

ASMA GRAVE:

UN MODERNO APPROCCIO
CLINICO-GESTIONALE
IN REGIONE LOMBARDIA

DOCUMENTO FINALE



17 GIUGNO 2024 MILANO, PALAZZO PIRELLI

PERCORSO MULTIDISCIPLINARE PER LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE ADULTO CON ASMA GRAVE

Hanno collaborato:

Pierachille Santus, Presidente Regionale per la Lombardia Società Italiana di Pneumologia (SIP). Professore di Malattie Respiratorie Università degli Studi di Milano. Direttore UOC Pneumologia Ospedale L. Sacco, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Sergio A. Harari, Presidente Regione Lombardia Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO), Direttore Scientifico del Centro Studi AIPO - ITS / ETS Ospedale San Giuseppe MultiMedica - Università di Milano

Simona Barbaglia, Presidente Associazione Respiriamo Insieme

Francesco Bini, Direttore della UOC Pneumologia-UTIR e riabilitazione specialistica dell'Asst Rhodense. Consigliere regionale AIPO Lombardia. Presidente nazionale del GDS AIPO di BPCO, Asma e Malattie Allergiche

Gabriella Levato, Medico di Medicina Generale ATS Città Metropolitana di Milano. Associazione Stella

Laura Pini, Professore Associato di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia.

Carlotta Pipolo, Professore Associato di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, ASST Santi Paolo e Carlo

Annarosa Racca, Presidente Federfarma Lombardia

Jan W. Schroeder, Direttore S.C. Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento Medico Polispécialistico, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano

Francesca R. Torracca, Presidente APACS - Associazione Pazienti della Sindrome di Churg Strauss - EGPA

Mona Rita Yacoub, Dirigente medico Allergologia ed Immunologia clinica, UO Medicina Interna - IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano. Ricercatore medicina interna – Università Vita-Salute San Raffaele

Nel contesto del trattamento dell'asma grave nella Regione Lombardia, si propone di seguito un documento elaborato mediante la collaborazione di qualificati stakeholder regionali. L'obiettivo è definire un percorso terapeutico integrato, che spazia dalla presa in carico iniziale al follow-up, facilitando un approccio condiviso e sistematico alla gestione del paziente affetto da asma grave. Questa guida operativa mira a superare la gestione compartimentale della patologia, promuovendo un approccio multidisciplinare che favorisca l'integrazione tra le diverse professionalità operative, sia a livello ospedaliero che territoriale. Al fine di reperire informazioni aggiornate sulla corrente pratica organizzativa e clinica, sono stati distribuiti dei questionari agli specialisti, farmacisti, Medici di Medicina Generale (MMG) e pazienti.

Elenco centri coinvolti nel progetto:

CENTRO (SPECIALISTI)	REFERENTE
Casa di Cura Beato Palazzolo, Bergamo	Dott.ssa Giuseppina Manzotti
ASST Spedali Civili, Brescia	Prof.ssa Michela Bezzi, Dott.ssa Laura Pini, Dott. Massimo Cinquini
Ospedale Codogno (LO)	Dott. Francesco Tursi
Ospedale di Garbagnate Milanese (MI)	Dott. Francesco Bini
ASST Mantova	Dott.ssa Maria Teresa Costantino, Dott. Massimiliano Beccaria
ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano	Prof. Pierachille Santus
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano	Dott. Jan Shcroeder
ASST Santi Paolo e Carlo, Milano	Prof. Stefano Centanni, Prof.ssa Giorgia Carlotta Pipolo
IRCSS San Raffaele, Milano	Dott.ssa Mona-Rita Yacoub
Ospedale San Giuseppe MultiMedica, Milano	Prof. Sergio Alfonso Harari
Policlinico di Milano	Prof. Francesco Blasi
Ospedale San Gerardo di Monza	Prof. Fabrizio Luppi
Istituti Clinici Maugeri IRCCS, Pavia	Dott. Luca Perfetti
Policlinico San Matteo Pavia Fondazione IRCCS, Pavia	Prof. Angelo Guido Corsico
Ospedale Sondalo (SO)	Dott. Paolo Pozzi
ASST dei Sette Laghi - Ospedale di Tradate	Prof. Antonio Spanevello
Associazione Pazienti Respiriamo Insieme	Dott.ssa Simona Barbaglia
Associazione APACS Associazione Pazienti Sindrome di Churg Strauss	Dott.ssa Francesca Romana Torracca
Federfarma Lombardia	Dott.ssa Annarosa Racca
Rappresentanza Medici di Medicina Generale (MMG)	Dott.ssa Gabriella Levato

LA PATOLOGIA: ASMA GRAVE

L'asma rappresenta una patologia eterogenea, solitamente caratterizzata da un'inflammatione cronica. Si manifesta con sintomi quali dispnea, respiro sibilante, costrizione toracica e tosse. È associata a iperreattività delle vie aeree che in presenza di fattori scatenanti come l'attività fisica, l'esposizione ad allergeni o irritanti, le variazioni climatiche o le infezioni delle vie respiratorie può favorire l'ostruzione delle vie aeree stesse. L'ostruzione al flusso aereo è solitamente reversibile, tuttavia nelle fasi avanzate della patologia, soprattutto nelle forme gravi, può diventare irreversibile. La compromissione della funzione polmonare può quindi variare nel tempo e in intensità scatenanti come Gli episodi acuti di asma, o riacutizzazioni, possono risultare potenzialmente fatali e rappresentano un significativo onere per i pazienti e per la società. L'asma si distingue in diversi fenotipi, basati su caratteristiche demografiche, cliniche e fisiopatologiche.

L'approccio ai tipi di asma più complessi inizia con la definizione di asma non controllato, che può includere una gestione inadeguata dei sintomi e/o frequenti esacerbazioni (almeno due all'anno) che necessitano di corticosteroidi orali, o episodi gravi (almeno uno all'anno) che richiedono ospedalizzazione. L'asma difficile da trattare è quello che persiste non controllato nonostante la terapia con corticosteroidi inalatori (ICS) a dosi medie o elevate e un secondo farmaco di fondo, come un beta2-agonista long-acting (LABA), o l'uso di corticosteroidi orali (OCS) a lungo termine. Questa condizione può talvolta apparire difficile da trattare a causa di fattori modificabili quali l'errata tecnica di inalazione, l'insufficiente aderenza al trattamento, la presenza di fattori aggravanti come il fumo e la presenza di comorbidità, o a causa di una diagnosi non corretta.

Secondo le linee guida della Global Initiative for Asthma (GINA) del 2024, la gravità dell'asma viene valutata retrospettivamente in base al livello di terapia richiesto per controllare i sintomi e le esacerbazioni. Il sottogruppo dell'asma grave è definito come quello che non risponde al trattamento ottimizzato con ICS-LABA ad alte dosi e la gestione appropriata dei fattori aggravanti, o che si aggrava al ridurre della terapia ad alte dosi con ICS. In passato, questo tipo di asma era etichettato come "grave refrattario", tuttavia, con l'emergere delle terapie biologiche, il termine "refrattario" è diventato meno appropriato. Inoltre, l'asma non è classificato come grave quando migliora significativamente con la correzione di fattori contributivi, come la tecnica di inalazione e l'aderenza al trattamento.



Figura 1 Percentuale di pazienti con asma difficile da trattare affetti da asma grave (ASMA GRAVE E INFIAMMAZIONE DI TIPO 2, 2020)

Le attuali raccomandazioni GINA adottano un modello di gestione dell'asma basato su un approccio "a step", che varia in funzione del livello di gravità della malattia (lieve intermittente lieve persistente, moderato e grave persistente). Questo schema prevede un incremento progressivo delle terapie man mano che si sale di step, a seconda della risposta del paziente al trattamento. Il passaggio al livello successivo di terapia è condizionato dalla verifica che la mancata risposta non sia attribuibile a fattori esterni, come problemi di aderenza al trattamento o la presenza di comorbidità non adeguatamente gestite.

Secondo la definizione dell'European Respiratory Society (ERS) e dell'American Thoracic Society (ATS) (Chung et al. 2014), l'asma grave è classificato come asma refrattario, che persiste nonostante l'applicazione della massima terapia medica disponibile. Inoltre, si considera grave l'asma nei pazienti che non rispondono completamente al trattamento delle comorbidità associate. Gli individui affetti da questa forma di asma sono tipicamente trattati seguendo le raccomandazioni degli step 4 o 5 delle linee Guida GINA, che includono l'uso ICS e LABA ad alte dosi, per prevenire che l'asma diventi o rimanga incontrollato. I criteri diagnostici per l'asma grave comprendono il controllo inadeguato dei sintomi, la frequenza di esacerbazioni gravi, eventi che necessitano di ospedalizzazione, ricovero in unità di terapia intensiva o l'uso di ventilazione meccanica nell'ultimo anno, o una persistente limitazione del flusso aereo.

EPIDEMIOLOGIA E IMPATTO SOCIO-ECONOMICO

Secondo i dati forniti dal Ministero della Salute, in Italia si stima che il 5% della popolazione, equivalente a circa 3 milioni di individui, soffra di asma bronchiale. Tra questi, il 10% manifesta una forma grave della malattia, corrispondente a circa 300.000 persone. È rilevante notare che l'87% dei pazienti asmatici presenta almeno una comorbidità, mentre il 77% ne presenta almeno due (Ministero della Salute, 2024).

Gli elevati costi associati all'asma derivano principalmente dall'uso inefficace delle risorse diagnostiche e da un controllo inadeguato della malattia. Quest'ultimo, frequentemente correlato alla presenza di comorbidità, esercita un impatto significativo sia sui pazienti sia sull'intero Sistema e Servizio Sanitario Nazionale. Le comorbidità in questione, tra cui rinite allergica, rinosinusite cronica con o senza poliposi nasale, disfunzione delle corde vocali, respirazione disfunzionale, aspergilloso broncopolmonare allergica o asma grave con sensibilizzazione fungina, bronchiectasie, uso di tabacco e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), sono associate a un aumento del consumo delle risorse sanitarie, a una riduzione della qualità della vita dei pazienti e a un controllo meno efficace della patologia stessa.

In considerazione di ciò, è evidente che l'asma grave non deve essere trattato solo come una malattia polmonare, ma come una patologia che incide su vari aspetti della vita del paziente. La collaborazione tra i diversi stakeholder coinvolti nella gestione dell'asma si rivela quindi essenziale per un approccio terapeutico efficace. È fondamentale stabilire una rete di cooperazione tra ospedali e servizi territoriali, con l'obiettivo di realizzare un sistema di presa in carico coordinata ed efficiente del paziente.

DIAGNOSI E PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE

Il presente capitolo ha lo scopo di delineare un quadro chiaro e dettagliato dei protocolli diagnostici attuali basati su evidenza clinica. È fondamentale infatti per il trattamento efficace e personalizzato dei pazienti affetti da asma grave, una malattia complessa con significativi oneri sanitari e personali, fare una diagnosi certa di patologia. L'asma grave rappresenta una sfida sostanziale per la gestione sanitaria, richiedendo un approccio coordinato e multidisciplinare per ottimizzare gli esiti terapeutici e migliorare la qualità della vita del paziente.

Criteri Diagnostici

L'asma grave è caratterizzata da sintomi persistenti e frequenti esacerbazioni nonostante l'uso di terapie inalatorie massimali o sistemiche. La diagnosi si basa su un'attenta valutazione anamnestica, clinica e funzionale, che deve essere sistematica e ripetuta nel tempo per confermare la persistenza dei sintomi nonostante un trattamento adeguato.

La valutazione iniziale del paziente dovrebbe documentare la frequenza e la severità dei sintomi, come dispnea e wheezing, nonché la loro risposta ai trattamenti broncodilatatori. È fondamentale raccogliere informazioni dettagliate riguardo ai possibili fattori scatenanti o aggravanti, oltre alla storia familiare di asma o alla presenza di altre patologie allergiche. La raccolta di un'anamnesi dettagliata rappresenta un passo essenziale nella definizione del quadro clinico del paziente. Poiché l'asma (particolarmente se grave) e l'ipereosinofilia sono presenti anche in altre patologie come la granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA, precedentemente nota come sindrome di Churg-Strauss), una rara vasculite granulomatosa che può coinvolgere diversi organi, deve essere sempre messa in atto una attenta diagnosi differenziale che deve ripetersi nel tempo in particolare nei casi di difficile controllo.

Diagnostica e feno-endotipizzazione

Per i pazienti che restano non controllati nonostante l'ottimizzazione delle strategie di gestione dell'asma, è essenziale identificare il fenotipo clinico e l'endotipo di malattia. Questo processo richiede un'accurata fenotipizzazione basata sulla storia clinica del paziente, sulle comorbidità e sui fattori di rischio. Inoltre, l'endotipizzazione si effettua analizzando il tipo di infiammazione bronchiale presente.

Per i pazienti con asma grave, la valutazione dei biomarcatori di infiammazione di tipo 2 dovrebbe essere condotta più volte a distanza di settimane o mesi per garantire l'accuratezza dell'endotipizzazione.

- **L'Asma Tipo 2** (asma allergico o non allergico con eosinofilia) è caratterizzato da:
 - eosinofilia ematica e/o elevati livelli di FeNO;
 - eosinofilia nell'espettorato spontaneo o indotto.
- **L'Asma Non tipo 2** (neutrofilico o paucigranulocitico) è caratterizzato da:
 - assenza di biomarcatori di tipo 2, con o senza neutrofilia nell'espettorato.

Nel seguente elaborato verranno approfonditi gli esami diagnostici impiegati nella valutazione dell'asma grave.

Esame Fisico

Durante l'esame fisico, è cruciale identificare i segni di compromissione respiratoria, quali alterazioni del ritmo respiratorio e l'utilizzo di muscolatura accessoria. All'auscultazione del torace è possibile rilevare la presenza di sibili; la riduzione dei rumori respiratori, in particolare del normale rumore respiratorio, è un segno preoccupante di estrema riduzione della ventilazione.

Spirometria

In linea con le raccomandazioni GINA, la spirometria rappresenta il fondamento della diagnostica funzionale per l'asma. La misurazione della capacità vitale (VC) e del volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV1), sia pre che post somministrazione di un broncodilatatore, fornisce dati essenziali sulla reversibilità dell'ostruzione bronchiale (ASMA GRAVE E INFIAMMAZIONE DI TIPO 2, 2020).

Altri Test Diagnostici

- **Peak Expiratory Flow (PEF):** monitoraggio della variabilità giornaliera del flusso espiratorio massimo per confermare la diagnosi di asma.
- **Fractional exhaled Nitric Oxide (FeNO):** valutazione indiretta dell'infiammazione eosinofila delle vie aeree tramite l'analisi dell'ossido nitrico nell'esalato.
- **Esami del Sangue:** conteggio degli eosinofili e dei livelli di IgE totali.
- **Imaging:** radiografia del torace e, quando indicato, tomografia computerizzata (TC) del torace.
- **Endoscopia nasale:** permette di identificare eventuali anomalie anatomiche e valutare l'estensione dell'infiammazione.
- **Test allergologici:** test specifici per identificare i fattori scatenanti allergici.

RIFERIMENTO E COLLABORAZIONE INTERDISCIPLINARE

Quando il paziente è preso in carico, una squadra multidisciplinare esegue valutazioni congiunte, ottimizzando tempo e risorse. Questo team include:

- **Medici di Medicina Generale (MMG):** i MMG sono spesso i primi a valutare i sintomi respiratori che possono indicare sospetto di asma grave. Il MMG indirizza il paziente agli specialisti appropriati e mantiene un elenco aggiornato di centri esperti. Il contributo del MMG permette un corretto follow-up del paziente soprattutto per quanto concerne la gestione delle comorbidità.
- **Specialisti:** Pneumologi, allergologi/immunologi, otorinolaringoiatri e internisti sono le figure del team multidisciplinare, incaricate di confermare la diagnosi attraverso esami avanzati e di gestire la presa in carico clinica del paziente. In caso di accesso d'urgenza, il medico urgentista valuta e stabilizza il paziente prima di inviarlo a specialisti per una gestione focalizzata. Lo specialista ha un ruolo fondamentale nella diagnosi, gestione delle comorbidità, gestione delle riacutizzazioni e follow-up.
- **Farmacisti:** I farmacisti svolgono un ruolo cruciale nella gestione dell'asma grave fornendo consulenza sul corretto uso dei farmaci, sulla tecnica di inalazione e garantire una corretta aderenza terapeutica. Essi sono spesso il primo punto di contatto per i pazienti che cercano consigli su come gestire gli effetti collaterali dei farmaci e migliorare l'aderenza al trattamento.

prescritto. Inoltre, i farmacisti collaborano strettamente con MMG e specialisti per garantire che la terapia farmacologica sia ottimizzata e personalizzata in base alle esigenze individuali del paziente, monitorando l'efficacia del trattamento e la comparsa di eventuali interazioni farmacologiche.

- **Associazioni pazienti:** Le associazioni di pazienti svolgono un ruolo fondamentale nell'educazione e nel supporto dei pazienti con asma grave. Offrono risorse, informazioni e supporto psicologico, aiutando i pazienti a comprendere meglio la loro condizione e a gestirla efficacemente. Collaborano anche con professionisti sanitari per sensibilizzare sulle necessità specifiche dei pazienti asmatici e sull'importanza dell'aderenza terapeutica e della prevenzione delle esacerbazioni.

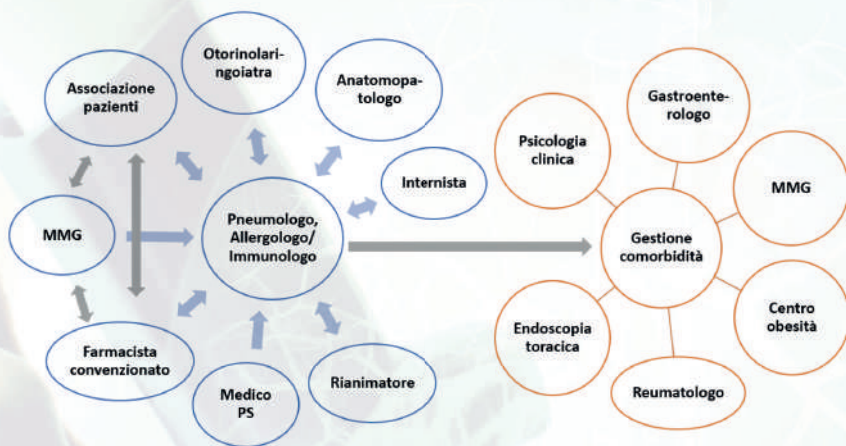


Figura 2 Approccio multidisciplinare e interazione tra professionisti per la gestione dell'asma grave

TRATTAMENTO PER ASMA GRAVE CONFERMATO

La gestione dell'asma grave necessita di una valutazione pneumologica/allergologica dettagliata per determinare le cause eziologiche, accompagnata da una revisione critica della terapia inalatoria per massimizzare l'efficacia del trattamento. È imperativo identificare e gestire adeguatamente le comorbidità e i fattori aggravanti, tra cui la rinosinusite cronica, la poliposi nasale, le bronchiectasie, il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT), l'obesità e il fumo, che possono esacerbare la gravità dell'asma. Include anche la valutazione mediante l'Asthma Control Test (ACT) e il Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) quando opportuno, per monitorare l'efficacia del trattamento in corso e per verificare l'aderenza del paziente alla terapia prescritta.

Parallelamente, si procede con una fenotipizzazione dettagliata per orientare la selezione delle terapie biologiche, seguendo le raccomandazioni delle linee guida GINA, che suggerisce un approccio terapeutico graduale articolato in cinque step. Il trattamento iniziale prevede l'uso di basse dosi di ICS/formoterolo e, nei casi più gravi, l'impiego di dosi medio-alte dello stesso farmaco o l'aggiunta di tiotropio o di una triplice terapia chiusa (ICS/LABA/LAMA in un unico erogatore), antagonisti dei recettori dei leucotrieni (LTRA) o dosi basse di corticosteroidi orali, valutando attentamente i loro potenziali effetti collaterali. È essenziale avanzare al passo terapeutico successivo solo dopo aver accertato che la mancata risposta al trattamento non sia attribuibile a una tecnica inalatoria inadeguata o a una scarsa aderenza alla terapia prescritta.

L'adozione di questi elementi garantisce una gestione olistica dell'asma, che comprende tanto gli aspetti farmacologici quanto quelli relativi alla salute complessiva del paziente, incluse l'analisi e il trattamento delle comorbidità non controllate e la revisione delle patologie sistemiche associate all'asma.

I pazienti affetti da asma grave sono trattati con una combinazione di terapie inalatorie standard e terapie biologiche. La terapia inalatoria può variare dall'uso di corticosteroidi inalatori (ICS) e beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) a dosi medio-alte, all'impiego di combinazioni con doppio broncodilatatore, a seconda delle specifiche esigenze del paziente. La personalizzazione del trattamento si estende oltre la mera selezione dei farmaci. Si considera anche il modo in cui il paziente gestisce la propria condizione dal punto di vista psicologico e nel contesto della sua vita quotidiana. Questo approccio personalizzato assicura che ogni paziente riceva una cura che non solo mira a controllare i sintomi dell'asma e a prevenire le esacerbazioni, ma anche a migliorare in modo sostanziale la qualità della vita.

In sintesi, il trattamento iniziale del paziente asmatico dopo la diagnosi procede come segue:

- Ottimizzare la terapia inalatoria con alte dosi di ICS, aggiungendo uno o più controllers (LABA, tiotropio o triplice terapia chiusa quando indicato, antileucotrieni, teofillina).
- Nei pazienti con frequenti riacutizzazioni, provare l'uso delle combinazioni ICS/formoterolo ad alte dosi regolarmente e al bisogno e/o le triplici terapie in associazione precostituita.
- Ridurre e se possibile eliminare l'esposizione a fattori aggravanti (es: inquinanti ambientali, allergeni, fumo di sigaretta).
- Rivalutare e trattare appropriatamente le comorbidità, come Rinosinusite con/senza polipi, Esofagite da reflusso, Obesità, Malattie Psichiatriche, OSAS, uso di farmaci che possono peggiorare il controllo della patologia (es: betabloccanti e NSAD).
- Ottimizzare l'educazione del paziente e fornirgli di un piano d'azione formalizzato e consegnato.
- Valutare dopo un periodo di almeno 3-6 mesi il risultato ottenuto, se controllato dopo l'ottimizzazione del trattamento, è consigliabile ridurre le dosi degli OCS ed degli ICS, verificando la eventuale perdita del controllo. In tal caso il paziente dovrebbe essere strettamente monitorato per eventuali aggiunte di altra terapia, dopo appropriata fenotipizzazione.

FARMACI BIOLOGICI

Nel paziente che rimane ancora non-controllato o che richiede frequentemente o continuamente l'uso dei OCS, si dovrebbero considerare le terapie biologiche (Kavanagh et al., 2021):

- Anti-IgE (Omalizumab)
- Anti-IL5 (Mepolizumab)
- Anti-IL5R (Benralizumab)
- Anti_IL-4Ra (Dupilumab)
- Anti-TSLP (Tezepelumab)

Come trattamenti aggiuntivi si raccomanda l'adozione di antagonisti dei recettori muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), montelukast e teofillina. Da valutare inoltre il possibile impiego di macrolidi, come l'azitromicina al dosaggio di 500 mg tre volte alla settimana, prestando particolare attenzione alla possibile comparsa di effetti collaterali (ototossicità, epatotossicità, allungamento del QT all'ECG). È importante anche valutare l'efficacia del trattamento cronico con OCS alla minima dose efficace, sospendendo il trattamento qualora i risultati non siano soddisfacenti. Infine, si può considerare l'opzione della termoplastica bronchiale come ulteriore intervento terapeutico nei casi più resistenti o complicati.

Nome	Bersaglio	Criteri prescrittivi	Fattori prognostici di risposta alla terapia	Indicazioni per il trattamento anche di altre patologie:
Omalizumab	IgE circolanti	Sensibilizzazione ad allergeni perenni IgE sieriche: 30-1500 UI/ml	Asma ad insorgenza precoce Asma indotta da allergeni	Orticaria cronica spontanea (approvato e rimborsato) Poliposi Nasale (approvato e rimborsato) Allergia Alimentare (Studio Fase III)
Mepolizumab	IL-5 circolante	Eosinofili ematici: > 150 cell/ui, e nell'ultimo anno > 300 cell/ui	Asma ad insorgenza tardiva Poliposi nasale	Poliposi Nasale, EGPA da >6 anni, HES (approvate e rimborsate AIFA) BPCO (uno studio fase III, negativo, altri in corso)
Benralizumab	Recettore cellulare di IL-5	Eosinofili ematici: ≥ 300 cell/ui	Asma ad insorgenza tardiva Poliposi nasale Utilizzo di OCS Ostruzione fissa delle vie aeree >2 riacutizz/anno precedente	Poliposi Nasale (Studio fase III) EGPA (studio fase III) HES-sindrome ipereosinofilica (studio fase III) EG/EGE (studio fase III) BPCO (uno studio fase III, negativo, altri in corso)
Dupilumab	Recettore IL-4 Ra: Inibisce la trasduzione del segnale IL-4/IL-13	Eosinofili ematici ≥ 150 cell/ui e/o FeNO ≥ 25 ppb	Asma di Tipo 2 ad insorgenza precoce o tardiva Asma OCS dipendente	Poliposi nasale >18 anni (approvato e rimborsato) Dermatite atopica da >6 anni (approvato e rimborsato) Prurigo Nodularis (Approvato EMA) Esofagite Eosinofila >12 anni (non ancora approvato in Italia) BPCO (dati in corso di pubblicazione)
Tezepelumab	TSLP	Autorizzato da EMA e in attesa per approvazione AIFA *	Asma grave non controllato sia in presenza che in assenza di biomarker T2	Rinosinusite cronica con poliposi nasale (Studio Fase III) Esofagite Eosinofila (Studio di Fase III)

Tabella 1 Farmaci biologici attualmente disponibili in Italia (Adattamento GINA Italia 2020-2021)

*ora è disponibile e rimborsabile dal SSN

FOLLOW-UP E MANTENIMENTO

La gestione del follow-up per i pazienti affetti da asma grave rappresenta un aspetto fondamentale del loro trattamento, affidato principalmente allo specialista, tipicamente lo pneumologo o l'allergologo. La frequenza delle visite di controllo e la pianificazione del follow-up sono determinate dalla stabilità clinica del paziente, dalla gravità della malattia, dalle riacutizzazioni subite e dal regime terapeutico attualmente in atto. Queste visite non si limitano a una semplice valutazione dello stato clinico del paziente, ma costituiscono un'analisi complessiva che coinvolge vari professionisti esperti nella gestione degli effetti collaterali delle terapie e di problematiche concomitanti quali ad esempio il reflusso gastroesofageo, l'osteoporosi, l'obesità, nonché disturbi psicologici e reumatologici.

Il programma di follow-up per i pazienti con asma grave generalmente prevede visite programmabili ogni 1-6 mesi, in funzione del trattamento biologico impiegato, con una maggiore frequenza nei primi mesi di trattamento. Oltre alle visite, sono regolarmente programmate spirometrie, misurazioni del FeNO, endoscopie nasali semestrali, e analisi ematiche volte a monitorare la risposta al trattamento e la presenza di comorbidità.

I criteri impiegati per valutare l'efficacia del trattamento includono il controllo dei sintomi, il numero di esacerbazioni, la frequenza degli accessi al pronto soccorso, i ricoveri ospedalieri, l'uso di steroidi orali e la qualità della vita, misurata attraverso questionari specifici. Elementi funzionali quali la spirometria, il FeNO (ossido nitrico esalato) e gli esami del sangue sono anch'essi determinanti.

Il monitoraggio dei pazienti avviene attraverso l'impiego di cartelle cliniche elettroniche, integrate nel Sistema Informativo Socio Sanitario (SISS). Queste cartelle raccolgono dati sui vari test, esami e questionari relativi alla clinica del paziente, permettendo un monitoraggio continuo e approfondito del suo percorso di cura.

Nella gestione a lungo termine dell'asma grave, è essenziale prendere in considerazione non solo la terapia iniziale e le comorbidità esistenti, ma anche monitorare l'evoluzione del fenotipo asmatico del paziente. Ciò è cruciale dato che possono emergere nuove comorbidità o modificarsi le caratteristiche fenotipiche nel tempo. Questa dinamica implica la necessità di un approccio terapeutico flessibile e reattivo, che può includere il coinvolgimento dei caregiver, facilitare l'accesso alle terapie biologiche sul territorio e ottimizzare la collaborazione con le farmacie locali per assicurare una gestione ottimale del trattamento.

EDUCAZIONE DEL PAZIENTE

L'educazione del paziente è cruciale per una gestione efficace dell'asma grave anche a domicilio. Il paziente, assumendo un ruolo centrale e determinante nella gestione della propria patologia, deve essere dotato delle conoscenze, della sicurezza e delle capacità necessarie per una corretta autogestione. L'introduzione delle formulazioni autosomministrabili dei farmaci biologici per l'asma grave enfatizza ulteriormente l'importanza dell'educazione del paziente, poiché un uso scorretto della terapia aumenta il rischio di riacutizzazioni, impattando negativamente sulla qualità di vita e sulla sintomatologia del paziente. Un'adeguata cultura sanitaria è quindi fondamentale, e deve essere promossa da tutte le figure professionali all'interno della rete ospedaliera e territoriale.

È altresì importante monitorare l'autogestione della terapia a domicilio del paziente, considerando che variazioni nel quadro clinico possono richiedere adeguamenti nel trattamento. Un monitoraggio costante, attraverso un follow-up continuo e metodico, è fondamentale per mantenere l'efficacia del

trattamento raggiunta nei primi mesi di terapia.

La collaborazione con i caregiver e l'educazione fornita sia a loro che ai pazienti riguardo la gestione quotidiana dell'asma e l'uso corretto dei farmaci sono componenti chiave di questo processo. Un accesso facilitato a terapie innovative e una stretta collaborazione con le farmacie locali migliorano l'efficacia del trattamento, permettendo agli operatori sanitari di rispondere prontamente alle esigenze dei pazienti e adattare le terapie in base alle loro condizioni cliniche in evoluzione.

Con l'introduzione della telemedicina e dei dispositivi di auto-somministrazione, si sta assistendo a un progressivo spostamento della gestione dell'asma grave verso il domicilio del paziente. In questo contesto, è fondamentale stabilire una rete collaborativa tra strutture ospedaliere e servizi territoriali. Tale rete può essere facilitata da una piattaforma digitale gestita dall'ambulatorio specializzato in asma grave, che coordina la cura e migliora l'aderenza al trattamento.

MONITORAGGIO DELLA COORTE E INDIVIDUAZIONE DI KPI

Il monitoraggio della coorte di pazienti presi in carico svolge un ruolo centrale nella validazione del percorso. È opportuno individuare degli indicatori chiave di prestazione (Key Performance Indicator, KPI), come ad esempio gli accessi al PS di pazienti con asma grave già in carico, che consentano ai professionisti sanitari di valutare con precisione la gestione del paziente, al fine di identificare eventuali punti deboli e aspetti di forza nel trattamento fornito. Alcuni tra gli indicatori più significativi che possono essere raccolti in maniera agile dalle piattaforme, sono:

- l'utilizzo di terapie al bisogno, quali steroidi orali e la combinazione di corticosteroidi inalatori con agonisti beta-2 a lunga durata d'azione (ICS/LABA);
- la frequenza delle visite urgenti non programmate, che possono indicare una gestione subottimale dell'asma;
- gli accessi al pronto soccorso specificatamente dovuti a episodi di asma grave, che riflettono la gravità della gestione delle esacerbazioni nei pazienti in carico;
- questionari (ACT).

La raccolta e l'integrazione dei dati relativi al paziente rivestono un ruolo fondamentale per una patologia come l'asma grave. Centralizzare e integrare le informazioni che ciascun attore inerente alla gestione del paziente è in grado di fornire, permetterebbe di effettuare una valutazione multifattoriale più accurata, facilitando così un miglioramento significativo nella gestione del paziente e nel monitoraggio degli indicatori di processo ed esito.

Per realizzare un'efficace gestione dei dati, sarebbe quindi vantaggioso sistematizzare e integrare le seguenti fonti informative:

- **Registri di patologia:** che documentano dettagliatamente la storia clinica e le interazioni del paziente con il Servizio Sanitario.
- **Database dei MMG:** che contengono informazioni quotidiane sulla gestione dei pazienti a livello di assistenza primaria.
- **Dati dal Fascicolo Sanitario Elettronico:** che aggregano tutte le informazioni sanitarie e amministrative disponibili su un singolo paziente, facilitando l'accesso ai dati clinici in modo trasversale tra vari servizi sanitari.
- **Patient Reported Outcomes (PROs):** che possono essere raccolti dalle associazioni di pazienti e offrono una prospettiva unica sulle esperienze e le percezioni dei pazienti rispetto alla loro salute e al trattamento ricevuto.

- **Report dei farmaci erogati dalle farmacie convenzionate:** fondamentali per valutare l'aderenza terapeutica attraverso l'erogazione dei farmaci a livello territoriale.
- **Dati raccolti mediante una piattaforma integrata:** che coinvolge tutti i professionisti sanitari impegnati nella presa in carico del paziente, migliorando la comunicazione e la coerenza del trattamento.

Implementare un sistema integrato di queste risorse informatizzate non solo aumenterebbe l'efficacia della gestione clinica dell'asma grave, ma migliorerebbe anche la capacità di risposta del sistema sanitario alle esigenze complesse di questi pazienti.

CONCLUSIONI



Figura 3 Ciclo di gestione del paziente con asma grave per un approccio terapeutico personalizzato (GINA 2024)

La gestione personalizzata dell'asma è un processo continuo che comprende tre fasi fondamentali: valutazione, regolazione del trattamento, e revisione periodica.

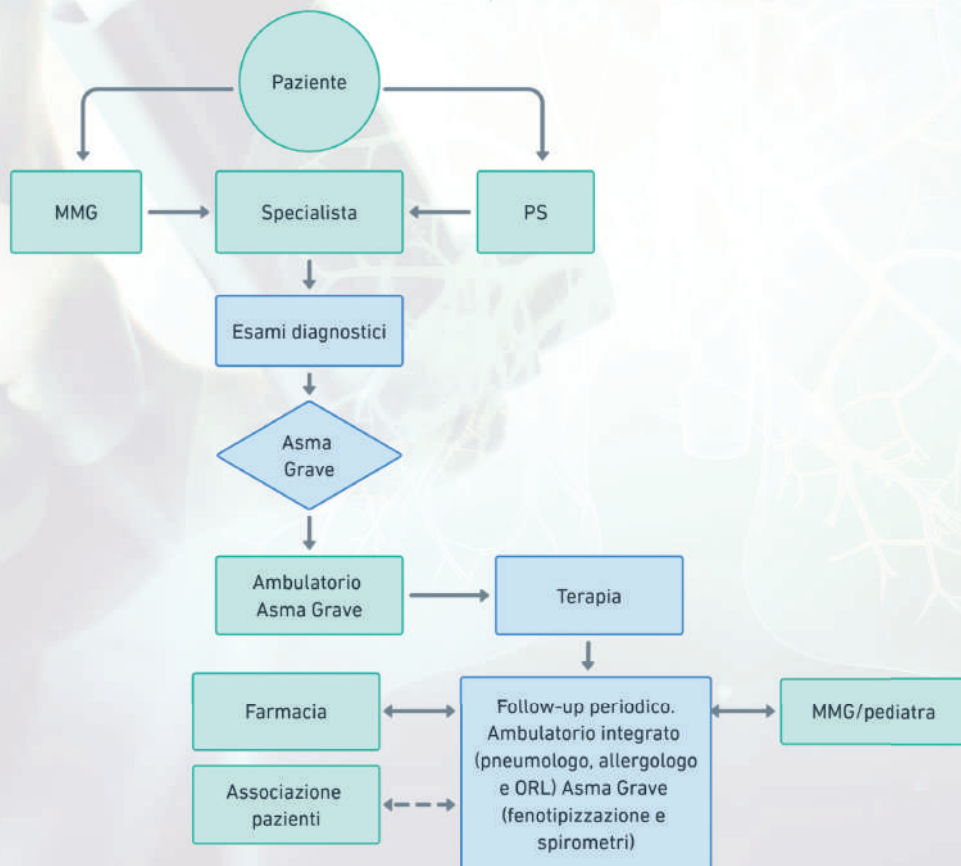
- **VALUTA:** questa fase prevede una valutazione approfondita del controllo dei sintomi dell'asma, dei fattori di rischio associati a esacerbazioni, al declino della funzionalità polmonare e agli effetti collaterali dei farmaci. Particolare attenzione deve essere rivolta alla corretta tecnica d'inalazione e all'aderenza del paziente al trattamento prescritto. È inoltre importante valutare le comorbidità del paziente, i suoi obiettivi di salute e le sue preferenze personali. Se non è già stata confermata, va effettuata una diagnosi accurata di asma.
- **REGOLA:** basandosi sui risultati della valutazione, il trattamento del paziente deve essere adeguatamente regolato. Ciò include l'identificazione e il trattamento dei fattori di rischio modificabili e delle comorbidità esistenti, l'impiego di strategie non farmacologiche pertinenti, l'educazione del paziente e la formazione per migliorare le sue competenze di autogestione

dell'asma. Inoltre, la terapia può necessitare di adeguamenti. Per adulti e adolescenti, la combinazione preferenziale di corticosteroidi inalatori e formoterolo è consigliata come trattamento standard sia per il controllo che per l'emergenza a tutti i livelli.

- RIVEDI: consiste nella revisione periodica del paziente in accordo con gli obiettivi del trattamento stabiliti. Durante questa fase, si dovrebbero riesaminare i fattori che influenzano i sintomi e il rischio di esiti avversi, valutare la soddisfazione del paziente con il trattamento attuale e organizzare ulteriori indagini se necessarie. In base a questa revisione continua, il trattamento può essere ulteriormente riadeguato per rispondere meglio alle esigenze del paziente.

Questo ciclo di gestione personalizzata aiuta a garantire che il trattamento dell'asma sia il più efficace e adatto alle esigenze specifiche di ciascun paziente.

IN SINTESI (FLOWCHART PERCORSO)



REFERENZE

1. Global Initiative for Asthma - GINA. (2024, June 30). 2024 GINA Main Report - Global Initiative for Asthma - GINA.
<https://ginasthma.org/2024-report/>
2. Www.onmedicine.it. Sintesi InfoMedica. Accesso luglio 2024, ASMA GRAVE e INFIAMMAZIONE DI TIPO 2 (2020).
https://www.onmedicine.it/PDF_scaricabili/ASMA%20GRAVE%20e%20INFIAMMAZIONE%20DI%20TIPO%202.pdf
3. Chung, K. F. et al, (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. European Respiratory Journal
4. Ministero Della Salute (2024). Asma grave.
<https://www.salute.gov.it/portale/gard/dettaglioContenutiGard.jsp?lingua=italiano&id=5822&area=gard&menu=attivita#:~:text=In%20Italia%2C%20si%20stima%20che,%2C%20il%2077%25%20almeno%20due>
5. Kavanagh, J. E., Hearn, A. P., & Jackson, D. J. (2021). A pragmatic guide to choosing biologic therapies in severe asthma. Breathe.
<https://doi.org/10.1183/20734735.0144-2021>
6. Adattamento GINA Italia 2020-2021 – GINASMA. (accesso luglio 2024).
<https://ginasma.it/adattamento-gina-italia-2020-2021/>
7. Regione Piemonte. (2023). PDTA Regione Piemonte - Incontinenza Urinaria Post Prostatectomia (IUPP).
https://www.regione.piemonte.it/web/sites/default/files/media/documenti/2021-10/psdta_asma_e_asma_grave_regione_piemonte_2021.pdf
8. Organismo Toscano per il Governo Clinico. (2023). PDTA Regione Toscana - Asma Grave nell'Adulto. Firenze: Regione Toscana.
<https://www.regione.toscana.it/documents/10180/153838593/All+Decisione+15-2023.pdf/ff52e1da-4692-18d6-2afd-6bb7643513da?t=1688466690151>

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



SUMMEET Srl

Via P. Maspero, 5 - 21100 Varese
Tel. 0332 231416 - Fax 0332 317748
info@summeet.it - www.summeet.it