

**PDTA REGIONALE
ASMA GRAVE NELL'ADULTO**

Allegato A

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. 15 del 15/06/2023



Regione Toscana



Articolazione funzionale dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell'art. 49 ter della l.r. 40/2005:

- a) Coordinatore;
- b) Ufficio di coordinamento;
- c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell'OTGC
Prof. Stefano Grifoni

Supporto amministrativo:
Roberta Bottai
Stefania Della Luna
Giuseppina Agata Stella

Il presente documento è stato prodotto da un gruppo multidisciplinare di esperti su mandato dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico (istituito con Legge regionale 24 febbraio 2005 n. 40, modificata con Legge regionale 25 luglio 2017 n. 36).
L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Regione Toscana al seguente indirizzo: <http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>
Chiunque è autorizzato, per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché ne citi la fonte.

SOMMARIO PDTA Regionale "Asma Grave nell'Adulto"

1 INTRODUZIONE	2
2 SCOPO	4
3 CAMPO DI APPLICAZIONE	5
4 DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI	7
5 PROTOCOLLO	8
5.1 GENERALITA'	8
5.2 CRONOPROGRAMMA PDTA	9
5.3 MODALITA' DI ACCESSO AL PDTA	10
5.4 PROTOCOLLO DIAGNOSTICO	11
5.5 PROTOCOLLO TERAPEUTICO E IL FOLLOW-UP	14
6 ATTIVITA' DI DIVULGAZIONE SCIENTIFICA E EDUCAZIONE ALLA SALUTE RESPIRATORIA	17
7 MONITORAGGIO IMPLEMENTAZIONE PDTA	17
8 BIBLIOGRAFIA	19

Commissione "PDTA regionale Asma Grave" Coordinatrice Gianna Camiciottoli.

Gruppo di lavoro: Susanna Bormioli, Gianna Camiciottoli, Paolo Cameli, Paolo Cecchini, Lorenzo Cosmi, Alessandro Farsi, Giulia Innocenti Bruni, Manuela Latorre Federico Lavorini, Andrea Matucci, Simonetta Monti, Rita Ottanelli, Paola Parronchi, Ilaria Puxeddu, Raffaele Scala, Bruno Sposato, Barbara Vagaggini, Franco Vannucci

Elenco dei centri aderenti alla proposta di PDTA Regionale Asma Grave nell' Adulto

SODc Pneumologia e Fisiopatologia Toraco Polmonare AOU Careggi, Firenze. Direttore Prof.F.Lavorini
 SOSD Fisiopatologia Respiratoria. Ospedale Palagi, Firenze. Direttore Dott. Walter Castellani
 SOSD Broncologia ed Endoscopia Bronchiale. OSMA Firenze. Direttore Dott.ssa G.Innocenti Bruni
 SODc Immunologia e terapie cellulari AOU Careggi, Firenze. Direttore Prof. P. Parronchi
 SODc Immunoallergologia AOU Careggi, Firenze. Direttore Prof. L. Cosmi
 SOS Pneumologia. Ospedale San Jacopo, Pistoia. Direttore Dott. F. Vannucci
 SOS Pneumologia. Ospedale Santo Stefano, Prato. Direttore Dott. P.Goti
 UO Pneumologia. Ospedali riuniti Livorno. Direttore Dott.ssa F.Marrelli
 UO Pneumologia, Ospedale NOA, Massa. Direttore Dott.ssa A. Porcu
 SODc Malattie Apparato Respiratorio, Ospedale Santa Maria alle Scotte, Siena. Direttore Prof.ssa E. Bargagli
 UOC Pneumologia. PO Misericordia, Grosseto. Direttore Dott. A. Perrella
 UOC Allergologia Immunologia Clinica USL Toscana Centro. Direttore Dott.ssa A.Macchia
 UO Immunoallergologia clinica, A.O.U. Pisana. Direttore Prof.ssa P.Migliorini
 UOC Pneumologia e UTIP Ospedale S. Donato, Arezzo. Direttore Dott. R.Scala
 UOS Ospedale San Luca, Lucca. Direttore Dott.ssa Barbara Canari Venturi
 SODc di Pneumologia, A.O.U.Pisana. Direttore Prof.ssa L.Carrozzi
 UOS Pneumologia Ospedale Versilia. Direttore Dott. G.Palmiero
 SOS Allergologia e Immunologia Clinica. Direttore Dott. A. Farsi
 UOS Pneumologia Ospedale Sant'Andrea, Massa M.ma. Direttore Dott. M. Di Tomassi
 SOS Pneumologia ed Endoscopia Bronchiale, Ospedale San Giuseppe, Empoli. Direttore Dott. A.Sanna
 UOSA Allergologia. Ospedale Santa Maria alle Scotte, Siena. Direttore Dott. M.Saletti
 Unit Asma Grave-AOU Careggi, Firenze. Responsabile Prof.ssa Gianna Camiciottoli

PDTA REGIONALE “ASMA GRAVE NELL’ADULTO”

Ed1 Rev. 0

1 INTRODUZIONE

Il Piano Nazionale della Cronicità (1) ha definito la programmazione della gestione delle principali malattie croniche utilizzando il *Chronic Care Model* (CCM) e l'*Innovative Care and Chronic Conditions Model* (ICCC), esempi di approcci attivi per una gestione più appropriata delle malattie croniche attraverso la ricerca di una maggiore efficacia e minori costi (2).

L'asma bronchiale è una malattia eterogenea sia nell'eziopatogenesi che nelle manifestazioni cliniche caratterizzata generalmente da infiammazione cronica delle vie aeree e, dal punto di vista clinico, da sintomi respiratori quali wheezing, dispnea, sensazione di costrizione toracica e/o tosse che variano nel tempo e in intensità, associati a una variabile limitazione al flusso espiratorio (3)

Si definisce asma grave quel fenotipo di asma che, in pazienti con dimostrata aderenza alla terapia massimale in accordo con il documento Global Initiative Asthma (GINA) 2023 (3, 4), e con il trattamento ottimale delle comorbidità, non è controllato o lo è solo con il dosaggio massimo dei farmaci previsti, inalatori e sistemici, perdendo il controllo ad ogni tentativo di step-down della terapia. I pazienti con queste caratteristiche sono inclusi nello step 5 del documento GINA 2023 (3, 4).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima in 235 milioni gli asmatici nel mondo (3). Dati epidemiologici italiani aggiornati al 2017 indicano, su una popolazione di 60589445 residenti una prevalenza del 6,6% di pazienti asmatici. Di questi il 5% è affetto da asma grave ed utilizza da solo il 50% delle risorse spese per l'asma (5).

L'asma è una malattia di rilevante impatto sociale: il costo medio annuo, a livello europeo di un paziente asmatico è di 1.583 euro (6, 7) mentre il costo per anno di un paziente con asma grave è di circa 2.281 euro (8, 9) (dovuti sia alle visite dal curante, agli accessi al Pronto Soccorso, ai ricoveri ordinari e in terapia intensiva che agli elevati costi indiretti in termini di giornate perse di lavoro, tempo impiegato dai caregivers, riduzione delle attività sociali).

I primi dati analizzati su pazienti del registro Severe Asthma Network-Italy (SANI), (10)

hanno mostrato che più della metà dei pazienti con asma grave nei dodici mesi precedenti ha avuto una riacutizzazione, il 9.7% ha avuto un accesso in Pronto Soccorso e il 7.3% è stato ospedalizzato.

Sebbene l'asma grave costituisca solo circa il 5% dei casi totali di asma, rappresenta un rilevante carico sanitario (5) e sociale: in tema di equità, molti pazienti non sono in grado di accedere alle cure necessarie o vi accedono con congruo ritardo, contribuendo ad incrementare il peso economico della malattia.

La mortalità per asma si stima intorno a 1000 pazienti ogni giorno in tutto il mondo: i decessi continuano a verificarsi a causa di inadeguata diagnosi di gravità e inadeguata gestione, compreso l'eccessivo utilizzo di broncodilatatori Beta2-agonisti a breve durata di azione (SABA) e un contemporaneo sottoutilizzo di corticosteroidi inalatori (ICS).

GINA ha recentemente pubblicato un aggiornamento (4) alle sue raccomandazioni che dal 2019, dopo 50 anni, evidenzia come i SABA non sono più indicati come terapia al bisogno, a causa della crescente consapevolezza del rischio di esacerbazioni anche gravi e mortali. GINA raccomanda inoltre maggiore cautela quando si prescrivono corticosteroidi orali (OCS), sulla base di evidenze relative a eventi avversi correlati al loro utilizzo (11), e alla disponibilità di nuove terapie biologiche.

I farmaci attualmente in commercio sono quattro: Omalizumab, indicato per i pazienti con asma grave allergico caratterizzato da una sensibilizzazione atopica ad allergeni perenni e da una limitazione funzionale respiratoria significativa e persistente ($FEV_1 < 80\%$ del valore teorico, predetto); gli anticorpi monoclonali diretti contro la citochina circolante IL-5 (Mepolizumab) (12) o contro il recettore cellulare dell'IL-5 (Benralizumab) (13), approvati per il trattamento dell'asma grave eosinofilo; infine il Dupilumab, (14) anticorpo monoclonale ad attività inibitoria sul pathway citochinico IL-4/IL-13, indicato per i pazienti affetti da asma grave con evidenza di infiammazione type2, oltre che per il trattamento di alcune comorbidità frequentemente associate all'asma grave, quali la dermatite atopica e la poliposi nasale (15). Un quinto farmaco biologico (Tezepelumab) con attività anti Linfopoietina Timica Stromale (TSLP), citochina epiteliale del gruppo delle Allarmine, sarà a breve disponibile in Italia (16). Sebbene tutti questi farmaci abbiano dimostrato una ottima efficacia nel migliorare il controllo clinico dell'asma e nel ridurre significativamente il ricorso agli steroidi orali, gravati da importanti effetti collaterali, il loro costo elevato per il sistema sanitario e pertanto la loro indicazione e valutazione di efficacia impone un adeguato

expertise e monitoraggio da parte dei centri specialistici prescrittori che possano inoltre garantire la possibilità di un approccio multidisciplinare, al fine ultimo di ottimizzare la scelta terapeutica secondo un approccio personalizzato e biomarker-driven.

2 SCOPO

Il presente documento ha lo scopo di definire le responsabilità e le modalità per una più efficace ed efficiente gestione del percorso diagnostico terapeutico specifico per i pazienti affetti da asma grave residenti in Regione Toscana al fine di garantire un tempestivo, adeguato ed uniforme approccio diagnostico alla malattia nonché un appropriato ed efficace percorso terapeutico.

Tutto ciò al fine di raggiungere un miglioramento significativo della qualità della vita dei pazienti e una riduzione dei costi globali di gestione di questa malattia ad elevato impatto per il nostro servizio sanitario regionale, per la collettività, per il paziente ed i suoi familiari (17-19). Secondo le indicazioni della medicina proattiva (1), tale percorso si prefigge l'obiettivo di coinvolgere tutte le figure assistenziali, sanitarie e non, presenti sul territorio, nelle aziende sanitarie e ospedaliere-universitarie, in modello di rete con caratteri di multidisciplinarietà e multiprofessionalità.

Inoltre, al fine di garantire ai cittadini affetti da asma grave una prestazione socio-sanitaria-assistenziale adeguata alle personali necessità, la suddetta rete multidisciplinare multiprofessionale dovrà includere specifici professionisti provvisti di riconosciuto e adeguato expertise nella diagnosi e nel management dell'asma grave e delle comorbidità associate, che, secondo la logica di "Comunità di Pratica", possano interagire sinergicamente e tempestivamente per il raggiungimento degli outcome clinici specifici per ogni paziente.

Nel dettaglio tale procedura ha lo scopo di garantire:

- La precoce identificazione dei soggetti con asma di difficile controllo e successiva presa in carico per inquadramento diagnostico, terapeutico e assistenziale, anche mediante un approccio pro-attivo
- La standardizzazione e completezza del percorso diagnostico
- La tempestiva e corretta diagnosi di asma grave

-
- L'appropriatezza di tutte le prestazioni sanitarie erogate garantendo:
 - a) L'incremento del numero di pazienti che ricevono una terapia farmacologica adeguata, compresa quella con farmaci biologici
 - b) L'accesso anche a opzioni terapeutiche non farmacologiche (ad esempio la Termoplastica bronchiale)
 - c) L'accesso a setting terapeutici adeguati al trattamento sia della fase acuta (UO degenza e/o subintensiva pneumologica) che cronica
 - L'incremento del numero dei pazienti che raggiunge e mantiene il controllo della malattia
 - L'identificazione e il trattamento delle comorbidità (19) attraverso lo sviluppo e l'implementazione dell'approccio multidisciplinare di diverse figure professionali , dotate di specifico expertise nella gestione del paziente con asma grave
 - La riduzione del rischio futuro di eventi avversi, in particolare quelli legati a riduzione della funzione respiratoria e alla prolungata assunzione di OCS
 - La promozione del processo di digitalizzazione dei dati clinici, degli indicatori di processo e di esito.
 - La promozione dell'attività di formazione, di ricerca scientifica di base, clinica e immunologica in ambito di asma grave, tramite la creazione di una rete di collaborazione tra aziende ospedaliere-universitarie e territoriali, inclusi l'istituzione, la gestione ed ottimizzazione di un registro regionale per asma grave.

3 CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente protocollo è applicato dal personale medico afferente a:

- Aziende Ospedaliere Universitarie
- Aziende Sanitarie Locali Ospedaliere e Territoriali

In particolare, tale documento è applicato dal personale medico delle Unità che sostengono la presa in carico dei pazienti affetti da asma grave e ne gestiscono il

management multidisciplinare:

- Pneumologia
- Allergologia e Immunologia clinica

Inoltre il presente percorso si rivolge anche al personale medico afferente alle Unità specialistiche di seguito elencate, necessarie per la valutazione e la gestione clinico-terapeutica delle comorbidità associate all'asma grave e delle sue complicanze:

- Otorinolaringoiatria
- Dermatologia
- Endocrinologia
- Cardiologia
- Diagnostica per Immagini
- Malattie Infettive
- Gastroenterologia
- Anestesia e Rianimazione
- Emergenza ed Urgenza
- Psicologia Clinica

Nel caso di pazienti provenienti dalla Pediatria il presente PDTA potrà applicarsi (come indicato nelle principali Raccomandazioni e Linee Guida internazionali e apportando le opportune integrazioni a seconda delle necessità) grazie ad una presa in carico graduale e consapevole (Ambulatorio di Transizione) del paziente nel suo passaggio dall'adolescenza all'età giovane/adulta.

Per la paziente con asma grave in gravidanza, con il coinvolgimento del Ginecologo, verrà eseguita prima visita con counseling per migliorare la consapevolezza della malattia, le conoscenze specifiche dei comportamenti che una donna con asma deve avere durante la gravidanza, compresa l'aderenza alle terapie e l'uso corretto degli inalatori.

I Medici di Medicina Generale trovano nel presente PDTA un'agevole porta di ingresso per i pazienti sospetti o affetti da asma grave e un contatto permanente per il follow-up.

4 DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

- **ACT**= Asthma Control Test
- **AQLQ** = Asthma Quality of Life Questionnaire
- **CM** = Infermiere case manager
- **CUP** = Centro Unificato Prenotazioni
- **DEA** = Dipartimento Emergenza Accettazione
- **GINA** = Global Initiative for Asthma
- **ICS** = Corticosteroidi inalatori
- **LABA** = Beta2 agonisti a lunga durata di azione
- **LAMA** = Anti Muscarinici a lunga durata di azione
- **MMG** = Medico di Medicina Generale
- **OCS** = Corticosteroidi orali
- **OMS** = Organizzazione Mondiale della Sanità
- **SABA** = Beta2 agonisti a breve durata di azione
- **SANI** = Severe Asthma Network-Italy

5 PROTOCOLLO

5.1 GENERALITA'

L'asma bronchiale viene classificato in diversi livelli di gravità o Step sulla base del trattamento farmacologico che è necessario somministrare per il controllo della patologia (3).

Il recente aggiornamento GINA 2023 (3) ha modificato, unendoli, gli Steps 1 e 2 ed ha confermato il percorso ottimale di trattamento delle forme più lievi che prevede l'abbandono dell'utilizzo del SABA al bisogno e l'introduzione dell'associazione ICS-LABA sia come farmaci controller che come reliever. Questo perché con l'utilizzo del solo SABA (reliever) è elevato il rischio di riacutizzazioni anche gravi.

Gli Steps attualmente considerati (3) sono i seguenti:

Step 1-2: asma lieve: asma ben controllato con la sola terapia al bisogno con associazione corticosteroidi per via inalatoria (ICS)-Formoterolo o con un trattamento regolare di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a basso dosaggio o con antagonisti dei recettori dei leucotrieni

Step 3-4: asma moderato; asma ben controllato con bassa o media dose di ICS/ LABA, eventualmente associati ad antagonisti dei recettori dei leucotrieni

Step 5 asma grave: asma che necessita di ICS/LABA ad alto dosaggio e LAMA, eventualmente associati a terapia biologica (anti-IgE, anti-IL5, anti IL-4 e 13, anti TSLP), antagonisti dei recettori dei leucotrieni e/o azitromicina a basso dosaggio. Il ricorso a steroidi orali a basso dosaggio viene considerato come l'ultima risorsa, solo in associazione alle terapie suddette, tenendo sempre in considerazione il rischio degli effetti collaterali associati e la loro specifica gestione e/o prevenzione.

L'uso di OCS rimane alto (17) nonostante i recenti aggiornamenti GINA, in parte per l'elevata efficacia antiinfiammatoria di questi farmaci, in parte per il loro basso costo a fronte dei costi molto più elevati delle nuove terapie biologiche, in parte perché sfugge o non viene adeguatamente ponderato il costo della gestione dei suoi gravi effetti collaterali. Da questo panorama risulta un evidente cattiva gestione dell'asma grave per diagnosi intempestiva, scarso o inesistente controllo, impiego di farmaci con elevato

tasso di eventi avversi e mancato corretto utilizzo delle terapie biologiche.

5.2 CRONOPROGRAMMA PDTA

Il PDTA per l'asma grave si propone quindi come un insieme di procedure diagnostiche e terapeutiche per migliorare l'appropriatezza nella gestione del paziente con asma grave attraverso la diagnosi precoce, l'indirizzamento tempestivo del paziente a cure specialistiche, un trattamento appropriato, ed una gestione continua (follow-up) al fine di migliorare gli outcomes di salute, la qualità della vita dei pazienti e ridurre i costi diretti ed indiretti associati alla patologia (Fig.1) (19).



Fig.1 Cronogramma del percorso diagnostico terapeutico dell'asma grave, dal sospetto Clinico al follow-up (Ref 19, modificata)

Le complessità legate alle caratteristiche dei pazienti affetti da asma grave e il corretto utilizzo delle risorse diagnostiche e terapeutiche (molteplici esami diagnostici necessari e da non duplicare; terapie convenzionali con farmaci inalatori da massimizzare e ottimizzare; terapie non farmacologiche come la Termoplastica Bronchiale; terapie innovative con l'impiego dei farmaci biologici) rendono necessario individuare un percorso di diagnosi e cura di questi pazienti che coniughi efficacia e sostenibilità (19) ed esiti nella loro presa in carico da parte dello specialista pneumologo o allergologo. Secondo un approccio multidisciplinare e personalizzato, lo specialista pneumologo e allergologo si avvarrà della collaborazione di specialisti con adeguato expertise per la valutazione e la gestione terapeutica delle comorbidity associate alla patologia,

degli effetti collaterali associati al trattamento in atto o pregresso e delle condizioni di emergenza, tali da necessitare l'ospedalizzazione o il ricovero in ambito subintensivo o intensivo.

Il personale medico sarà affiancato da un team multiprofessionale (infermiere, tecnico di laboratorio, tecnico di Fisiopatologia Respiratoria, Fisioterapista) atto a facilitare l'integrazione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale ed a svolgere specifiche attività di istruzione ed educazione del paziente (es. utilizzo del device inalatorio, procedura dei tests funzionali respiratori, pianificazione delle visite specialistiche ecc.)

Il presente PDTA definisce un percorso unico, diagnostico e terapeutico per la presa in carico del paziente affetto da asma grave e prospetta un adeguato follow-up della malattia e delle comorbidità

5.3 MODALITA' DI ACCESSO AL PDTA



Fig.2 Fasi 1 e 2 del PDTA: Identificazione del paziente e invio alla Unità di presa in carico (Ref 19, modificata)

Fasi 1 e 2 del PDTA In relazione alla diagnosi di asma grave (Fig. 2) questa può essere già formulata e nota al paziente e ai caregivers ma molto più frequentemente è sospettata in base allo scarso controllo, all'utilizzo cronico dei corticosteroidi sistemici, agli accessi non programmati dal medico di medicina generale, agli accessi al pronto soccorso, ai ricoveri.

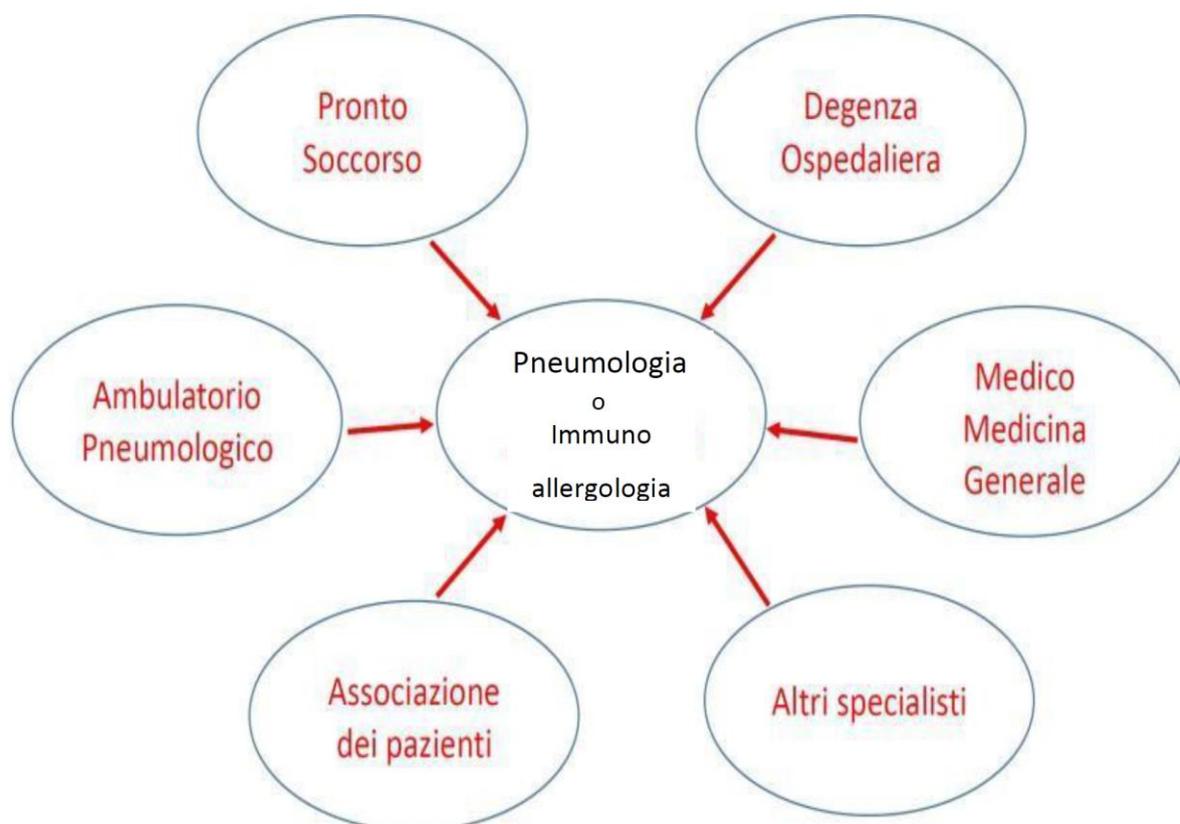


Fig.3 Afferenza dei pazienti al PDTA dai diversi “setting”

I pazienti con tali caratteristiche vengono identificati (Fig.3) dal medico di medicina generale, dal medico di pronto soccorso, dal medico dei reparti di medicina interna, dal medico pneumologo e da altri specialisti, gli allergologi, i pediatri e coloro che curano il paziente per le comorbidità dell’asma come il gastroenterologo (per il reflusso gastroesofageo), l’otorinolaringoiatra (per la rinosinusite cronica con o senza poliposi nasale, di natura allergica, eosinofilica ecc), l’endocrinologo (per l’obesità e l’osteoporosi), il ginecologo (per le pazienti in gravidanza con asma). Non ultima, l’associazione dei pazienti può rappresentare il link fra necessità di orientamento per il paziente e corretto invio alle strutture di competenza.

I pazienti dovranno essere riferiti alle varie strutture che possono essere diverse nella nostra regione a seconda della sede

5.4 PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

Fase 3 del PDTA Il percorso diagnostico (Fase 3 del PDTA, Fig. 4), inizia con la prenotazione di una visita specialistica in slot dedicati, tramite impegnativa SSN del MMG o specialista con causale

“sospetto asma grave”. Tale visita sarà gestita tramite gli applicativi elettronici specifici per ogni azienda ospedaliera/territoriale. E’ auspicabile la possibilità di teleconsulto per garantire una gestione appropriata degli accessi diretti.

Ogni Unità dovrà essere dotata di un indirizzo mail certificato da parte dell’Azienda di riferimento, al fine di consentire un accesso diretto e garantito alle Strutture afferenti al PDTA da parte del servizio ambulatoriale territoriale, dei MMG, delle Associazioni Pazienti e dei pazienti stessi.



Fig.4 Fase 3 del PDTA. Diagnosi tempestiva di Asma grave e delle comorbilità (Ref. 19, modificata)

Il paziente esegue visita specialistica secondo un questionario clinico standardizzato

- ✓ Risponde ai questionari dedicati per la valutazione della qualità della vita e del controllo della malattia (Asthma Control Test (ACT); Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ))
- ✓ Esegue la valutazione della funzione respiratoria ed infiammazione delle vie aeree comprensiva di:
 1. Spirometria globale
 2. Volumi polmonari statici
 3. Diffusione alveolo-capillare del CO
 4. Test di broncodilatazione farmacologica con beta2 agonista (400 mcg di salbutamolo)
 5. Misura della concentrazione di Ossido Nitrico nell’aria espirata (FeNO)
 6. Test di stimolazione bronchiale con metacolina

-
7. Test dell'esercizio fisico per la induzione dell'asma (EIA-Exercise Induced Asthma)
 8. Misura delle resistenze delle vie aeree centrali e periferiche e delle conduttanze con metodica oscillometrica (FOT, IOS). Raccolta ed analisi cellulare dell'espettorato indotto
 - ✓ Esegue:
 9. Emocromo con formula
 10. Skin prick test

Se necessari:

1. Dosaggio IgE totali e specifiche
2. Dosaggio di IgA, IgM, IgG e sottoclassi delle IgG
3. Autoanticorpi
4. Imaging toracico (su indicazione clinica Rx torace o TC torace)

La diagnosi delle comorbidità rappresenta un banco di prova per la corretta, efficiente gestione del paziente con asma, poiché le comorbidità, misconosciute o non correttamente diagnosticate e trattate possono compromettere il controllo della malattia, peggiorare significativamente la qualità della vita del paziente e aumentare drasticamente i costi di gestione dell'asma grave.

Le comorbidità (Fig 5), (20) di tipo respiratorio (rappresentate in celeste) e non respiratorio (rappresentate in rosa), a volte correlate fra loro (linea azzurra) sono sospettate dallo Pneumologo e/o dai singoli Specialisti che fanno parte del PDTA; vengono diagnosticate dagli specialisti elencate all'interno del PDTA medesimo. Si crea in questo modo un circolo virtuoso di interazione continua fra gli Pneumologi/Immunologi e tutti gli specialisti afferenti al PDTA, secondo le necessità diagnostiche e terapeutiche delle comorbidità espresse in ogni singolo paziente. I pazienti vengono forniti di impegnativa da parte dello specialista di riferimento ed indirizzato direttamente alle strutture specifiche, facilitando la riduzione della tempistica di attesa, la concentrazione degli appuntamenti, e la riduzione del numero di accessi.

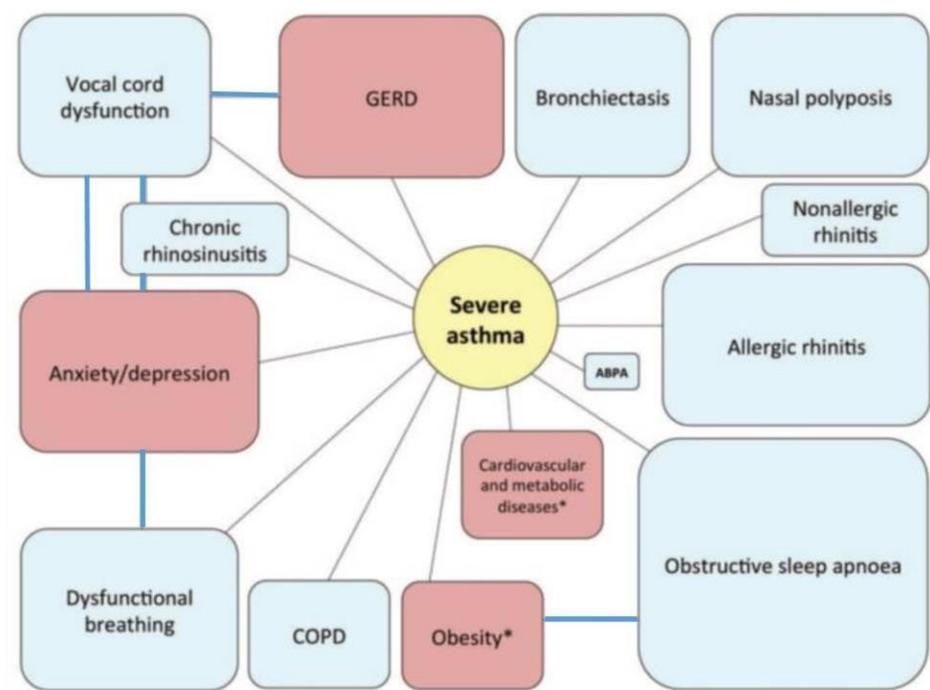


Fig. 5 Le comorbidità dell’asma grave (Ref 20, modificata)

5.5 PROTOCOLLO TERAPEUTICO E IL FOLLOW-UP



Fig 6 Fasi 4 e 5 il Protocollo terapeutico e il Follow-up (Ref.19, modificata)

Fasi 4 e 5 del PDTA (Fig 6). Il Protocollo Terapeutico di pazienti affetti da asma grave è riportato nello step 5 delle linee Guida GINA (Fig 7), che prevede la massimizzazione della

terapia inalatoria e il trattamento con terapia biologica ove il paziente abbia le caratteristiche endofenotipiche idonee.

I farmaci biologici attualmente prescrivibili sono l'anticorpo monoclonale anti IgE Omalizumab (per l'asma allergico IgE mediato), gli anti IL5 e IL5 recettore Mepolizumab e Benralizumab (per l'asma ipereosinofilo, allergico o non allergico) e l'anti IL4-13 Dupilumab (per l'asma ipereosinofilo e/o con FeNO elevato).

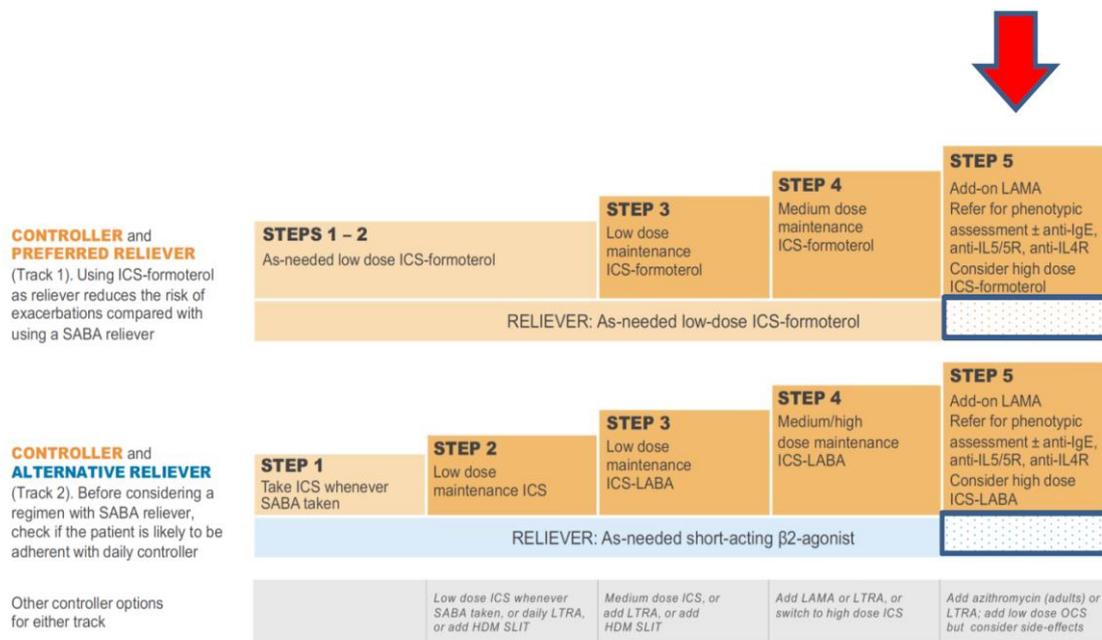


Fig.7 Step 5 linee guida GINA: opzioni terapeutiche dell'asma grave (Ref 3-4)

In particolare, i pazienti con asma grave (step 5 GINA) si trovano nel grado massimo di terapia inalatoria e le stesse linee guida raccomandano di revisionare periodicamente la tecnica inalatoria e l'aderenza dei pazienti alla medesima. Questa attività è fra i compiti specifici del team multiprofessionale e della figura infermieristica del Case Manager (CM). Il CM costituisce una cerniera strategica del Team multidisciplinare, per il "case finding" e il "case monitoring".

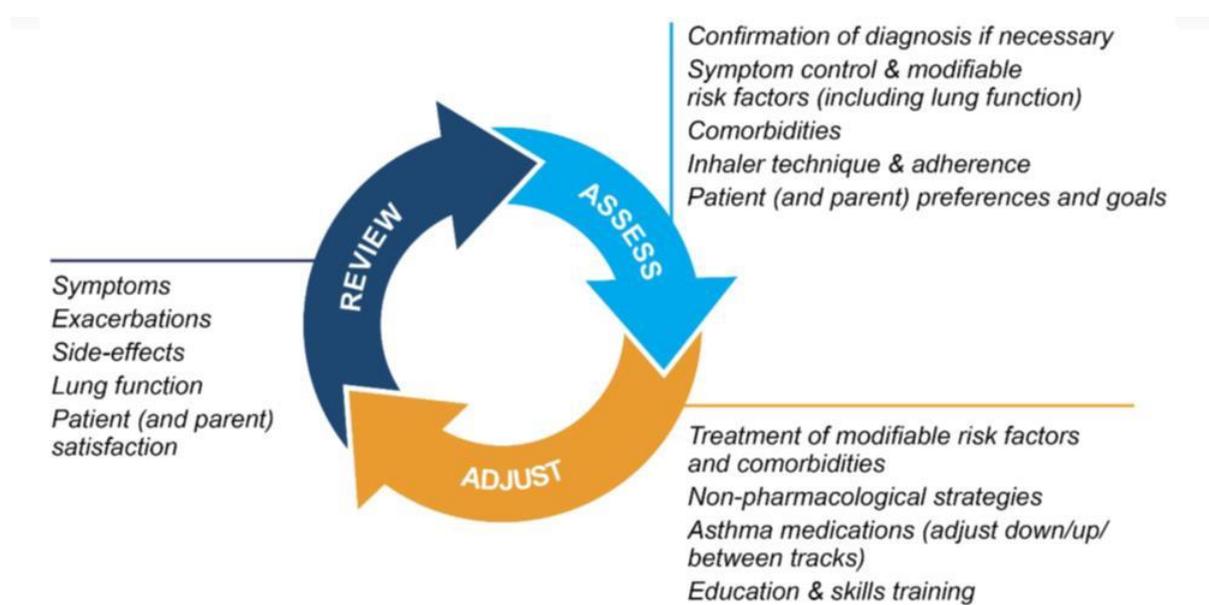


Fig 8 Il Follow-up dell'asma grave

Follow-up respiratorio (Fase 5, Fig 6, Fig 8) viene pianificato ripetendo la visita pneumologica, la valutazione della qualità della vita con i questionari dedicati, i biomarcatori su sangue ed esalato e la valutazione funzionale respiratoria completa ogni tre mesi nel primo anno e ogni 4 mesi negli anni a venire.

Follow-up delle comorbidità

La continuità assistenziale è tracciata nella documentazione clinica (fascicolo) con la registrazione degli accessi del paziente e dei relativi approfondimenti eseguiti.

6 ATTIVITA' DI DIVULGAZIONE SCIENTIFICA E EDUCAZIONE ALLA SALUTE RESPIRATORIA

La strutturazione dell'attività diagnostico-terapeutica nel PDTA dell'asma grave consente di acquisire numerosa casistica di pazienti selezionati per gravità e di eseguire una corretta raccolta di dati clinici e funzionali. La standardizzazione e la definizione di determinati criteri qualitativi in termini di attività diagnostica-terapeutica dei Centri coinvolti garantiscono la buona qualità e la multicentricità dei dati.

Le Unità coordinatrici le professionalità afferenti al PDTA gestiscono, in autonomia o in collaborazione con l'Associazione di Pazienti accreditata presso l'AOUC:

- percorsi educazionali finalizzati alla prevenzione della cronicità (educazione terapeutica e cura nello stile di vita) rivolti alla popolazione, ai pazienti e caregiver
- percorsi di formazione ai MMG ed altri professionisti delle Professioni Sanitarie

7 MONITORAGGIO IMPLEMENTAZIONE PDTA

E' necessaria una valutazione degli effetti del PDTA (21) e dell'impatto da esso generato sulla diagnosi e cura dell'Asma Grave. Premesso che l'esito di tale processo è il miglior controllo della malattia ed una migliore qualità della vita, i seguenti indicatori sono utilizzati a scopo di monitoraggio del PDTA:

Indicatore di Processo

Numero di accessi totali al PDTA/ Numero di pazienti risultati affetti da asma grave x100	
RESPONSABILE DI RILEVAZIONE	Responsabile locale del PDTA
FREQUENZA DI RILEVAZIONE	Un trimestre per anno
FONTE DATI	Applicativi Aziendali
STANDARD ATTESO	80%

Indicatore di Esito Clinico

Stima della percentuale di riduzione delle riacutizzazioni per paziente rispetto al precedente anno x 100 su un campione pari 20% dei pazienti con diagnosi di asma grave nel PDTA	
RESPONSABILE DI RILEVAZIONE	Responsabile locale del PDTA
FREQUENZA DI RILEVAZIONE	Annuale
FONTE DATI	Applicativi Aziendali
STANDARD ATTESO	70%

Indicatore di esito clinico

Numero di pazienti con significativo incremento di ACT/numero pazienti totale affetti da asma grave x100

RESPONSABILE DI RILEVAZIONE

Responsabile locale PDTA

FREQUENZA DI RILEVAZIONE

un trimestre per anno

FONTE DATI:

Applicativi aziendali

STANDARD ATTESO

80%

L'aggiornamento del presente PDTA è previsto a 3 anni dalla sua emissione.

8 BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della Salute, Piano Nazionale della Cronicità 2016. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf
2. Grover A et al. An Overview of Chronic Disease Models: A Systematic Literature Review. *Glob J Health Sci.* 2015 Mar; 7(2):210–227.
3. GINA 2023 <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
4. GINA 2022: Severe asthma. Pocket guide. <https://ginasthma.org/severeasthma/>
5. Pelaia G et al. Targeted therapy in severe asthma today: focus on immunoglobulin E. *Drug Des Devel Ther* 2017 Jun 29;11:1979-1987
6. ERS. European Lung White Book Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003 <http://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/the-cost-of-respiratory-disease/>.
7. Accordini S et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 93-101.
8. Dal Negro RW et al. Costs of asthma in Italy: results of the SIRIO (Social Impact of Respiratory Integrated) study. *Respir Med.* 2007;101(12):2511–9. doi: 10.1016/j.rmed.2007.07.011.
9. Jommi C. I costi sociali e del Servizio Sanitario Nazionale nella gestione dell'asma grave. *Tendenze Nuove* 2/2017.
10. Heffler E et al. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives *J Allergy Clin Immunol Pract* May-Jun 2019;7(5):1462-1468.
11. Gibeon D et al. Dedicated severe asthma services improve health-care use and quality of life. *Chest* 2015 Oct;148(4):870-876.
12. Pelaia G et al. Anti-IgE therapy with omalizumab for severe asthma: current concepts and potential developments. *Curr Drug Targets.* 2015;16(2):171-8
13. Ortega HG, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1198-207
14. Maselli DJ et al. Benralizumab, an add-on treatment for severe eosinophilic asthma: evaluation of exacerbations, emergency department visits, lung function, and oral corticosteroid use. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Oct 23;14:2059-2068
15. Zayed Y et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma.* 2018 Oct 1:1-10
16. Menzies-Gow A. et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled asthma *N Engl J Med* 2021; 384:1800-1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975
17. Canonica GW et al. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmaco-economic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *World Allergy Organ J.* 2019; 12(1): 100007. Published online 2019 Jan 26. doi: 10.1016/j.waojou.2018.12.001

18. Nuovi LEA Regione Toscana

19. Haughney J et al. Global Quality Standard for Identification and Management of Severe Asthma. *Adv Ther.* 2020; 37(9):3645- 3659. doi:10.1007/s12325-020-01450-7).
20. Rogliani P et al. The Impact of comorbidities in severe asthma. *Current Opin Pulm Med* 2020, 26: 47-55
21. Legge Regionale n.51 del 5 agosto 2009 "Norme in materia di qualità e sicurezza delle strutture sanitarie: procedure e requisiti autorizzativi di esercizio e sistemi di accreditamento" e relativo regolamento di attuazione n.79/R del 17 novembre 2016 5.1 COM.10 Adesione Protocolli e PDTA

