult Severe Asthma (COMSA). The European Respiratory Journal, 03 Apr 2023, 61(4):2200606

56- Ministero della Salute. Piano Sanitario Nazionale 2018-2019.

57- Patel AR, Patel AR, Singh S et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: The Changes Made. 2019; Cureus 11(6): e4985. doi:10.7759/cureus.4985.

58- Tosca MA, Marseglia GL, Ciprandi G. The real-world "ControL'Asma" study: a nationwide taskforce on asthma control in children and adolescents. Allergologia et Immunopathol 2021; 49(1):32-39.

59- Indinnimeo L, Bonci E, Capra L, et al Clinical effects of a Long-term Educational Program for Children with Asthma–Aironet. A 1-yr randomized controlled trial. Pediatr Allergy Immunol 2009 Nov;20(7): 654-9.DOI:10.1111/j.1399-3038.2009.00857.

60- Apps LD, Chantrell S, Majd S, et al. Patient Perceptions of Living with Severe Asthma: Challenges to Effective Management. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 NovDec; 7(8):2613-2621.e1.

61- Pijnenburg MW, Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children. Lancet Respir Med. 2020 Oct; 8 (10):1032-1044.

62- Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, et al. Asthma transition from childhood into adulthood. Lancet Respir Med 2017; 5: 224–34.

63- Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964–1999. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 189–194.

64- Wolfe R, Carlin JB, Oswald H, et al. Association between allergy and asthma from childhood to middle adulthood in an Australian cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2177–2181.

65-Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population based,cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med 2003; 349: 1414–1422.

66- McGeachie MJ, Yates KP. Zhou X, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. N Engl J Med 2016; 374: 1842-1852.
67- Roberts G, Vazquez-Ortiz M, Knibb R, et al. EAACI Guideline on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. Allergy. 2020; 75(11):2734-2752.
68- Vajro P, Fischler B, Burra P, et al. The health care transition of youth with liver disease into the adult health system: position paper from ESPGHAN and EASL. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 66(6):976-990.
69- Brooks AJ, Smith PJ, Cohen R, et al. UK guideline on transition of adolescent and young persons with chronic digestive diseases from paediatric to adult care. Gut 2017; 66(6):988-1000.
70- Jonsson M, Bergstrom A, Egmar AC, et al. Asthma during adolescence impairs health-related quality of life. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016; 4(1):144-146.
71- Italian Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP), Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO), Italian Society of Endoscopy (SIED), et al. Transition of gastroenterological patients from paediatric to adult care: a position statement by the Italian Societies of Gastroenterology. Dig Liver Dis. 2015; 47(9):734-740.
72- Royal College of Physicians. Why asthma still kills: the national review of asthma deaths (NRAD); confidential enquiry report 2014. London: Royal College of Physicians; 2014. Available from: http://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/why-asthma-still-kills-full-report.pdf.
73- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2003.
74- Marco Maccarini, A. De Luca, S. Scelsi, F. Cirella, S. Frateiacci, A. De Santis, Regional Emergency Healthcare- ARES 118 LAZIO "Nursing protocols for pre-hospital management of severe asthma and anaphylaxis. The ARES 118 Lazio experience". 30th Aniarti National Congress Rome, 16-17-18 November 2011. SCENARIO 2012;29(2), Supplement pp. S1-S69 Organo ufficiale ANIARTI – Associazione Nazionale Infermieri di Area Critica
75- Indinnimeo L, Chiappini E, Michele Miraglia del Giudice, and The Italian Panel for the management of acute asthma attack in children. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. Italian Journal of Pediatrics (2018) 44:46.

75- Silenzi A, Kheiraoui F, Colamesta V, et al. Ridefinire la gestione dell'asma grave secondo l'approccio della value based healthcare. GIHTAD (2019) 12: Suppl. 1
76- Andreozzi Paola. Bruschelli Carla, Guzzo Anna Santa et al. 13 Forum Risk management in Sanità 28 Novembre 2018 - Firenze - Fortezza da Basso – Aula Strozzi Progetto T.O.T Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Umberto 1° – Regione Lazio "Un T.O.T per respiro - Management di Asma e BPCO tra Medicina Interna e Medicina Generale"
77- Paggiaro P, Barbaglia S, Centanni S, et al. Overcoming Barriers to the Effective Management of Severe Asthma in Italy. Journal of Asthma and Allergy 2021:14 481–49.
78- Ministero della salute. Telemedicina Linee di Indirizzo nazionali - Intesa tra Governo Regioni e Provincie Autonome sancita nella seduta del 20 febbraio 2014 sul documento recante "Telemedicina – Linee di indirizzo nazionali". http://www.regioni.it/cms/file/Image/upload/2014/5_SR_20022014.
79- Accordo Stato Regioni concernente "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina" sancito il 17 dicembre 2020.
80- Paola Andreozzi, Fabrizio Massimo Ferrara, Andrea Fracasso, Sandra Frateiacci, Anna Santa Guzzo, Sara Papavero, Luca Savarese, Claudio Tomatis, Il governo dei dati sanitari - Cfr. Manuali di utilizzo della telemedicina nel percorso di pazienti cronici e multimorbidi.
81- O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2007.
82- Forsetlund L, O'Brien MA, Forsén L, et al. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and healthcare outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 9. Art. No: CD003030.
83- Cabana MD, Slish KK, Evans D, et al. Impact of physician asthma care education on patient outcomes; Pediatrics 2006; 117(6):2149-57.
84- Goeman DP, Sanci LA, Scharf SL, et al. improving general practice consultations for older people with asthma: a cluster randomised control trial. Medical Journal of Australia 2009; 191(2):113-7.
85- Ryan D, Heatley H, Heaney LG, et al. Potential Severe Asthma Hidden in UK Primary Care. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; Apr; 9(4):1612-1623.e9.
86- Menzies-Gow A, Canonica GW, Winders TA, et al. A charter to improve patient care in severe asthma. Adv Ther. 2018;35 (10):1485–1496.
87- Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025:
https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file

88- Maio S. et al. The italian severe/uncontrolled asthma registry. Allergy 2018; 73: 683-95.
89- Heffler E, Blasi F, Latorre M, et al. SANI Network. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 1462-68.
90- Bilò MB, Antonicelli L, Carone M, et al. Severe Asthma Management in the Era of Biologics: Insights of the Italian Registry on Severe Asthma (IRSA). Eur Ann Allergy Clin Immunol 2021; 53 (3): 103-14.
91- Montella S, Baraldi E, Cazzato S, et al. Italian Pediatric Severe Asthma Network (IPSAN) on behalf of the Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases (SIMRI). Severe asthma features in children: a case-control online survey. Ital J Pediatr. 2016 22; 42:9.
92- Montalbano L, Ferrante G, Montella S, et al. Italian Pediatric Severe Asthma Network (IPSAN) Program of Italian Pediatric Respiratory Society (IPRS). Relationship between quality of life and behavioral disorders in children with persistent asthma: a Multiple Indicators Multiple Causes (MIMIC) model. Sci Rep. 2020 24;10(1):6957.
93- Bruzzi P. Registri sanitari: aspetti metodologici. Recenti Progr. Med. 2015; 106 (9):436-443.
94- van Bragt JJMH, Adcock IM, Bel EHD, et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. Eur Respir J 2020; 55: 1901163.